

## 審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] オプスミット小児用分散錠 1 mg、同小児用分散錠2.5mg、同錠10mg  
[一 般 名] マシテンタン  
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 28 日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 12 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、オプスミット小児用分散錠 1 mg 及び同小児用分散錠 2.5mg の承認申請並びにオプスミット錠 10mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

オプスミット小児用分散錠 1 mg 及び同小児用分散錠 2.5mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、オプスミット小児用分散錠 1 mg、同小児用分散錠 2.5mg 及び同錠 10mg の再審査期間は 10 年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和7年11月11日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ①オプスミット小児用分散錠 1 mg、同小児用分散錠 2.5 mg、②同錠 10 mg  
[一般名] マシテンタン  
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和7年3月28日  
[剤形・含量] ①1錠中にマシテンタン 1 mg 又は 2.5 mg を含有する錠剤  
②1錠中にマシテンタン 10 mg を含有する錠剤  
[申請区分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)  
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6薬) 第634号、令和6年11月27日付け医薬薬審発1127第4号)  
特定用途医薬品 (指定番号: (R7特定薬) 第3号、令和7年3月31日付け医薬薬審発0331第3号)  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。オプスミット小児用分散錠 1 mg 及び同小児用分散錠 2.5 mg について、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

### [効能又は効果]

①及び②

肺動脈性肺高血圧症

(②は変更なし)

[用法及び用量]

①

通常、3 カ月以上の小児には、マシテンタンとして以下に示す用量を 1 日 1 回、用時、少量の水に分散させ経口投与する。

年齢：3 カ月以上、6 カ月未満、用量：1.0 mg

年齢：6 カ月以上、2 歳未満、用量：2.5 mg

年齢：2 歳以上、体重：15 kg 未満、用量：3.5 mg

年齢：2 歳以上、体重：15 kg 以上、25 kg 未満、用量：5.0 mg

年齢：2 歳以上、体重：25 kg 以上、50 kg 未満、用量：7.5 mg

年齢：2 歳以上、体重：50 kg 以上、用量：10 mg

②

成人

通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、体重 50 kg 以上の小児には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和7年9月24日

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

## 申請品目

[販売名] ①オプスミット小児用分散錠 1 mg、同小児用分散錠 2.5 mg、②同錠 10 mg

[一般名] マシテンタン

[申請者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和7年3月28日

[剤形・含量] ①1錠中にマシテンタン 1 mg 又は 2.5 mg を含有する錠剤

②1錠中にマシテンタン 10 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

①及び②

肺動脈性肺高血圧症

(②は変更なし)

[申請時の用法・用量]

①

通常、3カ月以上の小児には、マシテンタンとして以下に示す用量を1日1回、用時、少量の水に分散させ経口投与する。

年齢：3カ月以上、6カ月未満、用量：1.0 mg

年齢：6カ月以上、2歳未満、用量：2.5 mg

年齢：2歳以上、体重：15 kg 未満、用量：3.5 mg

年齢：2歳以上、体重：15 kg 以上、25 kg 未満、用量：5.0 mg

年齢：2歳以上、体重：25 kg 以上、50 kg 未満、用量：7.5 mg

年齢：2歳以上、体重：50 kg 以上、用量：10 mg

②

成人

通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を1日1回経口投与する。

小児

通常、2歳以上で体重 50 kg 以上の小児には、マシテンタンとして 10 mg を1日1回経口投与する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、ET<sub>A</sub>及びET<sub>B</sub>受容体を阻害するERAであり、本邦では2015年3月に「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果とし、成人の用法・用量が承認されている。

今般、国内外の臨床試験成績に基づき、PAHにおける小児の用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに小児用分散錠の剤形を追加する医薬品製造販売承認申請がなされた。また、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品（指定番号（R6薬）第634号）及び特定用途医薬品（指定番号（R7特定薬）第3号）に指定されている。

海外では、2025年8月現在、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で欧米を含む81の国又は地域で承認され、小児<sup>1)</sup>のPAHに係る適応は欧州を含む32の国又は地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、本薬の小児用分散錠1mg及び同分散錠2.5mgについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及びBEに係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬10mg錠の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬10mg錠の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（PAH3001試験）では、市販予定製剤（本薬1mg分散錠及び2.5mg分散錠）、海外第Ⅲ相試験（AC-055-312試験）では、市販予定製剤及び臨床試験用製剤（本薬0.5mg分散錠、2.5mg分散錠及び5mg分散錠）が用いられた。相対的BA試験により、臨床試験用製剤と市販予定製剤のPKの類似性が、BE試験により、市販製剤（本薬10mg錠）と市販予定製剤のBEがそれぞれ示されている（6.1.1項及び6.1.2項参照）。市販予定製剤の1mg分散錠と2.5mg分散錠は、含量違いBEガイドラインに則った溶出試験により製剤間のBEが示されている。

本薬及び本薬の活性代謝物であるアプロシテンタンの血漿中濃度は、LC-MS/MSにより測定され、定量下限はいずれも1.0ng/mLであった。

---

<sup>1)</sup> 2歳以上の小児。

### 6.1.1 相対的 BA 試験 (PAH1008 試験、CTD 5.3.1.2.2 (参考資料)、実施期間 2021 年 7 月～10 月)

外国人健康成人 16 例を対象に、臨床試験用製剤 5 mg 分散錠 2 錠と市販予定製剤 2.5 mg 分散錠 4 錠を空腹時に単回経口投与したときの相対的 BA を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：10 日間以上)。

臨床試験用製剤 5 mg 分散錠投与に対する市販予定製剤 2.5 mg 分散錠投与時の本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.8776 [0.8358, 0.9216]、1.0124 [0.9759, 1.0502] 及び 1.0095 [0.9759, 1.0442] であった。

### 6.1.2 BE 試験 (PAH1010 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 2022 年 6 月～10 月)

外国人健康成人 28 例を対象に、市販製剤 10 mg 錠 1 錠と市販予定製剤 2.5 mg 分散錠 4 錠を空腹時に単回経口投与したときの BE を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：10 日間以上)。

市販製剤 10 mg 錠投与に対する市販予定製剤 2.5 mg 分散錠投与時の本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.9456 [0.8794, 1.0169]、1.0354 [0.9949, 1.0777] 及び 1.0401 [1.0007, 1.0811] であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 患者における検討

#### 6.2.1.1 国内第Ⅲ相試験 (PAH3001 試験、CTD 5.3.5.2.1-2、実施期間 2022 年 11 月～2025 年 3 月)

日本人小児の PAH 患者に、2 歳以上は体重区分 (15 kg 未満、15 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上) 毎にそれぞれ本薬 3.5、5、7.5 又は 10 mg を、生後 6 カ月以上 2 歳未満は 2.5 mg を、1 日 1 回反復経口投与したときの本薬及びアプロシテンタンの PK パラメータは表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1：2 歳以上の PAH 患者に本薬を反復経口投与したときの定常状態における  
本薬及びアプロシテンタンの PK パラメータ

体重区分	投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{trough}$ (ng/mL)	$AUC_t$ (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)
本薬						
15 kg 未満	3.5	2	230, 352	131 <sup>a</sup>	3151, 5714	4.33, 7.48
15 kg 以上 25 kg 未満	5	1	184	101	2855	3.80
25 kg 以上 50 kg 未満	7.5	1	250	52.1	2886	4.02
50 kg 以上	10	1	193	58.1	2897	3.80
アプロシテンタン						
15 kg 未満	3.5	2	1170, 1340	1230 <sup>a</sup>	23246, 28313	0.00, 23.33
15 kg 以上 25 kg 未満	5	1	1000	909	14768	0.00
25 kg 以上 50 kg 未満	7.5	1	929	949	18521	24.12
50 kg 以上	10	1	764	580	15288	23.50

1 例又は 2 例の個別値

a：1 例の患者で PK 評価検体を採取しなかったため、1 例の結果

表 2 : 2 歳未満の PAH 患者に本薬を反復経口投与したときの本薬及びアプロシテンタンの血漿中濃度

	月齢	投与量 (mg)	初回投与 2 時間後	初回投与 5 時間後	初回投与 24 時間後	投与開始 4 週後 <sup>a</sup>	投与開始 8 週後 <sup>a</sup>
本薬							
被験者 A	21 カ月	2.5	33.6	120	24.2	55.1	59.4
被験者 B	22 カ月	2.5	81.4	155	61.1	143	83.5
アプロシテンタン							
被験者 A	21 カ月	2.5	7.98	65.9	162	864	982
被験者 B	22 カ月	2.5	7.62	29.2	119	662	648

ng/mL、個別値

被験者 A 及び B はそれぞれ表 11 の症例 4 及び 6 と同一症例

a : トラフ濃度

### 6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (AC-055-312 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2017 年 10 月～継続中 (2024 年 2 月データベースロック))

外国人小児の PAH 患者に、2 歳以上は体重区分 (10 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上) 毎にそれぞれ本薬 3.5、5、7.5 又は 10 mg を、生後 6 カ月以上 2 歳未満は 2.5 mg を、1 日 1 回反復経口投与したときの本薬及びアプロシテンタンの PK パラメータは表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 : 2 歳以上の PAH 患者に本薬を反復経口投与したときの投与開始 12 週時における  
本薬及びアプロシテンタンの PK パラメータ

体重区分	投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)
本薬					
10 kg 以上 15 kg 未満	3.5	439 [428, 564] (3 例)	145 [58.8, 246] (6 例)	5796 [5622, 7234] (3 例)	8.00 [2.02, 8.00] (3 例)
15 kg 以上 25 kg 未満	5	351 [191, 396] (5 例)	103 [57.4, 402] (12 例)	6087 [2734, 6755] (5 例)	8.08 [3.93, 11.98] (5 例)
25 kg 以上 50 kg 未満	7.5	344 [241, 574] (9 例)	173 [6.75, 581] (14 例)	6645 [3102, 9570] (9 例)	8.00 [3.98, 24.07] (9 例)
50 kg 以上	10	387 [131, 631] (9 例)	226 [19.2, 334] (15 例)	6437 [2031, 9052] (9 例)	4.05 [1.00, 8.20] (9 例)
アプロシテンタン					
10 kg 以上 15 kg 未満	3.5	1530 [788, 2240] (3 例)	1100 [748, 1660] (6 例)	30893 [15592, 36805] (3 例)	0.00 [0.00, 24.00] (3 例)
15 kg 以上 25 kg 未満	5	1140 [666, 1310] (5 例)	823 [522, 1210] (12 例)	23842 [12921, 26622] (5 例)	8.05 [0.00, 23.95] (5 例)
25 kg 以上 50 kg 未満	7.5	925 [592, 1540] (9 例)	1024 [370, 1530] (14 例)	20990 [12867, 30150] (9 例)	0.00 [0.00, 12.20] (9 例)
50 kg 以上	10	1020 [663, 1770] (9 例)	1060 [339, 1450] (15 例)	19450 [13653, 35158] (9 例)	7.98 [0.00, 24.00] (9 例)

中央値 [最小値, 最大値]

表 4：2 歳未満<sup>a</sup> の PAH 患者に本薬を反復経口投与したときの本薬及びアプロシテンタンの血漿中濃度

測定対象	投与量 (mg)	初回投与 2 時間後	初回投与 5 時間後	初回投与 24 時間後	投与開始 4 週間後 <sup>b</sup>	投与開始 8 週間後 <sup>b</sup>
本薬	2.5	54.3 [11.2, 177] (8 例)	126 [90.4, 440] (8 例)	90.7 [42.0, 195] (7 例)	87.3 [0, 186] (7 例)	90.8 [39.8, 274] (6 例)
アプロシテンタン	2.5	7.96 [0.00, 36.6] (8 例)	31.3 [13.8, 106] (8 例)	230 [130, 335] (7 例)	766 [19.5, 1020] (7 例)	722 [131, 1460] (6 例)

ng/mL、中央値 [最小値, 最大値]

a：1.2～1.9 歳

b：トラフ濃度

### 6.2.1.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

小児の PAH 患者を対象とした PAH3001 試験及び AC-055-312 試験、並びに成人の PAH 患者を対象とした AC-055-303\_PK 試験<sup>2)</sup> における被験者 77 例から得られた 520 点の血漿中本薬濃度データ及び血漿中アプロシテンタン濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM Version 7.3)。

本薬の PK は、ラグタイムを考慮した 1 次吸収並びに 1 次消失及びアプロシテンタンへの代謝を伴う 1-コンパートメントモデルで、アプロシテンタンの PK は、本薬の代謝によるアプロシテンタンの生成及び 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。体重 25 kg 未満の患者では CL に及ぼす体重の影響が組み込まれたが、体重 25 kg 以上の患者では本薬の CL と体重の間に明確な傾向が認められなかったことから、体重の影響は組み込まれなかった。2 歳未満の患者では、年齢に伴い代謝酵素が成熟し代謝能が大きく増加する (Clin Pharmacokinet 2014; 53: 625-36 等) ことから、本薬及びアプロシテンタンの CL に及ぼす代謝酵素の成熟過程の影響が組み込まれた。

解析対象集団の主な背景因子の分布は、性別は男性 25 例、女性 52 例、人種はコーカシアン 38 例、アフリカ系アメリカ人 2 例、ヒスパニック 11 例、アジア人 12 例、その他 14 例、体重は 45 [6.1, 125] kg (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、年齢は 12 [1.17, 72] 歳であった。

PK パラメータ (V 及び CL) に対する共変量として、年齢、体重、性別及び人種が検討されたが、最終 PPK モデルにはいずれも新たな共変量として選択されなかった。

最終 PPK モデルを用いて、PAH3001 試験、AC-055-312 試験及び AC-055-303\_PK 試験における成人及び小児の PAH 患者に本薬を反復投与したときの定常状態における本薬及びアプロシテンタンの曝露量を推定した結果は表 5 のとおりであった。

<sup>2)</sup> PAH 患者を対象とした本薬の海外第Ⅲ相試験 (AC-055-302 試験) の継続投与試験である AC-055-303 試験に参加した患者のうち、適格基準に適合した 20 例を対象として、本薬 10 mg を 1 日 1 回投与したときの本薬及びアプロシテンタンの PK を評価することを目的に実施された PK サブスタディ。

表 5 : PPK 解析により推定した成人及び小児の PAH 患者に本薬を反復投与したときの  
定常状態における本薬及びアプロシテンタンの曝露量

対象集団	例数	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24h ss</sub> (ng·h/mL)			
			本薬	アプロシテンタン		
成人	18 歳以上	20	10	6398 [3202, 14318]	19757 [10765, 39923]	
小児	全体	57	2.5~10	5061 [1406, 8873]	20826 [4171, 40522]	
	生後 6 カ月 <sup>a</sup> 以上 2 歳未満	9	2.5	3588 [2131, 8390]	19090 [4171, 29721]	
	2 歳以上 18 歳未満	体重 10 kg 以上 15 kg 未満	5	3.5	4127 [3746, 6321]	24465 [16629, 40522]
		体重 15 kg 以上 25 kg 未満	11	5	4104 [2913, 6997]	18241 [12654, 25879]
		体重 25 kg 以上 50 kg 未満	18	7.5 <sup>b</sup>	5524.5 [1406, 8873]	17690 [11386, 32348]
	体重 50 kg 以上	14	10	6036 [3169, 8753]	25127.5 [10720, 34977]	

中央値 [最小値, 最大値]

a : 1.2 歳

b : 1 例において 5 mg が投与された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬及びアプロシテンタンの PK の国内外差について

申請者は、小児の PAH 患者における本薬及びアプロシテンタンの PK の国内外差について、以下のよう  
に説明した。日本人及び外国人の健康成人に本薬 10 mg を 1 日 1 回反復投与したときの本薬及びアプ  
ロシテンタンの PK に大きな差は認められていない（「オプスミット錠 10 mg」審査報告書（平成 27 年  
2 月 2 日）参照）。また、小児の PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（PAH3001 試験）及び海外第Ⅲ  
相試験（AC-055-312 試験）の成績に基づき、本薬及びアプロシテンタンの PK の国内外差について検討  
した結果、日本人患者数は限られていることから評価には限界があるが、2 歳未満の患者に本薬 2.5 mg  
を投与したときの PK は日本人と外国人で同程度であった（表 2 及び表 4）。2 歳以上の患者について  
は、体重区分ごとの用量で本薬を投与したときの日本人の PK は外国人と比較して低い傾向が認められ  
たが、概ね外国人で認められた PK の範囲内であり、日本人小児と外国人小児で PK に大きな違いは認  
められなかった（表 1 及び表 3）。したがって、小児においても本薬及びアプロシテンタンの PK に大き  
な国内外差は認められていないと考える。

機構は、本薬投与時の PK が評価された日本人患者数が限られていることから、本薬及びアプロシテ  
ンタンの PK の国内外差について明確な判断はできないものの、得られている試験成績からは日本人  
PAH 患者と外国人 PAH 患者における本薬及びアプロシテンタンの PK に大きな違いは認められていな  
いと考える。

### 6.R.2 本薬の用法・用量について

申請者は、小児の PAH 患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

#### ① 小児患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠

外国人小児患者を対象とした AC-055-312 試験における本薬の用法・用量は、成人患者に本薬 10 mg を  
1 日 1 回反復投与したときと同様の曝露量が得られるように設定した。2 歳以上については、本薬の PK  
と有効性及び安全性の関係は成人患者と小児患者で同じであるとの仮定の下で、外国人成人の PAH 患  
者を対象とした AC-055-303 試験の血漿中本薬濃度を用いて構築した PPK モデルに基づき検討したとこ  
ろ、体重区分（10 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）に対応

した用量（それぞれ本薬 3.5、5、7.5 又は 10 mg）を 1 日 1 回投与したとき、成人患者と同程度の曝露量に達すると推定された。2 歳未満については、AC-055-312 試験に先行して組み入れられた 2 歳以上の患者で得られた PK データを用いて更新した PPK モデルに基づき、本薬 0.5~3.5 mg を投与したときの定常状態の AUC を推定して検討したところ、月齢区分（生後 6 カ月未満、生後 6 カ月以上 2 歳未満）に対応した用量（それぞれ本薬 1 又は 2.5 mg）を 1 日 1 回投与したとき、成人患者と同程度の曝露量に達すると予測された（図 1）。以上より、AC-055-312 試験における本薬の用法・用量を表 7（7.1.1 項参照）のとおり設定した。

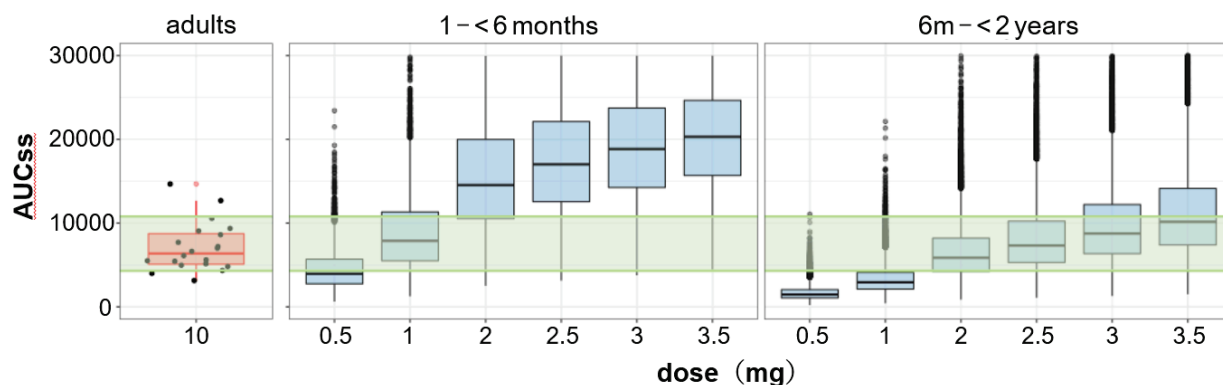


図 1：2 歳未満の患者に本薬 0.5~3.5 mg を投与したときの本薬の定常状態における AUC の推定値

日本人小児患者を対象とした PAH3001 試験における本薬の用法・用量は、日本人健康成人及び外国人健康成人に本薬 10 mg を 1 日 1 回反復投与したときの本薬及びアプロシテンタンの PK に大きな差は認められていないこと、日本人成人の PAH 患者と外国人成人の PAH 患者における本薬の有効性及び安全性に顕著な差は認められていないこと（「オプスミット錠 10 mg」審査報告書（平成 27 年 2 月 2 日）参照）から、AC-055-312 試験と同様に設定した。

## ② 申請用法・用量の設定根拠

小児における本薬の用法・用量の妥当性について、本薬とアプロシテンタンは  $ET_A$  及び  $ET_B$  受容体に対する  $IC_{50}$  が異なること等から、非結合形分率及び *in vitro* での効力の割合で重み付けした非結合形本薬及び非結合形アプロシテンタンの  $AUC_{0-24h,ss}$  の総和 ( $AUC_{u,combo,ss}$ ) に基づき検討した。PPK 解析により推定された、成人患者に対する小児患者の  $AUC_{u,combo,ss}$ （幾何平均値の比 [90%CI]）について、2 歳以上では体重区分（10 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）別にそれぞれ、0.94 [0.75, 1.18]、0.83 [0.7, 0.99]、0.87 [0.74, 1.03] 及び 1 [0.85, 1.17] であったのに対し、生後 6 カ月以上 2 歳未満では 0.69 [0.57, 0.83] と低値を示した。当該要因として、PPK 解析に用いた生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者のデータの 73%が生後 20 カ月以上の患者のデータであったことが考えられたが、生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児 PAH 患者における  $AUC_{u,combo,ss}$  は 2 歳以上の小児 PAH 患者の範囲内であり、2 歳以上とは大きく異なるものではないと考えた。また、生後 6 カ月未満の患者は AC-055-312 試験及び PAH3001 試験に組み入れられなかったが、用量区分別の  $AUC_{u,combo,ss}$  を仮想小児集団を用いてシミュレーションした結果は図 2 のとおりであり、生後 3 カ月以上 6 カ月未満の患者における本薬 1 mg 投与後の  $AUC_{u,combo,ss}$  の予測値は、他の年齢区分と大きく異ならなかった。

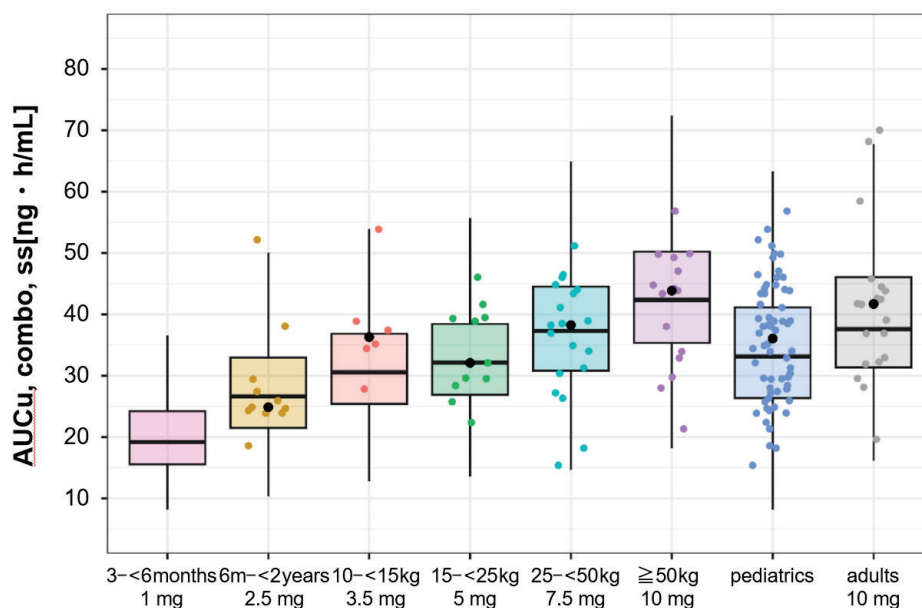


図 2：用量区分別の  $AUC_{0-\infty, \text{combo ss}}$  のシミュレーション結果

以上①及び②の検討結果より、本薬の投与対象は生後 3 カ月以上とした上で、PAH3001 試験の用法・用量を本薬の用法・用量として設定した。

機構は、以下のように考える。小児患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の開始時において小児患者に本薬を投与したデータが限られていたものの、利用可能なデータから、小児の年齢及び体重に応じて成人患者と同程度の曝露量が得られると推定される用量を各試験の用法・用量として設定したことは妥当であったと判断する。また、国内外第Ⅲ相試験で得られた結果から、2 歳以上の患者について、本薬を体重区分ごとの用量で投与したときの曝露量は、成人患者に本薬 10 mg を投与したときと同程度であることが示されたことから、2 歳以上の患者における用量は PK の観点からは妥当と判断する。一方、生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者に本薬 2.5 mg を投与したときの曝露量の推定値は成人患者と比較して低値であったこと、並びに PAH3001 試験及び AC-055-312 試験において生後 3 カ月以上 6 カ月未満及び生後 6 カ月以上 1 歳未満の患者に本薬を投与したときの曝露量に関する実データは得られていないことから、生後 3 カ月以上 2 歳未満の患者における用量は PK の観点からは妥当と判断できない。小児における本薬の用法・用量の妥当性は、PAH3001 試験及び AC-055-312 試験における有効性及び安全性の成績等も踏まえて、引き続き検討する（7.R.6 項参照）。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 6 に示す 2 試験が提出された。

表 6：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	PAH3001	III	生後 3 カ月以上 15 歳未満の PAH 患者	7 例	以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与 ・生後 6 カ月未満：1 mg ・生後 6 カ月以上 2 歳未満：2.5 mg ・2 歳以上： 15 kg 未満は 3.5 mg 15 kg 以上 25 kg 未満は 5 mg 25 kg 以上 50 kg 未満は 7.5 mg 50 kg 以上は 10 mg	有効性 安全性 PK
	海外	AC-055-312		生後 1 カ月以上 <sup>a</sup> 18 歳未満の PAH 患者	157 例	<コア期（疾患進行イベント発現前 <sup>c</sup> ）> 標準治療群：PAH 治療薬（本薬及び PGI <sub>2</sub> 系注射剤を除く）の単独投与又は 2 剤併用投与 本薬群：PAH3001 試験と同様	PK <sup>b</sup> 安全性 有効性

a：治験実施計画書第 9.0 版への改訂（2021 年 11 月 23 日）により、2 歳以上から生後 1 カ月以上に変更された。

b：治験実施計画書第 9.0 版への改訂（2021 年 11 月 23 日）により、本薬の有効性、安全性及び PK の検討を目的としたイベント検証試験から、本薬の PK、安全性及び有効性の検討を目的とした試験に変更された。

c：疾患進行イベント発現後は、対照群では本薬以外の PAH 治療薬の投与が、本薬群では ERA 以外の PAH 治療薬の投与が可能とされた。

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験（PAH3001 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2022 年 11 月～2025 年 3 月）

生後 3 カ月以上 15 歳未満の PAH 患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された（目標症例数：6 例<sup>3)</sup>）。

主な選択基準は、以下に該当する生後 3 カ月以上 15 歳未満の PAH 患者とされた。

- ・ PH 臨床分類第 1 群のうち、IPAH、HPAH、CHD<sup>4)</sup> に伴う PAH、薬物・毒物誘発性に伴う PAH、HIV 感染症に関連する PAH、又は結合組織病に伴う PAH のいずれか
- ・ 過去の右心カテーテル検査で以下の基準を満たしている
  - mPAP が 25 mmHg 以上
  - PAWP が 15 mmHg 以下
  - PVRI が 4 Wood 単位・m<sup>2</sup> 超

用法・用量は、年齢及び体重区分別に規定された表 7 に示す用量の本薬を 1 日 1 回、52 週間経口投与することとされた。

<sup>3)</sup> 主要評価項目である投与 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率の幾何平均値を 70%、対数 PVRI 変化率の標準偏差を 0.5 と仮定した場合、実施可能性に関する調査に基づく症例数である 5 例において、試験の成功基準（PVRI 変化率の幾何平均値が 81.6%以下）を達成する確率は 75.4%と算出されたことから、脱落例を考慮して、目標症例数は 6 例とされた。

<sup>4)</sup> 左右シャントでは説明できない CHD に伴う PAH、又は有意なシャント残存がない修復手術後（術後 6 カ月以降に残存・再発）の CHD に伴う PAH を対象とした。

表 7：年齢及び体重区分別の用量

年齢・体重		1 回量
生後 6 カ月未満		1 mg
生後 6 カ月以上 2 歳未満		2.5 mg
2 歳以上	15 kg 未満	3.5 mg
	15 kg 以上 25 kg 未満	5 mg
	25 kg 以上 50 kg 未満	7.5 mg
	50 kg 以上	10 mg

PDE-5 阻害薬を使用している患者の組入れは、スクリーニング時の右心カテーテル検査の 90 日以上前から用法・用量を変更していない場合に限り可能とされた。PDE-5 阻害薬以外の PAH 治療薬は、PAH 悪化への治療目的の場合、使用が許容された。

登録された 7 例すべてに本薬が投与された。本薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。本薬の投与を中止した患者はいなかった。

有効性解析対象集団における年齢の内訳は、生後 6 カ月以上 2 歳未満 2 例、2 歳以上 15 歳未満 5 例であった。PAH の臨床分類の内訳は、IPAH 3 例、CHD に伴う PAH 4 例、ベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、クラス II 3 例<sup>5)</sup>であった。肺血管拡張薬（PDE-5 阻害薬）の併用の内訳は、あり 6 例、なし 1 例であった。治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、361（351～374）日であった。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率は、表 8 のとおりであり、事前に規定された成功基準（変化率の幾何平均値が 81.6%以下<sup>6)</sup>）を達成した。

表 8：投与 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

	測定値 <sup>a</sup> (Wood 単位・m <sup>2</sup> )	ベースラインからの変化率 <sup>b</sup> [両側 95%CI] (%)
ベースライン (7 例)	9.50±5.431	59.43 [32.019, 110.303]
投与 24 週時 (7 例)	7.59±7.086	

a：平均値±標準偏差

b：幾何平均値

安全性について、試験終了時（投与 52 週時）における有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

<sup>5)</sup> 4 歳超の患者 3 例でのみ評価された。

<sup>6)</sup> 成人の PAH 患者を対象とした本薬の海外第Ⅲ相試験（AC-055-302 試験）では、morbidity/mortality イベントに関して本薬 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、PVR の変化率と morbidity/mortality イベントとの相関が示された。体格の個人差が大きい小児では PVR を体表面積で補正した PVRI による評価が適しており、上記 AC-055-302 試験では、本薬群の投与 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率の幾何平均値 [両側 95%CI] が 71.4 [62.5, 81.6] %であった。さらに、小児の PAH 患者を対象としたシルデナフィルの臨床試験（A1481131 試験）の成績から PVRI の 20%の低下は臨床的意義があると考えられたことを踏まえ、PAH3001 試験では本薬投与 24 週時の PVRI 変化率の幾何平均値が 81.6%以下であれば臨床的に意味のある改善と解釈できると考え、成功基準を設定した。

表 9：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体（7例）
すべての有害事象	100.0（7）
主な有害事象 <sup>a</sup>	
上咽頭炎	85.7（6）
発熱	57.1（4）
アデノウイルス感染	42.9（3）
レンサ球菌感染	42.9（3）
下痢	42.9（3）
結膜炎	28.6（2）
腹痛	28.6（2）
アレルギー性結膜炎	28.6（2）
節足動物咬傷	28.6（2）

%（例数）

a：2例以上に認められた事象

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、28.6%（2/7例、メタニューモウイルス感染・菌血症・細菌性肺炎、及び気管支炎各1例）に認められ、いずれも本薬との因果関係はなしと判断された。

### 7.1.2 海外第Ⅲ相試験（AC-055-312 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2017 年 10 月～実施中（2024 年 2 月 データベースロック））

生後 1 カ月以上 18 歳未満の PAH 患者を対象に、本薬の PK、安全性及び有効性を標準治療と比較することを目的<sup>7)</sup>として、非盲検無作為化比較試験が海外 54 施設で実施された（目標症例数：約 200 例（300 例未満）<sup>8)</sup>）。

本試験は、スクリーニング期、本薬群及び標準治療群の PK、安全性等を評価するコア期、継続期及び安全性追跡調査期から構成された。コア期は疾患進行イベント<sup>9)</sup>の発現、又は治験依頼者の設定したコア期終了日のいずれか早い方まで継続された。本項では、本承認申請時に提出されたコア期終了時（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日）までの成績を記載する。

主な選択基準は、以下に該当する生後 1 カ月以上 18 歳未満、体重 3.5 kg 以上<sup>10)</sup>の PAH 患者とされた。

- PH 臨床分類第 1 群のうち、IPAH、HPAH、CHD に伴う PAH<sup>4)</sup>、薬物・毒物誘発性に伴う PAH、HIV 感染症に関連する PAH、又は結合組織病に伴う PAH のいずれか
- WHO 機能分類クラス I～III

<sup>7)</sup> 本試験の主要評価項目について、試験開始時点では、初回の疾患進行イベントまでの期間とされたが、COVID-19 の拡大等により患者の組入れが計画よりも遅れ、また、疾患進行イベントの発現率が試験計画時の想定を下回り、必要なイベント数を達成するためには試験の長期化が予測されたことから、各国の規制当局との協議の結果、治験実施計画書第 9.0 版への改訂（2021 年 11 月 23 日）により、主要評価項目が定常状態における本薬及び活性代謝物の血漿中トラフ濃度へと変更された。以上より、本薬の有効性、安全性及び PK の検討を目的としたイベント検証試験から、本薬の PK、安全性及び有効性の検討を目的とした試験に変更された。

<sup>8)</sup> 試験の実施可能性を考慮して設定された。試験開始時点の目標症例数は約 300 例（必要イベント数 187 件）であった。

<sup>9)</sup> ①死因を問わない死亡、②心房中隔裂開術若しくはポツツ吻合術、又は肺移植リストへの登録、③PAH 悪化による入院、又は④PAH の臨床症状の悪化（PAH 治療薬、静注用利尿薬又は継続的な酸素の使用が必要とされる、若しくは使用開始し、かつ次の 1 項目以上に該当する：WHO 機能分類の悪化、失神の新規発現又は悪化、2 つ以上の PAH 症状の新規発現又は悪化、経口利尿薬に反応しない右心不全の徴候の新規発現又は悪化）のいずれかとされ、CEC により盲検下で判定された。

<sup>10)</sup> 治験実施計画書第 9.0 版への改訂（2021 年 11 月 23 日）により、年齢及び無作為化時の体重の下限がそれぞれ 2 歳以上から生後 1 カ月以上、10 kg 以上から 3.5 kg 以上に変更された。

- 過去の右心カテーテル検査で以下の基準を満たしている
  - mPAP が 25 mmHg 以上
  - PAWP、LAP<sup>11)</sup> 又は LVEDP<sup>11)</sup> が 15 mmHg 以下
  - PVRI が 3 Wood 単位・m<sup>2</sup> 超

本試験には、PAH に対する治療を受けたことのない患者、若しくは本薬及び PGI<sub>2</sub> 系注射剤を除く PAH 治療薬の単独投与又は 2 剤までの併用投与を受けている患者が組み入れられた。なお、2 歳未満では、本薬による治療歴のある患者も組入れ可能とされた。

組み入れられた 2 歳以上の患者は、ベースライン時の ERA 投与の継続又は予定（あり又はなし）、WHO 機能分類クラス（クラス I 又は II 若しくは III）を層別因子として、標準治療群又は本薬群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた<sup>12)</sup>。2 歳未満の患者は、全例が本薬群に割り付けられた。

コア期における治験薬の用法・用量は、標準治療<sup>13)</sup> 群では治験担当医師が無作為化前に個別に指示し、本薬群では表 7 と同様とされた。

併用薬について、2 歳以上の患者では無作為化時に使用されていた PDE-5 阻害薬のみ投与可能とされ、2 歳未満では経口又は吸入 PGI<sub>2</sub> 製剤も継続可能とされた。

疾患進行イベントが認められた場合、本薬群では ERA 以外の PAH 治療薬、標準治療群では本薬以外の PAH 治療薬の投与が可能とされ、加えて、治験責任医師が適切と判断した場合には、標準治療から本薬への切替えも可能とされた。

本試験では各国の規制要件を考慮して 3 回のデータベースロック時点が事前に設定された。全ての患者がコア期を完了した時点で 2 回目のデータベースロックが実施され（2024 年 2 月 28 日）、当該時点までの成績に基づき本邦での承認申請がなされた。以降は 2 回目のデータベースロック時点までの結果を示す。

#### ① 2 歳以上の患者

無作為化された 148 例（標準治療群 75 例、本薬群 73 例、以下同順）のうち、147 例（75 例、72 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された全例が FAS 1 とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。コア期における中止例は 48 例（31 例、17 例）であり、主な中止理由は効果不十分 15 例（14 例、1 例）、死亡 8 例（2 例、6 例）及び有害事象（3 例、2 例）であった。

FAS 1 における年齢の内訳は、2 歳以上 6 歳未満 35 例（22 例、13 例）、6 歳以上 12 歳未満 61 例（32 例、29 例）、12 歳以上 18 歳未満 52 例（21 例、31 例）であった。PAH の臨床分類の内訳は、IPAH 71 例（36 例、35 例）、HPAH 6 例（5 例、1 例）、CHD に伴う PAH 68 例（32 例、36 例）、ベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、クラス I 37 例（18 例、19 例）、クラス II 83 例（42 例、41 例）、クラス III 28 例（15 例、13 例）であった。治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、標準治療群で 115（0.1～316.4）週、本薬群で 168.4（12.9～312.4）週であった。

<sup>11)</sup> LAP は肺静脈閉塞又は重大な肺疾患がない場合に、LVEDP はさらに僧帽弁狭窄がない場合に使用可能とされた。

<sup>12)</sup> 標準治療群に ERA の投与を受けている患者を組み入れる場合、無作為化した全患者の 40%以下に制限された。

<sup>13)</sup> 本薬及び PGI<sub>2</sub> 系注射剤を除く PAH 治療薬の単独投与又は 2 剤併用投与とされた。

有効性について、コア期における初回の疾患進行イベント<sup>9)</sup>数は、標準治療群で24件、本薬群で21件であった。初回の疾患進行イベントまでの期間の標準治療群に対するハザード比<sup>14)</sup> [両側95%CI]は、本薬群で0.828 [0.460, 1.492]であった。

安全性について、無作為化 (visit 2) から治験薬投与終了後30日以内又はコア期終了日までのいずれか早い方までの期間<sup>15)</sup>においていずれかの群で10%以上に認められた有害事象は表10のとおりであった。

表10：いずれかの群で10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団、2歳以上）

	標準治療群 (75例)	本薬群 (72例)
全ての有害事象	68.0 (51)	93.1 (67)
主な事象		
上気道感染	16.0 (12)	31.9 (23)
上咽頭炎	14.7 (11)	19.4 (14)
頭痛	12.0 (9)	19.4 (14)
COVID-19	6.7 (5)	15.3 (11)
胃腸炎	1.3 (1)	11.1 (8)
インフルエンザ	4.0 (3)	11.1 (8)
鼻出血	10.7 (8)	6.9 (5)
嘔吐	10.7 (8)	6.9 (5)

% (例数)

死亡は、標準治療群で8.0% (6/75例、疾患進行による死亡4例、COVID-19肺炎及び突然死各1例)、本薬群で9.7% (7/72例、疾患進行による死亡6例、右心不全1例)に認められ、本薬と因果関係ありと判断された死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、標準治療群で21.3% (16/75例)、本薬群で36.1% (26/72例)に認められた。本薬群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (5例)、貧血、胃炎及び非心臓性胸痛 (各2例)であった。このうち貧血 (1例)は治験薬との因果関係は否定されず、本薬の投与が中止され、その後回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、標準治療群で2例 (心停止、眼部腫脹・眼充血・上腹部痛・変色便・嘔吐各1例)、本薬群で4例 (ALT増加、貧血、頭痛及びトランスアミナーゼ増加各1例)に認められ、このうち、本薬群で認められた事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

## ② 2歳未満の患者

登録された9例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及びFAS 2とされ、FAS 2が有効性の主要な解析対象集団とされた。コア期における中止例は1例 (同意撤回)であった。

FAS 2における年齢の内訳は、生後6カ月以上2歳未満9例であった。PAHの臨床分類の内訳は、IPAH 4例、CHDに伴うPAH 5例、ベースラインでのWHO機能分類の内訳は、クラスI 5例、クラスII 4例であった。治験薬の投与期間 (中央値 (範囲)) は、37.1 (7.0~72.9) 週であった。

有効性について、試験期間中に、疾患進行イベント<sup>9)</sup>、PAHによる入院、及び死因を問わない死亡は認められなかった。

<sup>14)</sup> 無作為化時の層別因子 (ERA 投与の継続又は予定、WHO機能分類クラス) で調整したCox比例ハザードモデル。

<sup>15)</sup> 標準治療から本薬に切り替えた患者では、本薬の投与開始又は標準治療の投与終了後30日以内のいずれか早い方までの期間とされた。

安全性について、visit 2 から治験薬投与終了後 30 日以内又はコア期終了日までのいずれか早い方までの期間において、有害事象は 7 例 (77.8%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は上気道感染 (4 例)、胃腸炎 (3 例)、COVID-19 及び肺炎 (各 2 例) であった。死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、44.4% (4/9 例、肺炎・吐血、肺炎、胃腸炎・サルモネラ性菌血症・便秘、インフルエンザ各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、日本人小児の PAH 患者を対象とした本薬の開発計画について、以下のように説明した。本邦での開発計画時点において、海外では小児を対象とした第Ⅲ相試験 (AC-055-312 試験) が実施されていたが、対象患者の希少性に加え、本邦では小児に対して本薬が広く適応外使用されていた状況を踏まえると、臨床試験に組入れ可能な日本人小児は少なく、層別割付因子に地域及び国が設定されていない AC-055-312 試験に参加した場合、本薬群に日本人小児がほとんど割り付けられず、日本人小児における本薬の有効性及び安全性データが限定的となる可能性があった。

以上の状況から、別途国内第Ⅲ相試験 (PAH3001 試験) を実施し、日本人成人の PAH 患者を対象とした本薬の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (AC-055-307 試験) の結果との類似性を確認した上で、AC-055-307 試験の結果も利用して、日本人小児の PAH 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することとした。当該方針については、以下の理由から妥当と考える。

- PAH3001 試験は非盲検非対照試験であったものの、客観的な有効性の評価指標である PVRI のベースラインからの変化率が主要評価項目であり、加えて、臨床的意義があると考えられる成功基準を設定して本薬の有効性を評価する計画とされたこと (7.1.1 項参照)
- PVRI、mPAP、心係数等の肺血行動態パラメータは、国内外において小児の PAH 患者の予後評価に重要な因子であり (肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版)、欧州ガイドライン<sup>16)</sup>)、成人の PAH 患者を対象とした臨床試験より、PVRI は morbidity/mortality イベントとの相関が示唆されていたこと (N Engl J Med 2013; 369: 809-18)
- PAH の診断基準、臨床分類及び治療アルゴリズムは、小児と成人で概ね同様であること (肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版))

機構は、申請者の説明を了承し、PAH3001 試験と AC-055-307 試験の結果の類似性が確認された場合に、AC-055-307 試験の結果も利用して、日本人小児の PAH 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。PAH3001 試験の主要評価項目である投与 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率は、事前に設定した成功基準を満たした (7.1.1 項参照)。加えて、個々の患者の結果より、投与 24 週時において、肺血行動態パラメータの改善傾向が認められ、WHO 機能分類の評価が可能であった 3 例全例でベースライン時の機能分類が維持されたこと (表 11) も踏まえると、日本人小児の PAH 患者における本薬の有効性が示唆されたと考える。

<sup>16)</sup> Paediatric addendum to CHMP guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. EMA/CHMP/213972/2010

表 11 : PAH3001 試験の個別症例の成績 (有効性解析対象集団)

		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7
患者背景	性別	男性	女性	女性	男性	男性	男性	女性
	PAH の臨床分類	IPAH	CHD に伴う PAH	CHD に伴う PAH	CHD に伴う PAH	IPAH	CHD に伴う PAH	IPAH
	年齢	11 歳	30 カ月	3 歳	21 カ月	13 歳	22 カ月	9 歳
	体重	区分3*	区分1*	区分1*	区分1*	区分4*	区分1*	区分2*
併用の肺血管拡張薬		タダラフィル	タダラフィル	タダラフィル	タダラフィル	タダラフィル	なし	タダラフィル
PVRI (Wood 単位・m <sup>2</sup> )								
ベースライン		17.7	4.9	4.5	5.3	15	6.7	12.3
投与 24 週時		20.6	1.5	4.9	2.7 <sup>a</sup>	10	1.3	12.1
mPAP (mmHg)								
ベースライン		68	25	36	30	50	42	67
投与 24 週時		83	17	36	22 <sup>a</sup>	37	21	46
心係数 (L/min/m <sup>2</sup> )								
ベースライン		3.5	3.9	5.1	4.3	2.8	4.6	4.7
投与 24 週時		3.6	5.2	3.7	4.8 <sup>a</sup>	2.9	5.2	3.3
WHO 機能分類 <sup>b</sup>								
ベースライン		II	—	—	—	II	—	II
投与 24 週時		II	—	—	—	II	—	II

a : 合併症 (上気道の炎症) に伴う発熱により投与 24 週時の右心カテーテル検査は投与 40 週時に実施

b : 4 歳超の患者のみで評価

また、PAH3001 試験に組み入れられた小児患者と AC-055-307 試験に組み入れられた成人患者で、有効性評価に影響を及ぼし得る患者背景の明確な違いは認められず (表 12)、PAH3001 試験の投与 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率 (幾何平均値 [両側 95%CI] : 59.43 [32.019, 110.303] %) について、AC-055-307 試験の本薬投与例 28 例で得られた結果 (幾何平均値 [両側 95%CI] : 60.6 [52.5, 70.1] %) と同程度であったことも踏まえると、日本人小児の PAH 患者において、日本人成人の PAH 患者と同様の有効性が期待できると考える。

\* 新薬承認情報提供時に、体重を区分1 : 体重15 kg未満、区分2 : 体重15 kg以上25 kg未満、区分3 : 体重25 kg以上50 kg未満、区分4 : 体重50 kg以上に置き換え

表 12 : PAH3001 試験及び AC-055-307 試験の患者背景の分布 (有効性解析対象集団)

		小児	成人
		PAH3001 試験 (7 例 <sup>a</sup> )	AC-055-307 試験 (28 例 <sup>a</sup> )
性別	男性	57.1 (4)	14.3 (4)
	女性	42.9 (3)	85.7 (24)
PVRI のベースライン値 (Wood 単位・m <sup>2</sup> )		9.50±5.431 <sup>b</sup> 6.74 [4.5, 17.7] <sup>c</sup>	12.80±5.763 <sup>b</sup> 11.98 [5.9, 26.6] <sup>c</sup>
mPAP のベースライン値 (mmHg)		45.4±17.09 <sup>b</sup> 42.0 [25, 68] <sup>c</sup>	38±10 <sup>b</sup> 36 [25, 56] <sup>c</sup>
PAH の臨床分類	IPAH	42.9 (3)	39.3 (11)
	HPAH	0 (0)	3.6 (1)
	CHD に伴う PAH	57.1 (4)	7.1 (2)
	結合組織病に伴う PAH	0 (0)	50.0 (14)
WHO 機能分類 <sup>d</sup>	I	0 (0)	3.6 (1)
	II	100 (3)	57.1 (16)
	III	0 (0)	39.3 (11)
	IV	0 (0)	0 (0)
PAH 治療薬の併用の有無	有	85.7 (6)	64.3 (18)
	無	24.3 (1)	35.7 (10)

% (例数)

a : PAH3001 試験は有効性解析対象集団、AC-055-307 試験は PPS

b : 平均値±標準偏差

c : 中央値 [最小値, 最大値]

d : PAH3001 試験は 4 歳超の患者 3 例のみで評価

機構は、以下のように考える。PAH3001 試験の症例ごとの血行動態パラメータ (PVRI 及び mPAP) 結果について、7 例中 4 例は十分な PVRI 及び mPAP の低下、2 例は PVRI 不変 (1 例は mPAP 低下、もう 1 例は mPAP 不変)、1 例は PVRI 及び mPAP の上昇が認められたことを踏まえると、本薬投与による血行動態評価については、4 例で有効、1 例で無効、2 例で不変とみなすことができ、主要評価項目の結果も含めた総合的な評価として日本人小児の PAH 患者における本薬の有効性が示唆されたと判断する。また、PAH3001 試験で認められた PVRI の低下率の大きさは、日本人成人の PAH 患者を対象とした AC-055-307 試験と同程度と考えられたこと等から、本薬について、成人の PAH 患者と同様の有効性が、小児の PAH 患者に対しても期待できると判断する。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、成人と小児の PAH 患者における本薬の安全性プロファイルの異同について、以下のように説明した。PAH3001 試験及び AC-055-312 試験における有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、いずれも成人で既知の事象であった。成人と比較して小児で感染症の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されていること、感染症は通常小児期に多く認められることが報告されていること (Epidemiol Infect. 2014; 142: 1355-61) から、小児患者において重大な安全性上の懸念はないと考える。

表 13：小児及び成人の PAH 患者を対象として国内外の臨床試験における有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

	小児			成人	
	海外		国内	海外	国内
	AC-055-312 試験 <sup>b</sup> (2歳以上) (72例)	AC-055-312 試験 <sup>b</sup> (2歳未満) (9例)	PAH3001 試験 <sup>c</sup> (7例)	AC-055-302 試験 <sup>b</sup> (242例 <sup>d</sup> )	AC-055-307 試験 <sup>c</sup> (30例)
すべての有害事象	93.1 (67)	77.8 (7)	100 (7)	94.6 (229)	96.7 (29)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.6 (16)	3.3 (1)
重篤な有害事象	36.1 (26)	44.4 (4)	28.6 (2)	45.0 (109)	23.3 (7)
投与中止に至った有害事象	5.6 (4)	0 (0)	0 (0)	10.7 (26)	3.3 (1)
主な有害事象 <sup>a</sup>					
上気道感染	31.9 (20)	44.4 (4)	14.3 (1)	15.3 (37)	3.3 (1)
上咽頭炎	19.4 (14)	0 (0)	85.7 (6)	14.0 (34)	43.3 (13)
頭痛	19.4 (14)	0 (0)	0 (0)	13.6 (33)	43.3 (13)
COVID-19	15.3 (11)	22.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	11.1 (8)	33.3 (3)	0 (0)	3.3 (8)	3.3 (1)
下痢	9.7 (7)	0 (0)	42.9 (3)	9.1 (22)	26.7 (8)
発熱	9.7 (7)	11.1 (1)	57.1 (4)	3.7 (9)	6.7 (2)
腹痛	6.9 (5)	0 (0)	28.6 (2)	2.9 (7)	0 (0)
肺炎	6.9 (5)	22.2 (2)	14.3 (1)	4.1 (10)	0 (0)
節足動物咬傷	4.2 (3)	0 (0)	28.6 (2)	0.4 (1)	0 (0)
結膜炎	2.8 (2)	11.1 (1)	28.6 (2)	2.5 (6)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	1.4 (1)	0 (0)	28.6 (2)	0.4 (1)	0 (0)
アデノウイルス感染	0 (0)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)	0 (0)
レンサ球菌感染	0 (0)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：小児の PAH 患者を対象とした臨床試験のいずれかで 15%以上に認められた事象

b：本薬の投与期間(週)の中央値(範囲)は、AC-055-312 試験：168.4 (12.9~312.4)、AC-055-302 試験：118.4 (0.3~188.0)

c：投与 52 週時点

d：本薬 10 mg 群

また、本薬に特徴的な有害事象である「貧血/ヘモグロビン値減少に関する事象」<sup>17)</sup>「血圧低下に関する事象」<sup>18)</sup>及び「肝機能障害に関する事象」<sup>19)</sup>の発現状況についても、小児患者と成人患者で大きく異なる傾向は認められなかった。

さらに、申請者が保有する安全性データベース(2013年10月18日~2022年10月17日)によると、国内外で2歳以上12歳未満の患者417例、2歳未満の患者172例に本薬が投与され、当該患者において新たな安全性の懸念は認められていない。

以上より、本薬の安全性について、小児と成人で明確な違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、国内外の製造販売後に報告された本薬の小児への使用例における安全性情報等も考慮すると、現時点では、小児の PAH 患

<sup>17)</sup> MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による2種以上の血球減少症」及び MedDRA PT「貧血」に該当する事象(ただし、MedDRA PT「血液障害」に該当する事象を除く)

<sup>18)</sup> MedDRA PT「外来血圧低下」、「血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「血圧測定不能」、「起立血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「吸気時収縮期血圧低下」、「CT低血圧コンプレックス」、「拡張期低血圧」、「透析低血圧」、「低血圧」、「低血圧クリーゼ」、「平均動脈圧低下」、「新生児低血圧」、「起立性低血圧」、「処置後低血圧」、「処置による低血圧」に該当する事象

<sup>19)</sup> MedDRA SMQ「肝障害」に該当する事象(ただし、MedDRA SMQ「肝臓に関連する凝固及び出血障害」並びに MedDRA PT「腹水」、「細菌感染腹水」、「胆汁性腹水」及び「血性腹水」に該当する事象を除く)

者で成人よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されていないと判断する。しかしながら、臨床試験で検討された症例数は極めて少ないこと、小児の PAH 患者では成人よりも長期間にわたる本薬の服用が想定されること、小児の PAH 患者において本薬と他の PAH 治療薬との併用を行う際には慎重な判断が必要となること等を考慮すると、本薬の小児患者に対する投与は、PAH 治療に十分な知識及び経験を有する医師により行われるべきである。したがって、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項において、小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮する旨を注意喚起することが適切と判断する。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。小児の PAH に対する治療戦略は成人の治療アルゴリズムを参考に決定されており、作用機序の異なる肺血管拡張薬を複数併用する初期併用療法（ERA を含む）が行われている。国内の診療ガイドラインにおいて、ERA の小児の PAH 治療薬としての推奨クラスは、いずれも推奨クラスは II a<sup>20)</sup>、エビデンスレベルは C<sup>21)</sup> とされ、同様の位置付けであるが（肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン（2025 年改訂版））、アンブリセンタンは承認された対象が 8 歳以上に限定されている。また、ボセンタンは 1 歳以上を対象に承認されているが、PAH 治療において重要な併用薬（シルデナフィル、ワルファリン等）と薬物相互作用を示すこと及び肝毒性を引き起こす可能性もあることが報告されている（Heart 2016; 102: ii67-85）。一方、本薬は、成人の PAH 患者を対象とした臨床試験において、morbidity/mortality イベントの発現リスクを低下させ、ボセンタンと比較して肝機能への影響が少ないことが示唆されており、メディカル・データ・ビジョンデータベース（2022 年 11 月時点）によると、15 歳未満の患者に投与されている ERA の約 7 割は本薬であった。

以上に加え、PAH3001 試験において本薬の有効性及び安全性が確認されたこと等を踏まえると、小児の PAH 治療における本薬の位置付けは、成人と同様に初期併用療法で使用される ERA の一つとなると考える。

機構は、本薬の位置付けは、成人と同様に初期併用療法で使用される ERA の一つとなる旨の申請者の説明を了承し、また本薬は小児にも投与可能な剤形で提供される点においても有用であると考えている。

#### 7.R.5 投与対象について

申請者は、新用量に係る本薬の投与対象を、PAH3001 試験に組み入れられなかった患者も含め、WHO 機能分類及び PAH の臨床分類によらず、小児の PAH とすることについて、以下のように説明した。PAH3001 試験等に基づく検討の結果、本薬は、小児の PAH 患者において成人患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた（7.R.2 及び 7.R.3 項参照）。加えて、肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン（2025 年改訂版）において、WHO 機能分類クラス I を含む低リスクの患者に対し ERA と PDE-5 阻害薬の初期併用療法が推奨されていること、本薬は PAH の臨床分類によらず成人及び小児の PAH 患者に投与が推奨されていること等を踏まえると、成人と同様に、本薬を WHO 機能分類及び PAH の臨床分類によらず小児の PAH 患者に対する治療選択肢の一つとして提供することは適切と考えた。なお、成人の PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験に組み入れられた WHO

<sup>20)</sup> エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い。

<sup>21)</sup> 専門家及び／又は小規模臨床研究（後ろ向き研究及び登録を含む）で意見が一致したもの。

機能分類クラス I の患者は 2 例のみであったことから、成人の WHO 機能分類クラス I の患者における有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書で注意喚起しているが、上記国内の診療ガイドラインの記載等を踏まえ、小児患者での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。新用量に係る本薬の有効性及び安全性について、提出された臨床試験に組み入れられた症例数が限られることから、試験成績から WHO 機能分類又は PAH の臨床分類別に検討することは困難である。しかしながら、PAH は難治性かつ進行性の疾患であり、成人と同様に、小児においても早期からの積極的な作用機序の異なる複数の薬剤を用いた併用療法が推奨されていること、治療や病態の変化により患者の WHO 機能分類が変動すること、国内の診療ガイドラインでは小児の治療法は PAH 臨床分類によって区別されていないこと等を考慮すると、成人と同様に、WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、新用量に係る本薬の投与対象を、WHO 機能分類及び PAH の臨床分類によらず、小児の PAH とすることは可能と判断する。

以上を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意は以下のように設定し、臨床試験に組み入れられた小児患者の WHO 機能分類及び PAH の臨床分類についても添付文書等で情報提供することが適切と判断する。

[効能・効果に関連する注意] (本申請に係る関連注意の抜粋)

- WHO 機能分類クラス I の患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
- 本剤の使用にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景 (PAH の臨床分類、WHO 機能分類、年齢等) を十分に理解した上で、最新の診療ガイドライン等を参考に投与の可否を検討すること。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、小児の PAH 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明した。成人と同様の曝露量が得られるよう用法・用量を設定した PAH3001 試験において、成人と同様の有効性及び安全性が期待できることが示されたことから、生後 3 カ月以上の小児患者に対する申請用法・用量は、PAH3001 試験と同一の設定とすることが適切と考えた。

機構は、PAH3001 試験及び AC-055-312 試験に組み入れられた 1 歳以上 2 歳未満の患者はごく少数で、1 歳未満の患者はいなかったこと等から、生後 3 カ月以上 2 歳未満の患者に対して PAH3001 試験と同一の用法・用量を設定することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PAH3001 試験及び AC-055-312 試験は、それぞれ生後 3 カ月以上及び生後 1 カ月以上の PAH 患者を組入れ可能な試験として実施したが、低年齢の PAH 患者は CHD に伴う PAH が多いこと、上記臨床試験では本薬の有効性及び安全性評価の観点から、修復手術後の CHD に伴う PAH 患者は術後 6 カ月以上経過している場合に組入れ可能としたこと (注釈 4 参照) から、結果的に 1 歳未満の患者は組み入れられず、1 歳以上 2 歳未満の患者も少数となった。

一方で、CHD に伴う PAH の場合、早期から肺血管拡張薬の併用療法を術前に行うことで、従来手術適応の境界領域や手術困難と診断された中等度の肺高血圧症の患者が手術可能となる場合がある（J Heart Lung Transplant 2019; 38: 879-901 等）。さらに、術後に PAH が残存する場合があるため、術直後からも肺血管拡張薬が投与されること（先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン 2022）から、実臨床では生後 3 カ月以上から肺血管拡張薬のニーズがある。本薬の承認後に実施された特定使用成績調査の結果、安全性解析対象症例 4100 例のうち、小児（7 歳以上 15 歳未満）は 204 例、幼児（1 歳以上 7 歳未満）は 230 例、新生児及び乳児（1 歳未満）は 171 例であったことから、1 歳未満を含む小児の PAH 患者に本薬の使用を希望する小児循環器医師は多いと考えられる。

以上の背景から、下記①～③では、特定使用成績調査の結果も利用して検討を行った。

#### ① 1 歳以上 2 歳未満について

PAH3001 試験に組み入れられた 1 歳以上 2 歳未満の日本人患者 2 例（表 11、症例 4 及び 6、本薬投与期間は 52 週間）について、本薬の有効性及び安全性の評価に影響するような本薬及び併用薬の用法・用量の変更は行われなかった。当該 2 例はそれぞれ投与 24 又は 40 週時に PVRI を含む肺血行動態パラメータの改善が認められ、いずれも試験期間を通じて PAH の重症度は不変であった。2 例のうち 1 例で重篤な有害事象（気管支炎）が認められたが、本薬との因果関係は否定され、本薬の投与中に回復した。

AC-055-312 試験に組み入れられた 1 歳以上 2 歳未満の外国人患者 9 例（生後 14～23 カ月、本薬投与期間の中央値（範囲）は 37.14（7.0～72.9）週間）について、本薬の有効性及び安全性の評価に影響するような本薬及び併用薬の用法・用量の変更は行われなかった。当該 9 例では、試験期間中に、CEC で確認された疾患進行イベント、PAH による入院、及び死因を問わない死亡（PAH による死亡を含む）は認められなかった。試験期間中に WHO 機能分類クラスの悪化は認められず、ベースライン時に WHO 機能分類クラス II であった患者 4 例のうち 1 例は、投与 24 週時にクラス I に改善し、最終評価時まで維持された。9 例のうち 4 例で重篤な有害事象（肺炎 2 例、胃腸炎、インフルエンザ、サルモネラ性菌血症、便秘及び吐血、各 1 例）が認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定され、本薬の投与中に回復した。

特定使用成績調査において、1 歳以上 2 歳未満の患者は 64 例であった。そのうち、本薬投与期間中に他の肺血管拡張薬が投与されなかった 8 例を選定し、本薬の有効性及び安全性を検討した。PAH の臨床分類の内訳は、CHD に伴う PAH が 8 例、本薬の用量の内訳は、申請用量（2.5 mg）付近（2～3 mg）が 2 例、2 mg 未満が 6 例であった。有効性評価が可能であった 7 例（本薬の用量は 2 mg 未満又は申請用量付近）について、mPAP 又は WHO 機能分類に基づく評価結果は、改善が 3 例、不変が 4 例であった。安全性について、選定された 8 例において有害事象は認められなかった。

#### ② 生後 6 カ月以上 1 歳未満について

PAH3001 試験及び AC-055-312 試験に組み入れられた生後 6 カ月以上 1 歳未満の PAH 患者はいなかったが、特定使用成績調査における当該年齢区分の患者は 59 例であった。そのうち、本薬投与期間中に他の肺血管拡張薬が投与されずかつ有効性評価が可能であった 3 例（本薬の用量はいずれも 2 mg 未満）について、WHO 機能分類に基づく評価の結果、いずれも改善が認められた。安全性について、上記 3 例に加え本薬が申請用量（2.5 mg）付近（2～3 mg）で投与された 2 例の合計 5 例のうち 1 例で重篤な有害事象（肺うっ血及び肺高血圧症）による死亡が認められたが、本薬との因果関係は否定された。その他の 4 例において、有害事象は認められなかった。

### ③ 生後3カ月以上6カ月未満について

PAH3001 試験及び AC-055-312 試験に組み入れられた生後3カ月以上6カ月未満の PAH 患者はいなかったが、特定使用成績調査における当該年齢区分の患者は48例であった。そのうち、本薬投与期間中に他の肺血管拡張薬が投与されずかつ有効性評価が可能であった6例（本薬の用量は、申請用量（1.0 mg）付近（0.8～1.2 mg）又は0.8 mg 未満）について、mPAP 及び／又は WHO 機能分類に基づく評価結果は、改善が4例、不変が1例、無効が1例であった。安全性について、上記6例に加え本薬が申請用量超（1.2 mg）で投与された4例の合計10例のうち2例で有害事象が認められた。いずれも重篤な有害事象（門脈シャント術及び正色素性正球性貧血、各1例）として報告され、正色素性正球性貧血は本薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

PAH3001 試験及び AC-055-312 試験、並びに特定使用成績調査の結果、以下の点が確認されたことに加え、国内外の製造販売後の情報（2013年10月～2022年10月）において、申請用量より高用量の本薬10 mg が投与された生後6カ月以上2歳未満の患者10例及び生後6カ月未満の患者5例も含め新たな安全性の懸念が示されていないこと、国内外で2歳未満の PAH 患者を対象とした本薬の新たな開発計画はないことも考慮すると、生後3カ月以上2歳未満の患者に対し、PAH3001 試験と同一の用法・用量を設定することは適切であると考えられる。

- 本薬の1歳以上2歳未満に対する肺血行動態の改善効果は2歳以上の患者と同様であり、安全性に明確な違いはないこと。
- 特定使用成績調査において、生後3カ月以上2歳未満の患者で、申請用量と同程度又はそれ以下の用量の本薬の単独投与により肺血行動態や WHO 機能分類の改善が認められた患者がいること、及び申請用量より高用量の本薬投与例を含め、生後3カ月以上2歳未満の患者で新たな安全性の懸念は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。2歳以上の患者について、PAH3001 試験において、有効性、安全性及び PK に関して成人と同様の結果が認められたことから、PAH3001 試験と同一の用法・用量を設定することは妥当である。また、1歳以上2歳未満の患者については、以下の点から、PAH3001 試験と同一の用法・用量を設定することは可能と判断する。

- PAH3001 試験に組み入れられた2例ではいずれも PVRI が改善し、AC-055-312 試験に組み入れられた9例では、WHO 機能分類が改善（1例）又は維持（7例）していること。
- 安全性プロファイルが2歳以上の患者と異なる傾向は示されなかったこと。

PAH3001 試験及び AC-055-312 試験に組み入れられなかった生後3カ月以上1歳未満の患者について、疾患の希少性、並びに PAH3001 試験及び AC-055-312 試験の選択基準を満たす低年齢の PAH 患者が限られることを踏まえると、1歳未満の PAH 患者が臨床試験に組み入れられなかったことはやむを得ない。本来であれば、承認申請前に当該患者における PK、有効性及び安全性に係る臨床試験成績を収集し、PPK 解析の結果に基づく推定を裏付ける根拠、並びに設定された用法・用量投与時の有効性及び安全性を説明することが適切であるものの、以下の点を踏まえると、小児の PAH 治療に関して十分な知識及び経験を有する医師により、患者の観察及び有害事象の管理等の適切な対応がなされることを前提と

して、生後3カ月以上1歳未満の患者に対し、PAH3001試験と同一の用法・用量を設定することは可能と判断する。

- 本邦では、国内の診療ガイドラインの推奨に基づき、1歳未満の患者も含め、本薬が適応外で広く小児のPAH患者に対し使用されている状況であること。
- PAH患者における本薬のPKデータを用いたシミュレーションに基づく検討の結果、1歳未満の患者に本薬を申請用法・用量で投与した場合の曝露量は、成人患者に承認用法・用量（10 mg）を投与した際の曝露量よりもやや低値となる可能性が示唆されているものの（6.R.2項参照）、成人患者を対象としたAC-055-302試験の結果<sup>22)</sup>から、シミュレーションにより予測された範囲で本薬の曝露量が成人患者に10 mgを投与したときの曝露量を下回った場合にも、有効性の著しい減弱が生じる可能性は低いと考えられること。
- 特定使用成績調査に基づく検討の結果、限られた症例数における検討ではあるものの、申請用量付近の用量が投与された小児における安全性は管理可能であることが示唆されていること。

以上より、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが適切と判断する。

#### [用法・用量]

##### <オプスミット小児用分散錠 1 mg 及び同小児用分散錠 2.5 mg>

通常、3カ月以上の小児には、マシテンタンとして以下に示す用量を1日1回、用時、少量の水に分散させ経口投与する。

年齢：3カ月以上、6カ月未満、用量：1.0 mg

年齢：6カ月以上、2歳未満、用量：2.5 mg

年齢：2歳以上、体重：15 kg 未満、用量：3.5 mg

年齢：2歳以上、体重：15 kg 以上、25 kg 未満、用量：5.0 mg

年齢：2歳以上、体重：25 kg 以上、50 kg 未満、用量：7.5 mg

年齢：2歳以上、体重：50 kg 以上、用量：10 mg

##### <オプスミット錠 10 mg>

成人

通常、成人には、マシテンタンとして10 mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、体重50 kg以上の小児には、マシテンタンとして10 mgを1日1回経口投与する。

#### [用法・用量に関連する注意]

##### <オプスミット小児用分散錠 1 mg 及び同小児用分散錠 2.5 mg>

<sup>22)</sup> PAH患者を対象に本薬3 mg及び10 mgの有効性が検討されたAC-055-302試験において、主要評価項目とされた最初のmobidity/mortalityイベントについては、プラセボ群に対するハザード比〔両側97.5%CI〕は本薬3 mg群で0.704〔0.516, 0.960〕、本薬10 mg群で0.547〔0.392, 0.762〕であった。また、投与24週時のPVRのベースラインからの変化率（幾何平均値）〔両側95%CI〕は、本薬3 mg群で76.9〔69.8, 84.6〕%、本薬10 mg群で71.3〔62.4, 81.4〕%であった。

1 歳未満の患者に対する承認用法・用量における有効性及び安全性は臨床試験において確認されていない。当該用法・用量は、PAH 患者を対象とした臨床試験の 1 歳以上の患者の薬物動態データを用いたシミュレーション結果に基づき設定された。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

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

- 小児患者に本薬を投与した際の本薬の曝露量は、成人患者の曝露量の範囲を超える可能性は低いと考えられること。
- 小児患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象はいずれも成人で既知の事象であり、成人と小児で安全性に明確な違いはないと考えられること。
- 本薬の承認後に実施された特定使用成績調査において、小児への投与例に関する情報も収集されており、当該情報も含む再審査において特段の問題は認められていないこと。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 7 年 11 月 10 日

### 申請品目

[販 売 名] ①オプスミット小児用分散錠 1 mg、同小児用分散錠 2.5 mg、②同錠 10 mg  
[一 般 名] マシテンタン  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 28 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

専門協議において、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け、投与対象、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の 7.R.7 項における検討を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

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

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"><li>肝機能障害</li><li>催奇形性</li><li>貧血、ヘモグロビン減少</li><li>血圧低下</li><li>肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) を有する患者</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>月経障害 (出血も含む)</li><li>卵巣嚢胞</li><li>精巣障害及び男性不妊症</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>1 歳未満の患者</li></ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	<ul style="list-style-type: none"><li>患者向け資材の作成と提供</li></ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

### [効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

### [用法・用量]

オプスミット小児用分散錠 1 mg 及び同小児用分散錠 2.5 mg

通常、3 カ月以上の小児には、マシテンタンとして以下に示す用量を1日1回、用時、少量の水に分散させ経口投与する。

年齢：3 カ月以上、6 カ月未満、用量：1.0 mg

年齢：6 カ月以上、2 歳未満、用量：2.5 mg

年齢：2 歳以上、体重：15 kg 未満、用量：3.5 mg

年齢：2 歳以上、体重：15 kg 以上、25 kg 未満、用量：5.0 mg

年齢：2 歳以上、体重：25 kg 以上、50 kg 未満、用量：7.5 mg

年齢：2 歳以上、体重：50 kg 以上、用量：10 mg

オプスミット錠 10 mg

成人

通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を1日1回経口投与する。

小児

通常、体重 50 kg 以上の小児には、マシテンタンとして 10 mg を1日1回経口投与する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-t</sub>	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC <sub>0-24 h ss</sub>	—	定常状態における投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CEC	Clinical event committee	イベント評価委員会
CHD	Congenital heart disease	先天性心疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C <sub>trough</sub>	Trough plasma concentration	トラフ血漿中濃度
ET <sub>A</sub>	Endothelin A	エンドセリン A
ET <sub>B</sub>	Endothelin B	エンドセリン B
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
LAP	Left atrial pressure	左房圧
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LVEDP	Left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>	プロスタグランジン I <sub>2</sub>
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	基本語
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t <sub>max</sub>	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機構
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬	—	マシテンタン