目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.2.1 製剤開発 10
2.5.2.2 分析方法 10
2.5.2.3 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 10
2.5.2.4 食事の影響 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 小児PAH患者における薬物動態 11
2.5.3.2 内因性要因 11
2.5.3.3 外因性要因 12
2.5.3.4 用法・用量の設定根拠 12
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 試験デザイン 14
2.5.4.2 統計学的手法 17
2.5.4.3 有効性の結果 19
2.5.4.4 有効性と用法及び用量の関係 26
2.5.4.5 長期投与時の有効性 28
2.5.4.6 有効性の結論 28
2.5.5 安全性の概括評価 31
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 31
2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 32
2.5.5.3 有害事象 33
2.5.5.4 成人PAH患者集団と小児PAH患者集団の比較 38
2.5.5.5 内因性要因 38
2.5.5.6 外因性要因 39
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性 40
2.5.5.8 世界における市販後使用経験 40
2.5.5.9 安全性の結論 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 43
2.5.6.1 現行の治療と課題 43
2.5.6.2 ベネフィット 43
2.5.6.3 リスク 44
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 44
2.5.7 参考文献 47

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
6MWD	6-minute walk distance（6 分間歩行距離）
6MWT	6-minute walk test（6 分間歩行テスト）
App	appendix（付録）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours, at steady state（定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{u,combo,ss}$	combined unbound exposure parameter computed as the sum of macitentan and aprocitentan $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ weighted by their unbound fraction and by their proportion of *in vitro* potency（非結合型分率及び *in vitro* での効力の割合で重み付けした非結合型マシテンタン及び非結合型アプロシテンタンの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の総和）
BDI	Borg dyspnea index（Borg 呼吸困難指数)
BQL	below quantification limit（定量下限未満）
CEC	clinical event committee（イベント評価委員会）
CHD	congenital heart disease（先天性心疾患）
CHD-PAH	congenital heart disease-pulmonary arterial hypertension（先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum plasma observed concentration（最高血漿中濃度）
CO	cardiac output（心拍出量）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CSF	clinical study formulation（臨床試験用分散錠）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTD	connective tissue disease（結合組織病）
CTD-PAH	connective tissue disease-pulmonary arterial hypertension（結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
EOCP	end of core period（コア期終了）
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）
FMI	final market image（市販後用分散錠）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HPAH	hereditary pulmonary arterial hypertension（遺伝性肺動脈性肺高血圧症）
HR	hazard ratio（ハザード比）
IPAH	ideopathic 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）
IRT	interactive response technology（双方向自動応答技術）
IV	intravenous（静脈内）
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデム質量分析）
LS	least square（最小二乗）
LVEI	left ventricular eccentricity index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
mPAP	mean pulmonary arterial pressure（平均肺動脈圧）
mRAP	mean right atrial pressure（平均右房圧）
MVPA	moderate to vigorous physical activity（中等度～強度身体活動）

略号又は略称	名称及び内容
NO	nitric oxide（一酸化窒素）
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide（B 型ナトリウム利尿ペプチド前駆体の N 端側フラグメント）
PAH	pulmonary arterial hypertension（肺動脈性肺高血圧症）
Panama FC	Panama function class（Panama 機能分類）
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure（肺動脈楔入圧）
PBRER	periodic benefit risk evaluation report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PDE5i	phosphodiesterase type 5 inhibitor（ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬）
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PGI_2	prostaglandin I_2（プロスタサイクリン）
PH	pulmonary hypertension（肺高血圧症）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PPK	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）
QoL	quality of life（生活の質）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SAS	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation （標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SF15	short form
SOC	system organ class（器官別大分類）
SoC	standard of care（標準治療）
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）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験薬投与後に発現した有害事象）
TPR	total pulmonary resistance（全肺血管抵抗）
WHO FC	World Health Organization functional class（世界保健機関機能分類）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

マシテンタン（治験成分記号 JNJ-67896062）は，エンドセリン A 及びエンドセリン B 両受容体）に競合的阻害作用を示す経口投与可能なデュアル ERA である。

2.5.1.1.2 国内の承認状況

国内では成人に対して「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として 2015 年 3 月に承認されている（販売名：オプスミット®錠 10 mg）。また，成人に対して同一の効能・効果でマシテンタンとタダラフィル（PDE5i）の配合剤（販売名：ユバンシ®配合錠）が 2024 年 9 月に承認されている。

2.5.1.1.3 申請効能・効果

【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，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	体重	用量
3 カ月以上，6 カ月未満	－	1.0 mg
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	5.0 mg
	25 kg 以上，50 kg 未満	7.5 mg
	50 kg 以上	10 mg

オプスミット®錠 10 mg

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。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 肺動脈性肺高血圧症の臨床的／病態生理学的側面

PH は，mPAP が 25 mm Hg 以上の疾患の総称であり，病因や病態により第 1 群から第 5 群の臨床分類に分けられる，進行性で予後不良の疾患である。このうち，PAWP が 15 mm Hg 以下かつ

PVR が 3 Wood 単位以上の場合は第 1 群の PAH と定義され，国内で指定難病に認定されている。PAH は，さらに IPAH，HPAH，薬剤・毒物誘発性 PAH，各種疾患に伴う PAH に細分類される。各種疾患に伴う PAH の原因疾患の内訳には，CTD，HIV 感染，門脈圧亢進症，CHD，住血吸虫症がある。

成人の PAH は右心カテーテル法で測定する肺血行動態に基づき診断され，その診断基準は，安静時の mPAP が 25 mm Hg 以上，PAWP が 15 mm Hg 以下，及び PVR が 3 Wood 単位以上のものと定義される。

小児の PAH の病態生理は成人と比較して，関連疾患の範囲，臨床症状及び生存に影響を及ぼす因子が異なる可能性がある（Fraisse 2010）。臨床分類は，IPAH/HPAH（57%）と CHD（36%）が大半を占めていた。また全体の 13%が，21 トリソミーをはじめとする染色体異常例であった（Berger 2012）。また，PAH は生理的肺高血圧が消失する生後 3 カ月から病的肺高血圧症として診断され，治療対象となる（JCS 2021）。

小児 PAH の診断基準は PVR の代わりに体表面積で補正した PVRI が 3 Wood 単位以上と定義される（永井 2019）。

IPAH/HPAH の自然予後はきわめて不良で，有効な治療薬が存在しなかった 2000 年頃以前の報告では，治療介入がない場合の平均生存期間は 2.8 年と言われていた。小児 IPAH/HPAH 患者の予後は成人に比べより不良といわれていたが，近年小児に適応を持つ PAH 治療薬が開発されたことにより，成人と同等の予後が期待できるようになった。最近の研究では，小児 IPAH/HPAH 患者の診断後の 5 年生存率は 74%と報告されており，これは成人 IPAH/HPAH 患者の 5 年生存率と同程度である（JCS 2021）。

2.5.1.2.2　小児の肺動脈性肺高血圧症の治療

小児 PAH の診断及び治療指針は成人の治療アルゴリズムを参考に作成されており，主に 3 系統の治療薬［エンドセリン系（ERA），NO 系（PDE5i），プロスタサイクリン（PGI_2）系］の使用が推奨されている。これまで，小児 PAH 患者に対しては適応外で用いられており，小児に対する有効性，安全性及び薬物血行動態などの知見に乏しいまま，手探りで各治療薬の投与量が設定されてきた（高月 2017）。近年小児 PAH 治療薬の開発が進み，国内では成人に対する適応のある PAH 治療薬のうち 5 剤（ERA のボセンタン及びアンブリセンタン，PDE5i のシルデナフィル，PGI_2 製剤のエポプロステノール，及び IP 受容体作動薬のセレキシパグ）で小児に対する適応が得られた。しかしながら，2.5.1.2.2.1 及び 2.5.1.2.2.2 に示す現在の治療の課題及び使用実態を踏まえると，小児 PAH 患者に対する治療選択肢は十分とはいえない。

2.5.1.2.2.1　小児の国内での現在の治療と課題

小児 PAH 患者に対しても成人と同様に早期の併用療法が有用である可能性がガイドラインで明記されている（Hansmann 2019）ことから，PAH の治療として ERA を含む単剤又は併用療法が小児でも推奨されている。そのうち ERA では，アンブリセンタンとボセンタンが小児の適応を有しているが，アンブリセンタンの投与対象は 8 歳以上の PAH 患者に制限されている。ボセンタンは，1 歳以上の小児 PAH 患者に対して投与可能であるが，投与頻度は 1 日 2 回で，複数の併用薬と薬物相互作用を示すことが知られている。また，肝毒性を引き起こす可能性もあることから投与開始時に頻回の肝機能検査が必要になる（Hansmann 2016）。

2.5.1.2.2.2 国内におけるマシテンタンの使用実態

マシテンタンは ERA の中で唯一，真のエンドポイントである臨床的悪化の抑制を主要評価項目として臨床試験が実施され，有効性が示されている。加えて，ボセンタンで懸念されている肝機能への影響が少なく，安全性及び忍容性が認められていることから，成人 PAH 患者に対して ERA の中で最も多く使用されている（Tamura 2022）。また，以下に示す使用実態データより，1 歳未満の低年齢を含む小児 PAH 患者に対してマシテンタンの使用を希望する小児循環器医師が多いことが示唆される。

- オプスミット錠 10 mg の特定使用成績調査の結果から，安全性解析対象症例 4100 例のうち，605 例が小児患者（15 歳未満）であり，適応外使用されていた。なお，15 歳未満の小児の各区分での割合は，新生児及び乳児（1 歳未満）が 28.3%（171/605 例），幼児（1 歳以上 7 歳未満）が 38.0%（230/605 例），小児（7 歳以上 15 歳未満）が 33.7%（204/605 例)であった［オプスミット錠 10 mg 特定使用成績調査（長期使用）2024］。
- 診療データであるメディカル・データ・ビジョンデータベースでは，他の ERA は小児適応があり，マシテンタンは小児に対して適応外であるにも拘らず，ERA を服用している 15 歳未満の患者のうち約 7 割の患者にマシテンタンが投与されていた（2022 年 11 月時点）。

2.5.1.2.3 本剤の開発意義

2.5.1.2.1 で示した通り，近年 PAH 治療薬の開発により PAH の予後は改善してきているものの，根治することはなく，症状の進行抑制のためには継続的な薬物療法が必要となる。2.5.1.2.2.1 で示した通り，小児に適応を持つ ERA 製剤が使用可能であるが，年齢制限，薬物相互作用，肝毒性等の懸念がある。一方で，2.5.1.2.2.2 で示した通り，マシテンタンは安全性の懸念が少なく，忍容性も高いことから，成人 PAH 患者に最も多く処方されており，1 歳未満の低年齢を含む小児 PAH 患者に対してマシテンタンの使用を希望する小児循環器医師も多い。したがって，小児と成人で同様の薬剤が選択可能となり，小児期からの治療を成人期において継続できることは患者にとって有益である。以上から，マシテンタンが小児 PAH 患者に対する適応を取得することで，進行性で予後不良の難治性疾患である PAH の小児患者の治療効果の向上に貢献できると考えている。

マシテンタンの小児 PAH 患者を対象とした臨床試験を開始するにあたり，小児 PAH 患者に対する製剤として用量調節を可能とする分散錠を開発した。分散錠は用時必要量を水に分散させて経口投与することにより，錠剤を嚥下することが困難な小児に対しても投与可能である。一方，2 歳以上で体重が 50 kg 以上の小児 PAH 患者の用量は一回 10 mg であり，これらの患者は分散錠（2.5 mg 錠を 4 錠）よりもオプスミット®錠 10 mg の方が簡便に服用できる可能性がある。したがって，これら 2 製剤を使用可能とすることで，小児 PAH 患者に対してより有用な選択肢を提供できると考えた。

2.5.1.3　臨床開発経緯

2.5.1.3.1　国内外での臨床開発

本申請の臨床データパッケージは評価資料 3 試験及び参考資料 1 試験で構成した（表 2.5.1.3-1）。

表 2.5.1.3-1 本申請の臨床データパッケージ

資料区分	試験番号／実施地域／相	対象集団	試験の目的	用法用量
評価	67896062PAH1010/海外/第 1 相	健康成人	生物学的同等性	いずれかの投与順序（A-B 又は B-A）で単回投与 投与 A（試験製剤）：マシテンタン 10 mg を FMI として投与（2.5 mg 錠を 4 錠） 投与 B（標準製剤）：マシテンタン 10 mg をフィルムコーティング錠として投与（10 mg 錠を 1 錠）
参考	67896062PAH1008/海外/第 1 相	健康成人	相対的バイオアベイラビリティ	いずれかの投与順序（A-B 又は B-A）で単回投与 投与 A（試験製剤）：マシテンタン 10 mg を FMI として投与（2.5 mg 錠を 4 錠） 投与 B（標準製剤）：マシテンタン 10 mg を CSF として投与（5 mg 錠を 2 錠）
評価	AC-055-312(TOMORROW)/海外/第 3 相	生後 1 カ月以上 18 歳未満の外国人小児 PAH 患者	薬物動態，安全性，及び有効性	以下の用量を 1 日 1 回経口投与 （2 歳未満） 生後 1 ヶ月以上 6 カ月未満　1.0 mg/日 生後 6 カ月以上 24 カ月未満　2.5 mg/日 （2 歳以上） 10 kg 以上 15 kg 未満　3.5 mg/日 15 kg 以上 25 kg 未満　5.0 mg/日 25 kg 以上 50 kg 未満　7.5 mg/日 50 kg 以上　10.0 mg/日
評価	67896062PAH3001/日本/第 3 相	生後 3 カ月以上 15 歳未満の日本人小児 PAH 患者	有効性，安全性，及び薬物動態	以下の用量を 1 日 1 回経口投与 （2 歳未満） 生後 3 ヶ月以上 6 カ月未満　1.0 mg/日 生後 6 カ月以上 24 カ月未満　2.5 mg/日 （2 歳以上） 15 kg 未満　3.5 mg/日 15 kg 以上 25 kg 未満　5.0 mg/日 25 kg 以上 50 kg 未満　7.5 mg/日 50 kg 以上　10.0 mg/日

67896062PAH1010 試験では，外国人健康成人被験者を対象にマシテンタン 10 mg をオプスミット®錠又は FMI として経口単回投与したときの生物学的同等性を評価した。その結果，両製剤間の生物学的同等性が示された（【2.5.2.3】項）。

67896062PAH1008 試験では，外国人健康成人被験者を対象にマシテンタン 10 mg を CSF 又は FMI として経口単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。その結果，CSF と FMI の PK の類似性が示された（【2.5.2.3】項）。なお，日本人小児 PAH 患者に対する用法・

用量の設定根拠となる主な評価試験である 67896062PAH3001 試験（以下，PAH3001 試験）では FMI を用いたことから，67896062PAH1008 試験は参考資料とした。

AC-055-312 試験（以下，TOMORROW 試験）では，生後 1 カ月以上 18 歳未満の外国人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタン及びその活性代謝物（アプロシテンタン）の PK，並びに標準治療（SoC）を対照として安全性及び有効性を評価した。その結果，マシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態のトラフ時血漿中濃度が得られた。有効性評価項目において SoC 群と比較してマシテンタン群で良好な傾向が認められた。外国人小児 PAH 患者で認められた有害事象は，成人 PAH 患者及び／又は他の小児 PAH 患者集団でのマシテンタンの既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性シグナルは示唆されなかった（【2.5.4.6】，【2.5.5.7】項）。

PAH3001 試験では，生後 3 カ月以上 15 歳未満の日本人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの有効性，安全性，及び PK を評価した。その結果，有効性主要評価項目を達成し，その他の有効性評価項目の結果もおおむね良好であった。日本人小児 PAH 患者に対する新たな安全性の懸念は示されなかった（【2.5.4.6】，【2.5.5.7】項）。

本申請資料に含まれる全ての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の倫理的原則，ICH GCP ガイドライン及び適用される規制要件に従い，各治験実施計画書を遵守して実施された。

なお，海外では小児 PAH 患者に対する剤形追加及び用法・用量の追加として，マシテンタン分散錠が EU で 2024 年 9 月に製造販売承認を取得している。EU の承認用法・用量は本申請用法・用量とは異なる。EU の添付文書は CTD 1.6 に示した。

2.5.1.3.2　国内規制当局との協議

20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（[redacted]，受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について PMDA から助言を得た。助言を踏まえて PAH3001 試験を実施し，2.5.1.3.1 に示した臨床データパッケージで本製造販売承認申請を行うこととした。

マシテンタンは国内で小児を対象に「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能又は効果として 2024 年 11 月に希少疾病用医薬品として指定された。

また，マシテンタンの小児に対する用法又は用量について，2025 年 3 月に特定用途医薬品に指定された。

参考文献

2016-2017 年度活動合同研究班［日本循環器学会（JCS）等］.肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）.2021 年 12 月 23 日更新.

Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. Lancet. 2012;379(9815):537-46.

Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. Arch Cardiovasc Dis. 2010;103(2):66-74.

Hansmann G, Apitz C. Treatment of Children With Pulmonary Hypertension. Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Paediatric Pulmonary Hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, Endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102(2):67-85.

Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019;38(9):879-901.

Tamura Y, Kumamaru H, Inami T, et al. Changes in the characteristics and initial treatments of pulmonary hypertension between 2008 and 2020 in Japan. JACC Asia. 2022;2(3):273-84.

再審査申請資料 添付資料 2.5 製造販売後調査等の報告書 オプスミット錠 10 mg 特定使用成績調査（長期使用）ヤンセンファーマ株式会社. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）.

高月晋一, 池原聡, 中山智孝, 他. 小児肺動脈性肺高血圧症：治療の最前線. 日小循誌. 2017;33:297-311.

永井礼子. 小児循環器領域における肺高血圧症： 臨床と基礎のフロントライン. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2019;35(3):136-52.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発

【2.7.1.1】

マシテンタンは，有効成分 10 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠（オプスミット®錠）が成人 PAH 患者に対して承認を得ており，市販されている。小児 PAH 患者に対する製剤として即放性分散錠を開発した。TOMORROW 試験開始当初は，CSF を使用した。CSF の規格は 0.5 mg，2.5 mg 及び 5 mg であった。CSF は含量を視覚的に区別できなかったため，TOMORROW 試験の実施中に最終的な第 3 相試験製剤/市販予定製剤である FMI に置き換えた。FMI の規格は 1 mg 及び 2.5 mg であり，大きさ，形状及び刻印により二つの規格を視覚的に明確に区別することができる。PAH3001 試験では FMI のみを使用した。

2.5.2.2　分析方法

【2.7.1.1.3】

臨床試験では，マシテンタン及びその活性代謝物アプロシテンタンの血漿中濃度を適切にバリデートした LC-MS/MS 法で測定した。

2.5.2.3　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

【2.7.1.3.1; 2.7.1.2】

67896062PAH1008 試験において，CSF（5 mg 錠を 2 錠）と FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）の相対的経口バイオアベイラビリティは同程度であることが確認された。67896062PAH1010 試験では，FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）は，既承認のオプスミット®錠（10 mg 錠）と生物学的に同等であることが示された。これらの試験では，高用量 FMI（2.5 mg 錠）のみを評価した。2.5 mg 錠及び 1 mg 錠は比例処方であり，[redacted]を用いた溶出試験で溶出に大きな違いがなかったことから 2.5 mg 錠と 1 mg 錠は生物学的に同等と考え，1 mg 錠を用いた生物学的同等性評価のための臨床試験は不要とした。

2.5.2.4　食事の影響

【2.7.1.3.2】

オプスミット®錠は食事の制限なく投与可能である。67896062PAH1010 試験でオプスミット®錠と FMI の生物学的同等性が示されたことから，FMI に対する食事の影響を検討する新たな試験は不要と考えた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本申請では，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で小児 PAH 患者におけるマシテンタンの PK を評価した。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験における小児 PAH 患者に対する用法・用量は，代謝酵素の成熟及び体重の影響を組み込んだ PPK モデルを用いたシミュレーションにより，成人 PAH 患者にマシテンタン 10 mg を反復投与したときの曝露量と同程度になるよう，表 2.5.3.1-1 のように設定された。

表 2.5.3.1-1 マシテンタンの用法及び用量（PAH3001 試験及び TOMORROW 試験）

年齢及び体重区分	投与量 [a]
2 歳未満	
生後 3 カ月以上 6 カ月未満 [b]	1.0 mg/日
生後 6 カ月以上 24 カ月未満	2.5 mg/日
2 歳以上	
15 kg 未満 [c]	3.5 mg/日
15 kg 以上 25 kg 未満	5.0 mg/日
25 kg 以上 50 kg 未満	7.5 mg/日
50 kg 以上	10.0 mg/日

a: 1 日 1 回経口投与
b: TOMORROW 試験では生後 1 カ月以上 6 カ月未満
c: TOMORROW 試験では 10 kg 以上 15 kg 未満

2.5.3.1　小児 PAH 患者における薬物動態

【2.7.2.2.1; 2.7.2.2.2; 2.7.2.3.1.1】

PAH3001 試験では，2 歳以上の小児 PAH 患者 5 例から，定常状態の血漿中トラフ濃度及び頻回採血による PK が得られた。定常状態（12 週時）における血漿中トラフ濃度の平均値±SD（4 例）は，マシテンタンで 85.6±37.3 ng/mL，アプロシテンタンで 917±266 ng/mL であった。TOMORROW 試験（コア期の最終解析）では，2 歳以上の小児 PAH 患者から，定常状態の 47 例の血漿中トラフ濃度及び 26 例の頻回採血による PK が得られた。定常状態（12 週時）における血漿中トラフ濃度の平均値±SD は，マシテンタンが 184.73±114.30 ng/mL，アプロシテンタンが 983.04±324.11 ng/mL であった。

PAH3001 試験でマシテンタンが投与された 2 歳未満の 2 例では，4 週時のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中トラフ濃度はそれぞれ，55.1 及び 143 ng/mL，864 及び 662 ng/mL であった。TOMORROW 試験では 2 歳未満 9 例にマシテンタンが投与され，4 週時のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中トラフ濃度（8 例）はそれぞれ，BQL～186 ng/mL，10.3～1020 ng/mL であった。

2.5.3.2　内因性要因

2.5.3.2.1　年齢

【2.7.2.3.1.1】

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の 2 歳以上の小児 PAH 患者から得られた定常状態の AUC 及び C_{max} を年齢区分（2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満）に分け

て比較したところ，日本人及び外国人ともに小児 PAH 患者の PK パラメータに年齢区分間の明確な差は認められなかった。

PAH3001 試験の生後 6 カ月以上の小児 PAH 患者から得られたマシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態のトラフ濃度は，いずれも日本人成人 PAH 患者（AC-055-307 試験）と顕著な違いは認められなかった。

2.5.3.2.2 体重

【2.7.2.3.1.2】

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の 2 歳以上の小児 PAH 患者から得られた定常状態 AUC 及び C_{max} を体重区分（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）に分けて比較した。一部の体重区分ではデータが限られているため結果の解釈には注意が必要であるものの，日本人及び外国人ともに小児 PAH 患者の PK パラメータに体重区分間の顕著な差は認められなかった。

2.5.3.2.3 民族

【2.7.2.3.1.3】

PAH3001 試験の日本人小児 PAH 患者で観察されたマシテンタン及びアプロシテンタンの PK はおおむね TOMORROW 試験の外国人小児 PAH 患者で観察された範囲に含まれていた。
PAH3001 試験に組み入れられた日本人小児 PAH 患者の例数は少ないため，解釈に注意が必要ではあるものの，日本人小児 PAH 患者と外国人小児 PAH 患者におけるマシテンタンの薬物動態に大きな違いは無いと考えた。

2.5.3.3 外因性要因

2.5.3.3.1 薬物動態学的薬物間相互作用

【2.7.2.3.2.2】

マシテンタンは主に CYP3A4 により代謝され，CYP2C による代謝はわずかである。そのため，CYP3A4 の強力な阻害薬又は誘導薬はマシテンタン及びアプロシテンタンの PK に影響を及ぼす可能性がある（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.2_3.3.2 項，2.7.2_3.3.3 項）。本承認申請では，新たな DDI 試験を実施していない。

2.5.3.4 用法・用量の設定根拠

表 2.5.3.1-1 の用法・用量を投与した PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で得られた小児 PAH 患者の実測 PK は成人 PAH 患者と大きく異ならなかった（【2.7.2.2.2】項，【2.7.2.3.1.1】項）。2 歳以上の小児 PAH 患者について，PPK 解析により，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験での小児 PAH 患者のマシテンタン及びアプロシテンタンの曝露量（$AUC_{u,combo,ss}$）は，成人 PAH 患者（用量 10 mg）で認められた曝露量と同程度であると推定された。2 歳未満の小児 PAH 患者について，6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分（用量 2.5 mg）の $AUC_{u,combo,ss}$ は成人と比較して低く，この要因として，6 カ月以上 2 歳未満の PAH 患者の 73%がランダム化の時点で生後 20 カ月以上であったことが考えられた（【2.7.2.2.3】項）。被験者の個別の曝露量推定値は 2 歳以上の被験者の曝露量推定値の範囲内であり，大きく異ならなかった。生後 1 カ月以上 6 カ月未満の PAH 患者

は，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で登録されなかったが，仮想小児集団を用いたシミュレーションから，1 mg 投与後の $AUC_{u,combo,ss}$ の予測値が PAH3001 試験及び TOMORROW 試験における他の年齢区分で認められた $AUC_{u,combo,ss}$ と大きく異ならないことが示された（【2.7.2.4】項）。これらの結果に加え，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で認められた有効性及び安全性の結果を踏まえると（【2.5.4】項,【2.5.5】項），PAH3001 試験でのマシテンタンの用法・用量は，生後 3 カ月以上の日本人小児 PAH 患者に対する用法・用量として適切であると考える。

2.5.4　有効性の概括評価

小児 PAH 患者に対するマシテンタンの臨床的有効性を，国内第 3 相試験である PAH3001 試験の最終被験者の投与開始後 24 週時（以下，24 週時）までのデータカットオフ（2024 年 7 月 24 日）及び最終評価日のデータカットオフ（2025 年 3 月 5 日）（以降，試験終了時）の結果，並びに海外第 3 相試験である TOMORROW 試験のコア期の最終解析（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日）の結果を用いて評価した。

成人 PAH 患者に対するマシテンタンの有効性は下記の臨床試験によって示され，「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として国内で 2015 年 3 月に承認されている（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.3）。これらの臨床試験の結果は，小児 PAH 患者と成人 PAH 患者での有効性を比較する際に参照したが，製造販売承認申請で提出済みであることから，本承認申請の臨床データパッケージには含めなかった。

＜日本人 PAH 患者を対象とした臨床試験＞

・ AC-055-307 試験（多施設共同，単群，非盲検，国内第 2/3 相試験）

＜外国人 PAH 患者を対象とした臨床試験＞

・ AC-055-302 試験（多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照並行群間，海外第 3 相試験；以下，SERAPHIN 試験）

2.5.4.1　試験デザイン

【2.7.3.1.1】

2.5.4.1.1　PAH3001 試験

(1) 試験概要

PAH3001 試験は，日本人小児 PAH 患者（生後 3 カ月以上 15 歳未満）を対象に，マシテンタンの有効性，安全性，及び PK を評価する，国内第 3 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。評価期間は，スクリーニング期，52 週間の投与期，及び安全性追跡調査期から構成された。主要評価項目は，24 週時の PVRI のベースラインからの変化率であった。

(2) 試験対象集団

生後 3 カ月以上 15 歳未満の男女で，以下に該当する日本人 PAH 患者を組み入れた。

・ IPAH，HPAH，CHD-PAH[1]，薬物若しくは毒物誘発性 PAH，CTD-PAH 又は HIV に伴う PAH である患者

・ 過去の右心カテーテル検査により PAH と診断された患者（平均肺動脈血圧 25 mm Hg 以上，肺動脈楔入圧 15 mm Hg 以下，及び PVRI 4 Wood unit × m^2 超）

[1] 左右シャントでは説明できないCHD-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-PAHである患者を対象とした。

・ WHO FC が class I～IV である患者

・ PAH 特異的治療を受けたことがない，又は PAH 特異的治療薬を投与中の患者

(3) 治験薬の投与

全ての被験者に，マシテンタン分散錠を水で分散後に投与した。被験者の年齢（生後 3 カ月以上 2 歳未満の被験者）又は体重（2 歳以上の被験者）に基づき 1 日用量を調整した（【表 2.5.3.1-1】）。

(4) 有効性の評価項目

主要評価項目は，24 週時の PVRI のベースラインからの変化率とした。成人 PAH 患者を対象としたマシテンタンの海外第 3 相試験である SERAPHIN 試験のデータを基に，PVRI 変化率（ベースラインに対する投与後 24 週時の PVRI の変化率）の幾何平均値が 81.6%以下であれば臨床的に意義があると推定し，成功基準として定義した。

有効性の副次評価項目を以下に示す。

・ 24 週時の肺血行動態パラメータ（PVR，mRAP，mPAP，心係数，CO，TPR 及び安静時の SvO_2）のベースラインからの変化量

・ 24 週時及び各評価時点の WHO FC のベースラインからの改善（あり／なし）（初回同意取得時に 4 歳超の被験者を対象に評価）

・ 24 週時及び各評価時点の Panama FC のベースラインからの改善（あり／なし）

・ 24 週時及び各評価時点の運動耐容能（6MWT により評価した 6MWD）のベースラインからの変化量（初回同意取得時に 6 歳以上であり，発達上，検査を理解し実施することができる被験者を対象に評価）

・ 各評価時点の Borg CR10 Scale®により評価した BDI のベースラインからの変化量（6MWT の直前及び直後に評価）

・ 24 週時の及び各評価時点の NT-proBNP のベースラインからの変化量

・ 24 週時及び各評価時点の心エコー検査で評価した TAPSE 及び LVEI のベースラインからの変化量

・ 24 週時及び各評価時点の PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales SF15 のベースラインからの変化量（マシテンタン初回投与日に 2 歳以上の被験者を対象に評価）

・ 24 週時及び各評価時点の加速度測定で評価した身体活動のベースラインからの変化量（初回同意取得時に 2 歳以上の被験者を対象に評価）

2.5.4.1.2 TOMORROW 試験

(1) 試験概要

TOMORROW 試験は，外国人小児 PAH 患者（生後 1 カ月以上 18 歳未満）を対象に，SoC を対照としてマシテンタンの PK，安全性及び有効性を評価する，前向き第 3 相，多施設共同，非盲検，ランダム化，比較対照，並行群間試験である。

適格性が確認された 2 歳以上の被験者を，非盲検下でマシテンタン群又は SoC を継続する群（SoC 群）のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。2 歳未満の被験者についてはランダム化せず，全被験者をマシテンタン群に割り付けた。

評価期間は，スクリーニング期，マシテンタン群と SoC 群を比較するコア期，マシテンタン群単群の継続期（以下，継続期），及び安全性追跡調査期から構成された。

コア期では，CEC が確認した疾患進行イベント[1]又は EOCP 来院（治験依頼者の設定したコア期終了日までの最終の来院）のいずれか早い方までマシテンタン又は SoC の投与を継続した。なお，CEC が確認した疾患進行イベントが認められた場合，マシテンタン群の被験者はマシテンタン投与の継続を可とし，SoC 群の被験者は治験担当医師の判断に基づきマシテンタン投与への切替えを可とした。

継続期は，コア期終了後に開始された。コア期にいずれかの投与群で 12 週間以上試験に参加し，マシテンタンによる治療が有意義な可能性があると治験担当医師が判断した被験者，及びマシテンタンの投与を開始又は継続するための安全性基準を満たした被験者について，継続期への移行を可とした。

(2) 試験対象集団

生後 1 カ月以上 18 歳未満の男女で，以下に該当する外国人 PAH 患者を組み入れた。

- IPAH，HPAH，CHD-PAH[2]，薬物若しくは毒物誘発性 PAH，CTD-PAH 又は HIV に伴う PAH である患者
- WHO FC が class I，II 又は III である患者
- PAH 特異的治療を受けたことがない，又はマシテンタンの投与及びプロスタノイドの IV/SC 投与を除く PAH 特異的治療薬（単剤又は 2 剤併用）投与を既に受けている患者

[1] 疾患進行イベント：死因を問わない死亡，心房中隔裂開術若しくはポッツ吻合術，又は肺移植リストへの登録，PAH悪化による入院，及びPAHの臨床症状の悪化（新しいPAH特異的治療又はIV利尿薬若しくは継続的な酸素の使用の必要性若しくは開始，かつ次の1項目以上：WHO FCの悪化，失神の新規発現又は悪化，二つ以上の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）

[2] 左右シャントでは説明できないCHD-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-PAHである患者を対象とした。

(3) 治験使用薬の投与

1) マシテンタン

マシテンタン群にランダムに割り付けた全ての被験者に，マシテンタン分散錠を水で分散後に投与した。マシテンタンの用法及び用量は PAH3001 試験と同一であった（【表 2.5.3.1-1】）。ベースライン時に PDE5i 又はその他の PAH 特異的治療薬（ERA 又は吸入／経口プロスタノイド等）を投与されていた被験者は，PDE5i のみ継続投与し，マシテンタンと併用した。

2) 標準治療

SoC 群に割り付けた全ての被験者に，SoC（PAH 非特異的治療又は治験実施地域の実臨床に応じた 2 種類までの PAH 特異的治療薬を含み，マシテンタン及びプロスタノイドの IV/SC 投与を除く）を投与した。

ベースライン時に PDE5i 又はその他の PAH 特異的治療薬（ERA 又は吸入／経口プロスタノイド等）を投与されていた被験者は，それらの投与を継続した。

(4) 有効性の評価項目

主要評価項目は，小児 PAH 患者を対象に PK を評価することであった。主な有効性副次評価項目は，割付けから EOCP までに CEC で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間であった。

その他の主な有効性副次評価項目及び探索的評価項目を以下に示す。

- 割付けから EOCP までに CEC で最初に確認された PAH による入院までの期間
- 割付けから EOCP までに CEC で最初に確認された PAH による死亡が生じるまでの期間
- 割付けから試験終了までに死因を問わない死亡が生じるまでの期間
- 割付け後 24 週時（以下，24 週時）の WHO FC（class I 又は II と III 又は IV の比較）
- 24 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインに対する比率
- 48 週時の加速度測定で評価した MVPA に費やした日中の平均時間のベースラインからの変化量
- 24 週時の TAPSE のベースラインからの変化量，及び 24 週時の心エコー検査（中央測定）で評価した LVEI のベースラインからの変化量
- 24 週時の PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales SF15 で評価した QoL のベースラインからの変化量
- 12，24 及び 48 週時の 6MWT で評価した運動耐容能のベースラインからの変化量（6 歳以上であり，発達上，6MWT を理解し実施できる被験者を対象に評価）

2.5.4.2 統計学的手法

【2.7.3.1.2】

2.5.4.2.1 PAH3001 試験

(1) 解析対象集団

有効性解析対象集団を用いて有効性データを解析した。有効性解析対象集団は，マシテンタンを 1 回以上投与された全ての被験者とした。

なお，人口統計学的特性及び曝露状況の解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団の定義は，有効性解析対象集団と同じであった。

(2) 主要評価項目

主要評価項目は，24 週時の PVRI のベースラインからの変化率であり，成功基準を 24 週時の PVRI の変化率の幾何平均値が 81.6%以下と定義した。主要解析では，有効性解析対象集団を用いて 24 週時の PVRI の変化率の記述統計量，幾何平均値及びその 95% CI を算出した。欠測値は補完せず，測定値のみを解析に用いた。

主要及び副次評価項目の詳細な解析方法及びデータ取扱い規則については 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR App 9 SAP に示す。

2.5.4.2.2 TOMORROW 試験

(1) 解析対象集団

有効性解析の解析対象集団を以下のとおり定義した。

- FAS1：マシテンタン群又は SoC 群にランダムに割り付けられた 2 歳以上の全ての被験者
- FAS2：ランダム化されずマシテンタン群に割り付けられた 2 歳未満の全ての被験者
- FAS3：FAS1 及び FAS2 に含まれる全ての被験者

(2) 主な有効性副次評価項目

主な有効性副次評価項目であるイベント発現までの期間について，FAS1 を対象に intent-to-treat の原則に基づき解析した。主に，割付け時に IRT を介して記録された ERA 投与の継続／予定（あり又はなし）及び WHO FC（class I/II 又は III）を層別因子とした両側層別 Log-rank 検定を用いて，イベント発現までの期間を解析した。治療効果については，主に割付け時の上述の層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づき推定し，HR の推定値及び 95% CI を示した。各評価時点の Kaplan-Meier 推定値及び両側 95% CI を投与群別に算出した。本解析では，正式な有意性の結論を出さなかった。

有効性副次評価項目の詳細な解析方法及びデータ取扱い規則については 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR App 9 SAP に示す。

2.5.4.2.3 小児及び成人集団の有効性評価指標の比較

小児 PAH 患者に対するマシテンタンの開発にあたっては，希少疾患であり臨床試験で評価可能な患者数が非常に限られることを考慮し，日本人成人 PAH 患者と日本人小児 PAH 患者の有効

性の類似性を評価し，成人 PAH 患者データを小児 PAH 患者に外挿可能かを検討した。また，外国人小児 PAH 患者データと日本人小児 PAH 患者データも比較評価した。詳細を以下に示す。

(1) 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 患者と日本人成人 PAH 患者でのマシテンタンの有効性を比較するため，PAH3001 試験及び AC-055-307 試験の有効性評価指標を比較した。両試験で共通の有効性評価指標は，肺血管動態パラメータ（PVR 及び PVRI を含む），WHO FC，6MWD，BDI，NT-proBNP 及び疾患進行イベントであった。このうち，24 週時の PVRI，WHO FC，6MWD 及び NT-proBNP が比較可能な主要な測定指標であったため，これらの結果を比較した。

(2) 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 患者と外国人小児 PAH 患者でのマシテンタンの有効性を比較するため，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の有効性評価指標を比較した。両試験で共通の有効性評価指標は，WHO FC，6MWD，NT-proBNP，身体活動，心エコー検査（TAPSE を含む），QoL 及び疾患進行イベントであった。このうち，24 週時の WHO FC，6MWD，NT-proBNP 及び TAPSE が比較可能な主要な測定指標であったため，これらの結果を比較した。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 PAH3001 試験

【2.7.3.2.1】

24 週時の有効性は，24 週時データカットオフ（2024 年 7 月 24 日）までに得られた結果を記載した。52 週時の有効性は，試験終了時（2025 年 3 月 5 日）までに得られた結果を記載した。

2.5.4.3.1.1 試験対象集団及び曝露状況

7 例にマシテンタンが投与された。24 週時データカットオフ時点で，全 7 例が 24 週時の評価を完了し，7 例中 5 例が 52 週時の評価を完了した。試験終了時点で全 7 例が 52 週時の評価を終え，試験を完了した。マシテンタンの投与を中止した被験者はいなかった。

マシテンタンを 1 回以上投与された 7 例を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。年齢の中央値は 3 歳（範囲：1～13 歳）であった。PAH 臨床分類は，IPAH が 3/7 例（42.9%），有意なシャント残存がない修復手術後の CHD-PAH が 4/7 例（57.1%）であった。WHO FC は 4 歳超の 3 例のみで評価し，いずれも class II であった。ベースラインに併用していた PAH 特異的治療薬は PDE5i（タダラフィル）が 6/7 例（85.7%），併用なしが 1 例であった。6 歳以上の 3 例を対象に 6MWT を評価し，中央値は 420.000 m（範囲：378.88～455.00 m）であった。

投与開始時のマシテンタンの 1 日用量の範囲は 2.5～10.0 mg であり，1 日用量が 1.0 mg の被験者はいなかった。24 週時データカットオフ時点の 7 例のマシテンタンの投与期間の中央値は 358 日間（範囲：162～369 日間）であった。試験終了時の 7 例のマシテンタンの投与期間の中央値は 361.0 日（範囲：351～374 日）であった。

2.5.4.3.1.2　有効性主要評価項目（PVRI）

24 週時の PVRI のベースラインからの変化率を表 2.5.4.3-1 に示す。

24 週時の PVRI のベースラインからの変化率の幾何平均値は 59.43%（95% CI：32.019%～110.303%）であった。この結果は，事前に設定した成功基準（ベースラインから投与 24 週後までの PVRI 変化率の幾何平均値が 81.6%以下）を満たしており，臨床的に意義のある PVRI の改善が示された。7 例中 5 例で 24 週時の PVRI がベースラインから低下し，そのうち 4 例で 2 Wood unit × m^2 超の低下が認められた。

表 2.5.4.3-1 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率（PAH3001 試験，有効性解析対象集団）

	Total
Analysis set: Efficacy	7
Fold change at Week 24 (%)[a]	
N	7
Mean (SD)	70.14 (38.112)
Median	66.67
IQ range	(31.58; 107.87)
Range	(20.0; 116.0)
95% CI for Mean	(34.894, 105.389)
Geometric Mean	59.43
Geometric CV (%)	75.1
95% CI for Geometric Mean	(32.019, 110.303)

[a] Fold change is calculated as: PVRI at Week 24 / PVRI at Baseline *100
Key: SD=Standard deviation, IQ = interquartile, CV = coefficient of variance, CI = confidence interval

[tefpvri01.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tefpvri01.sas] 26AUG2024, 04:45

2.5.4.3.1.3　有効性副次評価項目

(1) 肺血管動態パラメータ（PVRI 以外）

mRAP，mPAP 及び TPR を含む肺血管動態パラメータは，おおむね改善傾向を示した。24 週時の mRAP のベースラインからの変化率（幾何平均値）は 75.71%であった。24 週時の mPAP のベースラインからの変化率（幾何平均値）は 76.59%であった。24 週時の TPR のベースラインからの変化率（幾何平均値）は 73.69%であった。

(2) WHO FC

4 歳超の 3 例を対象に WHO FC を評価した。24 又は 52 週時で WHO FC がベースラインから変化した被験者は認められなかった。

(3) Panama FC

24 又は 52 週時で Panama FC がベースラインから変化した被験者は認められなかった。

(4) 運動耐容能（6MWD）

6 歳以上の被験者を対象に，24 週時は 3 例，52 週時は 2 例が 6MWT を実施した。24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は 18.690（−44.00～40.00）m であり，3 例

中 2 例でベースラインからの増加が認められた。52 週時の 2 例のベースラインからの変化量はそれぞれ−50.00 m 及び 99.42 m であった。

(5) NT-proBNP，心エコー検査，及び QoL

24 及び 52 週時の NT-proBNP，心エコー検査，及び QoL のスコアに，マシテンタンの投与前後で大きな変動は認められなかった。

(6) 身体活動

2 歳以上の 5 例を対象に加速度計を用いて身体活動を評価した。24 週時の MVPA に費やした日中の平均時間，日中の活動時間，軽い身体活動に費やした日中の平均時間及び日常活動の平均カウント／分のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，それぞれ 0.000（−0.37～1.21）分，−0.218（−2.22～1.42）時間，−0.143（−56.06～179.56）分及び 95.617（−125.36～468.33）であった。

52 週時の MVPA に費やした日中の平均時間，日中の活動時間，軽い身体活動に費やした日中の平均時間及び日常活動の平均カウント／分のベースラインから変化量の中央値（範囲）は，それぞれ 0.000（−0.67～3.13）分，0.038（−0.39～0.94）時間，11.500（−2.23～136.98）分及び 56.650（16.69～396.70）であった。

2.5.4.3.2　TOMORROW 試験

【2.7.3.2.2】

2.5.4.3.2.1　試験対象集団及び曝露状況（2 歳以上，18 歳未満）

TOMORROW 試験のコア期には，2 歳以上 18 歳未満の外国人小児 PAH 患者 148 例を組み入れ，マシテンタン群又は SoC 群に 1:1 の比でランダムに割り付けた。全 148 例（マシテンタン群 73 例，SoC 群 75 例）を FAS1 に含めた。

FAS1 の 148 例中，マシテンタン群の 1 例がマシテンタンの投与前に同意撤回し，試験参加を中止した。また，48 例が投与を中止し，その内訳はマシテンタン群 17/73 例（23.3%），SoC 群 31/75 例（41.3%）であった。主な中止理由は，マシテンタン群では被験者又は保護者による判断（7 例），死亡（6 例）及び医師による判断（4 例）であり，SoC 群では医師による判断（21 例），被験者又は保護者による判断（7 例）及び死亡（2 例）であった。中止理由が医師による判断であった被験者のうち，マシテンタン群では 4 例中 2 例が有害事象のため，SoC 群では 21 例中 14 例が効果欠如のために投与を中止した。

被験者の性別はマシテンタン群［男性 23/73 例（31.5%），女性 50/73 例（68.5%）］，SoC 群男性 37/75 例（49.3%），女性 38/75 例（50.7%）］であった。年齢の中央値はマシテンタン群 10.30 歳（範囲：2.1～17.9 歳），SoC 群 8.00 歳（範囲：2.1～17.8 歳）であった。マシテンタン群及び SoC 群の年齢区分別の被験者数は，2 歳以上 6 歳未満がそれぞれ 13/73 例（17.8%）及び 22/75 例（29.3%），6 歳以上 12 歳未満が 29/73 例（39.7%）及び 32/75 例（42.7%），12 歳以上 18 歳未満が 31/73 例（42.5%）及び 21/75 例（28.0%）であった。人種はマシテンタン群及び SoC 群ともに白人が最も多く，それぞれ 44/73 例（60.3%）及び 32/75 例（42.7%）であった。

PAH 臨床分類はマシテンタン群及び SoC 群ともに IPAH が最も多く，それぞれ 35/73 例（47.9%）及び 36/75 例（48.0%）であった。WHO FC は，マシテンタン群では class II が 41/73 例

（56.2%），class III が 13/73 例（17.8%）であり，SoC 群では class II が 42/75 例（56.0%），class III が 15/75 例（20.0%）であった。

ベースラインに継続／予定していた PAH 特異的治療薬は，PDE5i 単独療法がマシテンタン群で 39/73 例（53.4%），PDE5i と ERA の併用療法が 23/73 例（31.5%），ERA 単独療法が 7/73 例（9.6%）であった。

投与期間の中央値（範囲）は，マシテンタン群で 168.43 週間（12.9～312.4 週間）及び SoC 群で 115.00 週間（0.1～316.4 週間）であった。

2.5.4.3.2.2 主な有効性副次評価項目

(1) イベント評価委員会で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間

EOCP までに CEC で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間について，以下に示すとおり SoC 群と比較してマシテンタン群で臨床的に良好な結果が認められた。

- CEC で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間の層別 HR は 0.828（95% CI：0.460～1.492）であった。
- 疾患進行イベント件数は，マシテンタン群で 73 例中 21 件，SoC 群で 75 例中 24 件であった。
- 12 カ月間疾患進行イベントが確認されなかった被験者の割合は，マシテンタン群で 90.0%（95% CI：80.2%～95.1%）及び SoC 群で 87.7%（95% CI：77.6%～93.4%）であった。48 カ月間疾患進行イベントが確認されなかった被験者の割合は，マシテンタン群で 65.7%（95% CI：51.3%～76.8%）及び SoC 群で 58.4%（95% CI：43.7%～70.5%）であった。

部分集団解析

人種の「アジア人」の部分集団，及び被験者数／イベント数が少ない部分集団（PAH 臨床分類の「CTD-PAH」，地理的地域の「北米」，人種の「黒人又はアフリカ系アメリカ人」及び「該当なし」の集団）を除き，全ての部分集団で HR が 1 未満であり，マシテンタン群で良好な傾向が認められた。

アジア人被験者集団の HR は 1.339（95% CI：0.431～4.157）であった。疾患進行イベントが認められた被験者の割合は，SoC 群の 27.3%（6/22 例）と比較してマシテンタン群で 40.0%（6/15 例）と高かったものの，被験者数が限られているため解釈は困難である。

(2) 他の疾患進行関連イベント

EOCP までに，CEC で最初に確認された PAH による入院までの期間について SoC 群と比較してマシテンタン群で臨床的に良好な結果が認められた。

死亡はマシテンタン群で 7 例，SoC 群で 6 例に認められ，そのうち CEC で確認された PAH による死亡はマシテンタン群で 6 例，SoC 群で 4 例であった。死亡した被験者数が限られているため，死亡率の結果の解釈は困難であるが，PAH による死亡，及び死因を問わない死亡が生じるまでの期間にマシテンタンによる影響は認められなかった。

(3) その他の有効性副次評価項目

- EOCP までの WHO FC について，SoC 群と比較してマシテンタン群で良好な傾向が認められ，12 及び 24 週時に WHO FC が class I 又は II であった被験者の割合はマシテンタン群で高かった。
- マシテンタン群及び SoC 群ともに，多くの評価時点で血漿中 NT-proBNP 濃度がベースラインから低下した。
- 48 週時の MVPA に費やした日中の平均時間のベースラインからの変化量の LS 平均値の群間差（SE）は，2.36（4.280）分（95% CI：−6.15～10.87 分）であった。
- 心エコー検査の結果（TAPSE 又は LVEI）は以下のとおりであった。
  - 24 週時の TAPSE のベースラインからの変化量の LS 平均値の群間差（SE）は，−0.03（0.580） mm/m^2（95% CI：−1.18～1.12 mm/m^2）であった。
  - 24 週時の拡張期 LVEI のベースラインからの変化量の LS 平均値の群間差（SE）は，0.03（0.064）（95% CI：−0.09～0.16）であった。
  - 24 週時の収縮期 LVEI のベースラインからの変化量の LS 平均値の群間差（SE）は，−0.06（0.076）（95% CI：−0.21～0.09）であった。
- QoL の評価について，24 週時の PedsQL^{TM} Generic Core Scales SF15 の合計スコア（保護者による報告）のベースラインからの変化量は，SoC 群と比較してマシテンタン群で高く，LS 平均値の群間差（SE）は 6.27（2.666）（95% CI：0.99～11.55）であった。24 週時の被験者による報告でも，ベースラインからの変化量は SoC 群と比較してマシテンタン群で高く，LS 平均値の群間差（SE）は 5.28（2.570）（95% CI：0.18～10.37）であった。

2.5.4.3.2.3　試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果（2 歳未満）

2 歳未満の被験者は 9 例が組み入れられ，ランダム化されず，全被験者がマシテンタンを投与された。2 歳未満の被験者の投与期間の中央値（範囲）は 37.14 週間（7.0～72.9 週間）であった。

試験期間中（試験期間の中央値：37.29 週間）に，CEC で確認された疾患進行イベント，PAH による入院，又は死因を問わない死亡（PAH による死亡を含む）が認められた被験者はいなかった。治験実施計画書に基づき，2 歳未満の被験者では QoL 及び身体活動を評価しなかった。

2 歳未満の被験者の 24 週時の心エコー検査の結果［平均値（SD）］は，TAPSE のベースラインからの変化量が−3.74（12.750）mm/m^2，拡張期 LVEI のベースラインからの変化量が−0.033（0.0416），収縮期 LVEI のベースラインからの変化量が 0.020（0.4232）であった。

2.5.4.3.3　試験間の結果の比較と解析

【2.7.3.3】

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

PAH3001 試験（有効性解析対象集団の 7 例）及び AC-055-307 試験（PPS の 28 例）の被験者背景及び 24 週時の有効性評価指標の結果を比較した。

(1) 被験者背景

年齢の範囲は PAH3001 試験が 1～13 歳，AC-055-307 試験が 20～70 歳であった。

ベースラインの PAH 臨床分類は，PAH3001 試験では CHD-PAH の割合が最も高く 57.1%（4/7 例），次いで IPAH が 42.9%（3/7 例）であった。AC-055-307 試験では CTD-PAH の割合が最も高く 50.0%（14/28 例），次いで IPAH が 39.3%（11/28 例）であった。ベースライン時に PAH 特異的治療薬を使用していた被験者の割合は，PAH3001 試験で 85.7%（6/7 例），AC-055-307 試験で 64.3%（18/28 例）であった。

WHO FC は乳幼児での評価が困難であるため，PAH3001 試験では初回同意取得時に 4 歳超であった 3 例を対象に評価した。PAH3001 試験では，ベースラインの WHO FC が class II であった被験者の割合が 100%（3/3 例）であった。一方，AC-055-307 試験では class II が 57.1%（16/28 例），class III が 39.3%（11/28 例）であった。

(2) 有効性

1) PVRI 変化率

PAH3001 試験の 24 週時の PVRI 変化率の幾何平均値は 59.43%（95% CI：32.019%～110.303%）であり，AC-055-307 試験の 24 週時の PVRI 変化率の幾何平均値 60.6%（95% CI：52.5%～70.1%）と同程度であった。

2) WHO FC

PAH3001 試験で，WHO FC を評価した 3 例のベースラインの WHO FC はいずれも class II であり，24 週時の WHO FC がベースラインから改善又は悪化した被験者は認められなかった。

AC-055-307 試験では，24 週時の WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合は 46.4%であり，悪化した被験者は認められなかった。

PAH3001 試験の WHO FC 評価には乳幼児が含まれず，試験間の比較には注意が必要であるものの，いずれの試験でも 24 週時の WHO FC がベースラインから悪化した被験者は認められなかった。

3) 6MWD

PAH3001 試験では検査を理解し実施することができる 6 歳以上の 3 例のみを 6MWT の対象とした。AC-055-307 試験では PPS の 28 例全例を 6MWT の対象とした。

PAH3001 試験の 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，18.690（−44.00～40.00）m であり，AC-055-307 試験の 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は 63（−43～405）m であった。

6MWD の結果はばらつきが大きく，PAH3001 試験では，評価可能な被験者数は 3 例と限られた。また，小児 PAH 患者では，信頼性の高い 6MWD の結果を得ることが難しいとの報告もある（Adatia 2013）。したがって，データの解釈には注意が必要だが，PAH3001 試験で認められた 6MWD の変化は，おおむね AC-055-307 試験で認められた変化の範囲内と判断した。

4）NT-proBNP

PAH3001 試験では，24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化率の幾何平均値は 100.96%であった。AC-055-307 試験では，24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化率の幾何平均値は 82.4%であった。

(3) 結論

日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験と日本人成人 PAH 患者を対象とした AC-055-307 試験で，同程度の PVRI の改善が認められた。比較したその他の有効性指標の結果についても，PAH3001 試験と AC-055-307 試験で大きな違いは認められなかった。

【2.5.3】項に示したとおり，日本人小児 PAH 患者と日本人成人 PAH 患者の PK に顕著な違いはなかった。以上を踏まえると，AC-055-307 試験の結果を日本人小児へ外挿することは可能であると考える。

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

PAH3001 試験（有効性解析対象集団 7 例）及び TOMORROW 試験の 2 歳以上の被験者（FAS1 のマシテンタン群 73 例）の被験者背景及び 24 週時の有効性評価指標の結果を比較した。

(1) 被験者背景

年齢の範囲は PAH3001 試験が 1～13 歳，TOMORROW 試験が 2.1～17.9 歳であった。

ベースラインの PAH 臨床分類は，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験ともに CHD-PAH の割合が最も高く，それぞれ 57.1%（4/7 例）及び 49.3%（36/73 例）であった。次いで IPAH の割合が高く，それぞれ 42.9%（3/7 例）及び 47.9%（35/73 例）であった。ベースライン時に PAH 特異的治療薬を使用していた被験者の割合は，PAH3001 試験で 85.7%（6/7 例），TOMORROW 試験で 95.9%（70/73 例）であった。

PAH3001 試験では，ベースラインの WHO FC が class II であった被験者の割合が 100%（3/3 例）であった。一方，TOMORROW 試験では class I が 26.0%（19/73 例），class II が 56.2%（41/73 例），class III が 17.8%（13/73 例）であった。

(2) 有効性

1）WHO FC

PAH3001 試験では，WHO FC を評価した 3 例のベースラインの WHO FC はいずれも class II であり，24 週時の WHO FC がベースラインから改善又は悪化した被験者は認められなかった。

TOMORROW 試験では，WHO FC について SoC 群と比較してマシテンタン群で良好な傾向が認められた。24 週時に WHO FC が class I 又は II であった被験者の割合はマシテンタン群で高く，SoC 群に対するマシテンタン群の 24 週時の層別オッズ比は 6.415（95% CI：1.107～37.164）であった。

2）6MWD

PAH3001 試験では有効性副次評価項目，TOMORROW 試験では有効性探索的評価項目として 6MWD を評価した。PAH3001 試験では検査を理解し実施することができる 6 歳以上の 3 例のみ

を 6MWT の対象とした。TOMORROW 試験（マシテンタン群）では，検査を理解し実施することができた 7 例のみを 6MWT の対象とした。

PAH3001 試験では，24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は 18.690（−44.00～40.00）m であった。

TOMORROW 試験（マシテンタン群）では，24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量の LS 平均値は 8.55 m であった。

3) NT-proBNP

PAH3001 試験では，24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化率の幾何平均値は 100.96%であった。

TOMORROW 試験（マシテンタン群）では，24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化率の幾何平均値は 76%であった。

4) TAPSE

PAH3001 試験では，24 週時の TAPSE のベースラインからの変化量の平均値は 1.873 mm/m^2 であった。

TOMORROW 試験（マシテンタン群）では，24 週時の TAPSE のベースラインからの変化量の LS 平均値は−0.09 mm/m^2 であった。

(3) 結論

日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験と外国人小児 PAH 患者を対象とした TOMORROW 試験（2 歳以上）の有効性を比較した結果，各有効性評価指標で大きな違いは認められなかった。

2.5.4.3.4 部分集団における結果の比較

【2.7.3.4】

TOMORROW 試験で，主な有効性副次評価項目の部分集団解析を実施した結果，CEC で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間の結果は各部分集団でおおむね一貫していた。

日本人小児 PAH 患者，日本人成人 PAH 患者及び外国人小児 PAH 患者の各集団において，有効性の各評価指標でおおむね同様の傾向が認められた。

2.5.4.4 有効性と用法及び用量の関係

【2.7.3.5】

2.5.4.4.1 TOMORROW 試験及び PAH3001 試験での用量設定

TOMORROW 試験では，2 歳未満の被験者を組み入れる前に，まず 2 歳以上 18 歳未満の被験者に対する用量を決定した。2 歳以上 18 歳未満の被験者に対する用量は，成人のデータに基づき開発したアロメトリック・スケールを含む PPK モデルを用いて，体重区分に従い決定した。

その後，TOMORROW 試験で決定された用量を投与された 2 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 被験者から得られた PK 中間解析データに基づき PPK モデルを更新した。中間解析では，2 歳以上 18

歳未満の小児 PAH 被験者でのマシテンタンの曝露量は，成人 PAH 被験者での曝露量と同程度であった。さらに，2 歳未満の被験者でのマシテンタンの代謝経路の成熟を考慮し，チトクローム P450 酵素の発達に対する年齢の影響を組み込むことで，更新したモデルを拡張した。拡張した PPK モデルによるシミュレーションの結果に基づき，2 歳未満の被験者（すなわち，生後 1 カ月以上 6 カ月未満，及び生後 6 カ月以上 2 歳未満）に対する用法及び用量を決定した。

PAH3001 試験では，以下に示す理由に基づき用法及び用量を TOMORROW 試験と同一に設定した（【表 2.5.3.1-1】）。

- 日本人成人及び外国人成人に同一用法及び用量でマシテンタンを投与したときの PK に大きな違いは認められなかった。このことから，日本人小児 PAH 患者及び外国人小児 PAH 患者に同一の用法及び用量でマシテンタンを投与した場合，PK に大きな民族差は認められないと考えられたこと
- 日本人成人 PAH 患者におけるマシテンタンの有効性及び安全性プロファイルに，外国人成人 PAH 患者との顕著な差は認められていないこと

2.5.4.4.2　小児の推奨用法及び用量

健康成人被験者を対象にマシテンタン 10 mg をマシテンタン分散錠（FMI）又はオプスミット®錠として投与した結果，両製剤の生物学的同等性が確認された。

小児 PAH 患者にマシテンタン分散錠を投与したときの有効性及び安全性は，成人 PAH 患者にオプスミット®錠を投与した場合とおおむね同様であり，日本人小児 PAH 患者と外国人小児 PAH 患者にマシテンタン分散錠を投与したときの有効性及び安全性でも明確な差は認められなかった。

日本人小児 PAH 患者及び外国人小児 PAH 患者にマシテンタンを投与したときの PK に大きな違いはなく，日本人小児 PAH 患者及び日本人成人 PAH 患者のマシテンタンのトラフ時血漿中濃度にも大きな違いはなかった。また，小児 PAH 患者のデータを用いた PPK 解析により，生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分を除き，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験での小児 PAH 患者の曝露量（$AUC_{u,combo,ss}$）は成人 PAH 患者の曝露量と同程度になると推定された。生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分（用量 2.5 mg）の被験者の曝露量の推定値は成人と比較して低かった。この要因として，当該年齢区分の多くの被験者がより高用量である 3.5 mg を投与される 2 歳に近かったことが考えられる。被験者の個別の曝露量推定値は 2 歳以上の用量区分で認められた範囲内であり，大きく異ならなかった。なお，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で生後 6 カ月以上 2 歳未満の PAH 患者にマシテンタン分散錠 2.5 mg を 1 日 1 回投与したとき，PAH3001 試験では主要有効性評価項目である PVRI のベースラインからの改善が認められ，TOMORROW 試験でも有効性評価項目の改善傾向が認められた。いずれの試験からも，新たな安全性シグナルは示唆されなかった。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では生後 1 カ月以上 6 カ月未満の小児 PAH 患者を組み入れなかったが，仮想小児集団を用いたシミュレーションから，他の用量区分と比べて曝露量は大きく異ならないことが示された。

以上より，本承認申請で予定するマシテンタンの生後 3 カ月以上の日本人小児 PAH 患者に対する用法及び用量は，PAH3001 試験での用法及び用量に基づき設定した（【2.5.1.1.3】項）。

2.5.4.5　長期投与時の有効性

【2.7.3.6】

TOMORROW 試験では，試験開始からコア期の最終解析時点まで最長で約 6 年のマシテンタンの投与成績が得られている。特に，CEC で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間は，48 カ月以降も SoC 群と比較してマシテンタン群で良好な結果が認められた。

2.5.4.6　有効性の結論

PAH 治療の真のエンドポイントは生命予後の改善である。肺血行動態の指標である PVR は真のエンドポイントである生命予後との相関が報告されており，成人 PAH 患者に対する診断及び評価にも利用されてきた（Tiede 2013; Suzuki 2022; JSC 2021）。小児でも成人と同様に PAH の診断及び評価として肺血行動態を測定するが，小児では体格の個人差が大きいことから，PVR ではなく標準化のために体表面積で補正した PVRI が用いられている（JSC 2021; 永井 2019）。以上のことから，PAH3001 試験では PVRI を代替エンドポイントとして設定した。また，小児 PAH 患者に対するマシテンタンの開発にあたっては，希少疾患であり臨床試験で評価可能な患者数が非常に限られることを考慮し，成人 PAH 患者のデータを小児 PAH 患者に外挿して評価することとした。

生後 3 カ月以上 15 歳未満の日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験では，主要有効性評価項目である 24 週時の PVRI について臨床的に意義のある改善が示され，事前に設定した成功基準を満たした。その他の有効性評価項目でもおおむね良好な傾向が認められた。

PAH3001 試験と日本人成人 PAH 患者を対象とした第 2/3 相試験（AC-055-307 試験）の有効性を比較した結果，両試験で同程度の PVRI の改善が認められた。その他の有効性指標の結果についても，両試験で大きな違いは認められなかった。また，日本人小児 PAH 患者と日本人成人 PAH 患者の PK に顕著な違いはなかった（【2.5.3】項）。よって，AC-055-307 試験の結果を日本人小児へ外挿することは可能であると考える。

成人 PAH 患者に対するマシテンタンの有効性は，生命予後の改善とおおむね同義である，臨床的悪化の抑制（morbidity/mortality）を主要評価項目として実施した海外第 3 相試験（SERAPHIN 試験）によって示されている。また，SERAPHIN 試験と国内第 2/3 相試験（AC-055-307 試験）との比較により，外国人成人 PAH 患者と日本人成人 PAH 患者では，PVRI の改善を含む有効性が同様であることが示されている（M1.13.1 オプスミット 10 mg 錠　初回承認時申請資料）。

以上のことから，マシテンタンは，成人 PAH 患者と同様に，日本小児 PAH 患者に対しても，SERAPHIN 試験によって示された真のエンドポイントに対する効果を含めた，優れた有効性が期待できると考える。

また，生後 1 カ月以上 18 歳未満の外国人小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験（TOMORROW 試験）では，主な有効性副次評価項目である CEC で最初に確認された疾患進行

イベントまでの期間について，SoC 群と比較してマシテンタン群で臨床的に良好な結果が認められた。PAH3001 試験と TOMORROW 試験の有効性を比較した結果，各有効性評価指標で明確な違いは認められなかった。日本人小児 PAH 患者の PK は外国人小児 PAH 患者の PK の範囲におおむね含まれており，大きな違いはなかった（【2.5.3】項）。このことから，マシテンタンの薬剤反応性が日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者で同様であることが支持された。

参考文献

Adatia I, Haworth SG, Wegner M, et al. Clinical trials in neonates and children: Report of the pulmonary hypertension academic research consortium pediatric advisory committee. Pulm Circ. 2013;3(1):252-66.

Suzuki S, Asano R, Aoki T, et al. Prognostic impact of follow-up pulmonary vascular resistance in pulmonary arterial hypertension. Open Heart. 2022;9(1):e002054.

Tiede H, Sommer N, Milger K, et al. Short-term improvement in pulmonary hemodynamics is strongly predictive of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2013;3(3):523-32.

2016-2017 年度活動合同研究班［日本循環器学会（JCS）等］. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）. 2021 年 12 月 23 日更新.

永井礼子. 小児循環器領域における肺高血圧症： 臨床と基礎のフロントライン. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2019;35(3): 136-52.

2.5.5 安全性の概括評価

【2.7.4.1.1.1; 2.7.4.1.1.2】

小児 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性の評価には，国内第 3 相試験である PAH3001 試験及び海外第 3 相試験である TOMORROW 試験の結果を用いた。

PAH3001 試験は，スクリーニング期，52 週間の投与期，及び投与終了後 30 日間の安全性追跡調査期から構成された。PAH3001 試験の安全性の評価には，最終被験者の投与開始後 24 週時（以降，24 週時）のデータカットオフ（2024 年 7 月 24 日）及び最終被験者の最終評価日のデータカットオフ（2025 年 3 月 5 日）（以降，試験終了時）の結果を用いた。

TOMORROW 試験は，スクリーニング期，コア期（Visit 2～EOCP），マシテンタン群単群の継続期及び安全性追跡調査期から構成された。TOMORROW 試験の安全性の評価にはコア期の最終解析（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日）までに得られた主要治療期間の安全性データを用いた。主要治療期間の定義を以下に示す。

- 2 歳以上の被験者：ランダムに割り付けられた日（Visit 2）からマシテンタン又は SoC の投与終了後 30 日，又は EOCP のいずれか早い方までの期間。SoC からマシテンタン投与に切り替えた被験者については，マシテンタンの投与開始又は SoC の投与終了後 30 日のいずれか早い方までの期間。
- 2 歳未満の被験者：Visit 2 からマシテンタンの投与終了後 30 日，又は EOCP のいずれか早い方までの期間。

成人 PAH 患者に対するマシテンタンの有効性及び安全性は，成人 PAH 患者を対象とした第 3 相臨床試験［SERAPHIN 試験（海外試験）］及び第 2/3 相試験［AC-055-307 試験（国内試験）］によって評価され，「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として国内で 2015 年 3 月に承認されている（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.4）。これらの臨床試験の結果は，小児 PAH 患者と成人 PAH 患者での安全性の比較に用いたが，製造販売承認申請で提出済みであることから本承認申請の臨床データパッケージには含めなかった。

2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法

【2.7.4.1.1.2】

2.5.5.1.1 PAH3001 試験

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。有害事象とは，治験薬との因果関係の有無を問わず，試験中に被験者に生じた臨床検査値異常，症状，疾患等のあらゆる好ましくない又は意図しない徴候と定義した。治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までに発現した全ての有害事象を TEAE とした。有害事象名は MedDRA Version 27.0 を用いてコーディングし，同バージョンの MedDRA/J で日本語に置き換えた。有害事象と治験薬との因果関係については，治験担当医師が関連あり（Related）又は関連なし（Not Related）を判断した。有害事象の重症度は，軽度，中等度及び重度の 3 段階で判定した。特に注目すべき有害事象として，

治験実施計画書の規定に基づき「貧血／ヘモグロビン値減少」，「浮腫及び体液貯留」，「肝機能障害」及び「低血圧」を評価した。

2.5.5.1.2 TOMORROW 試験

TOMORROW 試験の評価では，2 歳以上の被験者は SAS1 を用い，2 歳未満の被験者は SAS2 を用いて安全性データを解析した。SAS1 は，マシテンタンを 1 回以上投与された，又は SoC 群にランダム化された 2 歳以上 18 歳未満の全ての被験者とした。被験者が実際に受けた治療に基づき安全性データを解析した。SAS2 は，マシテンタンを 1 回以上投与された 2 歳未満の全ての被験者とした。有害事象とは，治験担当医師により判断されたマシテンタン又は SoC との因果関係の有無を問わず，試験中に被験者に生じた臨床検査値異常，症状，疾患等のあらゆる好ましくない又は意図しない徴候と定義した。割付け後からマシテンタン又は SoC の最終投与後 30 日までに発現した全ての有害事象を TEAE とした。有害事象名は MedDRA Version 26.1 を用いてコーディングし，同バージョンの MedDRA/J で日本語に置き換えた。有害事象とマシテンタンとの因果関係は，治験担当医師が関連あり（Related）又は関連なし（Not related）を報告し，マシテンタン群にランダム化された被験者，2 歳未満の被験者に認められた有害事象を対象に評価した。有害事象の重症度を，軽度，中等度及び重度の 3 段階で判定した。全ての重篤な有害事象を試験終了時又は試験中止時まで収集した。全ての重篤な有害事象及び全ての試験中止に至った有害事象を被験者の最終の観察・検査が完了するまで収集した。特に注目すべき有害事象として，「貧血」，「肝機能障害」，「低血圧」，「症候性低血圧」及び「浮腫及び体液貯留」を評価した。

2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性，曝露状況，並びに前治療薬

【2.7.4.1.2.1; 2.7.4.1.2.2; 2.7.4.1.3; 2.7.4.1.4】

2.5.5.2.1.1 PAH3001 試験

試験参加の文書同意が得られた日本人小児 PAH 患者 8 例についてスクリーニングを実施し，スクリーニング脱落となった 1 例を除く 7 例にマシテンタンが投与され，安全性解析対象集団とした。24 週時データカットオフ時点で全 7 例が 24 週時の評価を完了し，7 例中 5 例が 52 週時の評価を完了した。試験終了時点で全 7 例が 52 週時の評価を終え，試験を完了した。マシテンタンの投与を中止した被験者は認められなかった。

試験対象集団の特性は【2.5.4.3.1.1】項に示した。

2.5.5.2.1.2 TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者は 148 例が組み入れられ，その内訳はマシテンタン群 73 例及び SoC 群 75 例であった。このうち，マシテンタン群の 1 例は，市販のマシテンタンの服薬歴があったため，マシテンタンの投与を受けなかった。当該被験者を除く 147 例にマシテンタン又は SoC が投与され，SAS1 とした。

2 歳未満の被験者は 9 例が組み入れられ，全ての被験者がマシテンタンの投与を受けた。全ての被験者を SAS2 とした。

2 歳以上の被験者のうち，EOCP 時点でマシテンタン群 17/72 例（23.6%）及び SoC 群 31/75 例（41.3%）が投与を中止した。主な投与中止理由は，死亡［マシテンタン群 6/72 例（8.3%），SoC 群 2/75 例（2.7%）］及び医師の判断［マシテンタン群 4/72 例（5.6%），SoC 群 21/75 例（28.0%）］であった。2 歳未満の被験者では，EOCP 時点で 1/9 例（11.1%）が被験者又は保護者による同意撤回のため試験を中止した。

2 歳以上の試験対象集団の特性は【2.5.4.3.2.1】項に，2 歳未満の試験対象集団の特性は【2.5.4.3.2.3】項に示した。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の概要

【2.7.4.1.2.2; 2.7.4.2.1.1】

2.5.5.3.1.1 PAH3001 試験

試験終了時までに 1 件以上有害事象が認められた被験者の割合は 100%（7/7 例）であった。マシテンタンと関連ありと判断された有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 28.6%（2/7 例）であった。投与中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象及び COVID-19 に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.1.2 TOMORROW 試験

TOMORROW 試験ではマシテンタンを投与された被験者で認められた有害事象についてのみ因果関係を判定した。疾患進行イベント（関連症状を含む）は有害事象に含めなかった。

2 歳以上の被験者で 1 件以上有害事象が認められた被験者の割合はマシテンタン群で 93.1%（67/72 例），SoC 群で 68.0%（51/75 例）であった。マシテンタンと関連ありと判断された有害事象は 20.8%（15/72 例）に認められた。重篤な有害事象はマシテンタン群 36.1%（26/72 例）及び SoC 群 21.3%（16/75 例）に認められた。マシテンタンと関連ありと判断された重篤な有害事象は 2.8%（2/72 例）に認められた。マシテンタンの投与中止に至った有害事象は 5.6%（4/72 例）に認められた。COVID-19 関連の有害事象はマシテンタン群 16.7%（12/72 例）及び SoC 群 10.7%（8/75 例）に認められた。有害事象の発現割合は SoC 群と比較してマシテンタン群で高かったが，この理由として，曝露期間がマシテンタン群で SoC 群よりも長かった［中央値（範囲）；マシテンタン群 168.43（12.9～312.4）週，SoC 群 115.00（0.1～316.4）週］ことが考えられた。曝露期間で補正した事後解析として疾患進行イベントと有害事象を統合し，曝露期間で補正した結果，有害事象及び／又は疾患進行イベントの発現割合に投与群間で大きな差は認められなかった（マシテンタン群 26.88/100 人年，SoC 群 30.90/100 人年）。また，曝露期間で補正した重篤な有害事象（重度の疾患進行イベントを含む）の発現割合にも投与群間で大きな差は認められなかった（マシテンタン群 11.86/100 人年，SoC 群 10.66/100 人年）。

2 歳未満の被験者で有害事象は 77.8%（7/9 例）に認められた。重篤な有害事象は 44.4%（4/9 例）に認められた。マシテンタンと関連ありと判断された有害事象，マシテンタンの投与中止に至った有害事象，及び死亡に至った有害事象は認められなかった。COVID-19 関連の有害事象は 22.2%（2/9 例）に認められた。疾患進行イベントは認められなかった。

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象

【2.7.4.2.1.2】

2.5.5.3.2.1 PAH3001 試験

試験終了時までに最も多く認められた有害事象は上咽頭炎［85.7%（6/7 例）］であり，次いで発熱［57.1%（4/7 例）］，並びにアデノウイルス感染，レンサ球菌感染及び下痢［いずれも 42.9%（3/7 例）］であった。その他，2 例以上に認められた有害事象は結膜炎，腹痛，節足動物咬傷及びアレルギー性結膜炎［いずれも 28.6%（2/7 例）］であった。

有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度で，重度の有害事象は 1 例に認められた気管支炎のみであった。

2.5.5.3.2.2 TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者で認められた全ての有害事象のうち，マシテンタン群で最も多く認められた有害事象は上気道感染 31.9%（23/72 例）であり，次いで上咽頭炎及び頭痛［いずれも 19.4%（14/72 例）］並びに COVID-19 15.3%（11/72 例）であった。その他にマシテンタン群で多く認められた有害事象（発現割合 10%以上）は胃腸炎及びインフルエンザ［いずれも 11.1%（8/72 例）］であった。

有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度であった。マシテンタン群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は肺炎 4/72 例（5.6%）及び貧血 2/72 例（2.8%）であった。

マシテンタン群で 2 例以上に認められたマシテンタンと関連ありと判断された有害事象はヘモグロビン減少 4.2%（3/72 例）並びに頭痛，貧血及び不眠症［いずれも 2.8%（2/72 例）］であった。

2 歳未満の被験者で 2 例以上に認められた有害事象は上気道感染 44.4%（4/9 例），胃腸炎 33.3%（3/9 例，このうち 1 例は重篤な有害事象）並びに COVID-19 及び肺炎［いずれも 22.2%（2/9 例）］であった。

2.5.5.3.3 死亡

【2.7.4.2.1.3】

PAH3001 試験では，試験終了時までに死亡は認められなかった。

TOMORROW 試験では 2 歳以上の被験者のうち 13 例（マシテンタン群 7 例，SoC 群 6 例）が死亡した。13 例のうちマシテンタン群 6 例及び SoC 群 4 例は PAH の疾患進行により死亡した。その他の死因はマシテンタン群では右室不全 1 例，SoC 群では COVID-19 肺炎及び突然死が各 1 例であった。マシテンタンと関連ありと判断された死亡は認められなかった。2 歳未満の被験者では死亡は認められなかった。

2.5.5.3.4 その他の重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.4】

2.5.5.3.4.1　PAH3001 試験

試験終了時までに重篤な有害事象は 2 例 5 件認められ，発現割合は 28.6%（2/7 例）であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。1 例に発現した 1 件の重篤な気管支炎は重症度が重度で，マシテンタンの投与中断に至った。それ以外の重篤な有害事象はいずれも重症度は中等度で，マシテンタンの投与を変更しなかった。気管支炎を含むいずれの重篤な有害事象もマシテンタンと関連なしと判断され，転帰は回復であった。

2.5.5.3.4.2　TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者で認められた重篤な有害事象（SAS1）の発現割合は SoC 群 21.3%（16/75 例）と比較してマシテンタン群 36.1%（26/72 例）で高かった。この理由として曝露期間がマシテンタン群で SoC 群よりも長かったことが考えられた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎［マシテンタン群 5/72 例（6.9%），SoC 群 1/75 例（1.3%）］，貧血［マシテンタン群 2/72 例（2.8%），SoC 群 1/75 例（1.3%）］，胃炎及び非心臓性胸痛［いずれもマシテンタン群で 2/72 例（2.8%），SoC 群 0/75 例（0%）］，並びに気道感染［マシテンタン群 1/72 例（1.4%），SoC 群 2/75 例（2.7%）］であった。マシテンタン群で最も多く認められた重篤な有害事象（SOC）は感染症および寄生虫症 15.3%（11/72 例）であり，そのうち各 1/72 例（1.4%）に認められた重篤な上気道感染及び胃腸炎は，小児に特有の有害事象と考えられた（【2.7.4.2.1.8】項）。重篤な有害事象及び／又は重篤な疾患進行イベントを曝露期間で補正した事後解析では発現割合に投与群間で大きな差は認められなかった（マシテンタン群 11.86/100 人年，SoC 群 10.66/100 人年）。マシテンタンと関連ありと判断された重篤な有害事象は貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1/72 例（1.4%）であった。

2 歳未満の被験者で 7 件の重篤な有害事象が 4/9 例（44.4%）に認められ，その内訳は，肺炎が 22.2%（2/9 例）並びに胃腸炎，インフルエンザ，サルモネラ性菌血症，便秘及び吐血がいずれも 11.1%（1/9 例）であった。いずれの重篤な有害事象もマシテンタンと関連なしと判断され，マシテンタンの投与に変更はなかった。いずれの事象も転帰は回復であった。

2.5.5.3.5　その他の重要な有害事象

(1) 投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1.5(1)】

PAH3001 試験では，試験終了時までに投与中止に至った有害事象は認められなかった。

TOMORROW 試験の 2 歳以上の被験者で認められた投与中止に至った有害事象の発現割合は，SoC 群 2.7%（2/75 例）と比較してマシテンタン群 5.6%（4/72 例）で高かった。2 歳未満の被験者では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 特に注目すべき有害事象

【2.7.4.2.1.6(1)】

マシテンタンの既知の安全性プロファイルに基づき，PAH3001 試験では「貧血／ヘモグロビン値減少」，「浮腫及び体液貯留」，「肝機能障害」及び「低血圧」を，TOMORROW 試験では「貧血」，「浮腫及び体液貯留」，「肝機能障害」，「低血圧」及び「症候性低血圧」を特に注目すべき有害事象のカテゴリーと定義した。

PAH3001 試験

試験終了時までに，特に注目すべき有害事象は「貧血／ヘモグロビン値減少」が 1/7 例（14.3%）にのみ認められた。

TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者で認められた特に注目すべき有害事象の発現割合はマシテンタン群 25.0%（18/72 例）及び SoC 群 9.3%（7/75 例）であった。最も多く認められた特に注目すべき有害事象のカテゴリーは「貧血」で，発現割合は SoC 群 2.7%（2/75 例）と比較してマシテンタン群 15.3%（11/72 例）で高かった。

2 歳以上の被験者で認められた特に注目すべき有害事象の概要を以下に示す。

貧血

「貧血」（貧血，ヘモグロビン減少及び鉄欠乏性貧血）はマシテンタン群 15.3%（11/72 例）及び SoC 群 2.7%（2/75 例）に認められた。マシテンタン群で認められた「貧血」の内訳は，貧血が 7 例，ヘモグロビン減少が 4 例，鉄欠乏性貧血が 1 例，SoC 群では貧血及び鉄欠乏性貧血が各 1 例であった。

マシテンタン群では，重篤な貧血が 2.8%（2/72 例）に認められた。このうち 1 例は，重篤な貧血によりマシテンタンの投与を中止した。

マシテンタン群でヘモグロビン減少が 4 例に認められ，全て非重篤であった。そのうち 1 例は上述の重篤な貧血によりマシテンタンの投与を中止した被験者であった。

マシテンタン群で鉄欠乏性貧血が 1 例に認められた。本事象は非重篤で，マシテンタンとの関連なしと判断され，治験薬の投与を変更することなく回復した。

浮腫及び体液貯留

「浮腫及び体液貯留」に関連する有害事象はマシテンタン群 5.6%（4/72 例）及び SoC 群 1.3%（1/75 例）に認められた。

肝障害

「肝障害」に関連する有害事象はマシテンタン群 4.2%（3/72 例）及び SoC 群 4.0%（3/75 例）に認められた。

低血圧

「低血圧」に関連する有害事象はマシテンタン群 4.2%（3/72 例）及び SoC 群 1.3%（1/75 例）に認められた。

2 歳未満の被験者に特に注目すべき有害事象は認められなかった。

(2) その他の注目すべき有害事象

【2.7.4.2.1.6(2)】

PAH3001 試験

「月経障害」，「卵巣嚢胞」，「肺静脈閉塞性疾患に伴う肺水腫」，「精巣障害及び男性不妊症」，「妊娠」及び「症候性低血圧」をその他の注目すべき有害事象として評価した。PAH3001 試験では，試験終了時までに該当する有害事象は認められなかった。

TOMORROW 試験

「月経障害」，「卵巣嚢胞」及び「肺静脈閉塞性疾患に伴う肺水腫」をその他の注目すべき有害事象として評価した。

2 歳以上の被験者では，「卵巣嚢胞」及び「肺静脈閉塞性疾患に伴う肺水腫」は認められなかった。「月経障害」はマシテンタン群 9 例及び SoC 群 1 例に認められた。全ての女性被験者での発現割合はマシテンタン群 18.4%（9/49 例）及び SoC 群 2.6%（1/38 例）で，試験期間中に妊娠可能であった女性被験者での発現割合はそれぞれ 25.7%（9/35 例）及び 6.7%（1/15 例）であった。

2 歳未満の被験者では，その他の注目すべき有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.7 発現時期別の有害事象

【2.7.4.2.1.7】

2.5.5.3.7.1 PAH3001 試験

試験終了時までに，多くの有害事象がマシテンタン投与開始後 6 カ月までに新たに発現した。マシテンタン投与開始後 13 カ月までに，マシテンタンの投与継続に伴う特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.3.7.2 TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者では，多くの有害事象がマシテンタン投与開始後 6 カ月までに発現した。マシテンタンは最長で約 6 年投与された。マシテンタンの投与継続に伴い特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。

2 歳未満の被験者は，マシテンタンを最長で 72 週超投与された。マシテンタンの投与継続に伴い特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.3.8 小児 PAH 患者に特有の有害事象

【2.7.4.1.2.2; 2.7.4.2.1.8】

TOMORROW 試験の結果を用いて，小児 PAH 患者での潜在的な新たな有害事象を評価した。レビューの方法は【2.7.4.2.1.8】項に示す。検討の結果，上気道感染，鼻炎及び胃腸炎がマシテンタンの小児 PAH 患者に特有の有害事象として特定された。これらの有害事象は，マシテンタン群と SoC 群の発現割合の差によって特定されたものであるが，マシテンタン群と SoC 群の間

で認められた曝露期間の中央値（マシテンタン群 168.43 週間，SoC 群 115.00 週間）の差に起因する可能性がある。

2.5.5.4 成人 PAH 患者集団と小児 PAH 患者集団の比較

【2.7.4.5】

日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験（安全性解析対象集団）の 24 週時のデータカットオフの結果と日本人成人 PAH 患者を対象とした AC-055-307 試験（Safety Set）の 24 週時データを比較した。

PAH3001 試験の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は AC-055-307 試験と比較して高かった。また，PAH3001 試験では比較的よくみられる有害事象である感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合が AC-055-307 試験よりも高かったものの，いずれもマシテンタンと関連なしと判断されており，安全性の懸念は高くないと考えられる。

その他，重篤な有害事象を含む有害事象の発現状況，及び有害事象の種類については小児 PAH 患者と成人 PAH 患者でおおむね同様であった。

PAH3001 試験及び AC-055-307 試験ともに，死亡に至った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。

PAH3001 試験で認められた特に注目すべき有害事象は「貧血」のみであり，その他の特に注目すべき有害事象（「浮腫」，「肝機能障害」及び「低血圧」）は認められなかった。AC-055-307 試験でも ERA に関連する注目すべき有害事象として「貧血／ヘモグロビン関連事象」が認められていた。

以上のとおり，PAH3001 試験で認められた有害事象の多くは，AC-055-307 試験で既に確認されており，安全性プロファイルもおおむね同様であった。このため，日本人成人 PAH 患者と比較して日本人小児 PAH 患者で新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

外国人小児 PAH 患者を対象とした TOMORROW 試験で認められた有害事象及び臨床検査値異常は，成人 PAH 患者及び／又は他の小児 PAH 患者集団でのマシテンタンの既知の安全性プロファイルと一致していた。TOMORROW 試験で小児特有の有害事象（上気道感染，鼻炎及び胃腸炎）が特定されたが，マシテンタンの既知の安全性プロファイルに影響を及ぼすものではなかった。

2.5.5.5 内因性要因

【2.7.4.6.1】

TOMORROW 試験の有害事象の発現割合を年齢，性別，人種別に確認した。その結果，いずれの部分集団でも，新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.5.1 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）

【2.7.4.6.1.1】

2.5.5.5.1.1 PAH3001 試験

2 歳以上の被験者で体重区分別の有害事象を評価した。試験終了時までに，いずれの体重区分でも全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。各体重区分の被験者数が少ないことに注意する必要があるものの，各体重区分間の有害事象の種類に大きな違いは認められなかった。各体重区分と 2 歳未満の被験者の有害事象の種類にも大きな違いは認められなかった。

2.5.5.5.1.2 TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者で体重区分別の有害事象を評価した。マシテンタン群のいずれかの体重区分で発現割合が 30%以上であった有害事象は上気道感染，上咽頭炎及び頭痛であり，上気道感染の発現割合は 15 kg 未満で 44.4%（4/9 例）及び 50 kg 以上で 40.0%（8/20 例），上咽頭炎は 15 kg 以上 25 kg 未満で 37.5%（6/16 例），頭痛は 50 kg 以上で 30.0%（6/20 例）であった。

SoC 群のいずれかの体重区分で発現割合が 30%以上であった有害事象は頭痛であり，50 kg 以上で 35.7%（5/14 例）であった。

2 歳未満の有害事象は 2.5.5.3.2.2 に示した。

年齢及び体重区分別の評価において，新たな有害事象の傾向は認められなかった。

2.5.5.6 外因性要因

2.5.5.6.1 食事の影響

【2.7.4.6.2.1】

健康成人にオプスミット錠 10 mg を投与したとき，食事の有無がマシテンタン及びその代謝物（アプロシテンタン）の曝露量に影響を与えないことが明らかとなっている。分散錠はオプスミット錠 10 mg と生物学的に同等であることから，食事の有無にかかわらず投与が可能である。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では食事の規定を設けなかった。

2.5.5.6.2 ベースライン時の PAH 特異的治療薬別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象

【2.7.4.6.2.2】

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験ではベースライン時の PAH 特異的治療薬の治療状況に関わらず，マシテンタン投与による新たな安全性の懸念は認められなかった。いずれの試験の部分集団の結果も被験者数が少なく解釈には注意が必要である。

2.5.5.6.2.1 PAH3001 試験

ベースライン時に 1 種類以上の PAH 特異的治療薬の投与を受けた被験者は 6/7 例（85.7%）であり，いずれもタダラフィルが投与された。試験終了時までに，そのうち 1 例に特に注目すべき有害事象として「貧血」（鉄欠乏性貧血）が認められた。

2.5.5.6.2.2 TOMORROW 試験

2 歳以上のマシテンタン群の被験者で，ベースライン時に PAH 特異的治療薬の投与を受けた被験者は 84.7%（61/72 例）であった。このうち，ベースライン時に ERA 及び PDE5i の併用療法を

受けた被験者の「貧血」の発現割合は 27.8%（5/18 例）であり，ベースライン時に ERA 単独療法又は PDE5i 単独療法を受けた被験者の「貧血」の発現割合［それぞれ 16.7%（1/6 例）及び 8.1%（3/37 例）］と比較して高かったものの，各部分集団の例数が少なく評価が困難である。「貧血」以外の注目すべき有害事象の発現割合は，ベースライン時の PAH 特異的治療薬の投与状況（PAH 特異的治療薬の投与なし，ERA 単独療法，PDE5i 単独療法及び ERA と PDE5i の併用療法）に関わらず，大きな差はなかった。

2 歳未満の被験者では，ベースライン時に PAH 特異的治療薬の投与を受けた被験者は 7/9 例であった。マシテンタンの投与中に特に注目すべき有害事象は認められなかった。

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.6.4; 2.7.4.6.5; 2.7.4.6.6; 2.7.4.6.7; 2.7.4.6.8】

(1) 妊娠及び授乳時の使用

マシテンタンは妊婦に対して禁忌である。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では，妊娠中，授乳中又は妊娠を予定している女性を試験の対象から除外した。妊娠及び授乳時のマシテンタンの投与の報告はされなかった。

(2) 過量投与

健康な成人被験者に対してマシテンタン最大 600 mg が単回投与され，副作用として頭痛，悪心及び嘔吐が認められた。過量投与が発生した場合は，必要に応じて標準的な対症療法を行うこととした。マシテンタンはタンパク結合率が高いため，透析は無効と考えられる。

TOMORROW 試験ではマシテンタン群で 1 例の被験者がマシテンタン約 100 mg を服薬して自殺を試みた。本事象の後に有害事象は認められず，対症療法は行われなかった。マシテンタンの投与も変更されなかった。

(3) 薬物乱用，離脱症状及び反跳現象，自動車運転及び機械操作に対する影響等

マシテンタンの薬理作用及び作用機序からは，乱用の可能性は非常に低いと考えられる。

PAH 患者を対象としたマシテンタンの離脱症状及び反跳現象は検討していない。

自動車運転及び機械操作に対するマシテンタンの影響は検討していないが，頭痛や低血圧等の副作用が発現し，自動車運転及び機械操作に影響を与える可能性がある。

2.5.5.8　世界における市販後使用経験

【2.7.4.7】

2013 年 10 月 13 日（国際誕生日）から 2024 年 9 月 30 日までに [redacted] 人が市販のマシテンタンの投与を受けたと推定される。

マシテンタンの市販後の安全性データを検討した結果，新たな安全性の懸念は認められなかった。マシテンタンの安全性プロファイルは臨床試験で確立されたプロファイルと同様であった。最新の PBRER では承認された適応症患者に対するマシテンタンのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であると結論づけられた。

2013 年 10 月 13 日（国際誕生日）から 2023 年 10 月 17 日までの，18 歳未満の小児に対する適応外使用の追加報告がされている。報告された有害事象は既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.9 安全性の結論

日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験では，試験終了時までに新たな安全性の懸念は示されなかった。PAH3001 試験で認められた有害事象は，日本人成人 PAH 患者を対象とした第 2/3 相試験（AC-055-307 試験）で既に確認されており，安全性プロファイルもおおむね同様であった。このため，日本人成人 PAH 患者と比較して日本人小児 PAH 患者で新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

外国人小児 PAH 患者を対象とした TOMORROW 試験でも，小児 PAH 患者に対する新たな安全性の懸念は示されなかった。TOMORROW 試験で認められた有害事象は，成人 PAH 患者及び／又は他の小児 PAH 患者集団でのマシテンタンの既知の安全性プロファイルと同様であった。小児特有の有害事象（上気道感染，鼻炎及び胃腸炎）が特定されたが，マシテンタンの既知の安全性プロファイルに影響を及ぼすものではなかった。

以上より，日本人小児 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性プロファイルは，成人 PAH 患者及び外国人小児 PAH 患者と同様に良好であった。日本人小児 PAH 患者特有の安全性の懸念は認められなかった。

参考文献

なし

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　現行の治療と課題

【2.5.1.2】

PH は mPAP が 25 mm Hg 以上の疾患の総称であり，病因や病態により第 1 群から第 5 群の臨床分類に分けられる，進行性で予後不良の疾患である。このうち，PAWP が 15 mm Hg 以下かつ PVR が 3 Wood 単位以上の場合は第 1 群の PAH と定義され，国内で指定難病に認定されている（JSC 2021）。小児の PAH の診断基準は成人とほぼ同じであるが，PVR の代わりに体表面積で補正した PVRI が 3 Wood 単位以上のものと定義される（永井 2019）。

小児 PAH 患者の予後は成人と比較して不良とされていたが，近年 PAH 治療薬が開発されたことにより，成人と同程度の予後が期待できるようになった。小児 PAH 患者の診断及び治療指針は成人の治療アルゴリズムを参考に作成されており，主に 3 系統の治療薬（ERA，NO 系，PGI_2 系）の使用が推奨されている。ERA のうち，アンブリセンタンとボセンタンは小児の適応を有しているが，アンブリセンタンには年齢制限があり，ボセンタンについては薬物相互作用や肝毒性の懸念があることが知られている。そのため，治療選択肢が十分とはいえず，小児 PAH 患者に対しては適応外でマシテンタンが用いられている実態がある。

マシテンタンは成人 PAH 患者で最も多く処方されており，1 歳未満の低年齢を含む小児 PAH 患者での使用を希望する小児循環器医師は多い。また，PAH は根治することはなく，症状の進行抑制のためには継続的な薬物療法が必要である。小児期と成人で同様の薬剤が選択可能になることは，小児期からの治療を成人期において継続できることとなり，患者にとって有益である。

以上から，マシテンタンが小児 PAH 患者への適応を取得することで，小児 PAH 患者の治療効果の向上に貢献できると考えた。

マシテンタンの小児 PAH 患者を対象とした開発を開始するにあたり，小児 PAH 患者に対する製剤として用量調節を可能とする分散錠を開発した。分散錠は用時必要量を水に分散させて経口投与することにより，錠剤を嚥下することが困難な小児に対しても使用可能となる。一方，2 歳以上で体重 50 kg 以上の小児 PAH 患者の用量は一回 10 mg であり，これらの患者は，分散錠（2.5 mg 錠を 4 錠）よりも，オプスミット 10 mg 錠の方が簡便に服用できる可能性がある。したがって，これらを使用可能とすることで，小児 PAH 患者に対してより有用な選択肢を提供できると考えた。

2.5.6.2　ベネフィット

【2.5.4.6】

PAH 治療の真のエンドポイントは生命予後の改善であり，PVR は生命予後の改善との相関が報告されている（Tiede 2013; Suzuki 2022）。成人 PAH 患者を対象とした海外第 3 相試験（SERAPHIN 試験）では，生命予後の改善とおおむね同義である，臨床的悪化の抑制（morbidity/mortality）に対する効果を含めた優れた有効性が示された。また，国内第 2/3 相試験（AC-055-307 試験）との比較により，外国人成人 PAH 患者と日本人成人 PAH 患者の PVR 及び

PVRI の改善を含めた有効性が同様であることが示された（M1.13.1 オプスミット 10 mg 錠　初回承認時申請資料）。

小児 PAH 患者に対するマシテンタンの開発にあたっては，希少疾患であり臨床試験で評価可能な患者数が非常に限られることを考慮し，成人 PAH 患者のデータを小児 PAH 患者に外挿して評価することとした。また，小児では体格の個人差が大きいことから，PAH3001 試験では PVR ではなく標準化のために体表面積で補正した PVRI を代替エンドポイントとして設定した。

生後 3 カ月以上 15 歳未満の日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験では，マシテンタンの投与により PVRI に臨床的に意義のある改善が示され，日本人成人 PAH 患者を対象とした第 3 相試験（AC-055-307 試験）で確認された PVRI の成績と同様であった。その他の有効性指標についても，PAH3001 試験と AC-055-307 試験で大きな違いは認められなかった。また，日本人成人 PAH 患者と日本人小児 PAH 患者の PK に顕著な違いはなかった。よって，AC-055-307 試験の結果を日本人小児 PAH 患者へ外挿することは可能であると考える。さらに，上述のとおり外国人成人 PAH 患者と日本人成人 PAH 患者の有効性が同様であることを踏まえると，マシテンタンは，成人 PAH 患者と同様に，日本人小児 PAH 患者に対しても，SERAPHIN 試験によって示された真のエンドポイントに対する効果を含めた，優れた有効性が期待できると考える。

PAH3001 試験と海外小児 PAH 患者を対象とした TOMORROW 試験の有効性及び PK に大きな違いはなかった。このことから，マシテンタンの薬剤反応性が日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者で同様であることが支持された。

2.5.6.3　リスク

【2.5.5.9】

成人 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性は，海外第 3 相試験（SERAPHIN 試験），国内第 3 相試験（AC-055-307 試験)（M1.13.1 オプスミット 10 mg 錠　初回承認時申請資料），及び製造販売後調査［オプスミット錠 10 mg 特定使用成績調査（長期使用） 2024］によって確認されており，成人 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性プロファイルが確立している。

生後 3 カ月以上 15 歳未満の日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験の結果，日本人小児 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性プロファイルは，日本人成人 PAH 患者の既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

生後 1 カ月以上 18 歳未満の海外小児 PAH 患者を対象とした海外第 3 相試験（TOMORROW 試験）で認められた有害事象は，成人 PAH 患者及び／又は他の小児 PAH 患者集団でのマシテンタンの既知の安全性プロファイルと同様であった。小児特有の有害事象として上気道感染，胃腸炎，及び鼻炎が特定されたが，マシテンタンの安全性プロファイルに影響を及ぼすものではなかった。

以上より，日本人小児 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性プロファイルは，既知の成人 PAH 患者及び外国人小児 PAH 患者と同様で良好であると考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2 項で示したとおり，マシテンタンは，国内外の成人 PAH 患者と同様に，日本人小児 PAH 患者に対しても優れた有効性が期待できる。

2.5.6.3 項で示したとおり，日本人小児 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性プロファイルは，国内外の成人 PAH 患者の既知の安全性プロファイルと同様で良好であった。よって，成人 PAH 患者と同様の注意喚起を行うことにより，日本人小児 PAH 患者に対するマシテンタン投与のリスク管理は可能である。

以上より，成人 PAH 患者と同様に，日本人小児 PAH 患者に対するマシテンタンのベネフィットはリスクを上回ると考える。

参考文献

Suzuki S, Asano R, Aoki T, et al. Prognostic impact of follow-up pulmonary vascular resistance in pulmonary arterial hypertension. Open Heart. 2022;9(1):e002054.

Tiede H, Sommer N, Milger K, et al. Short-term improvement in pulmonary hemodynamics is strongly predictive of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2013;3(3):523-32.

2016-2017 年度活動合同研究班［日本循環器学会（JCS）等］.肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）.2021 年 12 月 23 日更新.

再審査申請資料 添付資料 2.5 製造販売後調査等の報告書 オプスミット錠 10 mg 特定使用成績調査（長期使用）. ヤンセンファーマ株式会社. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）.

永井礼子. 小児循環器領域における肺高血圧症： 臨床と基礎のフロントライン. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2019;35(3): 136-52.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：参考文献なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：参考文献なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：参考文献なし
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項