目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4 付録 12

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
[redacted]	[redacted]
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
BCS	biopharmaceutics classification system
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
CSF	clinical study formulation（臨床試験用分散錠）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CV	coefficient of variation（変動係数）
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
FMI	final market image（市販後用分散錠）
F/T	freeze/thaw（凍結融解）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
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）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
LS	least square（最小二乗）
n.d.	not determined（測定せず）
PAH	pulmonary arterial hypertension（肺動脈性肺高血圧症）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
SD	standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
v/v	volume per volume（容量／容量）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

小児 PAH 患者に対する製剤として，即放性経口分散錠を開発した。当初は，外国人小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験である AC-055-312 試験（以下，TOMORROW 試験）用の製剤として CSF を使用した。CSF の規格は 0.5，2.5 及び 5 mg であり，これらの規格を視覚的に区別することは不可能であった。TOMORROW 試験の実施中に，CSF を小児用の最終的な第 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 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できる。日本人小児 PAH 患者を対象とした 67896062PAH3001 試験（以下，PAH3001 試験）では，FMI のみを使用した。

本文書では，小児 PAH 患者用に開発された製剤について要約し，両製剤を評価するための二つの生物薬剤学試験（バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験）の結果を提示する。また，血漿中マシテンタン及びその活性代謝物であるアプロシテンタンの測定に使用した生物学的分析法のバリデーションについて要約する。

2.7.1.1.1　製剤開発

2.7.1.1.1.1　BCS 分類

マシテンタン原薬は，溶解性が低く膜透過性が高い BCS クラス 2 化合物に分類される。

2.7.1.1.1.2　製剤開発の概要及び根拠

製剤開発過程の概要並びに小児用製剤の定性的及び定量的組成を，それぞれ 3.2.P.2.2.1 及び 3.2.P.1 に示す。本承認申請を支持する臨床試験で用いた製剤の概要を表 2.7.1-付録-1 に示す。

小児 PAH 患者に対するマシテンタンの製剤として，小児の年齢に適した非コーティング即放性経口分散錠を開発した。本製剤には，既承認の 10 mg フィルムコーティング錠と同じ原薬が含まれる。[redacted]を最終的な市販予定製剤（1 及び 2.5 mg 分散錠）とする。

小児 PAH 患者に対しては，年齢及び体重に基づきマシテンタンを投与する。同じ規格又は異なる規格の錠剤を組み合わせることで，必要な用量を投与することができる。小児 PAH 患者を対象とした臨床試験で使用した製剤及び規格の概要を表 2.7.1.1-1 に示す。

最初に，既承認の 10 mg フィルムコーティング錠（[redacted]）と同様の PK 特性を有する CSF 5 mg（[redacted]）を開発した。TOMORROW 試験で設定した小児用の全ての用法・用量に対応するため，新たな規格として CSF 0.5 mg（[redacted]）及び 2.5 mg（[redacted]）を開発した（3.2.P.2.2.1 Sec 1.2）。これらの規格の CSF（[redacted]，[redacted]及び[redacted]）は，定性的な組成が同一であり，*in vitro* 溶出プロファイルが同様であった。当初，これらの CSF を TOMORROW 試験で使用した。

次に，市販予定製剤の製造所で[redacted]により，組成が[redacted]の 1 mg（[redacted]）及び 2.5 mg（[redacted]）の二つの規格の FMI を開発した。二つの規格は，大きさ，形状及び刻印により視覚的に明確に区別できるものとした。

FMI 1 mg（[redacted]）及び 2.5 mg（[redacted]）の二つの規格の[redacted]を CSF と同一に保つことで，*in vivo* 性能への影響を最小限にした。これらの FMI を小児用の最終的な第 3 相試験製剤／市

販予定製剤とした。日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験では，FMI のみを使用した。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で使用したマシテンタン小児製剤の概要

Formulation	Dosage Form	Strength	Tablet Weight
Initial Phase 3 Formulation (CSF)			
[redacted]	Dispersible tablet	0.5 mg	50 mg
[redacted]	Dispersible tablet	2.5 mg	50 mg
[redacted]	Dispersible tablet	5 mg	50 mg
Final Phase 3/Japan Phase 3/Commercial Formulation (FMI)			
[redacted]	Dispersible tablet	1 mg	100 mg
[redacted]	Dispersible tablet	2.5 mg	250 mg
[redacted]			

既承認の 10 mg フィルムコーティング錠と小児用製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する *in vivo* 及び *in vitro* 試験の結果から，製剤開発中の製剤及び製造工程の変更は，マシテンタンの *in vivo* での曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験

2.7.1.1.2.1　概観及び根拠

全ての生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1-付録-2 に示す。各試験の詳細については 2.7.1.2 項，臨床試験一覧表（5.2），個々の試験のまとめ（【2.7.6】）及び治験総括報告書（5.3）に示す。

本承認申請にあたり，健康成人被験者を対象とした第 1 相試験 2 試験を実施し，異なる製剤間のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価した。

- 67896062PAH1010 試験（以下，PAH1010 試験）：マシテンタンを FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）又は既承認の 10 mg フィルムコーティング錠として空腹時投与したときの生物学的同等性を評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験（5.3.1.2.1 PAH1010 CSR）
- 67896062PAH1008 試験（以下，PAH1008 試験）：マシテンタンの FMI 及び CSF を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験（5.3.1.2.2 PAH1008 CSR）

2.7.1.1.3　分析法

2.7.1.1.3.1　緒言

血漿中濃度測定時に適用されるガイドライン，及びガイドラインに規定されている判定基準に従って，全ての生物学的分析法のバリデーションを実施した。生物学的分析法のバリデーションパラメータの概要を，バリデーション報告書への相互参照とともに表 2.7.1-付録-3 に示す。各臨床試験で用いた生物学的分析法の概要を表 2.7.1-付録-4 に示す。各試験でのバリデーションパラメータについては，各試験の治験総括報告書に含める。

2.7.1.1.3.2　血漿中マシテンタン及びアプロシテンタンの測定

[redacted]（スイス，[redacted]），[redacted]（スイス，[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）（オランダ，[redacted]）で，マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度の定量のための LC-MS/MS 法が開発された。測定法の詳細をそれぞれのバリデーション報告書に示す。[redacted]での測定法のバリデーションについては初回承認申請資料（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.1.4 SBA_S_04081）に示した。本承認申請資料には，[redacted]及び[redacted]での測定法のバリデーション報告書を含める（5.3.1.4 BA-13.225，5.3.1.4 BA13063）。バリデートされた測定法の概要を表 2.7.1.1-2 に示し，各測定法のバリデーション性能の要約を表 2.7.1-付録-3 に示す。各臨床試験で PK 測定に用いられた測定法を表 2.7.1-付録-4 に示す。いずれの臨床試験でも[redacted]での測定法が用いられた。

表 2.7.1.1-2 バリデートされたマシテンタン及びアプロシテンタンの測定法の概要

Laboratory, Report Number	Year Start Validation	Matrix, Anticoagulant	Extraction Procedure	Chromatography	Mass Spectrometry Conditions	Remarks
SBA_S_04081 [redacted] Switzerland)	2005	Plasma, EDTA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BA-13.225 [redacted] Switzerland)	2013	Plasma, EDTA				
BA13063 [redacted] The Netherlands)	2018	Plasma, EDTA				[redacted]

Source: 5.3.1.4 BA-13.225; 5.3.1.4 BA13063; 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.1.4 SBA_S_04081

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項では，小児の PAH を適応症とするマシテンタンの承認申請のために実施した生物薬剤学試験について要約する。生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1-付録-2 に示し，補足的な情報を臨床試験一覧表（5.2），個々の試験のまとめ（【2.7.6】）及び治験総括報告書（5.3）に示す。

2.7.1.2.1　PAH1010 試験（5.3.1.2.1 PAH1010 CSR）

治験の標題

健康成人被験者を対象に，マシテンタン 10 mg を市販後用分散錠（2.5 mg 錠を 4 錠）又はオプスミット錠（フィルムコーティング錠）として空腹時投与したときの生物学的同等性を評価する第 1 相，単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験

治験の目的

PAH1010 試験は，マシテンタンの最終的な第 3 相試験製剤／市販予定製剤である FMI 10 mg（2.5 mg 錠を 4 錠）と，既承認の 10 mg フィルムコーティング錠の生物学的同等性を示すためにデザインされた。

- 主要目的：マシテンタンの主要 PK パラメータに基づき，健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）又はフィルムコーティング錠として空腹時投与したときのマシテンタンの生物学的同等性を評価する。
- 副次目的：健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI 又はフィルムコーティング錠として空腹時投与したときのマシテンタン及びアプロシテンタンの副次 PK パラメータ，並びに短期安全性及び忍容性を評価する。

被験者及び治験方法

PAH1010 試験は，単施設，非盲検，ランダム化，2 投与順序，単回投与，2 期クロスオーバー試験であった。計 28 例の健康成人被験者（男性及び女性）を，二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかにランダム化した。投与 A 及び B では，マシテンタン 10 mg をそれぞれ異なる製剤として単回投与した。

- 投与 A（試験製剤）：マシテンタン 10 mg を FMI（[redacted]）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（[redacted]）として投与（10 mg 錠を 1 錠）

被験者は空腹時に治験薬を投与された。治験薬投与後 216 時間まで被験者を観察し，各投与期での治験薬投与の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた（投与期 1 の Day 1 をウォッシュアウト期間の 1 日目とした）。

マシテンタン及びアプロシテンタンの PK 解析のため，治験薬投与後 216 時間まで，事前に規定した採取時点に血液検体を採取した。

結果

マシテンタン及びアプロシテンタンのいずれの PK パラメータも，製剤間で同様であった（表 2.7.1-付録-5 及び表 2.7.1-付録-6）。

両製剤の主要 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last}及び$AUC_{0-\infty}$）を比較した結果，GMR の 90% CI はいずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2-1）。この結果から，マシテンタン 10 mg の FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）と 10 mg フィルムコーティング錠の生物学的同等性が示された。

表 2.7.1.2-1 マシテンタン 10 mg を FMI 又はフォルムコーティング錠として空腹時単回投与したときのマシテンタンの主要 PK パラメータの比較（PAH1010 試験）

PK Parameter (Macitentan)	N	Geometric LS Means		Test vs Reference		Variability	
		Test: FMI	Reference: OPSUMIT	GMR (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)	Inter-participant CV (%)
C_{max} [ng/mL]	27	174	184	94.56	87.94, 101.69	15.7	12.3
AUC_{last} [ng × h/mL]	26	5,704	5,508	103.54	99.49, 107.77	8.4	20.9
$AUC_{0-\infty}$ [ng × h/mL]	26	5,818	5,594	104.01	100.07, 108.11	8.1	20.5

Test=Treatment A: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as FMI (dispersible tablets, 2.5 mg per tablet [redacted]) in fasting conditions.
Reference=Treatment B: A single oral dose of 10 mg macitentan, approved film-coated tablet for adults (10 mg tablet [redacted]) in fasting conditions.
Source: 5.3.1.2.1 PAH1010 CSR Tab 5

健康成人被験者を対象に，マシテンタン 10 mg を FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）又は 10 mg フィルムコーティング錠として単回経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

結論

マシテンタンの FMI と 10 mg フィルムコーティング錠の生物学的同等性が示された。両製剤ともに，健康成人被験者での安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

2.7.1.2.2　PAH1008 試験（5.3.1.2.2 PAH1008 CSR）

治験の標題

健康成人被験者を対象に，マシテンタンの小児用の 2 製剤を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験

治験の目的

PAH1008 試験は，CSF 及び FMI の経口バイオアベイラビリティを比較するためにデザインされた。

- 主要目的：健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を空腹時単回経口投与したときのマシテンタンの吸収速度及び吸収量を FMI（試験製剤）と CSF（標準製剤）で比較する。
- 副次目的：健康成人被験者にマシテンタン 10 mg の FMI 及び CSF を空腹時単回経口投与したときのマシテンタン及びアプロシテンタンの PK パラメータ，並びに短期安全性及び忍容性を評価する。

被験者及び治験方法

PAH1008 試験は，単施設，非盲検，ランダム化，2 投与順序，単回投与，2 期クロスオーバー試験であった。計 16 例の健康成人被験者（男性及び女性）を，二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかにランダム化した。投与 A 及び B では，マシテンタン 10 mg をそれぞれ異なる製剤として単回投与した。

・ 投与 A（試験製剤）：マシテンタン 10 mg を FMI（[redacted]）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（[redacted]）として投与（5 mg 錠を 2 錠）

被験者は空腹時に治験薬を投与された。治験薬投与後 216 時間まで被験者を観察し，各投与期での治験薬投与の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた（投与期 1 の Day 1 をウォッシュアウト期間の 1 日目とした）。

マシテンタン及びアプロシテンタンの PK 解析のため，治験薬投与後 216 時間まで，事前に規定した採取時点に血液検体を採取した。

計 16 例のうち，投与順序 A-B に割り付けられた 2 例が投与期 1 の完了後に試験を中止した。このため，当該 2 例からは投与期 2（投与 B）の PK データが得られなかった。

上述の 2 例を除く 14 例を対象に，主要 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）を比較する統計解析（投与，投与順序及び投与期を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果 ANOVA モデル）を実施した。

結果

マシテンタン 10 mg を FMI 及び CSF として単回経口投与したときのマシテンタン及びアプロシテンタンの吸収速度及び吸収量（C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）は製剤間で同程度であった（表 2.7.1.2-2 及び表 2.7.1.2-3）。

ANOVA で算出した主要 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）の GMR に基づき FMI と CSF の PK 特性を比較した結果，GMR の 90% CI はいずれの主要 PK パラメータでも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。

事後の検出力の解析により，検出力は全ての主要 PK パラメータで高いことが示された（表 2.7.1.2-2 及び表 2.7.1.2-3）。

以上の結果から，小児用分散錠である CSF と FMI の PK の類似性が示された。

表 2.7.1.2-2 ANOVA に基づく，マシテンタン 10 mg を FMI 又は CSF として空腹時単回投与したときのマシテンタンの主要 PK パラメータの比較（PAH1008 試験）

PK Parameter (Macitentan)	N	Geometric LS Means		Test vs Reference		Variability		Post-hoc Power (%)
		Test: FMI	Reference: CSF	GMR (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)	Inter-participant CV (%)	
C_{max} [ng/mL]	14	155	176	87.76	83.58, 92.16	7.2	19.3	94.3
AUC_{last} [ng × h/mL]	14	4,997	4,936	101.24	97.59, 105.02	5.4	20.7	100.0
$AUC_{0-\infty}$ [ng × h/mL]	14	5,086	5,038	100.95	97.59, 104.42	5.0	20.0	100.0

Test=Treatment A: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as FMI (dispersible tablets, 2.5 mg per tablet [redacted]) in fasting conditions.
Reference=Treatment B: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as CSF (dispersible tablets, 5 mg per tablet [redacted]) in fasting conditions.
Source: 5.3.1.2.2 PAH1008 CSR Tab 5

表 2.7.1.2-3 ANOVA に基づく，マシテンタン 10 mg を FMI 又は CSF として空腹時単回投与したときのアプロシテンタンの主要 PK パラメータの比較（PAH1008 試験）

PK Parameter (Aprocitentan)	N	Geometric LS Means		Test vs Reference		Variability		Post-hoc Power (%)
		Test: FMI	Reference: CSF	GMR (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)	Inter-participant CV (%)	
C_{max} [ng/mL]	14	179	185	96.74	92.55, 101.12	6.5	18.0	100.0
AUC_{last} [ng × h/mL]	14	20,841	21,048	99.02	95.65, 102.50	5.1	17.2	100.0
$AUC_{0-\infty}$ [ng × h/mL]	14	23,049	23,191	99.39	95.55, 103.39	5.8	19.7	100.0

Test=Treatment A: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as FMI (dispersible tablets, 2.5 mg per tablet [redacted]) in fasting conditions.
Reference=Treatment B: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as CSF (dispersible tablets, 5 mg per tablet [redacted]) in fasted conditions.
Source: 5.3.1.2.2 PAH1008 CSR Tab 7

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

マシテンタン及びアプロシテンタンの全てのバイオアベイラビリティパラメータの概要を表 2.7.1-付録-5 及び表 2.7.1-付録-6 に示す。

2.7.1.3.1　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

現在，マシテンタンは有効成分 10 mg を含む即放性フィルムコーティング錠（オプスミット錠）として販売されている。小児 PAH 患者用のマシテンタンの製剤として，小児の年齢に適した非コーティング即放性経口分散錠を開発した。

2.7.1.1.1.2 項に示したとおり，TOMORROW 試験では当初 CSF（[redacted] 及び [redacted] を使用し，その後，小児用の最終的な第 3 相試験製剤／市販予定製剤である FMI（[redacted] 及び [redacted] に切り替えた。PAH3001 試験では FMI のみを使用した。

FMI と既承認の 10 mg フィルムコーティング錠は，生物学的に同等であった。また，FMI と CSF の PK の類似性が示された。二つの規格の FMI（2.5 mg 錠及び 1 mg 錠）も，生物学的に同等であると考えられた。詳細を以下の 2.7.1.3.1.1 項，2.7.1.3.1.2 項及び 2.7.1.3.1.3 項に示す。

2.7.1.3.1.1　FMI（2.5 mg 錠）と 10 mg フィルムコーティング錠の比較

健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験（PAH1010 試験）から，FMI と既承認の 10 mg フィルムコーティング錠の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1 項）。

2.7.1.3.1.2　FMI（2.5 mg 錠）及び CSF の比較，並びに TOMORROW 試験での製剤の切替えの影響

健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（PAH1008 試験）から，FMI（[redacted]，2.5 mg 錠を 4 錠）及び CSF（[redacted]，5 mg 錠を 2 錠）を投与したときの PK の類似性が示された（2.7.1.2.2 項）。最高用量［FMI（[redacted] では 2.5 mg 錠を 4 錠，CSF（[redacted]）では 5 mg 錠を 2 錠），2.7.1.2.2 項］を投与したときの *in vivo* での PK が製剤間で同様であったこと，及び *in vitro* 溶出試験の結果に基づき，TOMORROW 試験の実施中にマシテンタンを CSF から FMI に切り替えた。両製剤の PK は同様であることから，製剤の切替えは TOMORROW 試験の PK，有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかった。

2.7.1.3.1.3　FMI（1 mg 錠）の生物学的同等性を評価する臨床試験を不要と判断した理由

PAH1008 試験及び PAH1010 試験ともに，高用量 FMI（2.5 mg 錠，[redacted]）のみを評価の対象とした。以下に示す理由から，低用量 FMI（1 mg 錠，[redacted]）の生物学的同等性評価を目的とした臨床試験を不要と判断した。

- FMI 1 mg 及び 2.5 mg は[redacted]であり，FMI 1 mg 及び 2.5 mg 間の変更水準は[redacted]水準に該当した（3.2.P.2.2.1 Tab 5）
- 両規格ともに全身性作用を有する即放性錠剤であり，従来の同じ製造方法（[redacted]）で製造された（3.2.P.2.2.1 Sec 1.2.3）
- [redacted]を用いた溶出試験から，両規格で同様の *in vitro* 溶出性が認められた（3.2.P.2.2.1 Sec 2.2）

2.7.1.3.2　食事の影響

マシテンタンカプセル剤 10 mg（以下，カプセル剤）を用いたマシテンタン 10 mg 単回投与時の食事の影響試験（AC-055-103 試験）では，食事の影響は認められなかった（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.1_3.1 項）。カプセル剤と 10 mg フィルムコーティング錠の生物学的同等性試験（AC-055-108 試験）では，両製剤の生物学的同等性が示されなかったものの，PK の類似性が認められた（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.1_3.1 項）。また，溶出挙動比較試験の結果，カプセル剤と 10 mg フィルムコーティング錠の溶出挙動は同等であった（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.1_2.1.1 項）。

これらのことから，カプセル剤で検討した食事の影響試験の結果を，10 mg フィルムコーティング錠を投与したときの食事の影響に外挿することが可能であり，食事は 10 mg フィルムコーティング錠の投与に影響を及ぼさないと判断した。したがって，10 mg フィルムコーティング錠は食事の制限なく投与可能である。

既承認の 10 mg フィルムコーティング錠及び小児用分散錠はいずれも即放性であり，空腹時投与したときの両製剤の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1 項）。このことから，小児用分散錠に対する食事の影響を検討する新たな試験については実施不要と判断した。なお，TOMORROW 試験及び PAH3001 試験では，食事の摂取に関する条件を設けなかった。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 本承認申請を支持する臨床試験で用いられた製剤の概要

Formulation number	Strength	Description	Batch Number	Study Number
[redacted](reference: approved formulation for adults)	10 mg (OPSUMIT®)	Film-coated tablet	[redacted]	67896062PAH1010
[redacted](FMI)	2.5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	
[redacted](CSF)	5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	67896062PAH1008
[redacted](FMI)	2.5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	
[redacted](CSF)	0.5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	AC-055-312 (TOMORROW)
[redacted](CSF)	2.5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	
[redacted](CSF)	5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	
[redacted](FMI) [a]	1 mg	Dispersible tablet	[redacted]	
[redacted](FMI) [a]	2.5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	
[redacted](FMI)	1 mg	Dispersible tablet	[redacted]	67896062PAH3001 (Japanese Study)
[redacted](FMI)	2.5 mg	Dispersible tablet	[redacted]	

a. The FMI replaced the CSF once sufficient stability data were available and local approval, if applicable, was obtained at the respective sites.

Source: 3.2.P.5.4.

表 2.7.1-付録-2 本承認申請を支持する生物薬剤学試験

Study ID	Objective(s)	Participants	Dose	Route	Formulation	Section in Module 2.7.1	Location of Report
PAH1010	Assessment of the bioequivalence of the FMI macitentan tablet (4 × 2.5 mg) and the OPSUMIT® tablet (10 mg).	28 (healthy adults, 18-55 years)	Treatment A: Single dose of 4 × 2.5 mg Treatment B: Single dose of 1 × 10 mg	Oral	Treatment A: dispersible tablet, FMI for pediatric use ([redacted]) Treatment B: film-coated tablet, approved formulation for adults ([redacted])	2.7.1.2.1	5.3.1.2.1/ 67896062PAH1010
PAH1008	Assessment of the relative oral bioavailability of 2 macitentan pediatric formulations.	16 (healthy adults, 18-55 years)	Treatment A: Single dose of 4 × 2.5 mg Treatment B: Single dose of 2 × 5 mg	Oral	Treatment A: dispersible tablet, FMI for pediatric use ([redacted]) Treatment B: dispersible tablet, CSF for pediatric use ([redacted])	2.7.1.2.2	5.3.1.2.2/ 67896062PAH1008

表 2.7.1-付録-3 マシテンタン及びアプロシテンタンの生物学的分析法のバリデーションパラメータ及び結果

SBA_S_04081 ([redacted]) [MAA OPSUMIT/Mod5.3.1.4/SBA_S_04081]	Macitentan	Aprocitentan
Matrix	plasma	plasma
Validated concentration range	1-2,000 ng/mL	1-2,000 ng/mL
Inter-run accuracy (%)	[redacted]	[redacted]
Inter-run precision (%CV)		
Intra-run accuracy (%)		
Intra-run precision (%CV)		
Incurred sample reproducibility		
Selectivity		
Stability in plasma		
Processed sample stability		
Stability in stock solution		

BA-13.225 ([redacted]) [Mod5.3.1.4/BA-13.225]	Macitentan	Aprocitentan
Matrix	plasma	plasma
Validated concentration range	1-2,000 ng/mL	1-2,000 ng/mL
Inter-run accuracy (%)	[redacted]	[redacted]
Inter-run precision (%CV)		
Intra-run accuracy (%)		
Intra-run precision (%CV)		
Intra-run accuracy (10/50 [a] x dilution) (%)		
Intra-run precision (10/50 [a] x dilution) (%CV)		
Incurred sample reproducibility		
Selectivity (including hemolyzed and hyperlipidemic plasma)		
Matrix effect		
Stability in plasma		
Processed sample stability		
Stability in stock solution		

BA13063 ([redacted]) [Mod5.3.1.4/BA13063]	Macitentan	Aprocitentan
Matrix	plasma	plasma
Validated concentration range	1-2,000 ng/mL	1-2,000 ng/mL
Inter-run accuracy (%)	[redacted]	[redacted]
Inter-run precision (%CV)		
Intra-run accuracy (%)		
Intra-run precision (%CV)		
Intra-run accuracy (10 x dilution) (%)		
Intra-run precision (10 x dilution) (%CV)		
Incurred sample reproducibility		
Selectivity (including hemolyzed and hyperlipidemic plasma)		
Matrix effect		
Stability in blood		
Stability in plasma		
Processed sample stability		
Stability in stock solution		
[redacted]		

表 2.7.1-付録-4 臨床試験の PK 評価で用いられた生物学的分析法

Study ID (Location)	Matrix	Analyte	Concentration Range (lower end of the concentration range is the LLOQ)	Method	Method Validation Report (Location)	Bioanalytical Study Number
67896062PAH1008	Plasma Plasma	Macitentan Aprocitentan	1.00-2,000 ng/mL	LC-MS/MS	BA13063 (Mod5.3.1.4/BA13063)	JJP21256-21256X-A (included in CSR)
67896062PAH1010	Plasma Plasma	Macitentan Aprocitentan	1.00-2,000 ng/mL	LC-MS/MS	BA13063 (Mod5.3.1.4/BA13063)	JJP22213-22213X-A (included in CSR)
AC-055-312 (TOMORROW)	Plasma Plasma	Macitentan Aprocitentan	1.00-2,000 ng/mL	LC-MS/MS	BA13063 (Mod5.3.1.4/BA13063)	JJP033EL-180333-A (5.3.5.1.1-2)
67896062PAH3001 (Japanese Study)	Plasma Plasma	Macitentan Aprocitentan	1.00-2,000 ng/mL	LC-MS/MS	BA13063 (Mod5.3.1.4/BA13063)	JJP22039-22039X-A (included in CSR)

Source: 5.3.1.2.2 PAH1008 CSR; 5.3.1.2.1 PAH1010 CSR; and 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR.

表 2.7.1-付録-5 生物薬剤学試験の PK パラメータ：マシテンタン

Study ID	Dose Formulation	N	C_{max}, ng/mL	AUC_{last}, ng × h/mL	$AUC_{0-\infty}$, ng × h/mL	$t_{1/2}$, h	t_{max}, h
67896062PAH1010			Mean (SD); t_{max}: Median (Range)				
	Treatment A (test): 4 × 2.5 mg macitentan Dispersible tablet, FMI ([redacted])	27 [a]	178 (41.7)	5,839 (1,299)	5,948 (1,271)	16.1 (2.7)	9.01 (7.50-12.00)
	Treatment B (reference): 1 × 10 mg macitentan Film-coated tablet approved for adults ([redacted])	27	186 (31.3)	5,580 (1,116)	5,666 (1,111)	15.7 (3.0)	8.51 (5.00-15.00)
67896062PAH1008			Mean (SD); t_{max}: Median (Range)				
	Treatment A (test): 4 × 2.5 mg macitentan Dispersible tablet, FMI ([redacted])	16	160 (37.6)	5,033 (1,156)	5,111 (1,131)	14.9 (3.1)	8.50 (5.00-15.00)
	Treatment B (reference): 2 × 5 mg macitentan Dispersible tablet, CSF ([redacted])	14	179 (36.7)	4,987 (1,045)	5,083 (1,051)	15.2 (3.5)	8.50 (7.00-15.00)

a. n=26 for AUC_{last} and $AUC_{0-\infty}$.

Source: 5.3.1.2.2 PAH1008 CSR Tab 4, 5.3.1.2.1 PAH1010 CSR Tab 4.

表 2.7.1-付録-6 生物薬剤学試験の PK パラメータ：アプロシテンタン

Study ID	Dose Formulation	N	C_{max}, ng/mL	AUC_{last}, ng × h/mL	$AUC_{0-\infty}$, ng × h/mL	$t_{1/2}$, h	t_{max}, h
67896062PAH1010			Mean (SD); t_{max}: Median (Range)				
	Treatment A (test): 4 × 2.5 mg macitentan Dispersible tablet, FMI ([redacted])	26 [a]	158 (35.9)	18,520 (4,025)	20,047 (4,529)	53.8 (9.9)	48.00 (23.91-72.20)
	Treatment B (reference): 1 × 10 mg macitentan Film-coated tablet approved for adults ([redacted])	24	165 (42.7)	18,777 (4,312)	20,324 (4,804)	49.6 (5.7)	48.00 (23.97-72.18)
67896062PAH1008			Mean (SD); t_{max}: Median (Range)				
	Treatment A (test): 4 × 2.5 mg macitentan Dispersible tablet, FMI ([redacted])	16	183 (35.9)	20,996 (3,975)	23,252 (4,967)	55.6 (10.4)	48.00 (24.00-48.27)
	Treatment B (reference): 2 × 5 mg macitentan Dispersible tablet, CSF ([redacted])	14	187 (37.2)	21,153 (3,901)	23,406 (5,132)	54.9 (10.7)	48.00 (24.00-71.92)

a. n=25 for AUC_{last} and $t_{1/2}$; n=24 for $AUC_{0-\infty}$.
Source: 5.3.1.2.2 PAH1008 CSR Tab 6; 5.3.1.2.1 PAH1010 CSR Tab 6.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.2.4 結論 33
2.7.2.5 特別な試験 35
2.7.2.6 付録 36

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	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）
AUC_{τ}/AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve during one dosing interval（投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積）
BQL	below quantification limit（定量下限未満）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	apparent clearance（みかけのクリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
CSF	clinical study formulation（臨床試験用分散錠）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
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）
FMI	final market image（市販後用分散錠）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
PAH	pulmonary arterial hypertension（肺動脈性肺高血圧症）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態解析）
PVRI	pulmonary vascular resistance index（肺血管抵抗係数）
SD	standard deviation（標準偏差）
SoC	standard of care（標準治療）
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
V	apparent volume of distribution（みかけの分布容積）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本承認申請には，ヒト生体試料を用いた新たな試験は含まれない。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

成人の PAH を適応症としたマシテンタンの初回承認申請時には，計 16 試験の完了した臨床薬理試験（外国人を対象とした 14 試験及び日本人を対象とした 2 試験）及び実施中であった 1 試験（外国人を対象とした 1 試験）の結果を示した。また，成人 PAH 患者及び成人本態性高血圧症患者の PK 及び薬力学データとして，計 4 試験の第 2 相又は第 3 相試験（外国人を対象とした 3 試験及び日本人を対象とした 1 試験）の結果を示した（1.13.1 オプスミット®錠 10 mg 2.7.2_1.2 項）。

本項では，小児へのマシテンタンの投与を裏付けるため，本承認申請で新たに提出する試験について要約する。

2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験の概観

小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験では，小児用に開発されたマシテンタン分散錠を投与した（【2.7.1.1.1】項）。健康成人被験者を対象とした第 1 相試験 2 試験［生物学的同等性試験の 67896062PAH1010 試験（以下，PAH1010 試験），及び相対的バイオアベイラビリティ試験の 67896062PAH1008 試験（以下，PAH1008 試験）］では，PAH1010 試験で FMI が既承認製剤の 10 mg フィルムコーティング錠と生物学的に同等であるかを評価し，PAH1008 試験で FMI を投与したときの PK を CSF と比較した。2 試験の要約を生物薬剤学試験及び関連する分析法（【2.7.1.2】項）に示し，PK データを【表 2.7.1-付録-5】及び【表 2.7.1-付録-6】に示す。

国内第 3 相試験である 67896062PAH3001 試験（以下，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及びその代謝物（アプロシテンタン）の血漿中濃度を評価した。さらに，2 歳以上の被験者では，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。PAH3001 試験の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時点（2024 年 7 月 24 日）で，2 歳未満の被験者 2 例及び 2 歳以上の被験者 5 例の PK データが得られた（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK01）。

海外第 3 相試験である 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 患者を組み入れた。このうち 2 歳以上の被験者を対象に PK サブスタディを設定し，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK パラメータを算出した。PK サブスタディへの参加は任意であった。PK サブスタディに組み入れた 29 例中 26 例から，PK パラメータを正確に決定するために十分かつ評価可能な PK データを得た（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK Report Sec 7.3）。これらのデータを，AC-055-303 試験（以下，SERAPHIN-OL 試験）で成人 PAH 患者 20 例にマシテンタン 10 mg を 1 日 1 回投与したときの PK データと比較した。SERAPHIN-OL 試験は，初回申請資料に含めた海外第 3 相試験である AC-055-302 試験（以下，SERAPHIN 試験；1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.5.1.1 SERAPHIN CSR）の非盲検継続投与試験

（PK サブスタディ）である。2 歳未満の被験者については，TOMORROW 試験から 9 例の PK データが得られている［EOCP 時点の PPK データ（5.3.3.5 final PopPK Tab 3）及び EOCP 時点の PK データ（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDS04）］。

小児 PAH 患者の PK を評価した第 3 相試験の概要を表 2.7.2.6-付録-1 に，PK の結果の要約を 2.7.2.2.1 項（PAH3001 試験）及び 2.7.2.2.2 項（TOMORROW 試験）に示す。臨床試験の詳細を，全ての臨床試験の一覧（5.2），個々の試験のまとめ（【2.7.6】）及び治験総括報告書（5.3）に示す。

PPK 解析には，PAH3001 試験の 2 歳未満の被験者 2 例のデータ，TOMORROW 試験の EOCP 時点で PK データが得られた小児被験者 60 例（PK サブスタディに組み入れなかった被験者を含む）のデータ，及び SERAPHIN-OL 試験の成人被験者 20 例のデータを含めた（2.7.2.2.3 項）。

2.7.2.1.2.2 薬物相互作用

マシテンタンは主に CYP3A4 及び CYP2C ファミリー（CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19）によって代謝される。また，アプロシテンタンの生成には主に CYP3A4 が関与し，CYP2C ファミリーの関与はわずかである（オプスミット錠 10 mg 添付文書 2024）。健康被験者を対象とした複数の DDI 試験（ワルファリン，シクロスポリン，シルデナフィル，リファンピシン及びケトコナゾールとの併用を評価）を，2014 年に提出した初回承認申請資料（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.2_2.1.2.6 項）に示した。本承認申請にあたっては，新たな DDI 試験を実施しなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では，小児の PAH を適応症とするマシテンタンの承認申請のために実施した臨床試験について要約する。臨床試験の一覧を表 2.7.2.6-付録-1 に示し，詳細を全ての臨床試験の一覧（5.2），個々の試験のまとめ（【2.7.6】）及び治験総括報告書（5.3）に示す。

2.7.2.2.1 PAH3001 試験（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR）

治験の標題

日本人の小児肺動脈性肺高血圧症患者（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，及び薬物動態を評価する第 3 相，多施設共同，非盲検試験

治験の目的

- 主要目的：24 週時の血行動態指標に対するマシテンタンの影響を評価する。
- PK に関連する副次目的：小児 PAH 患者のマシテンタン及びアプロシテンタンの PK を評価する。

全ての副次及び探索的評価項目の一覧を 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR Sec 2 に示す。

被験者及び治験方法

PAH3001 試験は，日本人小児 PAH 患者（生後 3 カ月以上 15 歳未満）を対象とした第 3 相，単群試験である。PAH3001 試験では日本人小児 PAH 患者 7 例（2 歳以上 5 例，2 歳未満 2 例）を組み入れた。

全ての被験者に，年齢（2 歳未満）及び体重（2 歳以上）に応じた用量のマシテンタンを 1 日 1 回，52 週間投与することとし，試験を通じて FMI を使用した。本承認申請のデータカットオフ時点（2024 年 7 月 24 日）で，全被験者のマシテンタンの投与期間は 162～369 日間の範囲であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIEX01）。

マシテンタン FMI の年齢及び体重区分別の用法及び用量を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 マシテンタン FMI の年齢及び体重区分別の用法及び用量

Age and Body Weight Categories	Daily Dose (mg), Oral	Tablets (FMI) [a]
≥3 month and <6 months [b]	1	1 tablet 1.0 mg
≥6 months and <2 years	2.5	1 tablet 2.5 mg
≥2 years, <15 kg [c]	3.5	1 tablet 1.0 mg + 1 tablet 2.5 mg
≥2 years, ≥15 kg and <25 kg	5	2 tablets 2.5 mg
≥2 years, ≥25 kg and <50 kg	7.5	3 tablets 2.5 mg
≥2 years, ≥50 kg	10 (consistent with the adult daily dose)	4 tablets 2.5 mg

CSF=clinical study formulation; FMI=final market image.
a. In TOMORROW study, the macitentan CSF (0.5, 2.5, and 5.0 mg dispersible tablets) was initially used as study drug. The CSF was replaced by the pediatric FMI formulation (1.0 mg and 2.5 mg dispersible tablets) during the study.
b. ≥1 month and <6 months in TOMORROW study.
c. ≥10 kg and <15 kg in TOMORROW study.

PK 評価のため，血漿中のマシテンタン及びアプロシテンタン濃度を測定した。マシテンタンを投与された全ての被験者を対象に，2 歳以上の被験者は 12 週時（Visit 6）に，2 歳未満の被験者は 4 及び 8 週時（Visit 4 及び 5）に投与前検体を採取した。

上述の検体採取に加え，2 歳以上の被験者からは Visit 3 で定常状態の PK プロファイルを評価するための検体を採取した。このとき，被験者は同一用量のマシテンタンの反復投与を 10 日間以上受けている必要があった。Visit 3 の検体採取時点は，投与前（マシテンタン投与直前）並びに投与 1，2，4，8，12 及び 24 時間後（翌日のマシテンタン投与前）の計 7 回とした。また，2 歳未満の被験者からは，4 及び 8 週時（Visit 4 及び 5）に加え，Day 1 のマシテンタンの初回投与後に PK 検体を採取した。採取時点は投与後 2，5 及び 24 時間後（翌日のマシテンタン投与前）の計 3 回とした。

2 歳以上の被験者では，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。2 歳未満の被験者については PK パラメータを算出しなかった。

2 歳以上の被験者の結果

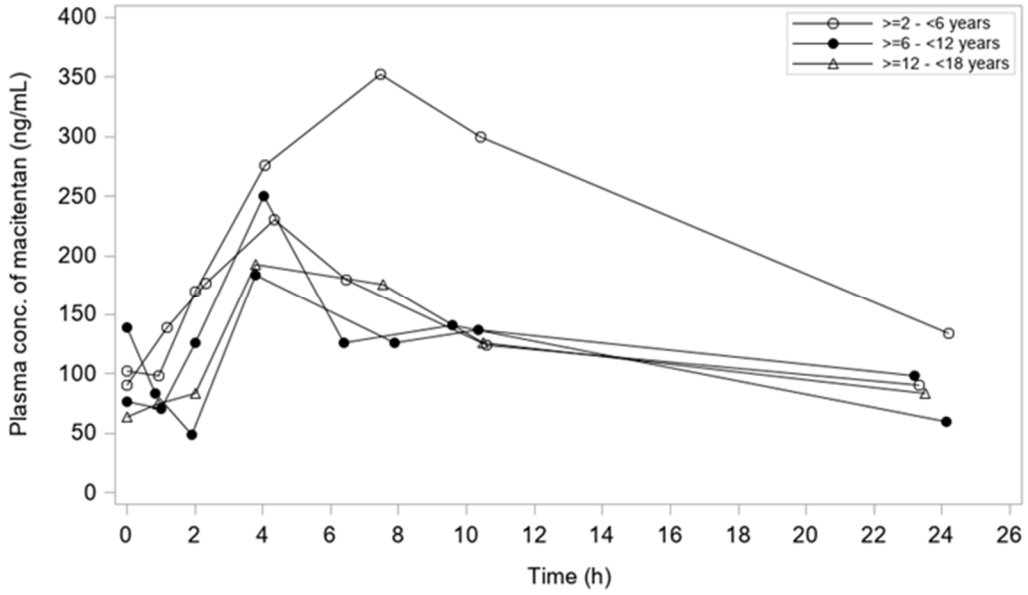
本承認申請のデータカットオフ（2024 年 7 月 24 日）時点で，2 歳以上の 5 例からマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度データが得られた。このうち女性は 3 例（60%）であり，年齢の範囲は 2～13 歳，中央値は 9.0 歳であった。なお，5 例中 1 例で，12 週時の血漿中濃度データが欠測であった。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細については 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR Sec 4.4 に示す。

個々の被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態（Visit 3）における血漿中濃度-時間プロファイルを，年齢区分別に図 2.7.2.2-1 に示す。体重区分別の血漿中濃度-時間プロファイルを 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR FIGPK06, FIGPK18 に示す。

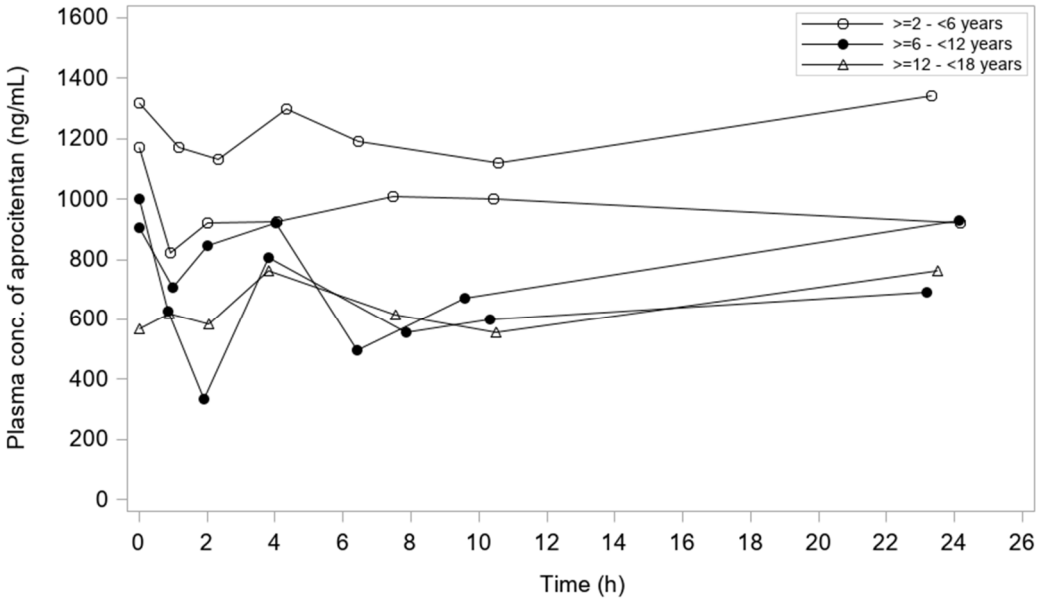
マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度は年齢区分間及び体重区分間で同様であり，マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度-時間プロファイルに年齢区分間及び体重区分間で大きな違いは認められなかった。

2 歳以上 6 歳未満及び 10 kg 以上 15 kg 未満の 2 例中 1 例で，投与後 8～12 時間のマシテンタンの血漿中濃度が他の日本人被験者と比較して顕著に高かった。しかし，この測定時点以外では他の日本人被験者の血漿中濃度に近いか，その範囲内であった。同被験者ではマシテンタン投与後 8～12 時間のアプロシテンタンの血漿中濃度も高かったが，他の日本人被験者の血漿中濃度の範囲内であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK04, TABPK11）。

A: Macitentan



B: Aprocitentan



Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR FIGPK04, FIGPK16

図 2.7.2.2-1 個々の被験者のマシテンタン（A）及びアプロシテンタン（B）の定常状態（Visit 3）における年齢区分別の血漿中濃度-時間プロファイル（PAH3001 試験，2 歳以上）

2 歳以上の被験者（4 例）の定常状態（12 週時）のトラフ時血漿中濃度の中央値（範囲）は，マシテンタンが 79.6（52.1～131）ng/mL，アプロシテンタンが 929（580～1230）ng/mL であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK04, TABPK11）。

マシテンタン及びアプロシテンタンの主要な PK パラメータを年齢区分別に表 2.7.2.2-2 に示す。体重区分別の PK パラメータを 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK09, TABPK16 に示す。

個々の被験者のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，1 例を除き，いずれの年齢区分及び体重区分でも同程度であった。2 歳以上 6 歳未満及び 10 kg 以上 15 kg 未満の 1 例で C_{max} 及び AUC_{τ} が高く，それぞれ 352 ng/mL 及び 5714 ng×h/mL であった。個々の被験者のアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，2 歳以上 6 歳未満の年齢区分及び 10 kg 以上 15 kg 未満の体重区分で最も高かった。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。

表 2.7.2.2-2 マシテンタン及びアプロシテンタンの年齢区分別の PK パラメータ（PAH3001 試験，2 歳以上）

Age Group	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng×h/mL)
Macitentan				
≥2 and <6 years	2	230, 352	4.33, 7.48	3151, 5714
≥6 and <12 years	2	184, 250	3.80, 4.02	2855, 2886
≥12 and <18 years	1	193	3.80	2897
Aprocitentan				
≥2 and <6 years	2	1170, 1340	0.00, 23.33	23246, 28313
≥6 and <12 years	2	929, 1000	0.00, 24.12	14768, 18521
≥12 and <18 years	1	764	23.50	15288

Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK07, TABPK14

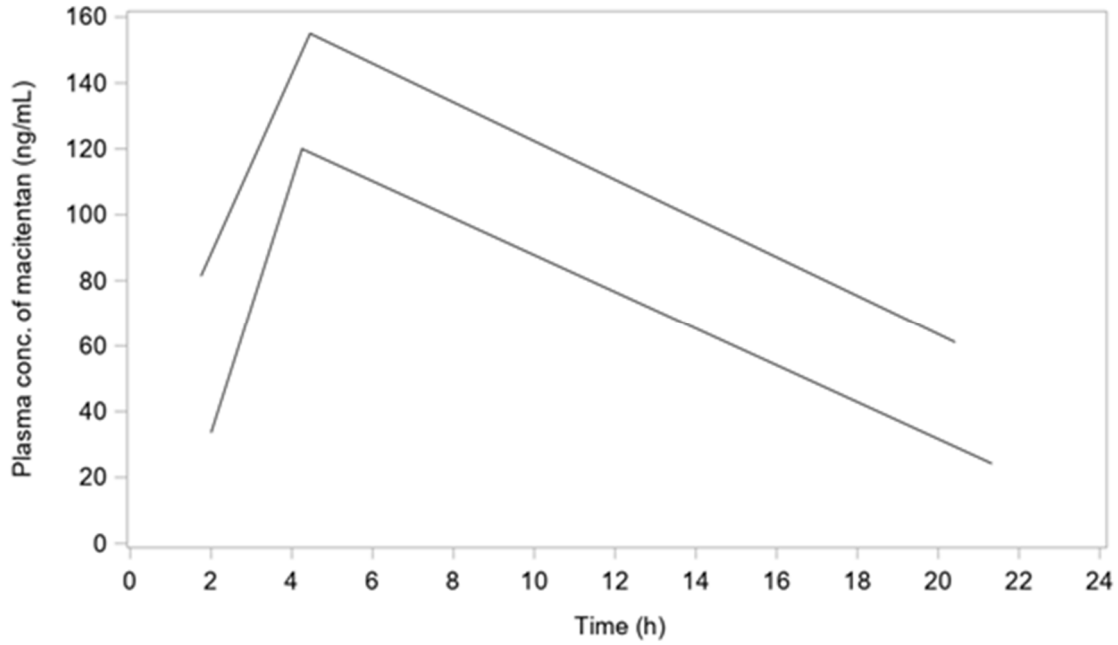
2 歳未満の被験者の結果

本承認申請のデータカットオフ時点で，2 歳未満の被験者 2 例からマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度データが得られた。マシテンタン投与開始時の年齢は，それぞれ生後 21 及び 22 カ月であった。

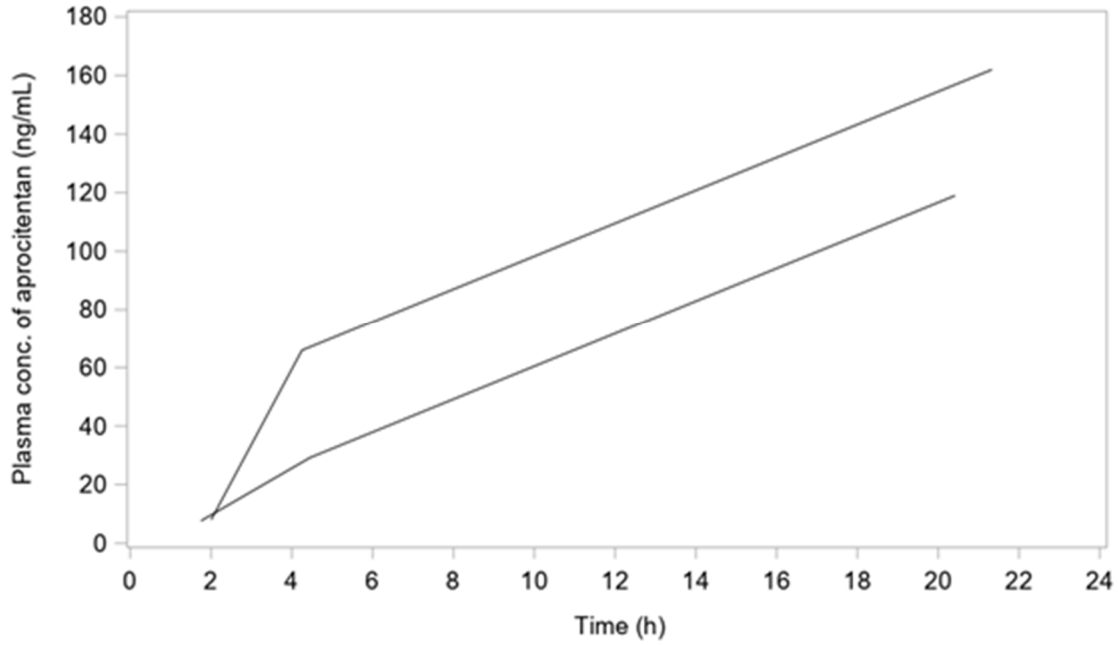
個々の被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの Day 1 における血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2-2 に示す。

マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度は被験者間で同様であり，血漿中濃度-時間プロファイルに大きな違いは認められなかった。

A: Macitentan



B: Aprocitentan



Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR FIGPK02, FIGPK14

図 2.7.2.2-2 個々の被験者のマシテンタン（A）及びアプロシテンタン（B）の Day 1 における血漿中濃度-時間プロファイル（PAH3001 試験，2 歳未満）

4 及び 8 週時のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度を表 2.7.2.2-3 に示し，Day 1 のマシテンタン初回投与 2，5 及び 24 時間後のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度を表 2.7.2.2-4 に示す。

個々の被験者のマシテンタンのトラフ時血漿中濃度は，4 週時でそれぞれ 55.1 及び 143 ng/mL，8 週時でそれぞれ 59.4 及び 83.5 ng/mL であった。アプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度は，4 週時でそれぞれ 864 及び 662 ng/mL，8 週時でそれぞれ 982 及び 648 ng/mL であった。

個々の被験者の初回投与後 24 時間のマシテンタンの血漿中濃度は，2 時間後でそれぞれ 33.6 及び 81.4 ng/mL，5 時間後でそれぞれ 120 及び 155 ng/mL，24 時間後でそれぞれ 24.2 及び 61.1 ng/mL であった。アプロシテンタンの血漿中濃度は，2 時間後でそれぞれ 7.98 及び 7.62 ng/mL，5 時間後でそれぞれ 65.9 及び 29.2 ng/mL，24 時間後でそれぞれ 162 及び 119 ng/mL であった。

表 2.7.2.2-3 マシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度（PAH3001 試験，2 歳未満）

Participant ID	Body Weight (kg)	Visit	Macitentan (ng/mL)	Aprocitentan (ng/mL)
[redacted]	7.9	Week 4 [a]	55.1	864
	9	Week 8	59.4	982
[redacted]	11.8	Week 4	143	662
	12	Week 8	83.5	648

ID=identifier.
a. This participant received macitentan via gastric tube for 8 days, and then the participant received macitentan orally for 3 days. After that, the trough PK at Week 4 was collected.
Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK04, TABPK11, LSFVIT01

表 2.7.2.2-4 初回投与後 24 時間のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度（PAH3001 試験，2 歳未満）

Participant ID	Body Weight (kg)	PK Sampling Timepoint (h postdose)	Macitentan (ng/mL)	Aprocitentan (ng/mL)
[redacted]	8.2	2	33.6	7.98
		5	120	65.9
		24	24.2	162
[redacted]	11.1	2	81.4	7.62
		5	155	29.2
		24	61.1	119

ID=identifier; PK=pharmacokinetics.
Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK04, TABPK11

結論

2 歳以上の被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態における血漿中濃度-時間プロファイルは，年齢区分間及び体重区分間で同様であった。2 歳以上 6 歳未満及び 10 kg 以上 15 kg 未満の 1 例で，マシテンタン投与後 8～12 時間のマシテンタンの血漿中濃度が他の日本人被験者と比較して顕著に高かった。しかし，この測定時点以外では他の日本人被験者の血漿中濃度に近いか，その範囲内であった。同被験者のマシテンタン投与後 8～12 時間のアプロシテンタンの血漿中濃度は他の日本人被験者の血漿中濃度の範囲内であった。

2 歳以上の被験者のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，上記の 1 例で高かったことを除き，いずれの年齢区分及び体重区分でも同程度であった。アプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，2 歳以上 6 歳未満の年齢区分及び 10 kg 以上 15 kg 未満の体重区分で最も高かった。

2 歳未満の被験者（2 例）のマシテンタン及びアプロシテンタンの Day 1 における血漿中濃度-時間プロファイルは，被験者間で同様であった。

2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の被験者のいずれも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。

2.7.2.2.2 TOMORROW 試験（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR）

治験の標題

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に，マシテンタンの薬物動態，安全性及び有効性を標準治療と比較し評価する，単群の継続期を含む多施設共同，非盲検，ランダム化試験

治験の目的

- 主要目的：小児 PAH 患者を対象にマシテンタンの PK を評価する。
- 副次目的：小児 PAH 患者を対象にマシテンタンの安全性，忍容性及び有効性を評価する。

被験者及び治験方法

TOMORROW 試験は，外国人小児 PAH 患者（生後 1 カ月以上 18 歳未満）を対象とした第 3 相試験である。実施可能性に基づき，TOMORROW 試験では全体で約 200 例（かつ 300 例以下）の組入れを計画した。2 歳以上の被験者を，マシテンタンを 1 日 1 回投与する群（マシテンタン群）又は SoC を継続する群（SoC 群）に 1:1 の比でランダムに割り付けた。SoC としてマシテンタン以外の ERA を投与されていた被験者の組入れを，ランダム化した全被験者数の 40%以下に制限した。

治験実施計画書第 9 版以降，2 歳未満の被験者の組入れを可能とした。2 歳未満の被験者についてはランダム化せず，マシテンタン群に直接割り付けた。2 歳未満の被験者については ERA を投与されていた被験者の組入れを制限しなかった。

マシテンタン群の被験者には，マシテンタン分散錠を 1 日 1 回投与した。当初は，マシテンタン CSF（0.5，2.5 及び 5.0 mg 分散錠）を使用した。CSF は 2 歳以上の被験者のみに使用された。TOMORROW 試験の実施中に CSF を FMI（1.0 及び 2.5 mg 分散錠）に置き換えた（【2.7.1.1】項）。

TOMORROW 試験の用法及び用量は PAH3001 試験（表 2.7.2.2-1）と同じであったが，PAH3001 試験では生後 3 カ月以上 15 歳未満の被験者を組み入れたのに対し，TOMORROW 試験では生後 1 カ月以上 18 歳未満の被験者を組み入れた。2 歳以上の被験者のマシテンタンの 1 日用量は，体重区分に応じて 3.5～10 mg の範囲とした。用量調整のため，12 週間ごとの規定来院時に被験者の体重を測定した。生後 6 カ月未満の被験者及び 6 カ月以上 2 歳未満の被験者には，1 日あたりの固定用量としてそれぞれ 1 mg 及び 2.5 mg を投与した。

本文書ではコア期の最終解析（解析 2）に基づき，EOCP 時にデータカットオフした 2 歳以上及び 2 歳未満の被験者の PK データ，並びに PPK データを含めた。EOCP 時の各被験者の投与期間は，組入れ時期によってばらつきがあったが，マシテンタン群の 2 歳以上の被験者のうち 98.6%が 3 カ月以上マシテンタンを投与された。2 歳未満の被験者での EOCP 時の投与期間の範囲は 7.0～72.9 週間であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIEX01, TSIEX01a）。

PK 評価のため，血漿中のマシテンタン及びアプロシテンタン濃度を測定した。マシテンタンを投与された全ての被験者を対象に，2 歳以上の被験者は割付け後 12 週時（以降，12 週時）（Visit 4）に，2 歳未満の被験者は 4 及び 8 週時（定常状態の Visit）に，投与前検体（トラフ時）を採取した。

トラフ時の PK 評価に加え，2 歳以上の被験者を対象に定常状態の PK を評価する PK サブスタディを実施した。PK サブスタディへの参加は任意であり，マシテンタン群にランダムに割り付けられた最大 40 例を組み入れることとした。定常状態の PK プロファイルを評価するため，PK サブスタディに特有の Visit（Visit 3）を設定し，検体を採取した。このとき，被験者は同一用量のマシテンタンの反復投与を 10 日間以上受けている必要があった。Visit 3 の検体採取時点は，投与前（マシテンタン投与直前）並びに投与 1，2，4，8，12 及び 24 時間後（翌日のマシテンタン投与前）の計 7 回とした。また，2 歳未満の被験者からは，トラフ時に加えて Day 1 のマシテンタンの初回投与後に PK 検体を採取した。採取時点は投与後 2，5 及び 24 時間後（翌日のマシテンタン投与前）の計 3 回とした。

2 歳以上の被験者の結果

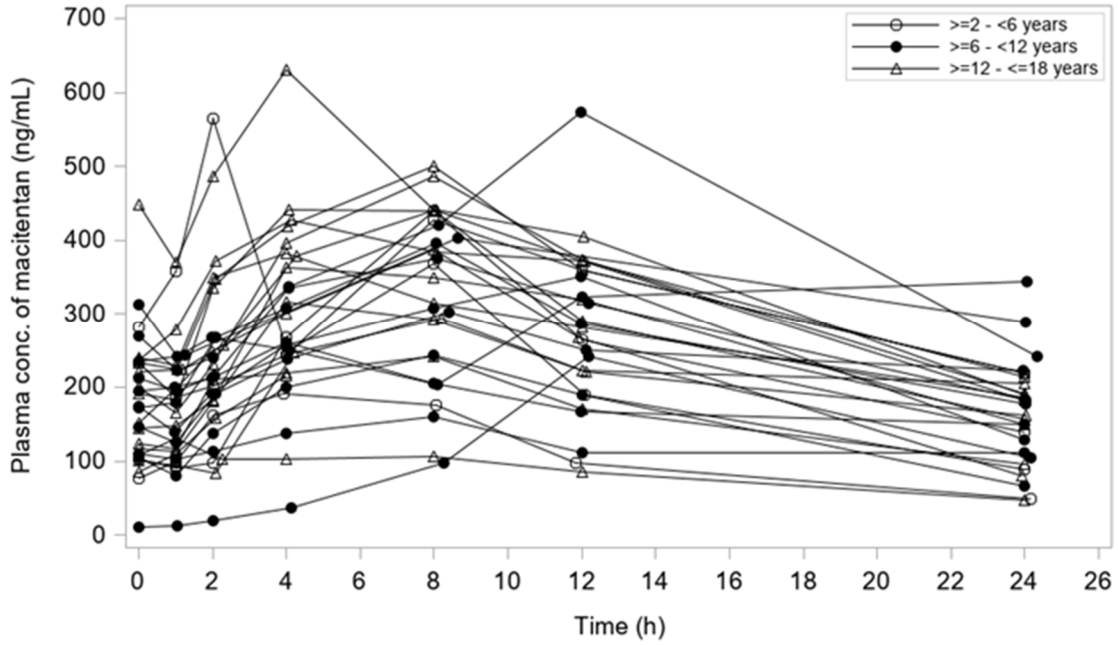
主要評価項目は，マシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態のトラフ時血漿中濃度であった。コア期の最終解析の時点で，2 歳以上の被験者 47 例の血漿中濃度データが得られた。全被験者の定常状態（12 週時）のトラフ時血漿中濃度の平均値（SD）は，マシテンタンが 184.727（114.2953）ng/mL，アプロシテンタンが 983.043（324.1086）ng/mL であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TPK01）。体重区分別又は年齢区分別のトラフ時血漿中濃度の平均値について，体重 15 kg 以上 25 kg 未満の体重区分（1 日用量：5 mg）では他の体重区分と比較してアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度がわずかに低く，最も低い年齢区分である 2 歳以上 6 歳未満（1 日用量：体重に応じて 3.5，5，7.5 又は 10 mg）では他の年齢区分と比較してマシテンタンのトラフ時血漿中濃度がわずかに低かった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TPK01, TPK02）。

PK サブスタディのデータは 29 例から得られ，このうち女性は 23 例（79.3%）であった。被験者の年齢の範囲（中央値）は 3～17 歳（10.0 歳）であった。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK Report Sec 7.1 に示す。26 例から，PK パラメータを正確に決定するために十分かつ評価可能な PK プロファイルを得た。

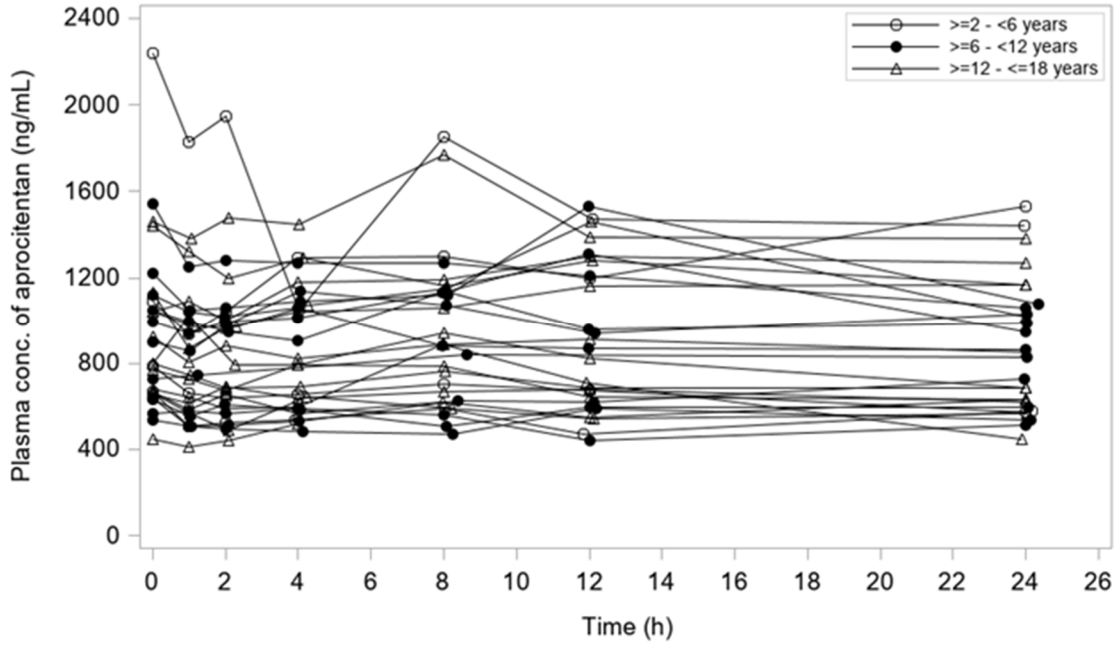
個々の被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態における血漿中濃度-時間プロファイルを，年齢区分別及び体重区分別にそれぞれ図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に示す。

26 例から得たマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度-時間プロファイルは，年齢区分間及び体重区分間で同様であり，個々の被験者の血漿中濃度-時間プロファイルには重なりが認められた。

A: Macitentan



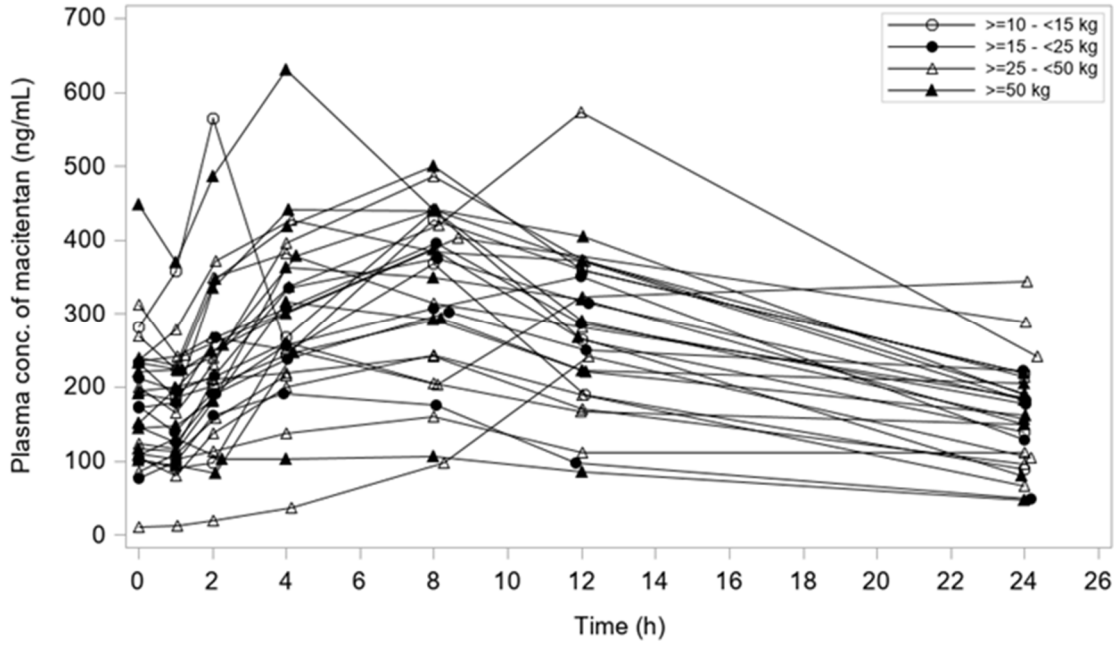
B: Aprocitentan



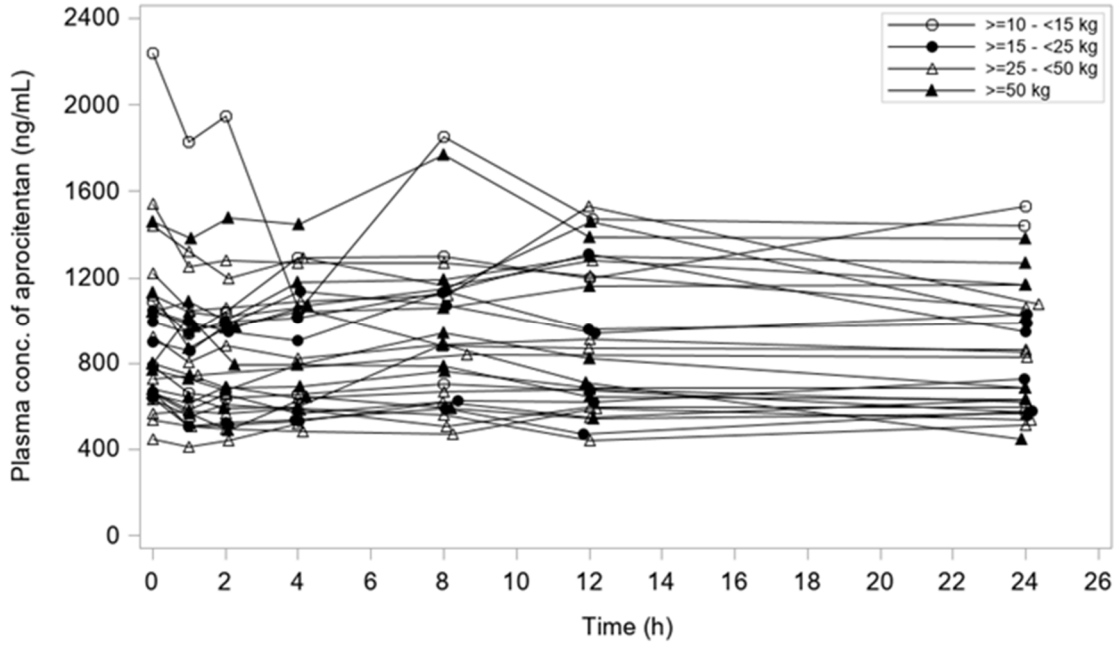
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK Report FIGPK02, FIGPK05

図 2.7.2.2-3 個々の被験者のマシテンタン（A）及びアプロシテンタン（B）の定常状態における年齢区分別の血漿中濃度-時間プロファイル（TOMORROW 試験，2 歳以上）

A: Macitentan



B: Aprocitentan



Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK Report FIGPK08, FIGPK11

図 2.7.2.2-4 個々の被験者のマシテンタン（A）及びアプロシテンタン（B）の定常状態における体重区分別の血漿中濃度-時間プロファイル（TOMORROW 試験，2 歳以上）

マシテンタン及びアプロシテンタンの主な PK パラメータを年齢区分別及び体重区分別にそれぞれ表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6 に示す。

マシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，被験者数が十分（5 例以上）であった 6 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の二つの年齢区分間，及び 15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満と 50 kg 以上の三つの体重区分間で同程度であった。データが限られているものの，最も低

い年齢区分及び体重区分の個々の被験者の PK パラメータの値はおおむね高い年齢区分及び体重区分で認められた値の範囲内であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK report TABPK04, TABPK10）。

アプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，6 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の年齢区分間，及び 15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満と 50 kg 以上の体重区分間で同程度であった。最も低い年齢区分及び体重区分のアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値はわずかに高かったが，データが限られており，かつデータのばらつきが大きいため，結果の解釈には注意が必要である。

小児被験者のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，成人被験者のデータと比較してわずかに低いと考えられた。アプロシテンタンのこれらのパラメータは，マシテンタンと比較して成人被験者により近い数値であった。最も低い年齢区分（6 歳未満）及び体重区分（15 kg 未満）の結果については，得られた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。

表 2.7.2.2-5 マシテンタン及びアプロシテンタンの年齢区分別の PK パラメータ（TOMORROW 試験，2 歳以上）及び成人被験者の PK パラメータ（AC-055-303 試験）との比較

Age Group	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng×h/mL)
Macitentan				
≥2 and <6 years	4	406 (156)	5.97 (2.02 - 8.00)	5346 (1885)
≥6 and <12 years	9	343 (104)	8.40 (3.98 - 24.07)	5898 (1942)
≥12 and <18 years	13	388 (126)	4.13 (1.00 - 8.20)	6435 (1970)
Adults (10 mg QD)	20	430 (159)	6.5 (5.0 - 14.0)	7200 (3203)
Aprocitentan				
≥2 and <6 years	4	1306 (730)	0.00 (0.00 - 24.00)	24053 (11618)
≥6 and <12 years	9	1081 (360)	8.05 (0.00 - 23.95)	21934 (6531)
≥12 and <18 years	13	1045 (355)	2.00 (0.00 - 24.00)	21708 (7210)
Adults (10 mg QD)	20	1036 (301)	6.5 (5.0 - 24.0)	21234 (6476)

PAH=pulmonary arterial hypertension; PK=pharmacokinetics; QD=once daily; SD=standard deviation.
Note: Arithmetic means (SD) are given for all PK parameters except t_{max}, where median (range) is given.
Note: Adult PAH patients: source study AC-055-303, Day 2.
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK report TABPK05, TABPK08, Tab 4

表 2.7.2.2-6 マシテンタン及びアプロシテンタンの体重区分別の PK パラメータ（TOMORROW 試験，2 歳以上）及び成人被験者の PK パラメータ（AC-055-303 試験）との比較

Body Weight Group	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng×h/mL)
Macitentan				
≥10 kg and <15 kg (3.5 mg QD)	3	477 (75.5)	8.00 (2.02 - 8.00)	6217 (885)
≥15 kg and <25 kg (5.0 mg QD)	5	323 (81.8)	8.08 (3.93 - 11.98)	5565 (1631)
≥25 kg and <50 kg (7.5 mg QD)	9	356 (122)	8.00 (3.98 - 24.07)	6066 (2268)
≥50 kg (10 mg QD)	9	389 (141)	4.05 (1.00 - 8.20)	6339 (2125)
Adults (10 mg QD)	20	430 (159)	6.5 (5.0 - 14.0)	7200 (3203)
Aprocitentan				
≥10 kg and <15 kg (3.5 mg QD)	3	1519 (726)	0.00 (0.00 - 24.00)	27763 (10947)
≥15 kg and <25 kg (5.0 mg QD)	5	997 (283)	8.05 (0.00 - 23.95)	20508 (6134)
≥25 kg and <50 kg (7.5 mg QD)	9	1015 (402)	0.00 (0.00 - 12.20)	20925 (7165)
≥50 kg (10 mg QD)	9	1096 (363)	7.98 (0.00 - 24.00)	22407 (7619)
Adults (10 mg QD)	20	1036 (301)	6.5 (5.0 - 24.0)	21234 (6476)

PAH=pulmonary arterial hypertension; PK=pharmacokinetics; QD=once daily; SD=standard deviation.
Note: Arithmetic means (SD) are given for all PK parameters except t_{max}, where median (range) is given.
Note: Adult PAH patients: source study AC-055-303, Day 2.
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK report TABPK11, TABPK14, Tab 5

2 歳未満の被験者の結果

EOCP 時点で，2 歳未満の被験者 9 例（年齢範囲：1.2～1.9 歳）から血漿中濃度データが得られた。マシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態（4 及び 8 週時）のトラフ時（投与前）血漿中濃度を表 2.7.2.2-7 に示す。

2 歳未満の被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時（投与前）血漿中濃度は，2 歳以上の被験者のトラフ時血漿中濃度と一貫していた。

表 2.7.2.2-7 マシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時（投与前）血漿中濃度（TOMORROW 試験，2 歳未満）

Participant ID	Visit	Macitentan (ng/mL)	Aprocitentan (ng/mL)
[redacted]	WEEK 4	166	1020
	WEEK 8	39.8	505
[redacted]	WEEK 4	57.8	766
	WEEK 8	40.7	784
[redacted]	UNSCHEDULED[a]	260	1610
	WEEK 8	274	1460
[redacted]	WEEK 4	BQL< (1.00)	19.5
	WEEK 8	42.5	851
[redacted]	WEEK 4	186	863
[redacted]	WEEK 4	87.3	954
[redacted]	WEEK 4	BQL< (1.00)	10.3
	WEEK 8	171	131
[redacted]	WEEK 4	39.3	713
[redacted]	WEEK 4	106	558
	WEEK 8	139	660

BQL=below quantification limit; ID=identifier.
a. This participant's PK sample at Week 4 was not evaluable and another unscheduled sample was collected.
Note: Data cutoff: up to individual EOCP date; Adapted from LPK01A
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LPK01A

4 週時のマシテンタンのトラフ時血漿中濃度が BQL の被験者は 2 例であった。1 例は Day 26 に重篤な有害事象として胃腸炎（下痢及び嘔吐）が認められ，入院した。本事象はマシテンタンと

関連なしと判断され，1 日後に消失した。マシテンタンの投与中断は報告されていないが，胃腸炎が要因となり 4 週時（重篤な有害事象の消失から 11 日後）のトラフ時血漿中濃度が BQL になった可能性が高いと考えられる。もう 1 例では，4 週時のトラフ時 PK 検体に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱（主要評価項目であるトラフ時 PK 検体採取前の直近のマシテンタンの用量が誤っていた）が認められた。当該被験者は，4 週時の検体採取前にマシテンタンの投与を 3 日間中断しており（有害事象に起因する中断ではない），このことが要因で 4 週時のデータが BQL となった可能性がある（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Sec 5.1.1.2）。

2 歳未満の被験者（9 例中 8 例）のマシテンタン初回投与後 24 時間（投与 2，5 及び 24 時間後）のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度を表 2.7.2.2-8 に示す。

表 2.7.2.2-8 初回投与後 24 時間のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度（TOMORROW 試験，2 歳未満）

	Macitentan (ng/mL)	Aprocitentan (ng/mL)
2 Hours Post-Dose		
N	8	8
Mean (SD)	68.488 (64.0632)	11.253 (12.5401)
SE of Mean	22.6498	4.4336
95% CI for Mean	14.929; 122.046	0.769; 21.736
CV (%)	93.5	111.4
Geometric Mean	41.799	7.165
Median	54.250	7.960
Range	(11.20; 177.00)	(0.00; 36.60)
5 Hours Post-Dose		
N	8	8
Mean (SD)	169.538 (118.7360)	46.713 (35.7820)
SE of Mean	41.9795	12.6508
95% CI for Mean	70.272; 268.803	16.798; 76.627
CV (%)	70.0	76.6
Geometric Mean	145.791	36.759
Median	125.500	31.250
Range	(90.40; 440.00)	(13.80; 106.00)
24 Hours Post-Dose		
N	7	7
Mean (SD)	98.129 (53.9189)	208.429 (73.0111)
SE of Mean	20.3794	27.5956
95% CI for Mean	48.262; 147.995	140.905; 275.953
CV (%)	54.9	35.0
Geometric Mean	86.515	197.887
Median	90.700	230.000
Range	(42.00; 195.00)	(130.00; 335.00)

CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; SE=standard error.
Note: Data cutoff: up to individual EOCP date.
Note: Concentrations reported as below the limit of quantification are imputed with 0.
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Erratum TPK04a

結論

2 歳以上の被験者では，マシテンタン及びアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，被験者数が十分（5 例以上）であった 6 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の二つの年齢区分

間，及び 15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満と 50 kg 以上の三つの体重区分間で同程度であった。データが限られているものの，最も低い年齢区分及び体重区分の個々の被験者の PK パラメータの値はおおむね高い年齢区分及び体重区分で認められた値の範囲内であった。小児被験者のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，成人被験者のデータと比較してわずかに低いと考えられた。アプロシテンタンのこれらのパラメータの数値は，マシテンタンと比較して成人被験者により近い数値であった。

2 歳未満の被験者（9 例）のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時（投与前）血漿中濃度は，2 歳以上の被験者のトラフ時血漿中濃度と一貫していた。

2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析（5.3.3.5 final PopPK）

PAH3001 試験，TOMORROW 試験及び SERAPHIN-OL 試験のデータを用いて PPK 解析を実施し，生後 1 カ月以上 18 歳未満の小児 PAH 患者でのマシテンタン及びアプロシテンタンの PK を評価した。

目的

PPK 解析の目的を以下に示す。

- TOMORROW 試験の EOCP 時点で得られた 60 例の PK データ，及び PAH3001 試験の 2 歳未満の被験者 2 例の PK データ（PK データカットオフ日：2023 年 5 月 12 日）を用いて，既存のマシテンタンの PPK モデル（5.3.3.5 interim PopPK）を更新する。
- TOMORROW 試験の EOCP 時点で得られた 60 例の PK データ，及び PAH3001 試験の 2 歳未満の被験者 2 例の PK データ（PK データカットオフ日：2023 年 5 月 12 日）を用いて，アプロシテンタンの PK を記述するための PPK モデルを構築する。なお，PPK 最終モデルでは，マシテンタンとアプロシテンタンの PPK モデルを一つに統合した。
- マシテンタン及びアプロシテンタンの個々の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の推定値，並びに $AUC_{u,combo,ss}$ を算出する。
- 小児被験者に臨床試験の用法及び用量でマシテンタンを投与したときの年齢区分及び体重区分別の $AUC_{u,combo,ss}$ を，成人被験者（用量 10 mg）の $AUC_{u,combo,ss}$ と比較する。

データ及び方法

以下の臨床試験でマシテンタンを投与した症候性 PAH を有する小児及び成人の被験者集団を併合し，PPK 解析を実施した。

- PAH3001 試験：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 を評価する第 3 相，多施設共同，非盲検試験である。PPK 解析には，2 歳未満の被験者 2 例の PK データ（PK データカットオフ日：2023 年 5 月 12 日）を含めた。
- TOMORROW 試験：生後 1 カ月以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの PK，安全性及び有効性を SoC と比較し評価する，単群の継続期を含む第 3 相，多施設共同，非盲検，ランダム化試験である。PPK 解析には，EOCP 時点で得られた 60 例の PK データを含めた。

・ SERAPHIN-OL 試験（PK サブスタディ）：成人 PAH 患者を対象とした第 3 相，非盲検 PK サブスタディであった。PPK 解析には，成人被験者 20 例の PK データを含めた。

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で小児被験者に投与したマシテンタンの用量を表 2.7.2.2-1 に示す。

最終解析データセットには，小児被験者 62 例から得た 292 のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度，並びに成人被験者 20 例から得た 240 のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度を含めた。解析には非線形混合効果モデルを用い，First-order conditional estimation 法でパラメータを推定した。

薬物動態モデル

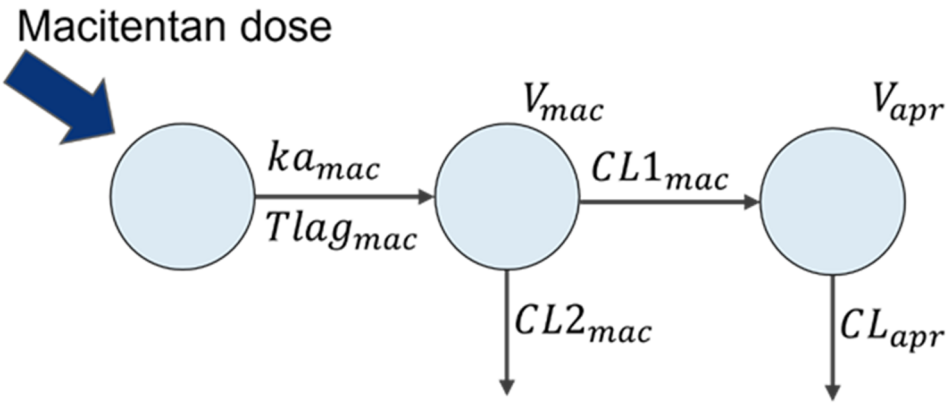
過去に構築した，TOMORROW 試験の小児被験者データ及び SERAPHIN-OL 試験（PK サブスタディ）の成人被験者データに基づくマシテンタンの PPK モデルを，本解析のデータセットに含めたマシテンタンの PK データに基づき再評価した。また，過去の PPK モデルにはアプロシテンタンの PK データを含めなかったが，本解析ではアプロシテンタンの PPK モデルの構築に用いた。2 歳未満の被験者でのマシテンタン及びアプロシテンタンのクリアランスの成熟過程を考慮に入れるため，マシテンタンの代謝に主に関与する CYP 酵素［胆汁排泄（4.1%）を除外して再調整した相対寄与率：肝クリアランスのうち，CYP3A4 が 60.5%，CYP2C9 が 27.2%，CYP2C8 が 8.76%及び CYP2C19 が 3.54%］及びアプロシテンタンの代謝に関与するウリジン 5’-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（総排泄の 25.2%）に対して年齢に伴う成熟過程（Salem 2014）が考慮されるようにクリアランスを定義した。マシテンタン及びアプロシテンタンの個々の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$）を事後推定値から算出し，$AUC_{u,combo,ss}$ の算出に用いた。小児被験者に臨床試験の用法及び用量でマシテンタンを投与したときの年齢区分及び体重区分別の $AUC_{u,combo,ss}$ を，成人被験者（用量 10 mg）の $AUC_{u,combo,ss}$ と比較した。

結果

PPK 最終モデルの概念図を図 2.7.2.2-5 に示し，TOMORROW 試験の EOCP までのデータを用いた PPK 最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.2-9 に示す。

PPK 最終モデルは，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK データを同時に用いて構築された統合モデルであった。このモデルでは，中央コンパートメントからのマシテンタンの消失によってアプロシテンタンが生成されるものとし，その割合をマシテンタンの総クリアランスの 72.8%（CYP3A4，CYP2C8 及び CYP2C19 の代謝率の合計に対応）と仮定した。体重 25 kg 以上の被験者では，マシテンタンのクリアランスと体重の間に明確な傾向が認められなかった。そのため，体重がマシテンタンのクリアランスに及ぼす影響を区分的関数として定義し，体重 25 kg 以上の被験者ではマシテンタンのクリアランスの算出に体重の影響を組み込まず，体重 25 kg 未満の被験者では推定係数と標準体重 25 kg に基づくパワーモデルを用いてクリアランスに及ぼす体重の影響を組み込んだ。2 歳未満の被験者では，年齢に伴う代謝酵素の成熟過程（Salem 2014）がマシテンタン及びアプロシテンタンのクリアランスに及ぼす影響を組み込んだ（5.3.3.5 final PopPK Sec 4.3.2）。マシテンタン及びアプロシテンタンの CL 及び V のランダム効

果とその他の関連する共変量（性別及び人種）との関係には明確な傾向が認められなかったため，最終モデルにはその他の共変量を含めなかった。



CL_{apr} [L/h]=apparent clearance of aprocitentan; CL_{1mac} and CL_{2mac} [L/h]=72.8% and 28.2% of total macitentan apparent clearance, respectively; ka_{mac} [h^-1]=absorption rate constant for macitentan; $Tlag_{mac}$ [h]=lag time of macitentan absorption; V_{apr} [L]=apparent volume of distribution for aprocitentan; V_{mac} [L]=apparent volume of distribution for macitentan.
Source: 5.3.3.5 final PopPK Fig 3

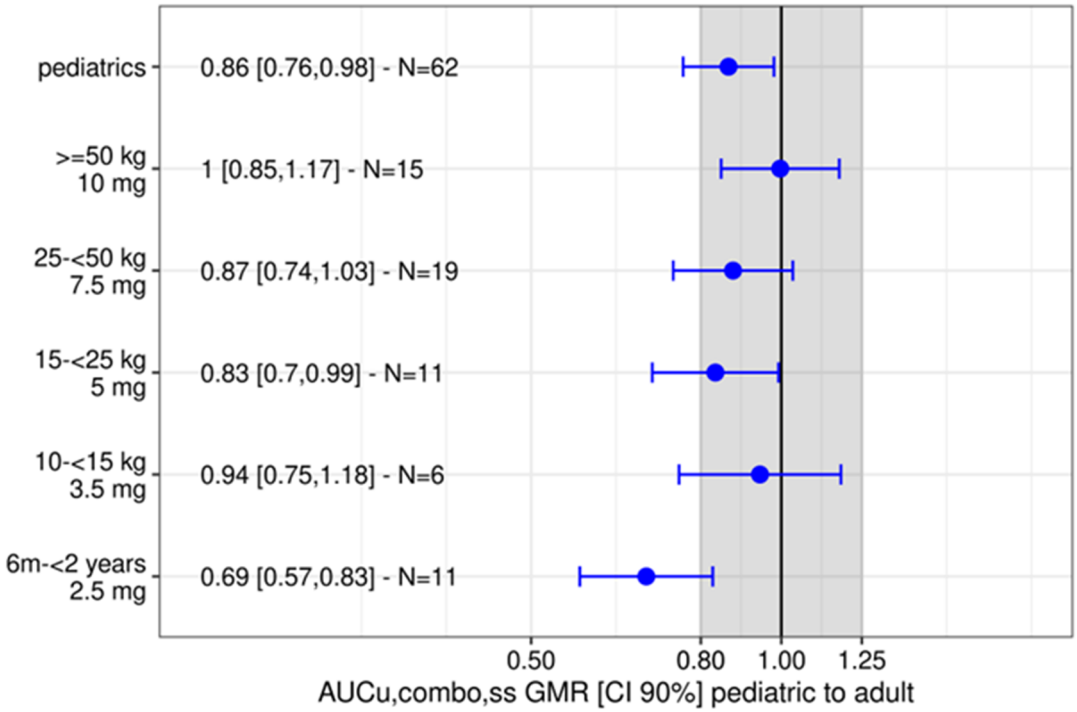
図 2.7.2.2-5 PPK 最終モデルの概念図

表 2.7.2.2-9 PPK 最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Macitentan		Aprocitentan	
	Estimates	RSE%	Estimates	RSE%
k_a	0.224	44.3	---	---
Tlag	0.500	49.4	---	---
CL_{ref}	1.47	5.99	0.355	4.82
V_{ref}	39.0	24.8	43.7	31.6
IIV CL (CV%)[a] [shrinkage%]	0.157 (41.2%) [13.0%]	19.4	0.113 (34.6%) [7.22%]	26.6
IIV V (CV%)[a] [shrinkage%]	0.22 (49.6%) [54.5%]	33.9	0.391 (69.2%) [76.0%]	48.8
WT on CL	0.752	17.3	0.585	9.73
WT on V	0.527	16.8	1.05	18.7
RUV (CV%)[a]	0.0884 (30.4%)	24.1	0.0241 (15.6%)	22.2

CL=apparent clearance; CL_{ref}=apparent clearance for reference weight of 25 kg (macitentan) or 70 kg (aprocitentan) [L/h]; CV=coefficient of variation; IIV=inter-individual variability; k_a=absorption rate constant [h-1]; RSE=relative standard error; RUV=residual unexplained variability; Tlag=time delay in absorption [h]; V=apparent volume of distribution; V_{ref}=apparent central volume of distribution for reference weight of 70 kg [L]; WT=individual body weight.
a. CV% are computed using sqrt(exp(ω^2)-1)×100.
Source: 5.3.3.5 final PopPK Tab E3

PPK 最終モデルの事後推定値から，全ての被験者についてマシテンタン及びアプロシテンタンの個々の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 及び $AUC_{u,combo,ss}$ を算出した。全ての体重区分（2 歳以上の被験者）及び年齢区分（2 歳未満の被験者）について，曝露量パラメータの幾何平均値を算出した。$AUC_{u,combo,ss}$ について，小児被験者の各体重区分（2 歳以上の被験者）及び年齢区分（2 歳未満の被験者）と成人被験者を比較したときの GMR 及びその 90% CI を図 2.7.2.2-6 に示す。



Note: In the plot, "pediatrics" represents all pediatric participants combined and the other 5 groups refer to the different pediatric weight groups (participants ≥2 years of age) and age groups (participants <2 years of age).
Source: 5.3.3.5 final PopPK Fig E1

図 2.7.2.2-6 成人被験者の $AUC_{u,combo,ss}$ 推定値に対する小児被験者（年齢区分及び体重区分別）の $AUC_{u,combo,ss}$ 推定値の GMR 及びその 90% CI

GMR の点推定値は，生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分を除く全ての区分で 0.8～1.25 の範囲であった。生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分では GMR が 0.69（90% CI：0.57～0.83）であり，曝露量が低かった要因として，当該区分の被験者の 73%が割付け時点で生後 20 カ月超であった（すなわち，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。

結論

現時点の小児被験者の PK データ及び PPK モデル解析の結果から，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の小児被験者で認められた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，成人被験者（用量 10 mg）で認められた曝露量と同程度であると考えられた。ただし，6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分（用量 2.5 mg）の曝露量は，成人被験者と比較して低かった。この要因として，6 カ月以上 2 歳未満の被験者の 73%が割付け時点で生後 20 カ月超であったことが考えられる。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 内因性要因

2.7.2.3.1.1 年齢

小児被験者集団での年齢区分間の薬物動態の比較

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で得られた PK パラメータの結果を年齢区分別に表 2.7.2.3-1 に示す。

PAH3001 試験の年齢区分別のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の個別値は，1 例を除き，年齢区分間で同程度であった（2.7.2.2.1 項）。年齢区分別のアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，2 歳以上 6 歳未満の年齢区分で最も高かった。

TOMORROW 試験の年齢区分別のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，被験者数が十分（5 例以上）であった 6 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の二つの年齢区分間で同程度であった。2 歳以上 6 歳未満の個々の被験者の C_{max} 及び AUC_{τ} は，データが限られているものの，おおむね高い年齢区分で認められた値の範囲内であった（2.7.2.2.2 項）。2 歳以上 6 歳未満の AUC_{τ} の平均値は低かった。アプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，6 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の年齢区分間で同程度であった。2 歳以上 6 歳未満のアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値はわずかに高かった。

以上の結果から，一部の年齢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被験者の PK パラメータに年齢区分間の顕著な差は認められなかった。

表 2.7.2.3-1 マシテンタン及びアプロシテンタンの年齢区分別の PK パラメータの比較
（PAH3001 試験及び TOMORROW 試験，2 歳以上）

Age Group	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng×h/mL)
PAH3001				
	Macitentan			
≥2 and <6 years	2	230 - 352	4.33 - 7.48	3151 - 5714
≥6 and <12 years	2	184 - 250	3.80 - 4.02	2855 - 2886
≥12 and <18 years	1	193	3.80	2897
	Aprocitentan			
≥2 and <6 years	2	1170 - 1340	0.00 - 23.33	23246 - 28313
≥6 and <12 years	2	929 - 1000	0.00 - 24.12	14768 - 18521
≥12 and <18 years	1	764	23.50	15288
TOMORROW				
	Macitentan			
≥2 and <6 years	4	406 (156)	5.97 (2.02 - 8.00)	5346 (1885)
≥6 and <12 years	9	343 (104)	8.40 (3.98 - 24.07)	5898 (1942)
≥12 and <18 years	13	388 (126)	4.13 (1.00 - 8.20)	6435 (1970)
	Aprocitentan			
≥2 and <6 years	4	1306 (730)	0.00 (0.00 - 24.00)	24053 (11618)
≥6 and <12 years	9	1081 (360)	8.05 (0.00 - 23.95)	21934 (6531)
≥12 and <18 years	13	1045 (355)	2.00 (0.00 - 24.00)	21708 (7210)

PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.
Note: For PAH3001, range or individual values are given for all PK parameters. For TOMORROW, arithmetic means (SD) are given for all PK parameters except t_{max}, where median (range) is given.
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK report TABPK05, TABPK08, 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK07, TABPK14

また，PPK 最終モデルに年齢がマシテンタン及びアプロシテンタンの CL に及ぼす影響を組み込んだ後（2.7.2.2.3 項），年齢と CL のランダム効果の間に一定の傾向は認められなかった（5.3.3.5 final PopPK App 8）。

以上の結果から，小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験で投与した用量でマシテンタン及びアプロシテンタンの PK に年齢区分間の顕著な違いは認められなかった。

小児被験者集団と成人被験者集団の薬物動態の比較

日本人小児及び日本人成人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度を表 2.7.2.3-2 に示す。なお，表 2.7.2.3-2 ではトラフ時血漿中濃度の測定時点が各年齢区分で 4～24 週時と異なるが，マシテンタン及びアプロシテンタンの消失半減期（それぞれ約 16 時間及び 48 時間）を考慮すると，同一用量を 10 日間以上反復投与した後には定常状態に達するため，各測定時点のトラフ時血漿中濃度は比較可能である。

PAH3001 試験で認められた 2 歳以上の被験者の 12 週時のトラフ時血漿中濃度の平均値（SD）は，マシテンタンが 85.6（37.3）ng/mL，アプロシテンタンが 917（266）ng/mL であった。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）で認められたマシテンタン 10 mg を投与したときの 24 週時のトラフ時血漿中濃度の平均値（SD）は，マシテンタンが 156（85.0）ng/mL，アプロシテンタンが 1100（265）ng/mL であり（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.2_3.1.2.1 項），いずれも 2 歳以上の被験者のトラフ時血漿中濃度と大きな違いはなかった。

2 歳未満の日本人被験者のマシテンタンのトラフ時血漿中濃度は，4 週時でそれぞれ 55.1 及び 143 ng/mL，8 週時でそれぞれ 59.4 及び 83.5 ng/mL であった。アプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度は，4 週時でそれぞれ 864 及び 662 ng/mL，8 週時でそれぞれ 982 及び 648 ng/mL であった。2 歳未満の日本人被験者数が 2 例と少ないため，結果の解釈には注意が必要であるものの，2 歳未満の日本人被験者と成人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.2.3-2 日本人小児被験者（PAH3001 試験）と日本人成人被験者（AC-055-307 試験）のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度の比較

Age Group	Visit	n	Macitentan (ng/mL)	Aprocitentan (ng/mL)
PAH3001				
<2 years				
Participant ID: [redacted]	Week 4 [a]	-	55.1	864
	Week 8	-	59.4	982
Participant ID: [redacted]	Week 4	-	143	662
	Week 8	-	83.5	648
≥2 and <15 years, mean (SD)	Week 12	4	85.6 (37.3)	917 (266)
AC-055-307				
Adults (10 mg QD), mean (SD)	Week 24	22	156 (85.0)	1100 (265)

ID=identifier; QD=once daily.

a. This participant received macitentan via gastric tube for 8 days, and then the participant received macitentan orally for 3 days. After that, the trough PK at Week 4 was collected.

Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK04, TABPK11, 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.2_3.1.2.1 項

日本人小児 PAH 患者を対象とした PAH3001 試験，外国人小児 PAH 患者を対象とした TOMORROW 試験，及び外国人成人 PAH 患者を対象とした SERAPHIN-OL 試験（PK サブスタディ）のデータを含む PPK 解析で推定した $AUC_{u,combo,ss}$ から，成人被験者に対する小児被験者の

GMR を算出した。なお，PAH3001 試験については，2 歳未満の被験者 2 例の PK データ（PK データカットオフ日：2023 年 5 月 12 日）のみを PPK 解析に含めた。

GMR の点推定値は，生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分を除く全ての区分で 0.8～1.25 の範囲であった（図 2.7.2.2-6）。生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢区分では曝露量が低かったが，その要因として，当該区分の被験者の 73%が割付け時点で生後 20 カ月超であった（すなわち，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。PAH3001 試験では，生後 6 カ月以上 2 歳未満の被験者 2 例にマシテンタン 2.5 mg を 1 日 1 回投与したとき，いずれの被験者でも主要有効性評価項目である 24 週時の PVRI が改善したことから（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LEFPVRI01），当該年齢区分の PAH 患者に対するマシテンタンの用法・用量として，2.5 mg の 1 日 1 回投与は妥当であると考える。

以上の結果から，日本人小児と日本人成人被験者間で，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK に顕著な差は認められなかった。

2.7.2.3.1.2 体重

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で得られた PK パラメータの結果を体重区分別に表 2.7.2.3-3 に示す。

PAH3001 試験の体重区分別のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の個別値は，10 kg 以上 15 kg 未満の 1 例で C_{max} 及び AUC_{τ} が高かったことを除き，体重区分間で同程度であった（2.7.2.2.1 項）。アプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，10 kg 以上 15 kg 未満の体重区分で最も高かった。

TOMORROW 試験の体重区分別のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，被験者数が十分（5 例以上）であった 15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満と 50 kg 以上の三つの体重区分間で同程度であった。10 kg 以上 15 kg 未満の個々の被験者の PK パラメータの値は，データが限られているものの，おおむね高い体重区分で認められた値の範囲内であった（2.7.2.2.2 項）。アプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満と 50 kg 以上の体重区分間で同程度であった。10 kg 以上 15 kg 未満のアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値はわずかに高かった。

以上の結果から，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被験者の 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。

表 2.7.2.3-3 マシテンタン及びアプロシテンタンの体重区分別の PK パラメータの比較
（PAH3001 試験及び TOMORROW 試験，2 歳以上）

Body Weight Group	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng×h/mL)
PAH3001				
	Macitentan			
≥10 kg and <15 kg (3.5 mg QD)	2	230 - 352	4.33 - 7.48	3151 - 5714
≥15 kg and <25 kg (5.0 mg QD)	1	184	3.80	2855
≥25 kg and <50 kg (7.5 mg QD)	1	250	4.02	2886
≥50 kg (10 mg QD)	1	193	3.80	2897

Body Weight Group	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng×h/mL)
		Aprocitentan		
≥10 kg and <15 kg (3.5 mg QD)	2	1170 - 1340	0.00 - 23.33	23246 - 28313
≥15 kg and <25 kg (5.0 mg QD)	1	1000	0.00	14768
≥25 kg and <50 kg (7.5 mg QD)	1	929	24.12	18521
≥50 kg (10 mg QD)	1	764	23.50	15288
TOMORROW				
		Macitentan		
≥10 kg and <15 kg (3.5 mg QD)	3	477 (75.5)	8.00 (2.02 - 8.00)	6217 (885)
≥15 kg and <25 kg (5.0 mg QD)	5	323 (81.8)	8.08 (3.93 - 11.98)	5565 (1631)
≥25 kg and <50 kg (7.5 mg QD)	9	356 (122)	8.00 (3.98 - 24.07)	6066 (2268)
≥50 kg (10 mg QD)	9	389 (141)	4.05 (1.00 - 8.20)	6339 (2125)
		Aprocitentan		
≥10 kg and <15 kg (3.5 mg QD)	3	1519 (726)	0.00 (0.00 - 24.00)	27763 (10947)
≥15 kg and <25 kg (5.0 mg QD)	5	997 (283)	8.05 (0.00 - 23.95)	20508 (6134)
≥25 kg and <50 kg (7.5 mg QD)	9	1015 (402)	0.00 (0.00 - 12.20)	20925 (7165)
≥50 kg (10 mg QD)	9	1096 (363)	7.98 (0.00 - 24.00)	22407 (7619)

PAH=pulmonary arterial hypertension; PK=pharmacokinetics; QD=once daily; SD=standard deviation.
Note: For PAH3001, range or individual values are given for all PK parameters. For TOMORROW, arithmetic means (SD) are given for all PK parameters except t_{max}, where median (range) is given.
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR PK report TABPK11, TABPK14, 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK09, TABPK16

また，PPK 最終モデルに体重がマシテンタン及びアプロシテンタンの CL 及び V に及ぼす影響を組み込んだ後（2.7.2.2.3 項），体重と CL 及び V のランダム効果の間に一定の傾向は認められなかった（5.3.3.5 final PopPK App 8）。

以上の結果から，小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験で投与された用量でマシテンタン及びアプロシテンタンの PK に体重区分間の顕著な違いは認められなかった。

2.7.2.3.1.3 民族

2 歳未満の日本人及び外国人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度の比較を表 2.7.2.3-4 に示し，散布図を図 2.7.2.3-1 に示す。また，EOCP 時の PPK 最終モデルから推定した 2 歳未満の日本人及び外国人被験者の PK パラメータを表 2.7.2.3-5 に示す。

2 歳未満の日本人被験者の 4 及び 8 週時のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度は，いずれも 2 歳未満の外国人被験者の範囲内であった。

2 歳未満の日本人被験者の PK パラメータの推定値は，いずれも 2 歳未満の外国人被験者の推定値の範囲内か，推定値と同程度であった。

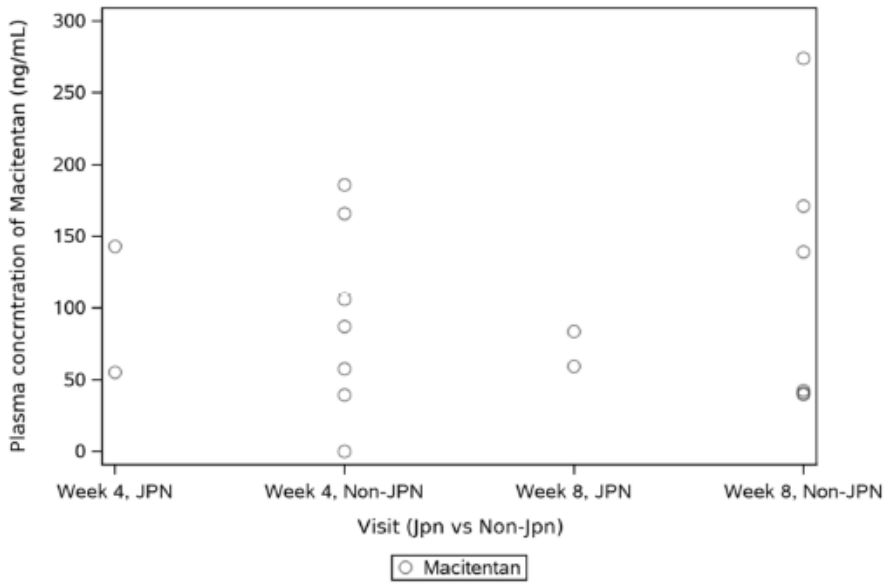
以上の結果から，2 歳未満の日本人被験者と外国人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの曝露量及び PK パラメータの推定値に，民族間の顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.2.3-4 日本人及び外国人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度の比較（PAH3001 試験及び TOMORROW 試験，2 歳未満）

	Macitentan (ng/mL)	Aprocitentan (ng/mL)
PAH3001		
Time Point		
Week 4		
N	2	2
Min	55.1	662
Max	143	864
Week 8		
N	2	2
Min	59.4	648
Max	83.5	982
TOMORROW		
Time Point		
Week 4		
N	7	7
Mean (SD)	91.771 (67.0083)	699.071 (336.9590)
Min	0.00	19.50
Max	186.00	1020.00
Week 8		
N	6	6
Mean (SD)	117.833 (95.2645)	731.833 (439.2637)
Min	39.80	131.00
Max	274.00	1460.00

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
Note: Week 4 data for participant [redacted] (TOMORROW study) was excluded from this calculation due to major protocol deviation (wrong dose).
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Tab 18, 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TABPK04, TABPK11

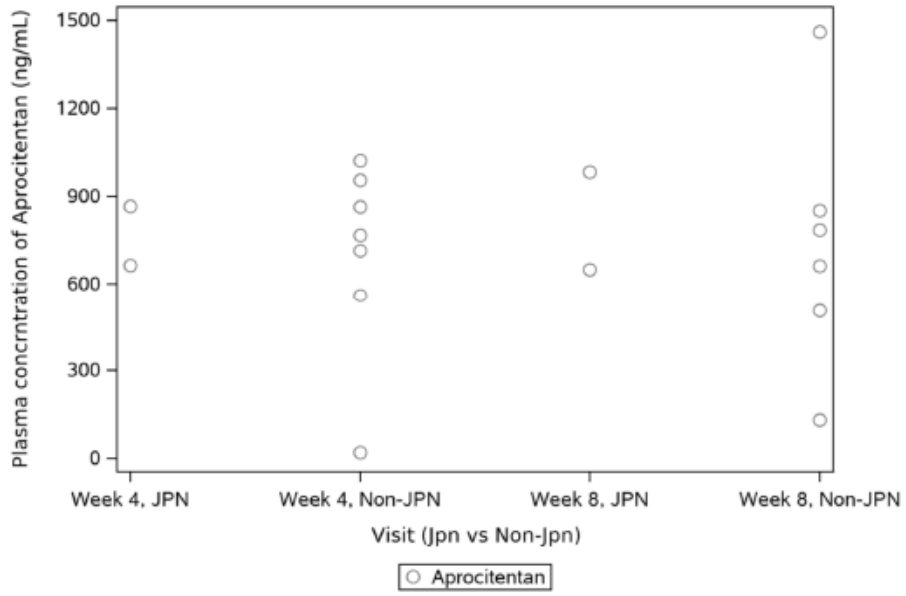
A: Macitentan



Key: JPN=Japanese from PAH3001 (PK Analysis Set, <2 years old), Non-JPN=Non Japanese from AC-055-312 (PK Set 3, <2 years old)
Note: Dots represent trough macitentan concentrations at Week 4 or Week 8.
Note: Week 4 JPN:n=2, Week 4 Non-JPN:n=7, Week 8 JPN:n=2, Week 8 Non-JPN:n=6.
Note: Week 4 data for participant [redacted] (TOMORROW study) was excluded from this calculation due to major protocol deviation (wrong dose).

[graph01.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_jctd/graph01.sas] [redacted]

B: Aprocitentan



Key: JPN=Japanese from PAH3001 (PK Analysis Set, <2 years old), Non-JPN=Non Japanese from AC-055-312 (PK Set 3, <2 years old)
Note: Dots represent trough macitentan concentrations at Week 4 or Week 8.
Note: Week 4 JPN:n=2, Week 4 Non-JPN:n=7, Week 8 JPN:n=2, Week 8 Non-JPN:n=6.
Note: Week 4 data for participant [redacted] (TOMORROW study) was excluded from this calculation due to major protocol deviation (wrong dose).

[graph02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_jctd/graph01.sas] [redacted]

図 2.7.2.3-1 日本人及び外国人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度の散布図（PAH3001 試験及び TOMORROW 試験，2 歳未満）

表 2.7.2.3-5 EOCP 時の PPK 最終モデルから推定した 2 歳未満の日本人及び外国人被験者の PK パラメータ

Parameter	Study	n	Mean	Median	SD	Min	Max
Macitentan $AUC_{0\text{-}24h,ss}$	PAH3001	2	---	---	---	2163	4043
	TOMORROW	9	3985	3401	1621	2477	6840
Aprocitentan $AUC_{0\text{-}24h,ss}$	PAH3001	2	---	---	---	14839	21158
	TOMORROW	9	18961	18946	8326.3	4296	36268
$AUC_{u,combo,ss}$	PAH3001	2	---	---	---	24.8	25.8
	TOMORROW	9	29.1	24.4	10	18.4	51.7

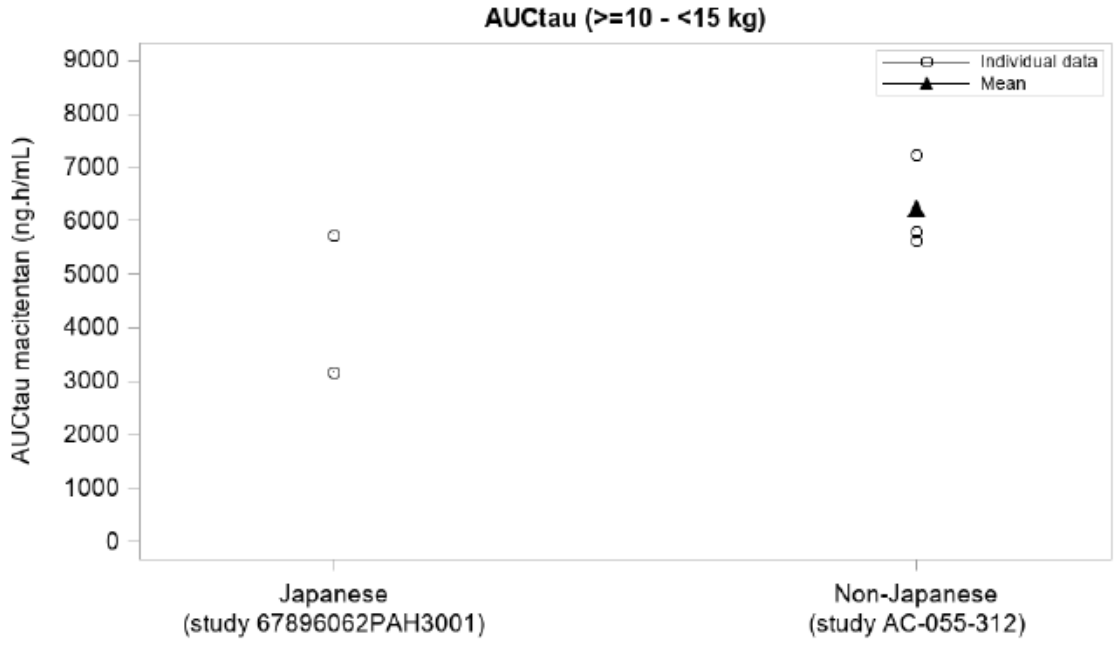
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
Source: 5.3.3.5 final PopPK

2 歳以上の日本人及び外国人被験者について，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK パラメータ（AUC_{τ}）の散布図を体重区分別に図 2.7.2.3-2 に示す。

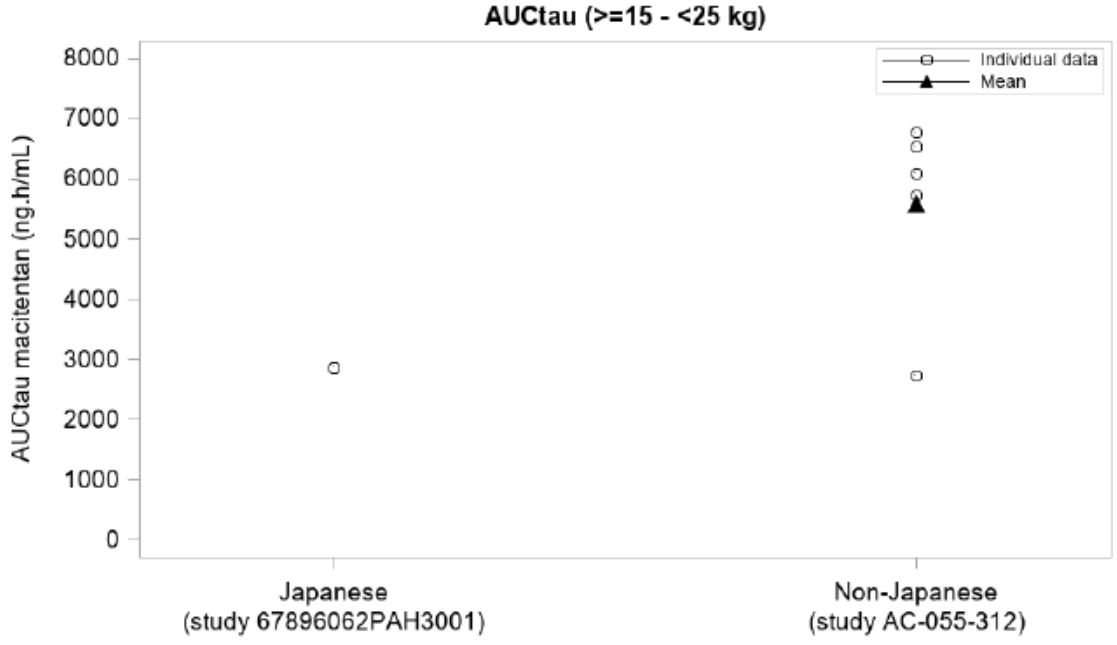
2 歳以上の日本人被験者の個々のマシテンタン及びアプロシテンタンの AUC_{τ}は，いずれの体重区分でも外国人被験者の AUC_{τ}の平均値と比較して低い傾向が認められたが，おおむね外国人被験者の AUC_{τ}の範囲内であった。また，表 2.7.2.3-1 に示すとおり，年齢区分別の AUC_{τ}も日本人被験者と外国人被験者で大きな違いは認められなかった。

以上の結果から，2 歳以上の日本人被験者と外国人被験者の PK パラメータに民族間の顕著な違いは認められなかった。この結果は，成人 PAH 患者の PK に民族間の差が認められなかったことと一致するものであった。

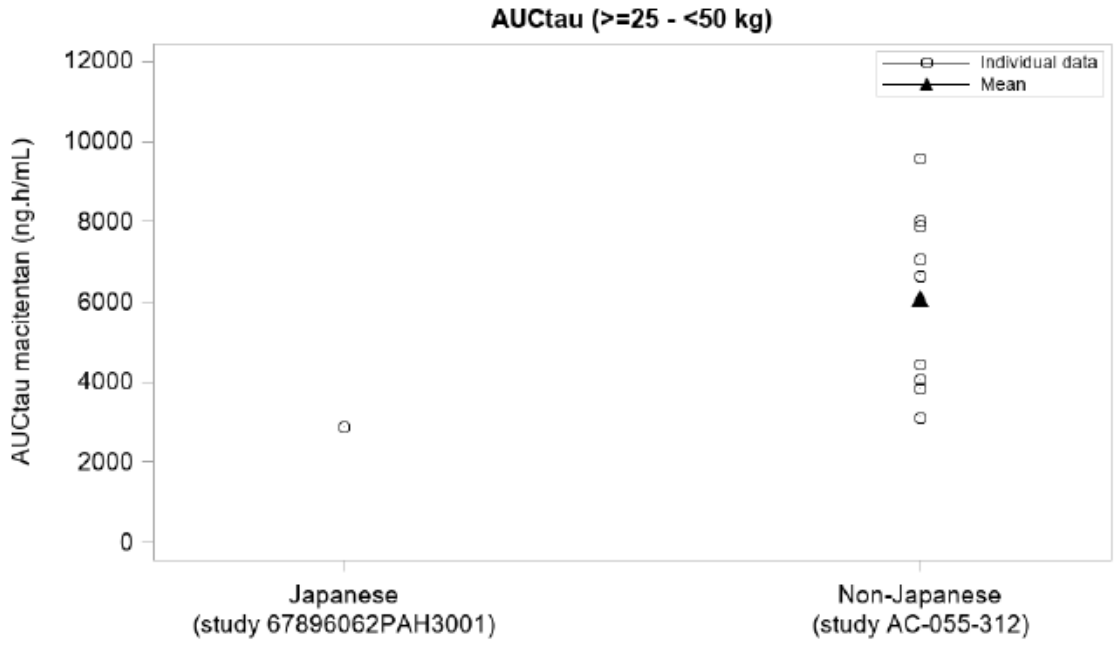
A: Macitentan



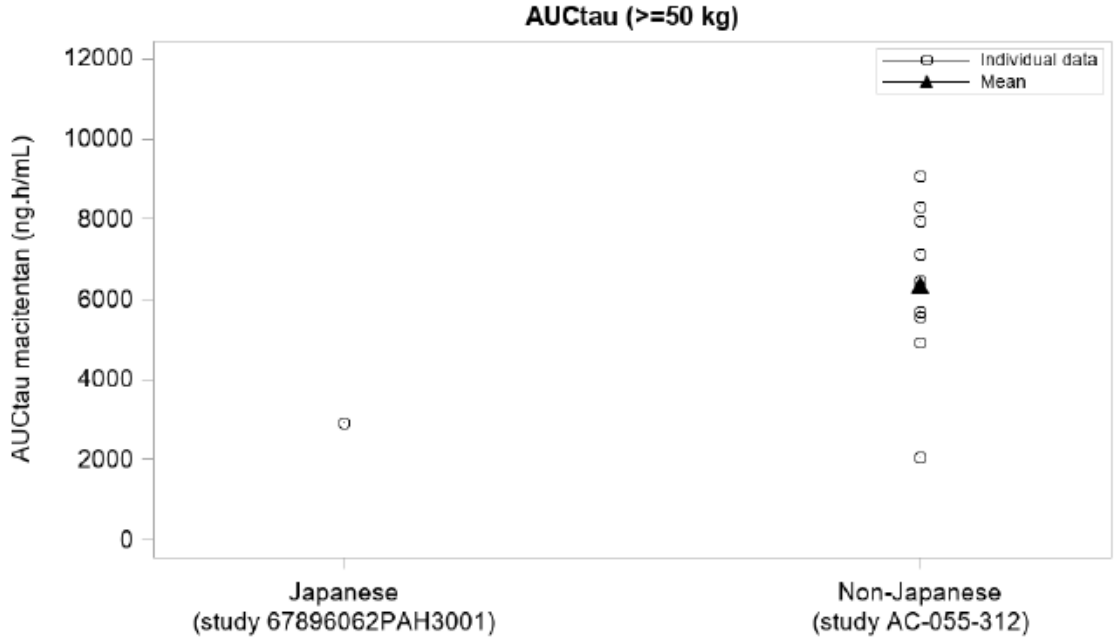
program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 02, created: [redacted]



program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 04, created: [redacted]

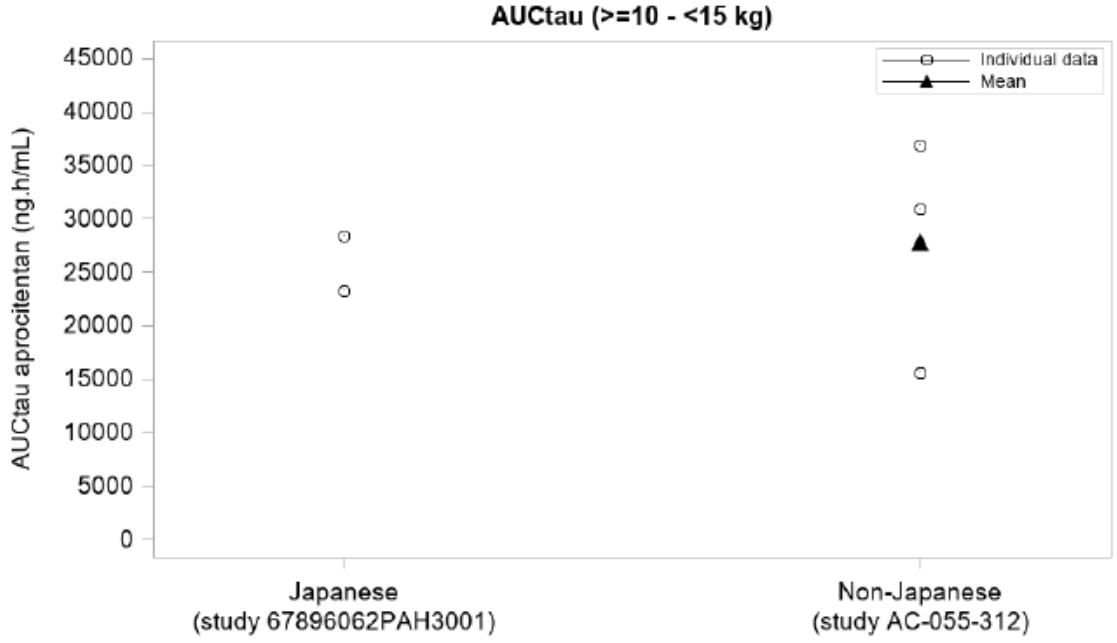


program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 06, created: [redacted]

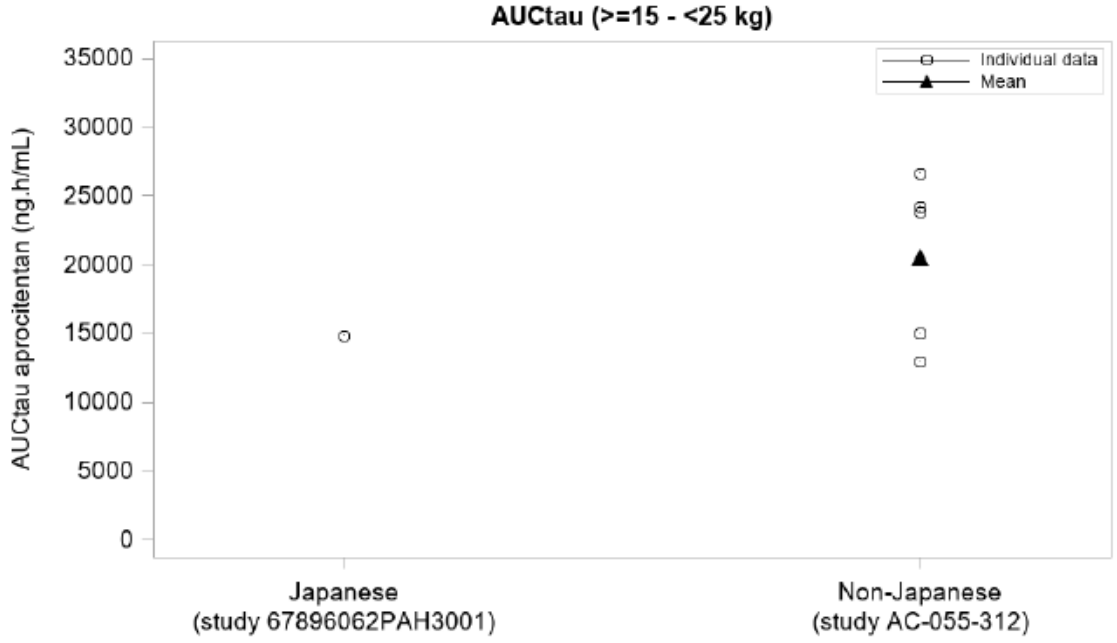


program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 08, created: [redacted]

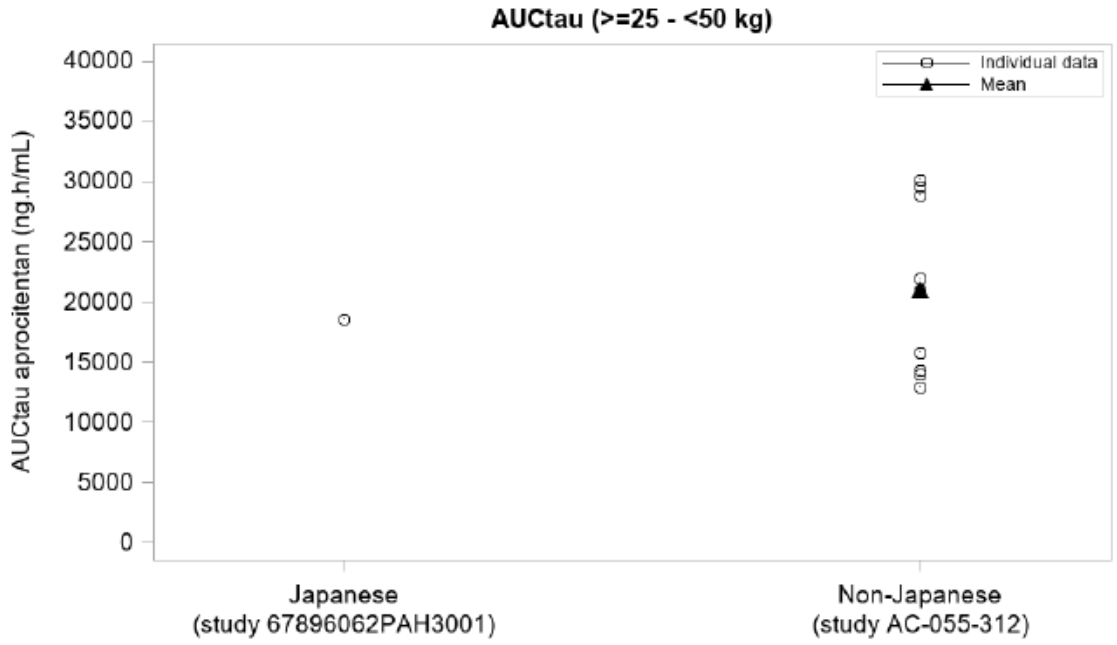
B: Aprocitentan



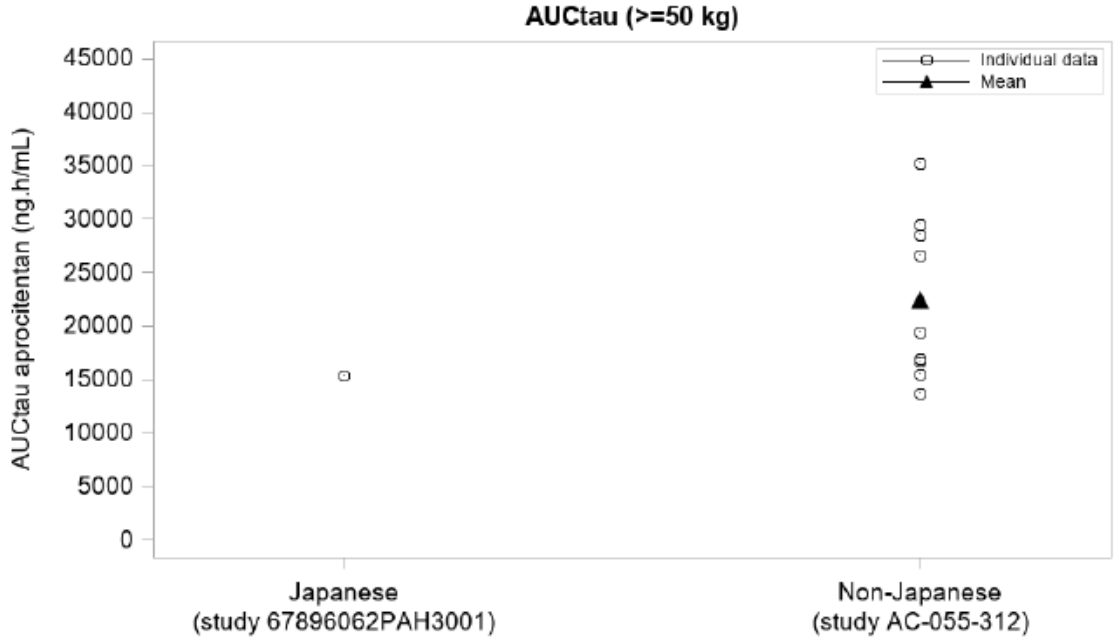
program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 02, created: [redacted]



program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 04, created: [redacted]



program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 06, created [redacted]



program: F_par_67896062PAH3001_v01.sas, output: 08, created: [redacted]

図 2.7.2.3-2 日本人及び外国人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの体重区分別の PK パラメータの散布図（PAH3001 試験及び TOMORROW 試験，2 歳以上）

また，PPK 解析で人種と CL 及び V のランダム効果との関係を検討したところ，人種と CL 及び V のランダム効果との相関を示す傾向は認められなかった（5.3.3.5 final PopPK App 8）。

2.7.2.3.1.4 性別

PPK 解析で性別と CL 及び V のランダム効果との関係を検討したところ，性別と CL 及び V のランダム効果との相関を示す傾向は認められなかった（5.3.3.5 final PopPK App 8）。

2.7.2.3.2 外因性要因

2.7.2.3.2.1 食事の影響

オプスミット錠 10 mg の 1 日 1 回投与時，マシテンタン及びアプロシテンタンの曝露量は食事の影響を受けない（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.2_3.3.1 項）。オプスミット錠と新たに開発された分散錠の生物学的同等性（【2.7.1.3.1】項）から，分散錠も食事の影響を受けないと考えられる。したがって，マシテンタンの投与に際して，食事の種類及びタイミングに関する特別な規定は不要である。TOMORROW 試験及び PAH3001 試験では，食事の摂取に関係なくマシテンタンを投与した。

2.7.2.3.2.2 薬物動態学的薬物間相互作用

マシテンタンは主に CYP3A4 及び CYP2C ファミリー（CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19）によって代謝される。また，アプロシテンタンの生成には主に CYP3A4 が関与し，CYP2C ファミリーの関与はわずかである。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 試験を実施しなかった。

2.7.2.4 結論

2 歳以上の被験者

PAH3001 試験では，2 歳以上の日本人被験者 5 例から，マシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態の血漿中濃度データを得た。マシテンタン及びアプロシテンタンの PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

TOMORROW 試験では，EOCP 時点で 2 歳以上の外国人被験者 47 例から，マシテンタン及びアプロシテンタンの定常状態の血漿中濃度データを得た。また，PK サブスタディに参加した 29 例中 26 例から，PK パラメータを正確に決定するために十分かつ評価可能な PK データを得た。

2 歳以上の被験者で認められた主な結果を以下に要約する。

- 日本人及び外国人被験者ともに，マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度-時間プロファイルは年齢区分間及び体重区分間で同様であった。
- 日本人被験者のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，2 歳以上 6 歳未満及び 10 kg 以上 15 kg 未満の 1 例で高かったことを除き，いずれの年齢区分及び体重区分でも同程度であった。アプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，2 歳以上 6 歳未満の年齢区分及び 10 kg 以上 15 kg 未満の体重区分で最も高かった。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。
- 外国人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，被験者数が十分（5 例以上）であった 6 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の二つの年齢区分間，及び 15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満と 50 kg 以上の三つの体重区分間で同

程度であった。最も低い体重区分及び年齢区分のマシテンタンの各 PK パラメータの値は，データが限られているものの，おおむね高い体重区分及び年齢区分で認められた値の範囲内であった。最も低い年齢区分の AUC_{τ} の平均値は低かったが，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。

- 2 歳以上の日本人被験者の 12 週時のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度は，日本人成人被験者の 24 週時のトラフ時血漿中濃度と比較して大きな違いはなかった。
- 2 歳以上の日本人被験者と外国人被験者の PK パラメータを比較した結果，民族間の顕著な違いは認められなかった。

2 歳未満の被験者

2 歳未満の被験者については，PAH3001 試験から 2 例，TOMORROW 試験から 9 例の PK データが得られた。

2 歳未満の被験者で認められた主な結果を以下に要約する。

- 2 歳未満の日本人被験者数が 2 例と少ないため，結果の解釈には注意が必要であるものの，2 歳未満の日本人被験者と成人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度に顕著な違いは認められなかった。
- PPK 解析において，2 歳未満の日本人被験者と外国人被験者のマシテンタン及びアプロシテンタンの曝露量及び PK パラメータの推定値を比較した結果，民族間の顕著な違いは認められなかった。

母集団薬物動態解析

2 歳以上の被験者について，PPK 解析から，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験でのマシテンタン及びアプロシテンタンの曝露量（$AUC_{u,combo,ss}$）は成人被験者（用量 10 mg）の曝露量と同程度であると推定された。なお，仮想小児集団を用いたシミュレーションでは，2 歳以上の小児の用量として 10 kg 以上 20 kg 未満では 5 mg，20 kg 以上 40 kg 未満では 7.5 mg，及び 40 kg 以上では 10 mg を投与するときに，成人に 10 mg を投与するときと $AUC_{u,combo,ss}$ がより近似することが示唆されている（5.3.3.5 final PopPK）。

2 歳未満の被験者について，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被験者と比較して低かった。この要因として，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験に組み入れた生後 6 カ月以上 2 歳未満の被験者の 73%が割付け時点で生後 20 カ月超であ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。また，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では生後 1 カ月以上 6 カ月未満の被験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，1 mg 投与後の $AUC_{u,combo,ss}$ の予測値が PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の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（5.3.3.5 final PopPK）。

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で生後 6 カ月以上の被験者に規定の用法・用量でマシテンタンを投与したとき，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（【2.7.3.2.1.2】項），TOMORROW 試験でも有効性評価項目の改善傾向が認

められた（【2.7.3.2.2.2】項，【2.7.3.2.2.3】項）。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（【2.7.4】）。

以上の結果から，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。

2.7.2.5 特別な試験

該当しない。

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6-付録-1 Clinical Studies in Participants With PAH

Macitentan Clinical Pharmacology Studies								
Study ID	Objective(s)	Participants	Dose	Route	Formulation	Included in Population PK	Section in Mod2.7.2	Location of Report
AC-055-312 (TOMORROW), PK substudy	To evaluate the PK of macitentan in children with PAH	N=26 [a] (patients with PAH, aged ≥2 to <18 years)	3.5, 5, 7.5, or 10 mg per day, depending on body weight	oral	Dispersible tablet (CSF or FMI) [b]	Yes	2.7.2.2.2	5.3.5.1.1-2
AC-055-312 (TOMORROW)	To evaluate the PK of macitentan in children with PAH	N=60 (patients with PAH, aged ≥6 months to <18 years, with available PK data) N=47 (patients with PAH, aged ≥2 to <18 years, with trough plasma concentration data at Week 12) N=9 (patients with PAH, aged <2 years)	Patients aged <2 years: 1 or 2.5 mg per day, depending on age Patients aged ≥2 to <18 years: 3.5, 5, 7.5, or 10 mg per day, depending on body weight	oral	Dispersible tablet (CSF or FMI) [b]	Yes	2.7.2.2.2	5.3.5.1.1-2
PAH3001	To evaluate the effect of macitentan on hemodynamic measures at Week 24	N=7 (Japanese patients with PAH, aged ≥3 months to <15 years)	Patients aged <2 years: 1 or 2.5 mg per day, depending on age Patients aged ≥2 to <15 years: 3.5, 5, 7.5, or 10 mg per day, depending on body weight	oral	Dispersible tablet (FMI)	Yes (only patients aged <2 years) [c]	2.7.2.2.1	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2

CSF=clinical study formulation; EOCP=end of Core Period; FMI=final market image; ID=identifier; PAH=pulmonary arterial hypertension; PK=pharmacokinetics.

a. In total, 29 participants aged ≥2 years were enrolled and 26 had evaluable PK profiles.

b. Initially, the macitentan CSF (0.5, 2.5, and 5.0 mg dispersible tablets) was used as study drug. The CSF was replaced by the pediatric FMI formulation (1.0 mg and 2.5 mg dispersible tablets) during the study.

c. For the patients included in Population PK, refer to 5.3.5.2.1-1 PAH3001 Synoptic Interim CSR.

参考文献

添付文書：オプスミット錠（マシテンタン）10 mg, 改訂第 2 版. (2024 年 10 月).

Salem F, Johnson TN, Abduljalil K, et al. A re-evaluation and validation of ontogeny functions for cytochrome P450 1A2 and 3A4 based on in vivo data. Clin Pharmacokinet 2014;53(7):625-636.

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザイン 7
2.7.3.1.2 統計解析 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 PAH3001 試験 14
2.7.3.2.2 TOMORROW 試験 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.3.3.1 日本人小児 PAH 患者と日本人成人 PAH 患者の比較 29
2.7.3.3.2 日本人小児 PAH 患者と外国人小児 PAH 患者の比較 32
2.7.3.4 部分集団における結果の比較 34
2.7.3.5 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 35
2.7.3.5.1 TOMORROW 試験及び PAH3001 試験での用量設定 35
2.7.3.5.2 小児の推奨用法及び用量 35
2.7.3.6 効果の持続，耐薬性 36
2.7.3.7 付録 37

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）
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	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）
CEC	clinical event committee（イベント評価委員会）
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）
CO	cardiac output（心拍出量）
CSF	clinical study formulation（臨床試験用分散錠）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
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）
CV	coefficient of variation（変動係数）
EOCP	end of core period（コア期終了）
EOS	end-of study（試験終了）
EOT	end-of-treatment（投与終了）
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）
GLSM	geometric least squares mean（幾何最小二乗平均値）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HPAH	hereditary PAH（遺伝性肺動脈性肺高血圧症）
HR	hazard ratio（ハザード比）
IPAH	idiopathic PAH（特発性肺動脈性肺高血圧症）
IRT	interactive response technology（双方向自動応答技術）
IV	intravenous（静脈内）
LS	least square（最小二乗）
LVEI	left ventricular eccentricity index
MMRM	mixed model repeated measures（混合モデル反復測定）
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）
NT-proBNP	N-terminal prohormone of B-type 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）
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™
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態解析）
PPS	per-protocol set（治験実施計画書に適合した対象集団）

略号又は略称	名称及び内容
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）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SF15	short form
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）
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）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

マシテンタンは，エンドセリン受容体（エンドセリン受容体 A 及びエンドセリン受容体 B）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。国内では成人 PAH 患者に対する治療薬として，マシテンタン 10 mg を含有するフィルムコーティング錠（販売名：オプスミット® 錠 10 mg）が 2015 年 3 月に承認されている。

マシテンタン分散錠は，小児 PAH 患者に対する製剤として開発された，用量調節が可能な分散錠である。小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験で使用した分散錠は，臨床試験用分散錠の CSF 0.5 mg，2.5 mg 及び 5 mg，並びに市販後用分散錠の FMI 1 mg 及び 2.5 mg であった。

小児 PAH 患者に対するマシテンタンの臨床的有効性を，国内非盲検第 3 相試験である 67896062PAH3001 試験（以下，PAH3001 試験）の最終被験者の投与開始後 24 週時（以降，24 週時）まで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まで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，並びに海外非盲検第 3 相試験である AC-055-312 試験（以下，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。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

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）

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験

試験 ID 実施時期 試験状況	実施国 （実施医療機関数）	試験の相 試験デザイン 対象患者 主要目的	有効性評価対象被験者数	治験薬 製剤 投与方法 投与期間
PAH3001 試験 初回同意取得日：2022 年 11 月 14 日 クリニカルカットオフ日： 24 週時：2024 年 7 月 24 日 試験終了時：2025 年 3 月 5 日 試験完了	日本（6 施設）	第 3 相 多施設共同，非盲検試験 生後 3 カ月以上 15 歳未満の男女の日本人小児 PAH 患者 24 週時の血行動態指標に対するマシテンタンの影響を評価する。	計画時：6 例 有効性評価対象被験者数：7 例（全 7 例にマシテンタンを投与）	マシテンタン FMI：1.0 及び 2.5 mg 分散錠 経口投与 2 歳未満の被験者は年齢，2 歳以上の被験者は体重に基づき用量調整する。 最長 52 週間
AC-055-312 試験 （TOMORROW 試験） 初回同意取得日：2017 年 10 月 24 日 コア期：完了（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日） 単群の継続期：実施中 [a]	2 歳以上：オーストラリア，ブラジル，中国，コロンビア，スペイン，フランス，ハンガリー，イスラエル，韓国，メキシコ，フィリピン，ポーランド，ポルトガル，ロシア，タイ，ウクライナ，米国及びベトナム（計 51 施設） 2 歳未満：ハンガリー，メキシコ，マレーシア，フィリピン，ポルトガル及び米国（計 7 施設）	第 3 相 多施設共同，非盲検，ランダム化，比較対照，並行群間，前向き試験 生後 1 カ月以上 18 歳未満の男女の外国人小児 PAH 患者 [b] マシテンタンの PK を評価する。	計画時：200～300 例 2 歳以上 18 歳未満 被験者数：148 例（マシテンタン群 73 例，SoC 群 75 例） 生後 1 カ月以上 2 歳未満 有効性評価対象被験者数：9 例（マシテンタン群 9 例）	マシテンタン FMI：1.0 及び 2.5 mg 分散錠 CSF：0.5，2.5，5.0 mg 分散錠 経口投与 2 歳未満の小児についてはランダム化せずマシテンタン群に組み入れた。2 歳未満の被験者は年齢，2 歳以上の被験者は体重に基づき用量調整する。コア期終了時に単群の継続期を開始し，試験終了時まで実施中である。 最長 6 年間 [c]

ID=identifier.

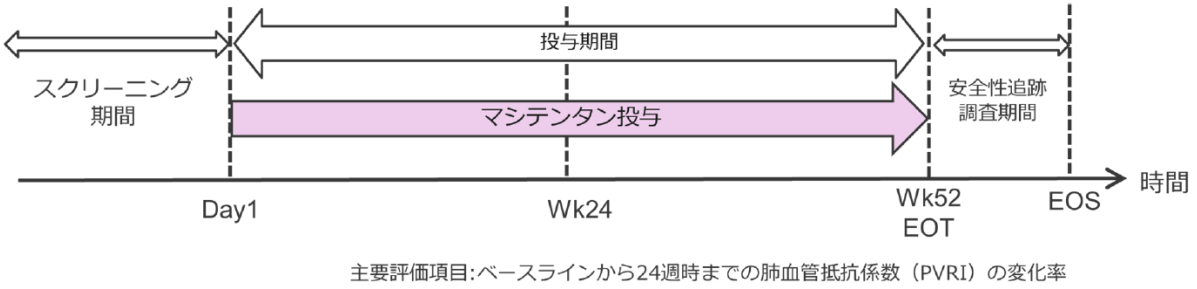
a. 2025 年 6 月時点。
b. 治験実施計画書第 9.0 版に基づき生後 1 カ月以上 2 歳未満の被験者の組入れを可能とした。
c. 各被験者の試験期間は組み入れられた時期によって異なる。コア期終了時点で，各被験者の試験期間は 7 年未満であった。

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 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（図 2.7.3.1-1）。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。



略号：EOS=試験終了; EOT=投与終了; Wk=週

図 2.7.3.1-1 試験デザイン（PAH3001 試験）

(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から 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）
- 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 2.7.3.1-2）。PAH3001 試験では FMI のみを使用した。

[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。

表 2.7.3.1-2 マシテンタンの用法及び用量（PAH3001 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

(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であった。

臨床的に意義のある PVRI の変化率を評価するため，成人 PAH 患者を対象とした海外第 3 相試験である SERAPHIN 試験のデータを用いた探索的解析を実施した。その結果，SERAPHIN 試験ではマシテンタン 10 mg 群のベースラインに対する投与後 24 週時の PVRI の変化率（幾何平均値）は 71.4%（95% CI：62.5%～81.6%）であった（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.3）。肺血行動態指標は PAH 患者の予後と相関するとの報告があり，治療効果の判定に利用されてきている（D'Alonzo 1991; Hansmann 2016）。また，SERAPHIN 試験でもマシテンタン 10 mg 投与で morbidity/mortality イベントの抑制効果とともに PVRI の改善が認められていることから（Pulido 2013），PVRI の変化率が 81.6%以下であれば臨床的に意義があると考えられる。したがって，PAH3001 試験では臨床的に意義のある PVRI の変化率（幾何平均値）を 81.6%以下と定義した。

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 週時の Panama FC のベースラインからの改善（あり／なし）
- 24 週時の運動耐容能（6MWT で評価した 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，6MWT を理解し実施することができる被験者を対象に評価）
- 24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量
- 24 週時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（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）
- 各評価時点の運動耐容能（6MWT で評価した 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，6MWT 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®で評価した 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）
- 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）
- 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）
- 各評価時点の Panama FC のベースラインからの改善（あり／なし）
- 各評価時点の血漿中 NT-proBNP のベースラインに対する比率
- 各評価時点の心エコー検査で評価した TAPSE 及び LVEI のベースラインに対する比率
- 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）

2.7.3.1.1.2 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。

Visit 2 で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 を開始／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。ランダム化は，割付け時の ERA 投与の継続／予定（あり又はなし）及び WHO FC（class I/II 又は III）を層別因子として行った。SoC として ERA 投与を受けていた被験者の組入れについては，ランダム化した全被験者数の 40%以下に制限した。2 歳未満の被験者についてはランダム化せず，Visit 2 に全被験者をマシテンタン群に割り付けた。

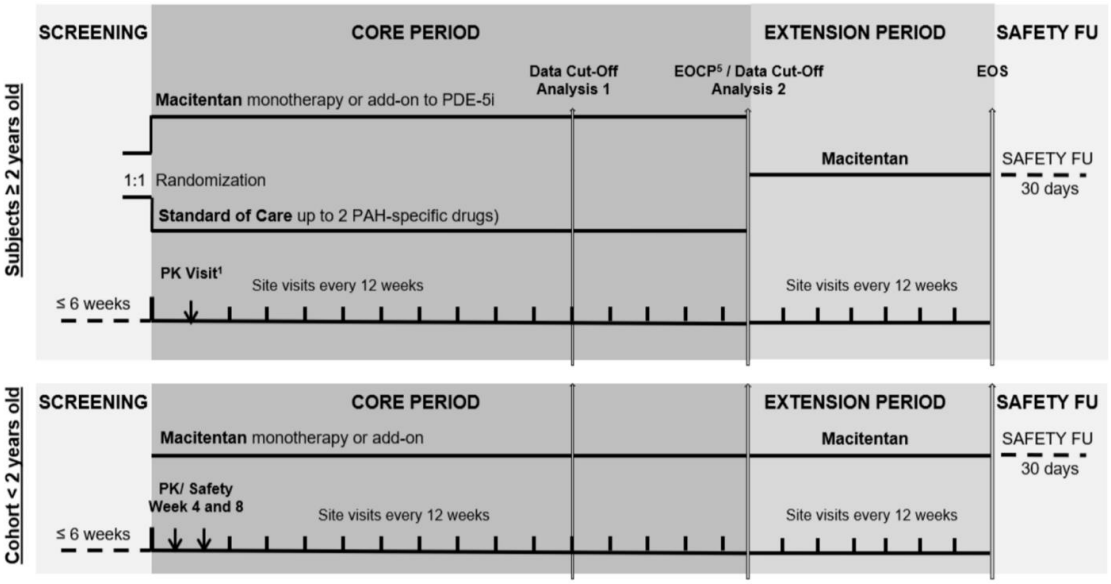
評価期間は，スクリーニング期，マシテンタン群と SoC 群を比較するコア期，マシテンタン群単群の継続期，及び安全性追跡調査期から構成された（図 2.7.3.1-2）。

コア期では，CEC が確認した疾患進行イベント[1]の発現又は 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

[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）

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。

マシテンタン単群の継続期は，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，マシテンタン単群の継続期への移行を可とした。



Key: EOCP=End of Core Period; EOS=end of study; FU=follow-up; IV=intravenous; PAH=pulmonary arterial hypertension; PDE-5i=phosphodiesterase Type 5 inhibitor; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous.

1. The PK Visit occurred under steady state conditions (i.e., ≥ 10 days of same macitentan dose).
2. After disease progression was confirmed by the CEC, the subject entered the Post-Event Study Phase. In the macitentan group, the study treatment continued during this Post-Event Study Phase until EOS. Subjects in the SoC group were offered cross-over to macitentan, if this was considered in the best interests of the subject per their investigator's judgement.
3. Subjects discontinuing macitentan or SoC treatment prematurely had a Safety FU call 30 days (+ 1 week) after the treatment stopped. End of standard of care was declared, if a planned PAH-specific drug class was discontinued, or if any additional PAH-specific drug class was added, or if subjects crossed-over to macitentan after CEC-confirmed disease progression.
4. Subjects discontinuing site visits during the Core Period had Survival FU contacts at least yearly to collect vital status.
5. Subjects still in the 12-weekly visit schedule at Analysis 2 came for the EOCP Visit before the cutoff date announced by the Sponsor, and were offered to enter the single-arm extension period. The eligibility to continue/start macitentan in the single-arm extension period (SAEP) had to be confirmed as described in the Protocol. For subjects who continued macitentan or SoC treatment until EOCP but did not enter the SAEP, the EOCP constituted their EOS Visit and they had a Safety FU call 30 days (+ 1 week) after EOS.

Note: For subjects who after EOS in the SAEP could not access macitentan continued access program was put in place (e.g., post-trial access [PTA] or long-term extension [LTE] study) to allow treatment continuation as per local regulations. For subjects who completed the study treatment and who were eligible for a continued access program (PTA or LTE study), enrollment into the continued access program occurred on the same day as the EOS Visit to avoid macitentan treatment interruption and the Safety FU period was waived.

図 2.7.3.1-2 試験デザイン（TOMORROW 試験）

当初，TOMORROW 試験はイベントドリブン試験であり，ERA 投与を受けている被験者の割合を 40%に制限して 187 件以上の主要な疾患進行イベントを評価するために十分な数の被験者を組み入れる試験デザインであった。被験者の組入れが難航し，疾患進行イベント数が少なかったことから，治験実施計画書第 9.0 版（2021 年 11 月 23 日）以降，試験デザインをイベントドリブ

ン試験から，試験期間を固定して PK，安全性及び有効性を評価するカレンダードリブン試験に変更した。以降の項では，コア期の最終解析（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日）の結果を記載する。

各被験者の試験期間は組み入れられた時期によって異なる。本文書に示すコア期の最終解析時点でコア期は完了しており，試験開始から 6 年超が経過した。

(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[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
- 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

(3) 2 歳未満の登録

TOMORROW 試験では，2 歳以上の小児から十分なマシテンタンの PK データが得られた後，2 歳未満の小児の組入れを開始することとした。そのため 2 歳未満の小児での曝露量が 2 歳以上と同程度となるマシテンタンの 1 日用量を，2 歳以上の小児のデータを基に決定した。したがって，2 歳未満の小児の組入れ期間は，2 歳以上の小児と比較して短期間であった。2 歳未満の小児におけるマシテンタンの PK 及び安全性を確立するため，当該年齢区分についてはランダム化せずにマシテンタン群に割り付けた。

(4) 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 2.7.3.1-2）。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。治験実施計画書第 9.0 版（2021 年 11 月 23 日）以降，マシテンタンを CSF から FMI に切り替えた。

2) 標準治療

SoC 群にランダム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。

[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。

(5) 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR,【2.7.2】）。

主な有効性副次評価項目は，割付け（2 歳以上の被験者はランダム化時，2 歳未満の被験者は Visit 2）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）

その他の有効性の探索的評価項目については，5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Sec 5.2.6 に示す。

2.7.3.1.2 統計解析

2.7.3.1.2.1 PAH3001 試験

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。

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。

副次評価項目

以下に示す副次評価項目について，記述統計量を用いて経時的に要約した。

- 肺血行動態パラメータ：右心カテーテル検査で測定した肺血行動態パラメータについて，ベースライン測定値，24 週時の測定値，変化率，及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。変化率について，幾何平均値及び幾何 CV%を算出した。
- WHO FC：初回同意取得時に 4 歳超であった被験者を対象に，評価時点ごとに class I 又は II であった被験者の割合，class I/II であった被験者又は class III/IV であった被験者の割合を算出した。
- Panama FC：評価時点ごとに I 又は II であった被験者の割合を算出した。
- 6MWT：初回同意取得時に 6 歳以上であった被験者を対象に，6MWT を実施し，ベースラインから 24 及び 52 週時までの 6MWD の変化量の記述統計量を算出した。
- 血漿中 NT-proBNP：評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化率の記述統計量を算出した。
- 心エコー検査：TAPSE 及び LVEI のベースライン，12，24 及び 52 週時の測定値，評価時点ごとのベースラインからの変化率及びベースラインからの絶対的変化量の記述統計量を算出した。
- QoL：マシテンタン初回投与日に 2 歳以上であった被験者を対象に，PedsQL^{TM} 4.0 Generic Core Scales SF15 で QoL を評価し，ベースラインから各評価時点までの変化量の記述統計量を算出した。QoL 変数は，保護者による報告か被験者による報告かによって，別々に解析した。
- 身体活動（加速度測定）：初回同意取得時に 2 歳以上であった被験者を対象に，日中の活動時間，日常活動の平均カウント／分，閾値（800～3199 活動カウント／分）に基づく軽い身体活動に費やした日中の平均時間，及び MVPA に費やした日中の平均時間を加速度測定変数として，ベースラインから 12，24 及び 52 週時までの変化量を算出した。

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。

2.7.3.1.2.2 TOMORROW 試験

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

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。

その他の有効性副次評価項目の連続変数については，割り付けられた投与群，来院，治療と来院の交互作用及び割付け時の二つの層別因子を固定効果，ベースライン値を固定共変量とし，被験者をランダム効果とした MMRM を用いて評価時点ごとに要約した。NT-proBNP については，対数変換後に上述の MMRM を用いて評価した。

カテゴリー変数については層別ロジスティック回帰分析を用いて要約した。

有効性副次評価項目及び探索的評価項目の解析では，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。

2.7.3.1.2.3 小児及び成人集団の有効性評価指標の比較

(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，肺血行動態パラメータ（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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 PAH3001 試験

2.7.3.2.1.1 試験対象集団及び曝露状況

24 週時データカットオフ及び試験終了時の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-2 に示す。

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 例がマシテンタンを投与された（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDS01）。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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM03, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSIDEM03）。

表 2.7.3.2-1 被験者の内訳（PAH3001 試験，24 週時データカットオフ）

	Total
Analysis set: Screened	8
Participants who signed informed consent form	8 (100.0%)
Patients who withdrew after signing informed consent but before the first administration of Macitentan	1 (12.5%)
Patients who received the first administration of Macitentan after informed consent	7 (87.5%)
Patients who completed the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	7 (87.5%)
Patients who completed the 52 week treatment period after the first administration of Macitentan	5 (62.5%)
Patients who completed the study	4 (50.0%)
Patients who discontinued Macitentan before completing the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	0
Patients who discontinued from the study after receiving the first administration of Macitentan and before completing the 24 week treatment period	0
Patients who discontinued after completing the 24 week treatment period but before completing the safety follow-up period	0

[tsids02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsids02.sas] 26AUG2024, 04:45

表 2.7.3.2-2 被験者の内訳（PAH3001 試験，試験終了時）

	Total
Analysis set: Screened	8
Participants who signed informed consent form	8 (100.0%)
Patients who withdrew after signing informed consent but before the first administration of Macitentan	1 (12.5%)
Patients who received the first administration of Macitentan after informed consent	7 (87.5%)
Patients who completed the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	7 (87.5%)
Patients who completed the 52 week treatment period after the first administration of Macitentan	7 (87.5%)
Patients who completed the study	7 (87.5%)
Patients who discontinued Macitentan before completing the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	0
Patients who discontinued from the study after receiving the first administration of Macitentan and before completing the 24 week treatment period	0
Patients who discontinued after completing the 24 week treatment period but before completing the safety follow-up period	0

[tsids02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsids02.sas] 07APR2025, 01:06

被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.3.2-3 に示す。組入れ時の年齢の内訳は，生後 3 カ月以上 2 歳未満が 2/7 例（28.6%），2 歳以上 15 歳未満が 5/7 例（71.4%）であった。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 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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM02A）。

表 2.7.3.2-3 人口統計学的特性（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Total
Analysis set: Safety	7
Age, years	
N	7
Mean (SD)	5.7 (5.12)
Median	3.0
Range	(1; 13)
IQ range	(1.0; 11.0)
< 2 years	2 (28.6%)
≥ 2 years	5 (71.4%)
Sex	
N	7
Female	3 (42.9%)
Male	4 (57.1%)
Undifferentiated	0
Unknown	0
Race	
N	7
Asian (Japanese)	7 (100.0%)
Other	0
Ethnicity	
N	7
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	7 (100.0%)
Weight, kg	
N	7
Mean (SD)	26.53 (25.222)
Median	13.00
Range	(8.2; 78.5)
IQ range	(11.10; 38.50)
< 15 kg	4 (57.1%)
≥ 15 to < 25 kg	1 (14.3%)
≥ 25 to < 50 kg	1 (14.3%)
≥ 50 kg	1 (14.3%)
Height, cm	
N	7
Mean (SD)	108.14 (34.839)
Median	87.10
Range	(76.0; 164.9)
IQ range	(80.30; 137.60)

Key: IQ=interquartile, SD=Standard deviation
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01a.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsidem01a..sas] 28AUG2024, 03:17

24 週時データカットオフ及び試験終了時のマシテンタンの曝露状況（安全性解析対象集団）をそれぞれ表 2.7.3.2-4 及び表 2.7.3.2-5 に示す。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安全性解析対象集団 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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIEX01）。試験終了時の安全性解析対象集団 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（5.3.5.2.1-3 PAH3001EOS CSR TSIEX01）。

28 週時以降，2 例が臨床的改善の不良（PAH の悪化ではない）のため併用禁止薬（それぞれセレキシパグ及びエポプロステノール）を追加した（5.3.5.2.1-3 PAH3001EOS CSR LSICM02）。

表 2.7.3.2-4 マシテンタンの曝露状況（PAH3001 試験，安全性解析対象集団，24 週時データカットオフ）

	Macitentan						
	1.0 mg	2.5 mg	3.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg	Total
Analysis set: Safety	0	2	4	2	1	1	7
Baseline	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 4	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 8	0	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 12	0	1 (50.0%)	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 16	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 20	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 24	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 28	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	6 (85.7%)
Week 40	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	5 (71.4%)
Week 52	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	5 (71.4%)

All administered doses were counted. (e.g. if the dose was adjusted based on the patient's weight changes, both doses counted).

[tsiex02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsiex02.sas] 26AUG2024, 21:03

表 2.7.3.2-5 マシテンタンの曝露状況（PAH3001 試験，安全性解析対象集団，試験終了時）

	Macitentan						
	1.0 mg	2.5 mg	3.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg	Total
Analysis set: Safety	0	2	4	2	1	1	7
Baseline	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 4	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 8	0	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 12	0	1 (50.0%)	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 16	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 20	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 24	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 28	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 40	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 52	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)

All administered doses were counted.(e.g. if the dose was adjusted based on the patient's weight changes, both doses counted).

[tsiex02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsiex02.sas] 07APR2025, 01:06

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

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。

(1) 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（有効性解析対象集団）を表 2.7.3.2-6 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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LEFPVRI01）。

表 2.7.3.2-6 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) 有効性副次評価項目

1) 肺血行動態パラメータ（PVRI 以外）

24 週時の肺血行動態パラメータ（PVRI 以外）のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）を表 2.7.3.2-7 に示す。

mRAP，mPAP 及び TPR を含む肺血行動態パラメータは，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。

表 2.7.3.2-7 24 週時の肺血行動態パラメータ（PVRI 以外）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）

	Measured Value								Fold Change From Baseline								
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Base Mean	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Geom Mean	% CV
Analysis set: Efficacy	7																
PVR (Wood)																	
Baseline	7	11.524	2.8021	1.0591	12.110	7.92	15.12										
Week 24	7	7.790	5.1496	1.9464	5.910	2.59	16.09	11.524	7	66.66	35.491	13.415	67.80	18.4	106.4	56.46	76.11
mRAP (mm Hg)																	
Baseline	7	8.4	7.66	2.89	5.0	3	25										
Week 24	7	5.6	2.94	1.11	6.0	3	11	8.4	7	93.96	47.421	17.924	100.00	12.0	150.0	75.71	106.10
mPAP (mm Hg)																	
Baseline	7	45.4	17.09	6.46	42.0	25	68										
Week 24	7	37.4	22.65	8.56	36.0	17	83	45.4	7	79.44	23.874	9.024	73.33	50.0	122.1	76.59	29.46
CI (L/min/m^2)																	
Baseline	7	4.13	0.789	0.298	4.30	2.8	5.1										
Week 24	7	4.10	0.949	0.359	3.70	2.9	5.2	4.13	7	101.03	22.623	8.551	103.57	70.2	133.3	98.71	24.10
CO (L/min)																	
Baseline	7	3.21	1.357	0.513	2.50	1.9	5.3										
Week 24	7	3.29	1.258	0.475	3.00	2.0	5.4	3.21	7	106.56	24.922	9.420	112.20	70.5	142.9	103.91	25.09
TPR (dyn sec/cm^5)																	
Baseline	7	1170.6	252.69	95.51	1218.0	755	1527										
Week 24	7	927.6	423.18	159.95	800.0	453	1443	1170.6	7	79.35	31.828	12.030	72.58	40.7	125.0	73.69	44.29
SvO_2 (%)																	
Baseline	7	74.7	9.64	3.64	72.0	65	95										
Week 24	7	71.9	4.02	1.52	72.0	66	77	74.7	7	97.19	10.325	3.903	100.00	75.8	107.1	96.67	11.55

Key: PVR=pulmonary vascular resistance, mRAP=mean right atrial pressure, mPAP=mean pulmonary artery pressure, CI=cardiac index, CO=cardiac output, TPR=total pulmonary resistance, SvO_2=mixed venous oxygen saturation, SD=standard deviation, SE=standard error, Med=median, Min=minimum, Max=maximum, CV=geometric coefficient of variance, Geom=geometric

[tefhprhc01a.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tefhprhc01a.sas] 26AUG2024, 04:45

2) WHO FC

ベースライン及び 24 週時の WHO FC（有効性解析対象集団）を表 2.7.3.2-8 に，ベースライン及び 52 週時の WHO FC（有効性解析対象集団）を 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFWHOFC01a に示す。

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。

表 2.7.3.2-8 ベースライン及び 24 週時の WHO FC（PAH3001 試験，有効性解析対象集団）

		Baseline				
	N	I	II	III	IV	Total
Analysis set: Efficacy	7					
Subgroup: > 4 years of age	3					
N	3					
Class I		0	0	0	0	0
Class II		0	3	0	0	3
Class III		0	0	0	0	0
Class IV		0	0	0	0	0
Total		0	3	0	0	3
Proportion of Subjects with Improvement	0.0					
95% CI	(NE, NE)					
Proportion of Subjects with Worsening	0.0					
95% CI	(NE, NE)					

Note: N is the number of subjects with non-missing values for WHO functional class at baseline and timepoint.
Key: CI=confidence interval, NE=not estimable, WHO=World Health Organization

[tefwhofc01.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tefwhofc01.sas] 26AUG2024, 04:45

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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEFPANFC01, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFPANFC01a）。

4) 運動耐容能（6MWD，BDI）

24 及び 52 週時の 6MWD のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）を表 2.7.3.2-9 に示す。

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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LEF6MWT01）。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（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR LEF6MWT01）。

24 及び 52 週時の BDI を 6MWT の実施前後に評価した。24 及び 52 週時の BDI に，ベースラインからの大きな変化は認められなかった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFBDI01）。

表 2.7.3.2-9 24 及び 52 週時の 6MWD のベースラインからの変化量（PAH3001 試験，有効性解析対象集団）

	Measured Value							Change From Baseline							
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Base Mean	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max
Analysis set: Efficacy	7														
Subgroup: ≥ 6 years of age	3														
Total Distance Walked in 6 Minutes (m)															
Baseline	3	417.960	38.1010	21.9976	420.000	378.88	455.00								
Week 24	3	422.857	32.8605	18.9720	411.000	397.57	460.00	417.960	3	4.897	43.6657	25.2104	18.690	-44.00	40.00
Week 52	2	441.650	51.8309	36.6500	441.650	405.00	478.30	416.940	2	24.710	105.6559	74.7100	24.710	-50.00	99.42

Key: SD = standard deviation, SE = standard error, Med = median, Min = minimum, Max = maximum

[tef6mwt01.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tef6mwt01.sas] 07APR2025, 01:06

5）NT-proBNP

24 及び 52 週時の NT-proBNP 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。

24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は−3.8940（−16.402～4.366）pg/mL であった。ベースラインからの変化率（幾何平均値）は 100.96%であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEFNTPBNP01B, TEFNTPBNP01A）。

52 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は−0.0590（−15.930～14.986）pg/mL であった。ベースラインからの変化率（幾何平均値）は 102.71%であった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFNTPBNP01B, TEFNTPBNP01A）。

6）心エコー検査

24 及び 52 週時の心エコー検査の結果に，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。

24 及び 52 週時の TAPSE のベースラインからの変化量の中央値（範囲）はそれぞれ 2.296（0.54～3.07）mm/m^2 及び 2.412（0.45～4.69）mm/m^2 であった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFTAPSE01A）。

24 週時の LVEI のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，拡張期が 0.042（0.01～0.43），収縮期が 0.128（0.02～0.69）であった。52 週時の LVEI のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，拡張期が 0.099（0.01～0.22），収縮期が 0.188（0.12～0.43）であった。（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFLVEI01A）。

7）QoL

2 歳以上の 5 例を対象に，保護者が報告する QoL を評価した。このうち 5 歳以上の 3 例については，保護者による報告に加え，被験者が報告する QoL も評価した。

24 及び 52 週時の 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。

24 週時の PedsQL^{TM} 4.0 Generic Core Scales SF15 スコアのベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，保護者による報告が 10.000（−10.00～20.00），被験者による報告が 1.667（−21.67～13.33）であった。52 週時の PedsQL^{TM} 4.0 Generic Core Scales SF15 スコアのベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，保護者による報告が 15.000（6.67～26.67），被験者による報告が 26.667（−6.67～30.00）であった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFQOL01）。

8）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量を評価した。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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEFPHYACT01）。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（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TEFPHYACT01）。

2.7.3.2.2 TOMORROW 試験

2.7.3.2.2.1 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDS04）。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDS02, TSIDS06）。

2 歳以上の被験者の年齢の平均値は 9.8 歳（範囲：2.1～17.9 歳）であり，年齢の内訳は 2 歳以上 6 歳未満が 35/148 例（23.6%），6 歳以上 12 歳未満が 61/148 例（41.2%），及び 12 歳以上 18 歳未満が 52/148 例（35.1%）であった。多くの被験者が白人（76/148 例，51.4%）で，女性（88/148 例，59.5%）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDEM01）。

ベースラインの PAH 臨床分類は，IPAH が最も多く 71/148 例（48.0%），次いで有意なシャント残存がない修復手術後の CHD-PAH が 42/148 例（28.4%），左右シャントでは説明できない CHD-PAH が 26/148 例（17.6%），HPAH が 6/148 例（4.1%）及び CTD-PAH が 3/148 例（2.0%）であった。WHO FC は，class I が 37/148 例（25.0%），class II が 83/148 例（56.1%），class III が 28/148 例（18.9%）であった。マシテンタン群のベースラインに継続／予定していた主な PAH 特異的治療薬は，PDE5i 単独療法が 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDEM04）。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIEX01）。

2.7.3.2.2.2 有効性の結果（2 歳以上 18 歳未満）

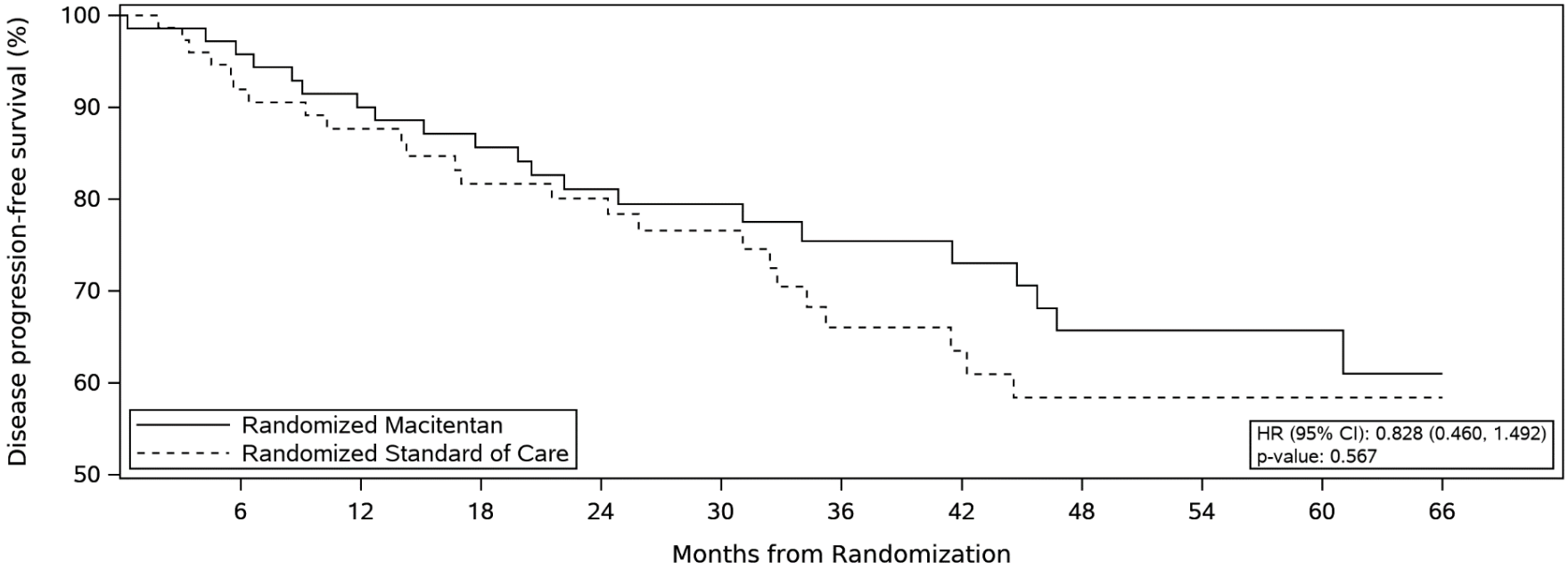
(1) 主な有効性副次評価項目

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

CEC で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS1）を図 2.7.3.2-1 に示す。

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，SoC 群の 75 例中 24 件と比較してマシテンタン群で 73 例中 21 件であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFCEC01）。
- 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFCEC01）。



Randomized Macitentan											
at risk|	68	62	58	51	43	35	30	25	24	18	9
event(s)|	3	7	10	13	14	16	17	20	20	20	21
censored|	2	4	5	9	16	22	26	28	29	35	43
Randomized Standard of Care											
at risk|	67	60	54	48	41	28	25	19	17	11	4
event(s)|	6	9	13	14	16	21	22	24	24	24	24
censored|	2	6	8	13	18	26	28	32	34	40	47

Key: CEC=Clinical event committee; CI=Confidence interval.
Note: p-value is from a log-rank test stratified by the two stratification factors: ongoing / planned ERA treatment (yes vs no) and WHO FC (class I/II vs III) at randomization. Hazard ratio is from Cox proportional hazards model adjusted for the two stratification factors.

[gefcec01.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/gefcec01.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 13MAR2024, 08:13

図 2.7.3.2-1 CEC で最初に確認された疾患進行イベントまでの期間の Kaplan-Meier 曲線［TOMORROW 試験，FAS1（2 歳以上）］

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（図 2.7.3-付録-1）。

2) 他の疾患進行関連イベント

イベント評価委員会で最初に確認された PAH による入院までの期間

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，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 PAH による入院までの期間の層別 HR は 0.912（95% CI：0.393～2.118）であった（図 2.7.3-付録-2）。
- PAH による入院件数は，マシテンタン群で 73 例中 11 件，SoC 群で 75 例中 11 件であり，同数であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFCEC02）。
- 12 カ月間 PAH による入院が確認されなかった被験者の割合は，マシテンタン群で 95.7%（95% CI：87.3%～98.6%）及び SoC 群で 94.4%（95% CI：85.9%～97.9%）であった。48 カ月間 PAH による入院が確認されなかった被験者の割合は，マシテンタン群で 82.7%（95% CI：69.6%～90.5%）及び SoC 群で 79.7%（95% CI：65.3%～88.6%）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFCEC02）。

イベント評価委員会で確認された 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

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFCEC03, TEFCEC04）。EOCP までの死因を問わない死亡が生じるまでの期間の層別 HR は 1.171（95% CI：0.392～3.500），CEC で確認された PAH による死亡が生じるまでの期間の層別 HR は 1.530（95% CI：0.429～5.457）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFCEC03, TEFCEC04）。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。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。

(2) 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFWHO01）。

- 12 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 88.7%及び SoC 群で 81.7%（層別[1]オッズ比 4.635，95% CI：0.829～25.910）であった。
- 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 90.0%及び SoC 群で 82.5%（層別オッズ比 6.415，95% CI：1.107～37.164）であった。

- 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。12 週時の血漿中 NT-proBNP 濃度の投与群間の GLSM の比は 0.72（95% CI：0.49～1.05）であり，マシテンタン群でより速やかな低下が認められた。12 週時以降の NT-proBNP の低下は，投与群間で同程度であり，24 週時の GLSM の比は 0.97（95% CI：0.66～1.43）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFBNP01）。
- 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）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFPA01）。
- 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFECHO01）。
  - 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFECHO03）。
  - 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFECHO05）。
- QoL の評価について，24 週時の PedsQL™ 4.0 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFQOL01）。24 週時のマシテンタン群の良好な傾向は，年齢サブグループの 6 歳以上 12 歳未満の保護者による報告及び被験者による報告，並びに 12 歳以上 18 歳未満の保護者による報告でも認められた。また，12 週時の 12 歳以上 18 歳未満の保護者による報告にも，マシテンタン群で良好な傾向が認められた。

[1] 層別因子：ERA投与の継続／予定（あり又はなし），WHO FC（class I/II又はIII）

2.7.3.2.2.3 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIEX01a）。

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，及び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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDIS02a, LEFCEC01a, LEFCEC02a, LEFCEC04a）。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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFECHO02a, TEFECHO04a, TEFECHO06a）。

2 歳未満の被験者の試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果の詳細をそれぞれ 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Sec 4.4, 4.6 及び 5.2 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 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）及び AC-055-307 試験（PPS）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。

2.7.3.3.1.1 被験者背景

PAH3001 試験及び AC-055-307 試験の試験対象集団を表 2.7.3.3-1 に示す。

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。

表 2.7.3.3-1 試験対象集団［PAH3001 試験（有効性解析対象集団）及び AC-055-307 試験（PPS）］

	PAH3001	AC-055-307
N	7	28
Age, years		
Mean (SD)	5.7 (5.12)	48 (15)
Median	3.0	51
Range	(1; 13)	(20; 70)

	PAH3001	AC-055-307
Sex		
Female	3 (42.9%)	24 (85.7%)
Male	4 (57.1%)	4(14.3%)
Weight, kg		
Mean (SD)	26.53 (25.222)	53.9 (9.3)
Median	13.00	53.4
Range	(8.2; 78.5)	(36.8; 76.6)
PAH 特異的治療薬の併用		
有	6(85.7%)	18 (64.3%)
無	1(14.3%)	10(35.7%)
WHO FC (I, II, III, IV) [a]		
I	0	1 (3.6%)
II	3 (100.0%)	16 (57.1%)
III	0	11 (39.3%)
IV	0	0
Disease Classification		
iPAH	3 (42.9%)	11 (39.3%)
hPAH	0	1 (3.6%)
PAH associated with CHD	4 (57.1%)	2 (7.1%)
PAH with co-incidental CHD	0	-
Post-operative PAH	4 (57.1%)	-
Drug or toxin induced PAH	0	0
PAH associated with HIV	0	0
CTD-PAH	0	14 (50.0%)

Key: CTD=connective tissue disease, HIV=human immunodeficiency virus, hPAH=hereditary pulmonary arterial hypertension, iPAH=idiopathic pulmonary arterial hypertension, N=number of patients, PAH=Pulmonary arterial hypertension, WHO FC=World Health Organization Functional Classification

a.　PAH3001 試験は 3 例の評価。

Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM01B, TSIDEM02B，1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.5.2.1 AC-055-307 24w CSR 表 6，表 7

2.7.3.3.1.2　有効性

(1) PVRI 変化率

PAH3001 試験及び AC-055-307 試験における 24 週時の PVRI のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-2 に示す。

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。

表 2.7.3.3-2 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）及び AC-055-307 試験（PPS）］

	PAH3001	AC-055-307
N	7	28
Fold change at Week 24 (%)		
Mean (SD)	70.14 (38.112)	64.3(20.7)
Median	66.67	63.6
IQ range	(31.58; 107.87)	(51.5; 77.4)

	PAH3001	AC-055-307
Range	(20.0; 116.0)	(19.6; 111.8)
95% CI for Mean	(34.894; 105.389)	(56.3; 72.4)
Geometric Mean	59.43	60.6
Geometric CV (%)	75.1	38.7
95% CI for Geometric Mean	(32.019; 110.303)	(52.5; 70.1)

Key: CI=confidence interval, CV=coefficient of variance, IQ=interquartile, N=number of patients, SD=Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEFPVRI01, 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.5.2.1 AC-055-307 24w CSR 表 50

(2) WHO FC

PAH3001 試験及び AC-055-307 試験における 24 週時の WHO FC のベースラインからの変化を表 2.7.3.3-3 に示す。

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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM02B），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。

表 2.7.3.3-3 24 週時の WHO FC のベースラインからの変化［PAH3001 試験（有効性解析対象集団）及び AC-055-307 試験（PPS）］

	PAH3001	AC-055-307
N	3	28
Proportion of Subjects with improvement [a]	0.0	46.4%
95% CI	(NE; NE)	(27.5; 66.1)
Proportion of Subjects with worsening [b]	0.0	0
95% CI	(NE; NE)	(0.0; 12.3)

Key: N=number of patients, NE=not estimable, PAH=Pulmonary arterial hypertension, WHO FC=World Health Organization Functional Classification
a. 改善：WHO FC がベースラインから 1 段階以上下がる（例：class IV から class I への変化）ことを改善（improvement）とした
b. 悪化：WHO FC がベースラインから 1 段階以上上がる（例：class I から class IV への変化）ことを悪化（worsening）とした
Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEFWHOFC01, 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.5.2.1 AC-055-307 24w CSR 表 16

(3) 6MWD

PAH3001 試験及び AC-055-307 試験における 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-4 に示す。

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。

表 2.7.3.3-4 24 週時の 6MWD のベースラインからの変化［PAH3001 試験（有効性解析対象集団）及び AC-055-307 試験（PPS）］

	PAH3001	AC-055-307
N	3	28
Total Distance Walked in 6 Minutes (m)		
Change From Baseline (24w)		
Mean	4.897	67
SD	43.6657	83
Median	18.690	63
Range	(-44.00; 40.00)	(-43; 405)

Key: N=number of patients
Source: 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEF6MWT01, 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.5.2.1 AC-055-307 24w CSR 表 15

(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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEFNTPBNP01A）。

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（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 5.3.5.2.1 AC-055-307 24w CSR 表 63）。

2.7.3.3.1.3　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。

2.7.3.3.2　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）及び TOMORROW 試験の 2 歳以上の被験者（FAS1 のマシテンタン群）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。

2.7.3.3.2.1　被験者背景

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の試験対象集団を表 2.7.3.3-5 に示す。

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。

表 2.7.3.3-5 試験対象集団［PAH3001 試験（有効性解析対象集団）及び TOMORROW 試験（FAS1，マシテンタン群）］

	PAH3001	TOMORROW (randomized macitentan)
N	7	73
Age, years		
Mean (SD)	5.7 (5.12)	10.54 (4.430)
Median	3.0	10.30
Range	(1; 13)	(2.1; 17.9)[a]
Sex		
Female	3 (42.9%)	50 (68.5%)
Male	4 (57.1%)	23 (31.5%)
Weight, kg		
Mean (SD)	26.53 (25.222)	36.36 (18.295)
Median	13.00	34.50
Range	(8.2; 78.5)	(10.0; 75.5)
IQ range	(11.10; 38.50)	(21.20; 51.00)
PAH 特異的治療薬の併用		
有	6 (85.7%)	70 (95.9%)
無	1 (14.3%)	3 (4.1%)
WHO FC (I, II, III, IV)[b]		
I	0	19 (26.0%)
II	3 (100.0%)	41 (56.2%)
III	0	13 (17.8%)
IV	0	0
Disease Classification		
iPAH	3 (42.9%)	35 (47.9%)
hPAH	0	1 (1.4%)
PAH associated with CHD	4 (57.1%)	36 (49.3%)
PAH with co-incidental CHD	0	14 (19.2%)
Post-operative PAH	4 (57.1%)	22 (30.1%)
Drug or toxin induced PAH	0	0
PAH associated with HIV	0	0
CTD-PAH	0	1 (1.4%)

Key: CTD=connective tissue disease, HIV=human immunodeficiency virus, hPAH=hereditary pulmonary arterial hypertension, iPAH=idiopathic pulmonary arterial hypertension, IQ=interquartile, N=number of patients, PAH=Pulmonary arterial hypertension, WHO FC=World Health Organization Functional Classification,

a. TOMORROW 試験の 2 歳以上の被験者の年齢の範囲を示す。2 歳未満の被験者は 9 例が組み入れられ，その範囲は 1.2～1.9 歳であった。

b. PAH3001 試験は 3 例の評価。

Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDEM01, TSIDEM02. TSIDEM04, 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM01B, TSIDEM02B

2.7.3.3.2.2　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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM02A），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（2.7.3.2.1.2(2)2)項）。

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（2.7.3.2.2.2(2)項）。

(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（2.7.3.2.1.2(2)4)項）。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFEXP09）。

(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（2.7.3.2.1.2(2)5)項）。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFBNP01）。

(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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TEFTAPSE01A）。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TEFECHO01）。

2.7.3.3.2.3 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。

2.7.3.4 部分集団における結果の比較

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（2.7.3.2.2.2(1)1)項）。

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（2.7.3.3 項）。

2.7.3.5 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.5.1 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。この用量設定では，アプロシテンタン（マシテンタンの活性代謝物）の薬理活性への寄与はマシテンタンの未変化体の全身曝露量に比例すると推定し，アプロシテンタンの曝露量を考慮しなかった。

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 患者で得られた 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 患者でのマシテンタンの曝露量は，成人 PAH 患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。

- 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た。根拠を以下に示す。
  - 日本人及び外国人の健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK に大きな民族差は認められなかった。
  - マシテンタン 10 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者の定常状態のマシテンタンのトラフ時血漿中濃度に大きな差は認められなかった。
  - 健康成人被験者と PAH 患者の PK に大きな差は認められなかった。
- 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。

2.7.3.5.2 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とき，両製剤の生物学的同等性が確認された（【2.7.1.3.1】項）。

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にも明確な違いは認められなかった（2.7.3.3 項，【2.7.4.5】項）。

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 解析から，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 試験での曝露量（$AUC_{u,combo,ss}$）は成人 PAH 患者の曝露量と同程度であると推定された。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（【2.7.2.4】項）。なお，PAH3001 試験及び TOMORROW 試験で生後 6 カ月以上 2 歳未満の被験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（2.7.3.2.1.2(1) 項），TOMORROW 試験でも有効性評価項目の改善傾向が認められた（2.7.3.2.2.2 項，2.7.3.2.2.3 項）。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（【2.7.4】）。

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，他の用量区分と比較して曝露量は大きく異ならないことが示された（【2.7.2.4】項）。

以上の結果から，PAH3001 試験でのマシテンタンの用法及び用量は，生後 3 カ月以上の日本人小児 PAH 患者に対する用法及び用量として適切であると考える。

2.7.3.6 効果の持続，耐薬性

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（2.7.3.2.2.2 項）。

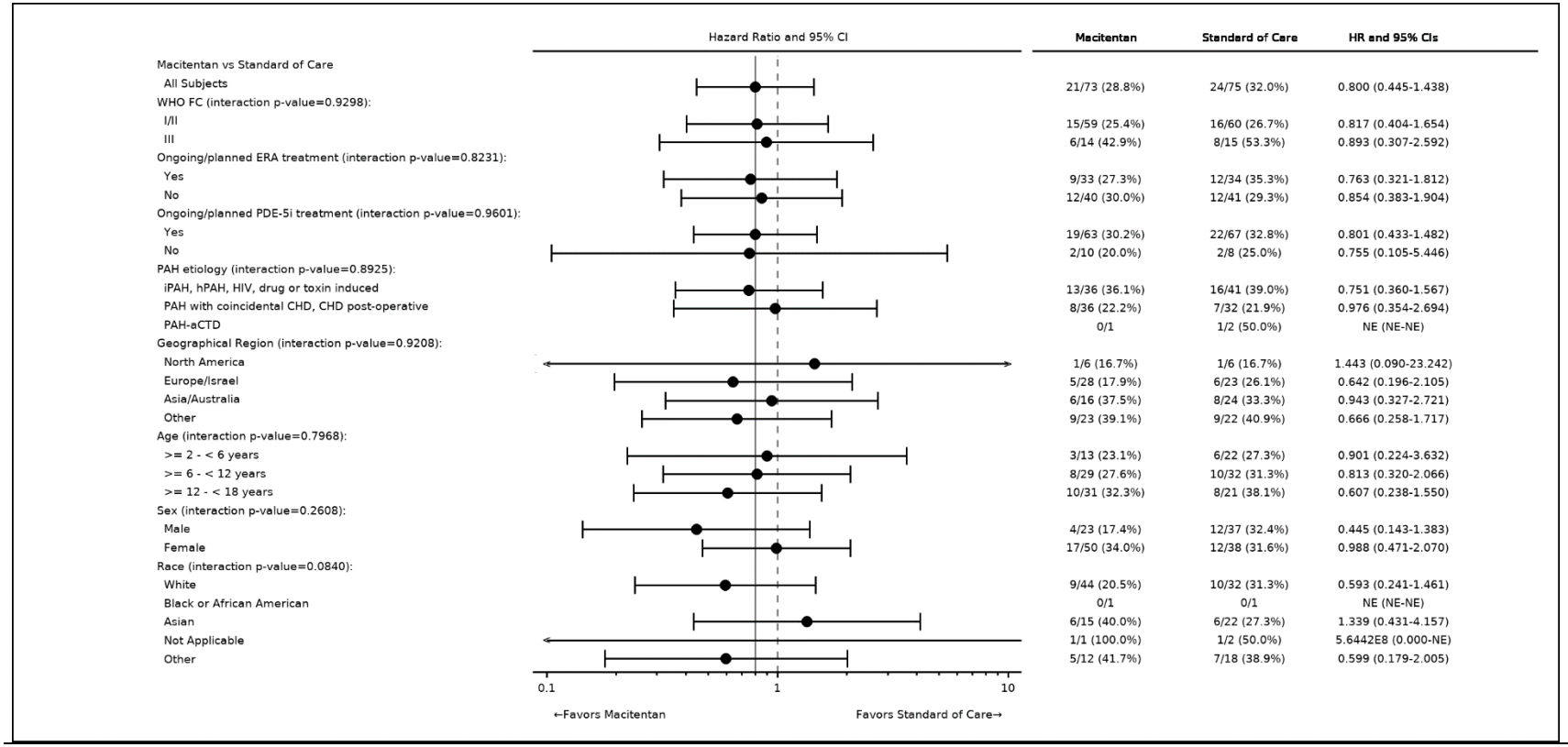
参考文献

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115(5):343-349.

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 Suppl 2:ii67-85.

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-818.

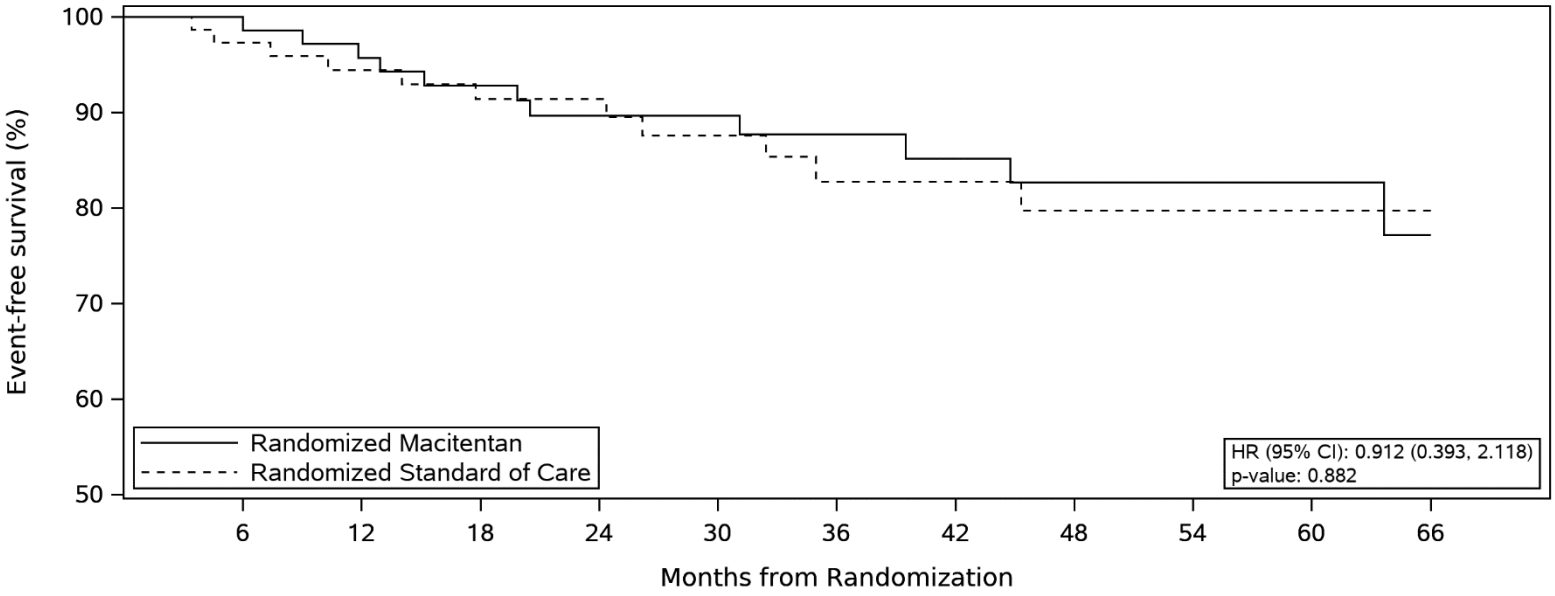
2.7.3.7 付録



Key: CEC=Clinical event committee; CHD=Congenital heart disease; CI=Confidence interval; ERA=Endothelin receptor antagonist; HIV=Human immunodeficiency virus; hPAH=Heritable pulmonary arterial hypertension; HR=Hazard ratio; iPAH=Idiopathic pulmonary arterial hypertension; NE=not estimable; PAH=Pulmonary arterial hypertension; PAH aCTD=PAH associated with connective tissue disease; PDE5i=Phosphodiesterase type 5 inhibitor; WHO=World Health Organization.
Note: Hazard ratios presented are from unadjusted Cox proportional hazards models.

[gefcec05.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/gefcec05.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 13MAR2024, 01:42

図 2.7.3-付録-1 Forest Plot of Treatment Effect for Time to First CEC-Confirmed Disease Progression Event for Subjects ≥ 2 Years Old by Subgroups; FAS1 Analysis Set (Study AC-055-312)



Randomized Macitentan

at risk|	70	66	62	55	47	38	34	29	28	20	11
event(s)|	1	3	5	7	7	8	9	10	10	10	11
censored|	2	4	6	11	19	27	30	34	35	43	51

Randomized Standard of Care

at risk|	71	63	59	50	43	30	29	23	21	13	5
event(s)|	2	4	6	6	8	10	10	11	11	11	11
censored|	2	8	10	19	24	35	36	41	43	51	59

Key: CEC=Clinical event committee; CI=Confidence interval.
Note: Subjects who have died before any CEC-confirmed hospitalization for PAH has been reported are considered as having a CEC-confirmed hospitalization for PAH at the time of death.
p-value is from a log-rank test stratified by the two stratification factors: ongoing / planned ERA treatment (yes vs no) and WHO FC (class I/II vs III) at randomization. Hazard ratio is from Cox proportional hazards model adjusted for the two stratification factors.

[gefcec02.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/gefcec02.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 04APR2024, 08:43

図 2.7.3-付録-2 Kaplan-Meier Curves of Time to First CEC-Confirmed Hospitalization for PAH for Subjects ≥ 2 Years Old; FAS1 Analysis Set (Study AC-055-312

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 9
2.7.4.1.2.2 全体的な曝露及び投与期間 10
2.7.4.1.3 人口統計学的特性 13
2.7.4.1.4 前治療及び併用療法 15
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 18
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 23
2.7.4.2.1.3 死亡 29
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 30
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 35
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 36
2.7.4.2.1.7 発現時期別の有害事象 42
2.7.4.2.1.8 小児 PAH 患者に特有の有害事象 51
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 51
2.7.4.3 臨床検査値の評価 52
2.7.4.3.1 血液生化学検査 52
2.7.4.3.1.1 肝機能検査値 52
2.7.4.3.1.2 腎機能検査値 54
2.7.4.3.1.3 ナトリウム高値，カリウム高値，カルシウム低値 54
2.7.4.3.2 血液学的検査 55
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 56
2.7.4.5 成人 PAH 患者集団と小児 PAH 患者集団の比較 57
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 58
2.7.4.6.1 内因性要因 58
2.7.4.6.1.1 年齢及び体重 58
2.7.4.6.2 外因性要因 60
2.7.4.6.2.1 食事の影響 60
2.7.4.6.2.2 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 61
2.7.4.6.3 薬物相互作用 64

2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用 64
2.7.4.6.5 過量投与 64
2.7.4.6.6 薬物乱用 64
2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象 64
2.7.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 64
2.7.4.7 市販後データ 64
2.7.4.8 付録 66

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	body mass index（ボディマス指数）
CEC	clinical event committee（イベント評価委員会）
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）
COVID-19	coronavirus disease-19（新型コロナウイルス感染症）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
DBP	diastolic blood pressure（拡張期血圧）
eCRF	electronic case report form（電子版症例報告書）
EOCP	end of core period（コア期終了）
EOS	end-of study（試験終了）
ERA	endothelin receptor antagonist（エンドセリン受容体拮抗薬）
EU-RMP	European Union risk management plan（欧州リスクマネジメントプラン）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
GMS	Global Medical Safety
HPO	hypothalamic pituitary ovarian（視床下部-下垂体-卵巣）
HR	heart rate（心拍数）
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension（特発性肺動脈性肺高血圧症）
IV	intravenous（静脈内）
LLN	lower limits of normal（正常下限値）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide（BNP 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）
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）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PR	pulse rate（脈拍）
PSUR	periodic safety update report（定期的安全性最新報告）
PT	preferred term（基本語）
QTcB	QT corrected according to Bazett’s formula（Bazett 式により補正した QT）
QTcF	QT corrected according to Fridericia’s formula（Fridericia 式により補正した QT）
RMP	risk management plan（リスクマネジメントプラン）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SAS	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SBP	systolic blood pressure（収縮期血圧）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SmPC	summary of product characteristics（欧州製品概要）
SoC	standard of care（標準治療）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験薬投与後に発現した有害事象）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
WHO FC	World Health Organization functional class（世界保健機関機能分類）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

小児 PAH 患者に対するマシテンタンの安全性の評価には，67896062PAH3001 試験（以下，PAH3001 試験）（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR 及び 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR），及び AC-055-312 試験（以下，TOMORROW 試験）（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR）の結果を用いた。

PAH3001 試験及び TOMORROW 試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR Sec 3.1, 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Sec 3.1）。両試験のデザインの詳細については【2.7.3.1.1】項に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性の評価に用いた臨床試験

試験番号 実施状況	試験デザイン	主要目的	安全性評価対象被験者数
67896062PAH3001 第 3 相試験 試験完了 （完了日：2025 年 3 月 5 日）	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 を評価する第 3 相，多施設共同，非盲検，単群試験	日本人小児 PAH 患者（生後 3 カ月以上 15 歳未満）を対象に投与開始後 24 週時の血行動態指標に対するマシテンタンの影響を評価する	7 例 [b]
AC-055-312 (TOMORROW) 第 3 相試験 実施中 [a]	外国人小児 PAH 患者を対象にマシテンタンの PK，安全性及び有効性を SoC と比較し評価する，単群の継続期を含む第 3 相，多施設共同，非盲検，ランダム化試験	外国人小児 PAH 患者を対象にマシテンタンの PK を評価する	マシテンタン群 72 例 SoC 群 75 例 （2 歳以上 18 歳未満）[c] 9 例（生後 1 カ月以上 2 歳未満）[c]

Key: PAH=pulmonary arterial hypertension; PK=pharmacokinetics; SoC=standard of care.
a. 2025 年 6 月時点
b. 最終被験者の投与開始後 24 週時のデータカットオフ（2024 年 7 月 24 日）時点の被験者数
c. EOCP（2024 年 2 月 28 日）時点の被験者数

(1) PAH3001 試験

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，第 3 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。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。

マシテンタンの用法及び用量は，外国人小児 PAH 患者を対象とした TOMORROW 試験と同一であった（表 2.7.4.1-2）。マシテンタン分散錠を，全ての被験者に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 2.7.4.1-2 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

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。

(2) TOMORROW 試験

TOMORROW 試験は，小児 PAH 患者（生後 1 カ月以上 18 歳未満）を対象にマシテンタンの PK，安全性及び有効性を SoC と比較し評価する，単群の非盲検継続期を含む第 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。Visit 2 で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 を開始／継続する群（SoC 群）に 1:1 の比でランダムに割り付け，2 歳未満の被験者についてはランダム化せず，Visit 2 にマシテンタン群に割り付けた。

マシテンタン群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。被験者の年齢（生後 1 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 2.7.4.1-2）。

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。最後の被験者の EOCP 来院をもってコア期が完了し，2024 年 12 月時点で単群の継続期を実施中である。

TOMORROW 試験の安全性の評価には以下のデータを用いた。

- マシテンタン又は SoC を投与された 2 歳以上の 147 例，及びマシテンタンを投与された 2 歳未満の 9 例を対象としたコア期の最終解析結果（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日）

(3) その他（成人 PAH 患者を対象とした臨床試験）

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，下記の第 2/3 相及び第 3 相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 2.7.4）。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。

＜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）

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

(1) PAH3001 試験

PAH3001 試験の評価には，24 週時データカットオフ（2024 年 7 月 24 日）及び試験終了時（2025 年 3 月 5 日）までに得られた安全性データを用いた。

1) 解析対象集団

安全性解析対象集団を対象に安全性データを解析した。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。

2) 有害事象

定義

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。

有害事象名のコーディング

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。

治験薬との関連性

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。

重症度

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。

重症度が軽減した場合の重症度の変更は不要とした。同一事象名の有害事象が同一被験者から複数回報告された場合，軽度，中等度及び重度のうち最も重い重症度の有害事象を解析対象とした。

3) 死亡

試験中に認められた全ての死亡例について，必要に応じて，要約，一覧表，データセット又は被験者ごとの叙述を示すこととした。

4) 特に注目すべき有害事象

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。各カテゴリーに含めた PT を SAP に示す（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR App 9 SAP）。

5) 臨床検査

血液生化学検査及び血液学的検査について，各規定来院時点の記述統計量を評価した。定量パラメータについて，各解析時点での測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。定性検査項目について，各カテゴリーの頻度を各解析時点で集計した。基準範囲に対する評価（低値，正常又は高値）の頻度も同様に各解析時点で集計した。

顕著な臨床検査異常値の定義を SAP に示す（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR App 9 SAP）。

6) その他の安全性評価項目

バイタルサイン（PR/HR，DBP 及び SBP）及び BMI の測定値並びにベースラインからの変化量を経時的に要約した。記述統計量（平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）を示した。

心電図パラメータ［HR，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び補正 QT 間隔（QTcB 及び QTcF）］の記述統計量及びベースラインからの変化量を要約した。バイタルサインの異常基準の定義を SAP に示す（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR App 9 SAP）。

(2) TOMORROW 試験

TOMORROW 試験の評価には，EOCP（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。

1) 解析対象集団

FAS1 及び FAS2 を用いて被験者背景を要約し，SAS1 及び SAS2 を用いて安全性データを解析した。

FAS1 は，マシテンタン群又は SoC 群にランダム化された 2 歳以上の全ての被験者とし，Intention-To-Treat の原則に基づきランダム化された投与に従って被験者を評価した。

FAS2 は，マシテンタンの投与に適格であった 2 歳未満の全ての被験者とした。

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。

SAS3 は，SAS1 及び SAS2 の全ての被験者とした。

2) 有害事象

定義

有害事象とは，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。

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，試験終了時若しくは試験中止時，又は被験者の最終の観察・検査が完了するまで収集した。

有害事象名のコーディング

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。

マシテンタンとの関連性

有害事象とマシテンタン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）を報告した。マシテンタンを投与された被験者（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，及び SoC 群にランダム化され SoC からマシテンタン投与に切り替えた被験者）で認められた有害事象についてのみ，因果関係を評価した。

重症度

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。

ランダム化（2 歳未満の被験者の場合は Visit 2）及び試験終了の間に有害事象の重症度が悪化した場合，新規の有害事象として報告した（割付け時に継続中であった有害事象を含む）。重症度が軽減した場合の重症度の変更は不要とした。同一事象名の有害事象が同一被験者から複数回報告された場合，軽度，中等度及び重度のうち最も重い重症度の有害事象を解析対象とした。重症度が不明の有害事象については，重度として算出した。

3) 死亡

ランダム化（2 歳未満の被験者の場合は Visit 2）から EOCP 又はカットオフ日までのいずれか早い時点までに死亡した被験者数及び主な死因を要約した。

4) 特に注目すべき有害事象

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。各カテゴリーに含めた PT を SAP に示す（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR App 9 SAP）。

5) 臨床検査

主要治療期間の顕著な臨床検査異常値を要約した。顕著な臨床検査異常値の定義を SAP に示す（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR App 9 SAP）。

6) その他の安全性評価項目

バイタルサイン（DBP，SBP 及び HR），成長パラメータ（BMI，身長及び体重）及び性成熟度（タナー段階）の絶対値並びにベースラインからの変化量を要約した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

(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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDS01, TSIDS02）。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（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSIDS02）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

2 歳以上の被験者は 148 例が組み入れられ，FAS1 とした。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，マシテンタン群で市販のマシテンタンの服薬歴があった 1 例を除く 147 例にマシテンタン又は SoC が投与され，SAS1 とした（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDS04）。マシテンタン群で SAS1 から除外した 1 例はマシテンタンの投与を受けず，Day 85 に試験を中止した。2 歳以上の被験者の投与中止理由（SAS1）を表 2.7.4.1-3 に示し，SAS1 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-1 及び表 2.7.4-付録-2 に示す。

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 歳以上の年齢別の投与中止理由を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDS01ph に示す。

表 2.7.4.1-3 投与中止理由［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Total
Analysis set: SAS1	72	75	147
Subjects who prematurely discontinued study treatment	17 (23.6%)	31 (41.3%)	48 (32.7%)
Reasons for premature discontinuation of study treatment			
Death	6 (8.3%)	2 (2.7%)	8 (5.4%)
Study treatment discontinuation criteria	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
Regional Crisis/ COVID-19 related	0	0	0
Physician's decision	4 (5.6%)	21 (28.0%)	25 (17.0%)
Adverse event	2 (2.8%)	3 (4.0%)	5 (3.4%)

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Total
Lack of efficacy/treatment failure	1 (1.4%)	14 (18.7%)	15 (10.2%)
Other	1 (1.4%)	4 (5.3%)	5 (3.4%)
Parent/Subject's decision	7 (9.7%)	7 (9.3%)	14 (9.5%)
Tolerability related	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Efficacy related	0	0	0
Other	6 (8.3%)	4 (5.3%)	10 (6.8%)
Not known	0	3 (4.0%)	3 (2.0%)
Sponsor's decision	0	0	0

Key: SoC=Standard of care.

[tsids06.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsids06.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 07MAR2024, 08:35

2 歳未満の被験者

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を投与された。全ての被験者を FAS2 及び SAS2 とした。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDS09）。

2.7.4.1.2.2 全体的な曝露及び投与期間

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ及び試験終了時点の投与量別の投与例数（安全性解析対象集団）をそれぞれ表 2.7.4.1-4 及び表 2.7.4.1-5 に示す。

24 週時データカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値は 358.0 日（範囲：162～369 日）であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIEX01）。試験終了時点での治験薬投与期間の中央値は 361.0 日（範囲：351～374 日）であった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSIEX01）。

2 歳以上の被験者のうち，ベースラインの 1 日用量が 3.5 mg の被験者は 2 例，5.0 mg，7.5 mg 及び 10 mg の被験者は各 1 例であった。2 歳未満の被験者（2 例）のベースラインの 1 日用量はいずれも 2.5 mg であった。ベースラインの 1 日用量が 1.0 mg の被験者はいなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LSIEX02）。

表 2.7.4.1-4 投与量別の投与例数（PAH3001 試験，安全性解析対象集団，24 週時データカットオフ）

	Macitentan						
	1.0 mg	2.5 mg	3.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg	Total
Analysis set: Safety	0	2	4	2	1	1	7
Baseline	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 4	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 8	0	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 12	0	1 (50.0%)	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 16	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 20	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 24	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 28	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	6 (85.7%)
Week 40	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	5 (71.4%)
Week 52	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	5 (71.4%)

All administered doses were counted.(e.g. if the dose was adjusted based on the patient's weight changes, both doses counted).

[tsiex02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsiex02.sas] 26AUG2024, 21:03

表 2.7.4.1-5 投与量別の投与例数（PAH3001 試験，安全性解析対象集団，試験終了時）

	Macitentan						
	1.0 mg	2.5 mg	3.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg	Total
Analysis set: Safety	0	2	4	2	1	1	7
Baseline	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 4	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 8	0	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 12	0	1 (50.0%)	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 16	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 20	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 24	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 28	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 40	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 52	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)

All administered doses were counted.(e.g. if the dose was adjusted based on the patient's weight changes, both doses counted).

[tsiex02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsiex02.sas] 07APR2025, 01:06

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

2 歳以上の被験者の曝露及び投与期間（SAS1）を表 2.7.4.1-6 に示す。

2 歳以上の被験者のマシテンタン又は SoC の投与期間の中央値は，マシテンタン群 168.43 週（範囲：12.9～312.4 週），SoC 群 115.00 週（範囲：0.1～316.4 週）であった。

表 2.7.4.1-6 曝露及び投与期間［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75
Duration of study treatment (Weeks)		
N	72	75
Mean (SD)	183.36 (87.121)	130.59 (93.102)
Median	168.43	115.00
Range	(12.9; 312.4)	(0.1; 316.4)
Cumulative duration of study treatment		
N	72	75
At least 3 months	71 (98.6%)	69 (92.0%)
At least 6 months	68 (94.4%)	66 (88.0%)
At least 12 months	66 (91.7%)	58 (77.3%)
At least 18 months	64 (88.9%)	46 (61.3%)
At least 24 months	58 (80.6%)	41 (54.7%)
At least 30 months	49 (68.1%)	36 (48.0%)
At least 36 months	42 (58.3%)	24 (32.0%)
At least 42 months	35 (48.6%)	22 (29.3%)
At least 48 months	31 (43.1%)	18 (24.0%)
At least 54 months	29 (40.3%)	16 (21.3%)
At least 60 months	20 (27.8%)	10 (13.3%)
At least 66 months	10 (13.9%)	4 (5.3%)
At least 72 months	0	1 (1.3%)
Subject year exposure [a]		
N	72	75
Exposure (years)	253.0	187.7

Key: SD=Standard deviation.
a. Subject year is based on the total days on study drug / 365.25 for subjects who have taken study drug for at least one day. Interruptions to study treatment are ignored.

[tsiex01.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsiex01.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28; Production Date: 07MAR2024, 08:35

2 歳未満の被験者

2 歳未満の被験者の曝露及び投与期間（SAS2）を表 2.7.4.1-7 に示す。

2 歳未満の被験者のマシテンタンの投与期間の中央値は 37.14 週（範囲：7.0～72.9 週）であった。

表 2.7.4.1-7 曝露及び投与期間［TOMORROW 試験，SAS2（2 歳未満）］

	Macitentan (< 2 Years Old)
Analysis set: SAS2	9
Duration of study treatment (Weeks)	
N	9
Mean (SD)	35.57 (20.593)

	Macitentan (< 2 Years Old)
Median	37.14
Range	(7.0; 72.9)
Cumulative duration of study treatment	
N	9
At least 3 months	7 (77.8%)
At least 6 months	6 (66.7%)
At least 12 months	1 (11.1%)
Subject year exposure [a]	
N	9
Exposure (years)	6.1

Key: SD=Standard deviation.
a. Subject year is based on the total days on study drug / 365.25 for subjects who have taken study drug for at least one day. Interruptions to study treatment are ignored.

[tsiex01a.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsiex01a.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28; Production Date: 13MAR2024, 01:43

2.7.4.1.3　人口統計学的特性

(1) PAH3001 試験

年齢の中央値は 3 歳（範囲：1～13 歳）であった。年齢の内訳は，生後 3 カ月以上 2 歳未満が 2/7 例（28.6%），2 歳以上 6 歳未満が 2/7 例（28.6%），6 歳以上 15 歳未満が 3/7 例（42.9%）であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LSIDEM01）。性別は男性 4/7 例（57.1%），女性 3/7 例（42.9%）であった。体重区分は，15 kg 未満が 4/7 例（57.1%）であり，15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上が各 1/7 例（いずれも 14.3%）であった（【2.7.3.2.1.1 項 表 2.7.3.2-2】，5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM01A）。

ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.4.1-8 に示す。

ベースラインの 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（術後 6 カ月以上に残存・再発）の CHD-PAH が 4/7 例（57.1%）であった。WHO FC は 4 歳超の 3 例を対象に評価し，いずれも class II であった。

表 2.7.4.1-8 ベースラインの疾患特性の要約（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Total
Analysis set: Safety	7
Pulmonary arterial hypertension etiology	
N	7
iPAH	3 (42.9%)
hPAH	0
PAH associated with CHD	4 (57.1%)
PAH with co-incidental CHD	0
Post-operative PAH	4 (57.1%)
Drug or toxin induced PAH	0
PAH associated with HIV	0
PAH-aCTD	0
Time from PAH diagnosis to randomization, years	
N	7
Mean (SD)	0.705 (0.9629)
Median	0.356
Range	(0.11; 2.82)

	Total
IQ range	(0.115; 0.843)
Concomitant use of drugs for PAH	
N	7
Sildenafil and/or Tadalafil (PDE-5 inhibitor)	6 (85.7%)
Beraprost	0
Ambrisentan	0
Other	1 (14.3%)
None	0
WHO FC (I, II, III, IV)	
N	3
I	0
II	3 (100.0%)
III	0
IV	0
Panama FC (I, II, IIIa, IIIb, IV)	
N	7
I	2 (28.6%)
II	5 (71.4%)
IIIa	0
IIIb	0
IV	0
mPAP, mmHg	
N	7
Mean (SD)	45.4 (17.09)
Median	42.0
Range	(25; 68)
IQ range	(30.0; 67.0)
PVRI, Wood m^2	
N	7
Mean (SD)	9.503 (5.4309)
Median	6.739
Range	(4.51; 17.71)
IQ range	(4.872; 15.000)
6MWD, m	
N	3
Mean (SD)	417.960 (38.1010)
Median	420.000
Range	(378.88; 455.00)
IQ range	(378.880; 455.000)

Key: IQ=interquartile, SD=Standard deviation, mPAP=mean pulmonary artery pressure, PVRI=pulmonary vascular resistance index, 6MWD=6-minute walk distance, PAH=Pulmonary arterial hypertension, WHO FC=World Health Organization Functional Classification, PDE-5=Phosphodiesterase type-5, iPAH=idiopathic pulmonary arterial hypertension, hPAH=hereditary pulmonary arterial hypertension, CHD=congential heart disease, HIV=human immunodeficiency virus, aCTD=autoimmune connective tissue disease
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

Modified from [tsidem02a.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsidem02a.sas] 27AUG2024, 22:50

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

マシテンタン群では男性 23/73 例（31.5%），女性 50/73 例（68.5%）であり，SoC 群では男性 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。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。ダウン症候群患者はマシテンタン群 5/73 例（6.8%）及び SoC 群 5/75 例（6.7%）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDEM01）。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDEM04）。

2 歳未満の被験者

性別は男性 8/9 例（88.9%），女性 1/9 例（11.1%）であり，ベースラインの年齢の中央値は 1.80 歳（範囲：1.2～1.9 歳）であった。人種はアジア人 3/9 例（33.3%），白人 2/9 例（22.2%），黒人又はアフリカ系アメリカ人 2/9 例（22.2%），その他の人種 2/9 例（22.2%）であった。民族性は，ヒスパニック又はラテン系が 2/9 例（22.2%）であった。ダウン症候群患者は 5/9 例（55.6%）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDEM02）。

ベースラインの WHO FC は，class I が 5/9 例（55.6%），class II が 4/9 例（44.4%）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSIDEM05）。

2.7.4.1.4 前治療及び併用療法

(1) PAH3001 試験

PAH3001 試験では，支持的な PAH 非特異的療法（例：利尿薬，抗凝固薬，酸素，カルシウムチャネル遮断薬）及びこれらの薬剤の変更を試験期間を通して許容した。ただし，カルシウムチャネル遮断薬及び／又は利尿薬は右心カテーテル検査前の 7 日間は同じ用量を投与することとした。被験者の体重変化に基づく用量調節については許容した。

PDE5i を併用する場合は，PDE5i は Visit 1（スクリーニング）の右心カテーテル検査の 90 日前に投与開始し，投与終了まで同じ用量を維持することとした。被験者の体重変化に基づく PDE5i の用量調節については許容した。プロスタノイドの IV 投与は血管反応性試験時のみ可能とした。PDE5i 以外の PAH 特異的治療は，マシテンタンの初回投与時から使用を禁止した。マシテンタンの治療経験がある患者については，PAH3001 試験に組み入れなかった。

前治療薬

1 種類以上の前治療薬（PAH 特異的治療薬以外の治療薬）を投与された被験者の割合は 100%（7/7 例）であった。最もよく投与された前治療薬（PAH 特異的治療薬以外の治療薬）は L-カルボシステイン［57.1%（4/7 例）］であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSICM03, LSICM01）。

PAH 特異的治療薬以外の併用薬

24 週時データカットオフ時点で，マシテンタンの投与期間中に 1 種類以上の PAH 特異的治療薬以外の併用薬を投与された被験者の割合は 100%（7/7 例）であった。最もよく投与された PAH 特異的治療薬以外の併用薬はセファゾリンナトリウム［85.7%（6/7 例）］であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSICM01）。

試験終了時点までの PAH 特異的治療薬以外の併用薬の使用状況は，24 週時データカットオフ時点と同様であった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSICM01）

PAH 特異的併用薬

24 週時データカットオフ時点で，マシテンタンの投与期間中に 1 種類以上の PAH 特異的併用薬を投与された被験者の割合は 85.7%（6/7 例）であった。投与された PAH 特異的併用薬はタダラフィルであった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSICM01, TSIDEM02A）。試験終了時点までの PAH 特異的併用薬の使用状況は，24 週時データカットオフ時点と同様であった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSICM01, LSICM02）。

(2) TOMORROW 試験

TOMORROW 試験では，支持的な PAH 非特異的療法（例：利尿薬，抗凝固薬，酸素，カルシウムチャネル遮断薬）及びこれらの薬剤の変更を試験期間を通して許容した。

マシテンタン群で，割付け時に PDE5i の投与を受けていた被験者は，主要治療期間中も継続投与を可能とした。プロスタノイドの IV 投与は血管反応性試験時のみ可能とした。ERA を除く PAH 特異的治療薬（プロスタノイドの IV／SC 投与を含む）については，CEC で確認された疾患進行イベント後にマシテンタンとの併用投与を可能とした。2 歳以上の被験者に対しては，試験組入れ前のマシテンタンの投与を禁止した。

SoC 群に割り付けられた被験者については，治験実施地域の実臨床に応じた PAH 特異的治療薬（マシテンタン及びプロスタノイドの IV／SC 投与を除く）を単剤又は 2 剤併用療法として受けることを可能とした。PAH 特異的治療薬（プロスタノイドの IV／SC 投与を含む）の投与は，CEC で確認された疾患進行イベント後から可能とした。

2 歳未満の被験者に対しては，スクリーニング中のマシテンタンの投与，及び主要治療期間中の吸入／経口プロスタノイドの併用投与を可能とした（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR）。

前治療薬

1 種類以上の前治療薬（PAH 特異的治療薬以外の治療薬）を投与された 2 歳以上の被験者の割合は 31.8%（47/148 例）であり，その内訳はマシテンタン群 28.8%（21/73 例），SoC 群 34.7%（26/75 例）であった。いずれかの群の 5%超で投与された前治療薬（PAH 特異的治療薬以外の治療薬）はスピロノラクトン［マシテンタン群 8.2%（6/73 例），SoC 群 6.7%（5/75 例）］，フロセミド［マシテンタン群 6.8%（5/73 例），SoC 群 5.3%（4/75 例）］，パラセタモール［マシテンタン群 5.5%（4/73 例），SoC 群 4.0%（3/75 例）］，及びジゴキシン［マシテンタン群 1.4%（1/73 例），SoC 群 5.3%（4/75 例）］であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSICM01）。

2 歳未満の被験者のうち，1 種類以上の前治療薬（PAH 特異的治療薬以外の治療薬）を投与された被験者の割合は 33.3%（3/9 例）であった。最もよく投与された前治療薬（PAH 特異的治療薬以外の治療薬）はジゴキシン 22.2%（2/9 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSICM01a）。

PAH 特異的治療薬以外の併用薬

1 種類以上の PAH 特異的治療薬以外の併用薬を投与された 2 歳以上の被験者の割合は，マシテンタン群 95.9%（70/73 例），SoC 群 88.0%（66/75 例）であった。2 歳以上の被験者に投与された PAH 特異的治療薬以外の併用薬のうち，主要治療期間中の投与群間の使用割合に 10%超の差があった併用薬は，パラセタモール［マシテンタン群 58.9%（43/73 例）及び SoC 群 34.7%（26/75 例）］及び硫酸鉄［マシテンタン群 12.3%（9/73 例）及び SoC 群 1.3%（1/75 例）］であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSICM03）。

2 歳未満の全ての被験者が 1 種類以上の PAH 特異的治療薬以外の併用薬を投与された。最もよく投与された PAH 特異的治療薬以外の併用薬はサルブタモール［44.4%（4/9 例）］であり，次いでフロセミド及びスピロノラクトン［いずれも 33.3%（3/9 例）］，並びにセフトリアキソン，ブデソニド，アモキシシリン，酸素，パラセタモール，レボチロキシン及びコレカルシフェロール［いずれも 22.2%（2/9 例）］であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSICM03b）。

PAH 特異的併用薬

主要治療期間中に 1 種類以上の PAH 特異的併用薬を投与された 2 歳以上の被験者の割合は，マシテンタン群 82.2%（60/73 例）及び SoC 群 100%（75/75 例）であった。いずれかの群の 10%超で投与された PAH 特異的併用薬は，シルデナフィル［マシテンタン群 72.6%（53/73 例），SoC 群 92.0%（69/75 例）］，タダラフィル［マシテンタン群 11.0%（8/73 例），SoC 群 5.3%（4/75 例）］及びボセンタン［マシテンタン群 4.1%（3/73 例），SoC 群 48.0%（36/75 例）］であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSICM05）。ボセンタンを投与されたマシテンタン群の 3 例は，マシテンタンの初回投与前，疾患進行イベント後，又はマシテンタンの投与中止後のいずれかの時点で当該薬剤を投与された（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSICM02）。

SoC 群からマシテンタン投与に切り替えた被験者の 87.5%（7/8 例）が切替え後に PAH 特異的併用薬を投与された。使用された PAH 特異的併用薬は，シルデナフィル 87.5%（7/8 例），トレプロスチニル 25.0%（2/8 例）及びタダラフィル 12.5%（1/8 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSICM05a）。

2 歳未満の被験者の 66.7%（6/9 例）がベースラインに PDE5i 単剤投与を受けており，その内訳はシルデナフィル 55.6%（5/9 例）及びタダラフィル 11.1%（1/9 例）であった。ERA がマシテンタンと併用された被験者はいなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSICM05b, LSICM02a）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

有害事象の概要（安全性解析対象集団）を表 2.7.4.2-1 に示す。

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。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Total
Analysis set: Safety	7
Subjects with 1 or more:	
AEs	7 (100.0%)
Related AEs [a]	0
AEs leading to death [b]	0
Serious AEs	2 (28.6%)
AEs of special interest	1 (14.3%)
AEs leading to discontinuation of study treatment	0
AEs leading to termination of study participation	0
AEs Related to COVID-19	0

Key: AE=adverse event
a. An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
b. AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[tsfae01.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsfae01.sas] 26AUG2024, 04:45

試験終了時

有害事象の概要（安全性解析対象集団）を 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSFAE01 に示す。有害事象の概要は，24 週時データカットオフ時点と同様であった。

(2) TOMORROW 試験

疾患進行イベント（関連症状を含む）については有害事象に含めなかった。疾患進行イベントが 1 件以上認められた被験者はマシテンタン群 29.2%（21/72 例）及び SoC 群 33.3%（25/75 例）で，このうち疾患進行イベントの重症度が重度であった被験者はそれぞれ 12.5%（9/72 例）及び 9.3%（7/75 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFDP07ph）。疾患進行イベントの詳細については 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Sec 5.3.1.3 に示す。

2 歳以上の被験者

2 歳以上の被験者の有害事象の概要（SAS1）を表 2.7.4.2-2 に示し，曝露期間で補正した有害事象又は疾患進行の概要（SAS1）を表 2.7.4.2-3 に示す。

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く，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。この理由として，曝露期間が SoC 群と比較してマシテンタン群で長かったことが考えられる。曝露期間の平均値は，マシテンタン群 183.36 週間，SoC 群 130.59 週間であった（表 2.7.4.1-6）。

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。死亡に至った有害事象はマシテンタン群では認められず，SoC 群では 1.3%（1/75 例）に認められた（表 2.7.4.2-2）。最も多く認められた有害事象（PT）の詳細については 2.7.4.2.1.2(2)項に示す。

表 2.7.4.2-2 有害事象の概要［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75	72	75
Subjects with 1 or more:				
AEs	67 (93.1%)	51 (68.0%)	67 (93.1%)	57 (76.0%)
Macitentan related AEs [a]	15 (20.8%)	NA	15 (20.8%)	1 (1.3%)
Serious AEs	26 (36.1%)	16 (21.3%)	26 (36.1%)	21 (28.0%)
Macitentan related serious AEs	2 (2.8%)	NA	2 (2.8%)	0
AEs leading to premature discontinuation of randomized macitentan or SoC	4 (5.6%)	2 (2.7%)	4 (5.6%)	2 (2.7%)
Macitentan related AEs leading to premature discontinuation of macitentan [a]	4 (5.6%)	NA	4 (5.6%)	0
AEs leading to death [b]	0	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)
Macitentan related AEs leading to death [b]	0	NA	0	0
COVID-19 associated AEs [c]	12 (16.7%)	8 (10.7%)	12 (16.7%)	11 (14.7%)

Key: AE=Adverse event; EOCP=End of core period; NA=Not applicable; SoC=Standard of care.
a. An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
b. AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
c. COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term.
1. Main treatment period: from randomization up to end of randomized macitentan or SoC + 30 days (or EOCP, whichever comes first), or for crossover subjects up to start of macitentan or end of SoC + 30 days, whichever comes first.
2. Overall core period: from randomization up to EOCP. It might include crossover data.
Note: Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae01.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae01.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 07MAR2024, 08:35

安全性の結果の解釈には，曝露期間に差が認められたこと（マシテンタン群 253.0 人年，SoC 群 187.7 人年）及び TOMORROW 試験のデザインが非盲検であったことを考慮する必要がある。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はマシテンタン群 26.88/100 人年，SoC 群 30.90/100 人年であり，投与群間で大きな差は認められなかった。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）の発現割合はマシテンタン群 11.86/100 人年，SoC 群 10.66/100 人年であり，投与群間で大きな差は認められなかった（表 2.7.4.2-3）。

表 2.7.4.2-3 曝露期間で補正した有害事象及び／又は疾患進行の概要［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan			Randomized Standard of Care		
	n	Total Patient-years	EAIR per 100 Patient-years [a]	n	Total Patient-years	EAIR per 100 Patient-years [a]
Analysis set: SAS1	72			75		
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events	68	253.0	26.88	58	187.7	30.90
Subjects with 1 or more SAEs and/or serious disease progression events	30	253.0	11.86	20	187.7	10.66
AEs and/or disease progression maximum intensity						
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: mild	60	253.0	23.71	49	187.7	26.11
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: moderate	39	253.0	15.41	27	187.7	14.38
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: severe	21	253.0	8.30	10	187.7	5.33
AEs and/or disease progression outcome						
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Recovered/Resolved	67	253.0	26.48	52	187.7	27.70
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Recovered/Resolved with sequelae	3	253.0	1.19	6	187.7	3.20
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Not Recovered/Not Resolved	29	253.0	11.46	19	187.7	10.12
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Fatal	7	253.0	2.77	2	187.7	1.07
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Unknown	2	253.0	0.79	7	187.7	3.73

	Randomized Macitentan			Randomized Standard of Care		
	n	Total Patient-years	EAIR per 100 Patient-years [a]	n	Total Patient-years	EAIR per 100 Patient-years [a]
AEs and/or disease progression relationship to Macitentan						
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Related	15	253.0	5.93			
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Not Related	67	253.0	26.48			
Subjects with 1 or more AEs and/or disease progression events: Not Applicable	6	253.0	2.37			

Key: AE=Adverse event; EAIR=Exposure-adjusted incidence rate; EOCP=End of core period; SAE=Serious adverse event; SoC=Standard of care.

a. EAIR represents the number of subjects with the event divided by total exposure time on treatment. If a patient has multiple occurrences of an event, the patient is counted only once in the numerator.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst intensity is used. Events with missing intensity will be counted as 'severe'. The event experienced by the subject with the strongest relationship to study agent is used. Events with missing relationship will be counted as 'related'.

Only AEs/disease progression events with onset date occurring during the period under consideration are included.

Confidential

2 歳未満の被験者

2 歳未満の被験者の有害事象の概要（SAS2）を表 2.7.4.2-4 に示す。

有害事象は 77.8%（7/9 例）に認められ，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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LEFCEC01a）。

表 2.7.4.2-4 有害事象の概要［TOMORROW 試験，SAS2（2 歳未満）］

	Main treatment period [1]	Overall core period [2]
	Macitentan (<2 Years Old)	Macitentan (<2 Years Old)
Analysis set: SAS2	9	9
Subjects with 1 or more:		
AEs	7 (77.8%)	7 (77.8%)
Macitentan related AEs [a]	0	0
Serious AEs	4 (44.4%)	4 (44.4%)
Macitentan related serious AEs	0	0
AEs leading to premature discontinuation of macitentan	0	0
Macitentan related AEs leading to premature discontinuation of macitentan [a]	0	0
AEs leading to death [b]	0	0
Macitentan related AEs leading to death [b]	0	0
COVID-19 associated AEs [c]	2 (22.2%)	2 (22.2%)

Key: AE=Adverse event; EOCP=End of core period.
a. An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
b. AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
c. COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term.
1. Main treatment period: from Visit 2 up to end of macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).
2. Overall core period: from Visit 2 up to EOCP.
Note: Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae01b.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae01b.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 13MAR2024, 01:42

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

全ての有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.4.2-5 に示す。

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及びレンサ球菌感染［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，腹痛及び節足動物咬傷［いずれも 2/7 例（28.6%）］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。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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LSFAE01）。

表 2.7.4.2-5 全ての有害事象発現例数（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Total
Analysis set: Safety	7
Subjects with 1 or more TEAEs	7 (100.0%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	7 (100.0%)
上咽頭炎	6 (85.7%)
アデノウイルス感染	3 (42.9%)
レンサ球菌感染	3 (42.9%)
結膜炎	2 (28.6%)
菌血症	1 (14.3%)
気管支炎	1 (14.3%)
細菌性結膜炎	1 (14.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (14.3%)
インフルエンザ	1 (14.3%)
メタニューモウイルス感染	1 (14.3%)
中耳炎	1 (14.3%)
爪囲炎	1 (14.3%)
肺炎	1 (14.3%)
細菌性肺炎	1 (14.3%)
ウイルス性肺炎	1 (14.3%)
上気道感染	1 (14.3%)
ウイルス感染	1 (14.3%)
胃腸障害	4 (57.1%)
腹痛	2 (28.6%)
下痢	1 (14.3%)
軟便	1 (14.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)
発熱	4 (57.1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)
節足動物咬傷	2 (28.6%)
転倒	1 (14.3%)
頭部損傷	1 (14.3%)
外傷後頚部症候群	1 (14.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (28.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (14.3%)
好中球減少症	1 (14.3%)
眼障害	2 (28.6%)
アレルギー性結膜炎	1 (14.3%)
眼充血	1 (14.3%)
斜視	1 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6%)
喘息	1 (14.3%)
鼻閉塞	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)
汗疹	1 (14.3%)
発疹	1 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)
尿中結晶陽性	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)
関節痛	1 (14.3%)

	Total
神経系障害	1 (14.3%)
咬舌	1 (14.3%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse events
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0

[tsfae02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsfae02.sas] 26AUG2024, 04:45

試験終了時

全ての有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-付録-9 に示す。

2 例以上に認められた有害事象の発現割合は，24 週時データカットオフとおおむね同様であった。24 週時カットオフ時から試験終了時までに 2 例 12 件の有害事象が新たに認められ，その内訳は，下痢 2 件，潮紅，皮下出血，カテーテル留置部位皮膚炎，嘔吐，アレルギー性皮膚炎，閉塞性睡眠時無呼吸症候群，ざ瘡，魚鱗癬，蕁麻疹，及びアレルギー性結膜炎各 1 件であった。いずれも重症度は軽度であり，マシテンタンと関連なしと判断された（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR LSFAE01）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

2 歳以上の被験者において，いずれかの群の 2%以上で認められた有害事象（SAS1）を表 2.7.4.2-6 に示す。2 歳以上の被験者で認められた全ての有害事象（SAS1）を表 2.7.4-付録-3 に示す。

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE10）。

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［3/72 例（4.2%）］並びに頭痛，貧血及び不眠症［いずれも 2/72 例（2.8%）］であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE12）。

表 2.7.4.2-6 いずれかの群の 2%以上で認められた有害事象発現例数［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75	72	75
Subjects with 1 or more AEs	67 (93.1%)	51 (68.0%)	67 (93.1%)	57 (76.0%)
System organ class Preferred term				

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
感染症および寄生虫症	58 (80.6%)	38 (50.7%)	59 (81.9%)	43 (57.3%)
上気道感染	23 (31.9%)	12 (16.0%)	23 (31.9%)	13 (17.3%)
上咽頭炎	14 (19.4%)	11 (14.7%)	14 (19.4%)	12 (16.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (15.3%)	5 (6.7%)	11 (15.3%)	8 (10.7%)
胃腸炎	8 (11.1%)	1 (1.3%)	9 (12.5%)	2 (2.7%)
インフルエンザ	8 (11.1%)	3 (4.0%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)
鼻炎	6 (8.3%)	2 (2.7%)	6 (8.3%)	3 (4.0%)
気管支炎	5 (6.9%)	5 (6.7%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
咽頭炎	5 (6.9%)	6 (8.0%)	5 (6.9%)	6 (8.0%)
肺炎	5 (6.9%)	2 (2.7%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
気道感染	4 (5.6%)	3 (4.0%)	4 (5.6%)	3 (4.0%)
尿路感染	4 (5.6%)	3 (4.0%)	4 (5.6%)	3 (4.0%)
下気道感染	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
扁桃炎	3 (4.2%)	0	4 (5.6%)	1 (1.3%)
ウイルス感染	3 (4.2%)	2 (2.7%)	3 (4.2%)	2 (2.7%)
ウイルス性上気道感染	3 (4.2%)	2 (2.7%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
結膜炎	2 (2.8%)	2 (2.7%)	2 (2.8%)	2 (2.7%)
ウイルス性気道感染	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
副鼻腔炎	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
細菌性上気道感染	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
水痘	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
喉頭炎	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
咽頭扁桃炎	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (38.9%)	22 (29.3%)	28 (38.9%)	25 (33.3%)
咳嗽	6 (8.3%)	3 (4.0%)	7 (9.7%)	5 (6.7%)
鼻閉	6 (8.3%)	1 (1.3%)	7 (9.7%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	6 (8.3%)	4 (5.3%)	6 (8.3%)	4 (5.3%)
鼻出血	5 (6.9%)	8 (10.7%)	5 (6.9%)	9 (12.0%)
アレルギー性鼻炎	4 (5.6%)	2 (2.7%)	4 (5.6%)	2 (2.7%)
呼吸困難	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
鼻漏	2 (2.8%)	2 (2.7%)	2 (2.8%)	2 (2.7%)
喘鳴	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
喘息	1 (1.4%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
湿性咳嗽	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
胃腸障害	25 (34.7%)	16 (21.3%)	25 (34.7%)	16 (21.3%)
下痢	7 (9.7%)	6 (8.0%)	7 (9.7%)	6 (8.0%)
腹痛	5 (6.9%)	6 (8.0%)	5 (6.9%)	6 (8.0%)
嘔吐	5 (6.9%)	8 (10.7%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
悪心	3 (4.2%)	3 (4.0%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
齲歯	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
胃炎	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
嚥下痛	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
歯痛	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
神経系障害	21 (29.2%)	15 (20.0%)	21 (29.2%)	18 (24.0%)
頭痛	14 (19.4%)	9 (12.0%)	14 (19.4%)	9 (12.0%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
浮動性めまい	6 (8.3%)	1 (1.3%)	6 (8.3%)	3 (4.0%)
失神寸前の状態	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (25.0%)	8 (10.7%)	18 (25.0%)	10 (13.3%)
発熱	7 (9.7%)	2 (2.7%)	7 (9.7%)	3 (4.0%)
疲労	5 (6.9%)	0	5 (6.9%)	0
非心臓性胸痛	5 (6.9%)	3 (4.0%)	5 (6.9%)	4 (5.3%)
無力症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (22.2%)	8 (10.7%)	16 (22.2%)	10 (13.3%)
節足動物咬傷	3 (4.2%)	0	3 (4.2%)	0
転倒	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
四肢損傷	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
臨床検査	14 (19.4%)	8 (10.7%)	14 (19.4%)	8 (10.7%)
ヘモグロビン減少	4 (5.6%)	0	4 (5.6%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.8%)	3 (4.0%)	2 (2.8%)	3 (4.0%)
体重増加	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
血液およびリンパ系障害	13 (18.1%)	3 (4.0%)	14 (19.4%)	6 (8.0%)
貧血	7 (9.7%)	1 (1.3%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)
生殖系および乳房障害	11 (15.3%)	2 (2.7%)	11 (15.3%)	4 (5.3%)
重度月経出血	4 (5.6%)	1 (1.3%)	4 (5.6%)	1 (1.3%)
月経困難症	3 (4.2%)	0	3 (4.2%)	0
心臓障害	9 (12.5%)	4 (5.3%)	9 (12.5%)	4 (5.3%)
狭心症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (12.5%)	7 (9.3%)	10 (13.9%)	8 (10.7%)
関節痛	3 (4.2%)	3 (4.0%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
筋骨格系胸痛	0	2 (2.7%)	0	3 (4.0%)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.3%)	7 (9.3%)	6 (8.3%)	7 (9.3%)
ざ瘡	0	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
紅斑性皮疹	0	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
精神障害	5 (6.9%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	1 (1.3%)
うつ病	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
不眠症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
腎および尿路障害	5 (6.9%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
血管障害	5 (6.9%)	7 (9.3%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
低血圧	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
潮紅	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
代謝および栄養障害	4 (5.6%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
ビタミンD欠乏	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
眼障害	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
耳および迷路障害	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
免疫系障害	1 (1.4%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)

Key: AE=Adverse event; EOCP=End of core period; SoC=Standard of care.
1. Main treatment period: from randomization up to end of randomized macitentan or SoC +30 days (or EOCP, whichever comes first), or for crossover subjects up to start of macitentan or end of SoC +30 days, whichever comes first.
2. Overall core period: from randomization up to EOCP.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.
Preferred term ≥ 2% in any treatment group in Main treatment period is summarized for subjects ≥ 2 years old in SAS1 analysis set of AC-055-312.

[tsfae0201d.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_jctd/tsfae0201d.sas] 11NOV2024, 23:59

2 歳未満の被験者

2 歳未満の被験者で認められた全ての有害事象（SAS2）を表 2.7.4.2-7 に示す。

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 例の胃腸炎は重篤な有害事象）］並びに COVID-19 及び肺炎［いずれも 22.2%（2/9 例）］であった。

表 2.7.4.2-7 全ての有害事象発現例数［TOMORROW 試験，SAS2（2 歳未満）］

	Main treatment period[1]	Overall core period[2]
	Macitentan (< 2 Years Old)	Macitentan (< 2 Years Old)
Analysis set: SAS2	9	9
Subjects with 1 or more AEs	7 (77.8%)	7 (77.8%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	7 (77.8%)	7 (77.8%)
上気道感染	4 (44.4%)	4 (44.4%)
胃腸炎	3 (33.3%)	3 (33.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (22.2%)	2 (22.2%)
肺炎	2 (22.2%)	2 (22.2%)
結膜炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)
インフルエンザ	1 (11.1%)	1 (11.1%)
急性中耳炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)
サルモネラ性菌血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)
ウイルス性上気道感染	1 (11.1%)	1 (11.1%)
胃腸障害	2 (22.2%)	2 (22.2%)
便秘	1 (11.1%)	1 (11.1%)
吐血	1 (11.1%)	1 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1%)	1 (11.1%)
インフルエンザ様疾患	1 (11.1%)	1 (11.1%)
発熱	1 (11.1%)	1 (11.1%)

	Main treatment period[1]	Overall core period[2]
	Macitentan (< 2 Years Old)	Macitentan (< 2 Years Old)
臨床検査	1 (11.1%)	1 (11.1%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (11.1%)	1 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	1 (11.1%)
アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)

Key: AE=Adverse event; EOCP=End of core period.
1. Main treatment period: from Visit 2 up to end of macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).
2. Overall core period: from Visit 2 up to EOCP.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae02b.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae02b.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28
; Production Date: 13MAR2024, 01:42

2.7.4.2.1.3 死亡

(1) PAH3001 試験

試験終了時までに死亡は認められなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE01, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSFAE01）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

主な死因の要約（SAS1）を表 2.7.4.2-8 に示す。

死亡した被験者は合計 13 例（8.8%）であり，マシテンタン群 7 例（9.7%），SoC 群 6 例（8.0%）であった。13 例のうちマシテンタン群 6 例及び SoC 群 4 例は PAH の疾患進行のため死亡した。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。死亡に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Narratives に示す。

表 2.7.4.2-8 主な死因の要約［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75
Primary cause of death	7 (9.7%)	6 (8.0%)
肺動脈性肺高血圧症	2 (2.8%)	0
急性心不全	1 (1.4%)	0
うっ血性心不全	1 (1.4%)	0
肥大型心筋症	1 (1.4%)	0
心筋梗塞	1 (1.4%)	0
右室不全	1 (1.4%)	0
COVID-19 肺炎 [a]	0	1 (1.3%)
死亡	0	2 (2.7%)
低酸素性虚血性脳症 [b]	0	1 (1.3%)
肺高血圧クリーゼ	0	1 (1.3%)
突然死	0	1 (1.3%)

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care

Note: The cause of death is based on the Death eCRF.
a. 全コア期間で認められた死亡に至った有害事象（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE02）
b. 主要治療期間で認められた死亡に至った有害事象（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE02）

[tsfdth01.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfdth01.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 07MAR2024, 08:35

2 歳未満の被験者

死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

重篤な有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.4.2-9 に示す。また，重篤な有害事象症例一覧（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-付録-4 に示す。

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。

重篤な有害事象が認められた各被験者の要約を以下に示す。重篤な有害事象に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR Narratives に示す。

- 1 例に重篤な有害事象としてメタニューモウイルス感染，菌血症及び細菌性肺炎（2 回）が認められた。メタニューモウイルス感染はマシテンタン投与開始後 56 日目，菌血症は投与開始後 134 日目，細菌性肺炎は投与開始後 277 日目及び 352 日目に発現した。これらの事象に伴うマシテンタンの投与の変更はなかった。いずれの事象も中等度であり，マシテンタンと関連なしと判断された。メタニューモウイルス感染はマシテンタン投与開始後 68 日目，菌血症は投与開始後 141 日目，細菌性肺炎は投与開始後 284 日目及び 368 日目に転帰が回復となった。
- 1 例に重篤な有害事象として気管支炎が認められた。本事象はマシテンタン投与開始後 12 日目に発現した。当該被験者は，投与開始後 15 日目に本事象のためマシテンタンの投与を中断し，翌日再開した。その後マシテンタンの投与を中断することなく，投与開始後 61 日目に本事象の転帰は回復となった。本事象は重度で，マシテンタンと関連なしと判断された。

表 2.7.4.2-9 重篤な有害事象（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Total
Analysis set: Safety	7
Subjects with 1 or more treatment-emergent SAEs	2 (28.6%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)
菌血症	1 (14.3%)

	Total
気管支炎	1 (14.3%)
メタニューモウイルス感染	1 (14.3%)
細菌性肺炎	1 (14.3%)

Key: SAE=serious adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0
[tsfae03.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsfae03.sas] 27AUG2024, 22:50

試験終了時

24 週時データカットオフから試験終了時までに重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR LSFAE02）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

2 歳以上の被験者で認められた重篤な有害事象（SAS1）を表 2.7.4.2-10 に示す。また，重篤な有害事象症例一覧（SAS3）を表 2.7.4-付録-5 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は SoC 群の 21.3%（16/75 例）と比較してマシテンタン群で 36.1%（26/72 例）と高く，この理由として曝露期間が SoC 群と比較してマシテンタン群で長かったことが考えられた（2.7.4.2.1.1(2)項）。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 2/72 例（2.8%），SoC 群 0 例］，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。疾患進行イベントは重篤な有害事象に含めなかった。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（SOC）15.3%（11/72 例）であり，そのうち 2 例に小児患者に特有の有害事象（上気道感染及び胃腸炎）が認められた（2.7.4.2.1.8 項）。全体的に，両投与群の重篤な有害事象（SOC）の発現割合は同程度で，感染症および寄生虫症（SOC）を除き発現割合の差は 5%未満であった。

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貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で，いずれも 1.4%（1/72 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE14）。

重篤な有害事象に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Narratives に示す。

表 2.7.4.2-10 重篤な有害事象［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75	72	75
Subjects with 1 or more SAEs	26 (36.1%)	16 (21.3%)	26 (36.1%)	21 (28.0%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	11 (15.3%)	7 (9.3%)	11 (15.3%)	11 (14.7%)
肺炎	5 (6.9%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	1 (1.3%)
蜂巣炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
デング熱	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胃腸炎	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
下気道感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
気道感染	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
ウイルス性気道感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
卵管卵巣炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
上気道感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
尿路感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ウイルス感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
創傷感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	2 (2.7%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
インフルエンザ	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
喉頭炎	0	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)
縦隔炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
扁桃炎	0	0	0	1 (1.3%)
心臓障害	4 (5.6%)	2 (2.7%)	4 (5.6%)	2 (2.7%)
心停止	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心原性ショック	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
右室不全	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
洞性頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
上室性頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心膜炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.6%)	3 (4.0%)	4 (5.6%)	4 (5.3%)
喘息	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
喘息クリーゼ	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
気管支痙攣	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
喀血	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
喉頭狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胸水	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
急性呼吸不全	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (1.3%)
肺塞栓症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
呼吸不全	0	0	1 (1.4%)	0
全身性硬化症肺	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
貧血	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
抗リン脂質抗体症候群	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胃腸障害	3 (4.2%)	0	3 (4.2%)	0
胃炎	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
腹痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
非心臓性胸痛	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
無力症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
脳振盪	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
過量投与	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
熱傷	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
神経系障害	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	3 (4.0%)
頭痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
てんかん重積状態	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
脳浮腫	0	0	0	1 (1.3%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (1.3%)
低酸素性虚血性脳症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
急性腎障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
尿道狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
生殖系および乳房障害	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
重度月経出血	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
子宮出血	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
臨床検査	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
酸素飽和度低下	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肋軟骨炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
後天性屈指症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
全身性強皮症	0	0	0	1 (1.3%)
精神障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
うつ病	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚筋炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
発疹	0	0	0	1 (1.3%)
蕁麻疹	0	0	0	1 (1.3%)
外科および内科処置	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
入院	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血管障害	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
低血圧	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
四肢壊死	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血栓症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心房中隔欠損症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)

Key: AE=Adverse event; SAE=Serious adverse event; EOCP=End of core period; SoC=Standard of care.
1. Main treatment period: from randomization up to end of randomized macitentan or SoC + 30 days (or EOCP, whichever comes first), or for crossover subjects up to start of macitentan or end of SoC + 30 days, whichever comes first.
2. Overall core period: from randomization up to EOCP.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae04.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae04.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 07MAR2024, 08:35

2 歳未満の被験者

2 歳未満の被験者で認められた重篤な有害事象（SAS2）を表 2.7.4.2-11 に示す。また，重篤な有害事象症例一覧（SAS3）を表 2.7.4-付録-5 に示す。

7 件の重篤な有害事象が 44.4%（4/9 例）に認められ，その内訳は，肺炎 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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE02）。

重篤な有害事象に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Narratives に示す。

表 2.7.4.2-11 重篤な有害事象［TOMORROW 試験，SAS2（2 歳未満）］

	Main treatment period [1]	Overall core period [2]
	Macitentan (<2 Years Old)	Macitentan (<2 Years Old)
Analysis set: SAS2	9	9
Subjects with 1 or more SAEs	4 (44.4%)	4 (44.4%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	4 (44.4%)	4 (44.4%)
肺炎	2 (22.2%)	2 (22.2%)
胃腸炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)
インフルエンザ	1 (11.1%)	1 (11.1%)
サルモネラ性菌血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)
胃腸障害	2 (22.2%)	2 (22.2%)
便秘	1 (11.1%)	1 (11.1%)
吐血	1 (11.1%)	1 (11.1%)

	Main treatment period [1]	Overall core period [2]
	Macitentan (<2 Years Old)	Macitentan (<2 Years Old)

Key: AE=Adverse event; SAE=Serious adverse event; EOCP=End of core period.
1. Main treatment period: from Visit 2 up to end of macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).
2. Overall core period: from Visit 2 up to EOCP.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae04b.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae04b.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 13MAR2024, 01:42

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止に至った有害事象

1) PAH3001 試験

試験終了時までに，マシテンタンの投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE04, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSFAE04）。

2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

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（SAS1）を表 2.7.4.2-12 に示す。

投与中止に至っ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く，マシテンタン群 5.6%（4/72 例）及び SoC 群 2.7%（2/75 例）であった。マシテンタン群で認められた投与中止に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，トランスアミナーゼ上昇，貧血及び頭痛（各 1 例）であった。貧血を除き，いずれの有害事象も転帰は回復であった。貧血の転帰は後遺症（ヘモグロビン減少）を伴う回復であり，ヘモグロビン減少は中等度で非重篤な有害事象に改善したが，投与中止時に継続していた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE03）。

表 2.7.4.2-12 投与中止に至った有害事象［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75
Subjects with 1 or more AEs	4 (5.6%)	2 (2.7%)
Preferred term		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	0
貧血	1 (1.4%)	0
頭痛	1 (1.4%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4%)	0
上腹部痛	0	1 (1.3%)
心停止	0	1 (1.3%)
眼部腫脹	0	1 (1.3%)
変色便	0	1 (1.3%)
眼充血	0	1 (1.3%)
嘔吐	0	1 (1.3%)

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care

Key: AE=Adverse event; EOCP=End of core period.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae07.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae07.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 13MAR2024, 01:42

2 歳未満の被験者

投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE06b）。

2.7.4.2.1.6 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

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。

1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.4.2-13 に示す。

「貧血／ヘモグロビン値減少」（鉄欠乏性貧血）が 1/7 例（14.3%）にのみ認められた。

表 2.7.4.2-13 特に注目すべき有害事象（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Total
Analysis set: Safety	7
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest	1 (14.3%)
AE of special interest	
Preferred term	
貧血／ヘモグロビン値減少	1 (14.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (14.3%)

Key: AE=Adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse events
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0

[tsfae07.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsfae07.sas] 26AUG2024, 04:45

試験終了時

24 週時データカットオフから試験終了時までに特に注目すべき有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSFAE07, LSFAE01）

2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

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（SAS1）を表 2.7.4.2-14 に示す。

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。マシテンタン群及び SoC 群のその他のカテゴリーの発現割合は，「浮腫及び体液貯留」がそれぞれ 5.6%（4/72 例）及び 1.3%（1/75 例），「肝機能障害」がそれぞれ 4.2%（3/72 例）及び 4.0%（3/75 例），「低血圧」がそれぞれ 4.2%（3/72 例）及び 1.3%（1/75 例）であった。

表 2.7.4.2-14 特に注目すべき有害事象［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75
Subjects with 1 or more AEs	18 (25.0%)	7 (9.3%)
AESI category Preferred term		
貧血	11 (15.3%)	2 (2.7%)
貧血	7 (9.7%)	1 (1.3%)
ヘモグロビン減少	4 (5.6%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.4%)	1 (1.3%)
浮腫及び体液貯留	4 (5.6%)	1 (1.3%)
末梢性浮腫	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心嚢液貯留	1 (1.4%)	0
胸水	1 (1.4%)	0
肺水腫	1 (1.4%)	0
肝機能障害	3 (4.2%)	3 (4.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.8%)	3 (4.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4%)	0
低血圧	3 (4.2%)	1 (1.3%)
低血圧	2 (2.8%)	1 (1.3%)
起立性低血圧	1 (1.4%)	0
症候性低血圧	0	0

Key: AE=adverse event; AESI=Adverse events of special interest; EOCP=End of core period.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfaesi01.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfaesi01.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 07MAR2024, 08:40

貧血

「貧血」（貧血，ヘモグロビン減少及び鉄欠乏性貧血）の発現割合はマシテンタン群 15.3%（11/72 例）及び SoC 群 2.7%（2/75 例）であった。マシテンタン群で認められた「貧血」の内訳

は，貧血 7 例，ヘモグロビン減少 4 例，鉄欠乏性貧血 1 例であり，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。その詳細を以下に示す。

- 1 例に重度で重篤な貧血が発現した。本事象は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中止に至らず，転帰は回復であった。
- 1 例に重度で重篤な貧血が発現した。本事象はマシテンタンと関連ありと判断され，マシテンタンの投与中止に至った（2.7.4.2.1.5(1)2)項）。本被験者では，試験期間中に非重篤なヘモグロビン減少も 5 件発現した。重篤な貧血のためマシテンタンの投与を中止した後も非重篤なヘモグロビン減少が継続し，転帰は未回復であった。このため，重篤な貧血の転帰は後遺症（ヘモグロビン減少）を伴う回復とされた。貧血及び全てのヘモグロビン減少は，いずれもマシテンタンと関連ありと判断された。

マシテンタン群でヘモグロビン減少が 4 例に認められた。全てのヘモグロビン減少は非重篤であった。このうち 3 例のヘモグロビン減少はマシテンタンと関連ありと判断され，1 例はマシテンタンの投与を中断し転帰は回復，1 例はマシテンタンの投与を変更せず転帰は回復であり，1 例は上述の重篤な貧血のためマシテンタンの投与を中止した被験者であった。マシテンタンと関連なしと判断されたヘモグロビン減少が認められた 1 例は，マシテンタンの投与を変更せず，転帰は回復であった。

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，マシテンタンと関連なしと判断され，マシテンタンの投与変更に至らず，転帰は回復であった。

SoC 群の 1 例に認められた貧血は中等度の重篤な有害事象であり，転帰は回復であった。もう 1 例に認められた鉄欠乏性貧血は軽度で非重篤であり，転帰は未回復であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01）。

浮腫及び体液貯留

「浮腫及び体液貯留」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。

マシテンタン群に認められた「浮腫及び体液貯留」の内訳は、末梢性浮腫，心嚢液貯留，肺水腫及び胸水（各 1 例）であった。このうち胸水は重篤な有害事象であり，他の 3 例の事象は非重篤な有害事象であった。4 例ともマシテンタンと関連なしと判断され，投与中断に至らなかった。肺水腫の転帰は未回復であり，他の 3 例の転帰は回復であった。

SoC 群の 1 例に認められた「浮腫及び体液貯留」は末梢性浮腫であった。本事象は軽度で非重篤であり，転帰は回復であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01）。

肝機能障害

「肝機能障害」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。マシテンタン群で認められた「肝機能障害」の内訳は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例，トランスアミナーゼ上昇及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例であり，SoC 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例であった。

マシテンタン群の 2 例のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のうち，1 例が重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。本事象は重度で，マシテンタンと関連ありと判断され，投与中止に至り，転帰は回復であった。もう 1 例で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は非重篤な有害事象で，マシテンタンと関連なしと判断され，転帰は未回復であった。本被験者にはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（EOCP 来院時の AST の検査値に基づく）も認められた。本事象は非重篤な有害事象で，マシテンタンと関連なしと判断され，転帰は未回復であった。1 例のトランスアミナーゼ上昇は非重篤な有害事象で，マシテンタンと関連ありと判断され，本被験者は治験実施計画書に従い投与を中止した。転帰は回復であった。

SoC 群の 3 例で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のうち，1 件は軽度で重篤な有害事象であり，転帰は回復であった。他の 2 件は軽度で非重篤であり，転帰は回復であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01）。

低血圧

「低血圧」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。

マシテンタン群の 3 例に「低血圧」が認められ，内訳は低血圧 2 例及び起立性低血圧 1 例であった。低血圧のうち，1 例の低血圧は重篤な有害事象，1 例の低血圧は非重篤な有害事象であり，1 例の起立性低血圧は非重篤な有害事象であった。いずれの事象もマシテンタンと関連なしと判断され，投与中断に至らず，転帰は回復であった。SoC 群の 1 例で認められた「低血圧」は低血圧であった。本事象は軽度で非重篤であり，転帰は回復であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01）。

<u>2 歳未満</u>

特に注目すべき有害事象は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAESI01b）。

(2) その他の注目すべき有害事象

1) PAH3001 試験

PAH3001 試験の SAP で規定した特に注目すべき有害事象のうち，2.7.4.2.1.6(1)項で記載したカテゴリーを除く「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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR App 9 SAP）。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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE07, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSFAE07）。

2) TOMORROW 試験

TOMORROW 試験の SAP では，その他の注目すべき有害事象を規定しなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR App 9 SAP）。しかし，欧州の小児患者を対象とした本剤の承認申請（2023 年 10 月）時点の EU-RMP ver 14.1 では，マシテンタンのその他の注目すべき有害事象として「月経障害」，「卵巣嚢胞」及び「肺静脈閉塞性疾患に伴う肺水腫」が記載されている（macitentan EU-RMP ver 14.1 2023）。これらの事象を，その他の注目すべき有害事象として評価した。このうち「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。

2 歳以上の被験者

「月経障害」が認められた被験者（SAS1）を表 2.7.4.2-15 に示す。

「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。試験期間中に妊娠可能な女性被験者での曝露期間で補正した有害事象の発現割合はマシテンタン群 6.22/100 人年（総患者年数 144.7 人年）及び SoC 群 2.39/100 人年（総患者年数 41.8 人年）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFAEYE05）。マシテンタン群で認められた月経障害に関連する有害事象は重度月経出血 8.2%（4/49 例），出血を伴わない月経困難症 6.1%（3/49 例），並びに月経中間期出血及び子宮出血それぞれ 2.0%（1/49 例）であった。なお，SoC 群にランダム化された後，マシテンタン投与に切り替えた 1 例（思春期の被験者）でマシテンタンへの切替えから 500 日目に頻発月経が認められた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01）。併用薬はアセノクマロールで国際標準比増加を再発した。本被験者に認められた頻発月経は表 2.7.4.2-15 に含まれない。

表 2.7.4.2-15 「月経障害」が認められた被験者［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan		Randomized Standard of Care	
		EAIR per 100 Patient-years [a]		EAIR per 100 Patient-years [a]
Analysis set: SAS1 - Subset of Female Subjects	49		38	
Subjects with 1 or more AEs	9 (18.4%)	5.17	1 (2.6%)	1.05
Preferred term				
重度月経出血	4 (8.2%)	2.30	1 (2.6%)	1.05
月経困難症	3 (6.1%)	1.72	0	0.00
月経中間期出血	1 (2.0%)	0.57	0	0.00
子宮出血	1 (2.0%)	0.57	0	0.00
Menstrual Disorders – All females of childbearing potential during the study	35		15	
Subjects with 1 or more AEs	9 (25.7%)	6.22	1 (6.7%)	2.39

Key: AE=Adverse event; EAIR=Exposure-adjusted incidence rate.
a. EAIR represents the number of subjects with the event divided by total exposure time on treatment. If a patient has multiple occurrences of an event, the patient is counted only once in the numerator.
Note: Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing EAIR of preferred term by Macitentan group.
Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety tsfaeye01, tsfaeye05

重篤な「月経障害」はマシテンタン群 2 例，SoC 群 1 例に認められた。重篤な「月経障害」の詳細を以下に示す（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01, TOMORROW Day 120 Safety LSFMENANE01）。

・ マシテンタン群の 1 例に重篤な有害事象として重度月経出血が認められた。本事象は軽度で，転帰は回復であった。本被験者の月経延長は HPO 軸が未熟であることに関連した。

- マシテンタン群の 1 例に重篤な有害事象として 2 件の子宮出血が認められた。1 件目の子宮出血はランダム化後 1060 日目に発現した。本事象は中等度で，転帰は回復であった。2 件目の子宮出血はランダム化後 1099 日目に発現した。本事象は中等度で，転帰は後遺症（貧血）を伴う回復であった。本被験者のベースラインの医学的状態には月経周期の乱れがあった。
- SoC 群の 1 例に重篤な有害事象として重度月経出血が認められた。本被験者には，同時に重篤な貧血が発現した。本被験者のベースラインの医学的状態には重度月経出血があった。

投与中止又は投与変更に至った「月経障害」は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01, TOMORROW Day 120 Safety LSFMENANE01）。1 例に認められた月経中間期出血はマシテンタンと関連ありと判断され，その他の事象はマシテンタンと関連なしと判断された（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE12）。重度月経出血，子宮出血，頻発月経，月経困難症及び月経中間期出血に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Narratives に示す。TOMORROW 試験のコア期中に妊娠は認められなかった。

「月経障害」が認められたマシテンタン群 9 例（このうち 6 例では出血を伴う事象が発現）のうち，4 例（重度月経出血 2 例，子宮出血 1 例，月経困難症 1 例）では特に注目すべき有害事象のカテゴリーの「貧血」も発現した。マシテンタン群で重度月経出血が認められた 2 例及び子宮出血が認められた 1 例では，長い潜伏期間を経て「貧血」が発現した。重度月経出血が認められた 2 例のうち，1 例では組入れ時に既存の鼻出血が継続しており，タダラフィルを併用していた。重度月経出血の消失後も貧血は継続した。もう 1 例では鼻出血が併発し，マシテンタンの投与継続中に全ての事象が消失した。子宮出血が認められた 1 例には既往歴として 3 年間にわたる月経周期の乱れがあり，スピロノラクトンを併用していた。本被験者はマシテンタンの投与を継続しながらホルモン治療を開始し，マシテンタンの投与継続中に全ての事象の転帰が回復となった。一般的に，出血は貧血の原因となる又は貧血の一因となる可能性はあるが，これら 3 例では重度月経出血及び子宮出血と貧血の相関について有力な根拠は得られなかった。重度月経出血が認められた SoC 群の 1 例では貧血も発現した（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFAE01, TOMORROW Day 120 Safety LSFMENANE01）。

一般の思春期女性集団における重度月経出血の有病率は 6%～53%の範囲である。初潮後の最初の数年間は HPO 軸が未熟であることに関連した無排卵性周期があり，重度月経出血の原因としてよくみられる（Luiro 2022）。

TOMORROW 試験で認められた月経出血の発現割合は，文献で報告されている思春期及び成人女性の発現割合の範囲内であった。一方で，TOMORROW 試験及び SERAPHIN 試験の思春期及び成人女性被験者での月経出血の発現割合は，マシテンタン群で高かった。多くの事象は非重篤で，マシテンタン投与中に転帰が回復となった。

なお，2024 年第四四半期時点では，その他の注目すべき有害事象と規定されているいずれの事象も EU-RMP ver 15.1 から削除されている（macitentan EU-RMP ver 15.1 2024）。国内 RMP（案）は，EU-RMP ver 15.1 を参照し設定した。国内 RMP（案）の詳細を 1.11 に示す。

2 歳未満の被験者

その他の注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7 発現時期別の有害事象

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.4.2-16 に示す。

マシテンタン投与開始後 0～3 カ月の間に，全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。また，多くの有害事象がマシテンタン投与開始後 0～6 カ月の間に新たに発現した。

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。

試験終了時

発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-付録-10 に示す。

試験終了時の発現時期別の有害事象の発現状況は，24 週時データカットオフ時と同様であった。

表 2.7.4.2-16 発現時期別の有害事象（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Macitentan					
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 months
Analysis set: Safety	7	7	7	6	5	4
Subjects with 1 or more AEs	7 (100.0%)	7 (100.0%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (100.0%)	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0	0	0
上咽頭炎	6 (85.7%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	0	0
アデノウイルス感染	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0	2 (33.3%)	0	0
レンサ球菌感染	3 (42.9%)	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	0
結膜炎	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0	1 (20.0%)	0
菌血症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
気管支炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (14.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
インフルエンザ	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (25.0%)
メタニューモウイルス感染	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
中耳炎	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
爪囲炎	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
肺炎	1 (14.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	0
細菌性肺炎	1 (14.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
ウイルス性肺炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
上気道感染	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (14.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
胃腸障害	4 (57.1%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	0	0
腹痛	2 (28.6%)	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0	0
下痢	1 (14.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	0
軟便	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0	0	1 (20.0%)	0
発熱	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0	0	1 (20.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)	2 (28.6%)	0	1 (16.7%)	0	0
節足動物咬傷	2 (28.6%)	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0	0
転倒	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0

	Macitentan					
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 months
外傷後頚部症候群	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (28.6%)	0	2 (28.6%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
好中球減少症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
眼障害	2 (28.6%)	0	0	0	2 (40.0%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (14.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
眼充血	1 (14.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
斜視	1 (14.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6%)	0	2 (28.6%)	0	0	0
喘息	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
鼻閉塞	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)	0	2 (28.6%)	0	0	0
汗疹	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
発疹	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
尿中結晶陽性	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
関節痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
神経系障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
咬舌	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0

Key: AE=Adverse events.

Note: ・The number of subjects in the safety analysis by period was calculated using the day up to the last visit or the day of the last dose, whichever was later. ・Subjects are counted only once at the earliest time period for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0.

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

2 歳以上の被験者の発現時期別の有害事象（SAS1）を表 2.7.4.2-17 に示す。

マシテンタン投与開始後 0～3 カ月の間に 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は 38.9%（28/72 例），4～6 カ月の間では 20.8%（15/72 例）であり，7 カ月以降，新たに発現した有害事象の発現割合はおおむね低下した。また，多くの有害事象がマシテンタン投与開始後 0～6 カ月の間に発現した。小児 PAH 患者に特有の有害事象である胃腸炎（2.7.4.2.1.8 項）が，マシテンタン投与開始後 10～12 カ月の間に 3/68 例（4.4%）に認められたが，13 カ月以降，胃腸炎の発現割合は上昇しなかった。

2 歳以上の被験者は，マシテンタンを最長で約 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。

表 2.7.4.2-17 発現時期別の有害事象［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）のマシテンタン群（主要治療期間）］

	Macitentan									
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 - 24 months	25 - 36 months	37 - 48 months	49 - 60 months	61 months -
Analysis set: SAS1	72	72	72	69	68	66	58	42	31	20
Subjects with 1 or more AEs	67 (93.1%)	28 (38.9%)	15 (20.8%)	4 (5.8%)	6 (8.8%)	8 (12.1%)	3 (5.2%)	2 (4.8%)	1 (3.2%)	0
感染症および寄生虫症	58 (80.6%)	12 (16.7%)	10 (13.9%)	5 (7.2%)	6 (8.8%)	14 (21.2%)	8 (13.8%)	2 (4.8%)	0	1 (5.0%)
上気道感染	23 (31.9%)	3 (4.2%)	6 (8.3%)	2 (2.9%)	3 (4.4%)	4 (6.1%)	4 (6.9%)	0	0	1 (5.0%)
上咽頭炎	14 (19.4%)	0	3 (4.2%)	1 (1.4%)	0	4 (6.1%)	4 (6.9%)	2 (4.8%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (15.3%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	3 (5.2%)	5 (11.9%)	2 (6.5%)	0
胃腸炎	8 (11.1%)	1 (1.4%)	0	0	3 (4.4%)	1 (1.5%)	2 (3.4%)	1 (2.4%)	0	0
インフルエンザ	8 (11.1%)	1 (1.4%)	0	0	0	3 (4.5%)	2 (3.4%)	1 (2.4%)	0	1 (5.0%)
鼻炎	6 (8.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	2 (3.4%)	0	0	0
気管支炎	5 (6.9%)	0	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	0	1 (2.4%)	0	0
咽頭炎	5 (6.9%)	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (3.4%)	0	0	0
肺炎	5 (6.9%)	1 (1.4%)	0	0	0	2 (3.0%)	1 (1.7%)	0	0	1 (5.0%)
気道感染	4 (5.6%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
尿路感染	4 (5.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.7%)	2 (4.8%)	0	0
下気道感染	3 (4.2%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.7%)	0	0	0
扁桃炎	3 (4.2%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (2.4%)	0	0
ウイルス感染	3 (4.2%)	0	0	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	3 (4.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
結膜炎	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0
細菌性上気道感染	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
水痘	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (38.9%)	9 (12.5%)	6 (8.3%)	1 (1.4%)	3 (4.4%)	3 (4.5%)	4 (6.9%)	1 (2.4%)	1 (3.2%)	0
咳嗽	6 (8.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	2 (2.9%)	0	2 (3.4%)	0	0	0
鼻閉	6 (8.3%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	1 (2.4%)	1 (3.2%)	0
口腔咽頭痛	6 (8.3%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	0	0
鼻出血	5 (6.9%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4 (5.6%)	2 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (3.2%)	0

	Macitentan									
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 - 24 months	25 - 36 months	37 - 48 months	49 - 60 months	61 months -
呼吸困難	2 (2.8%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0
鼻漏	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0
喘鳴	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0
胃腸障害	25 (34.7%)	9 (12.5%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	4 (6.1%)	6 (10.3%)	0	2 (6.5%)	0
下痢	7 (9.7%)	3 (4.2%)	0	0	2 (2.9%)	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	0	0
腹痛	5 (6.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0	3 (5.2%)	0	0	0
嘔吐	5 (6.9%)	3 (4.2%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
悪心	3 (4.2%)	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	0	0
齲歯	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
胃炎	2 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.8%)	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.7%)	0	0	0
嚥下痛	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
歯痛	2 (2.8%)	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.7%)	0	0	0
神経系障害	21 (29.2%)	5 (6.9%)	2 (2.8%)	0	3 (4.4%)	5 (7.6%)	1 (1.7%)	2 (4.8%)	1 (3.2%)	2 (10.0%)
頭痛	14 (19.4%)	4 (5.6%)	1 (1.4%)	0	3 (4.4%)	3 (4.5%)	1 (1.7%)	2 (4.8%)	0	0
浮動性めまい	6 (8.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	2 (6.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (25.0%)	4 (5.6%)	4 (5.6%)	0	2 (2.9%)	5 (7.6%)	3 (5.2%)	0	0	0
発熱	7 (9.7%)	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	0	0
疲労	5 (6.9%)	0	2 (2.8%)	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	5 (6.9%)	2 (2.8%)	0	0	0	2 (3.0%)	1 (1.7%)	0	0	0
無力症	2 (2.8%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.7%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (22.2%)	2 (2.8%)	0	0	0	7 (10.6%)	2 (3.4%)	1 (2.4%)	3 (9.7%)	1 (5.0%)
節足動物咬傷	3 (4.2%)	0	0	0	0	3 (4.5%)	0	0	0	0
転倒	2 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	0
四肢損傷	2 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	0
臨床検査	14 (19.4%)	3 (4.2%)	4 (5.6%)	0	0	2 (3.0%)	3 (5.2%)	1 (2.4%)	1 (3.2%)	0
ヘモグロビン減少	4 (5.6%)	0	2 (2.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
体重増加	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0

	Macitentan								
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 - 24 months	25 - 36 months	37 - 48 months	49 - 60 months	61 months -
血液およびリンパ系障害	13 (18.1%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.4%)	2 (4.8%)	1 (3.2%)	0
貧血	7 (9.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0	0	1 (1.7%)	2 (4.8%)	0	0
生殖系および乳房障害	11 (15.3%)	3 (4.2%)	0	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	3 (5.2%)	2 (4.8%)	1 (3.2%)	0
重度月経出血	4 (5.6%)	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	1 (3.2%)	0
月経困難症	3 (4.2%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	0	0
心臓障害	9 (12.5%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.4%)	1 (2.4%)	2 (6.5%)	0
狭心症	2 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (12.5%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	2 (2.9%)	3 (4.5%)	2 (3.4%)	0	0	0
関節痛	3 (4.2%)	0	0	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (8.3%)	2 (2.8%)	0	1 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	0
精神障害	5 (6.9%)	2 (2.8%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0	0	1 (5.0%)
うつ病	2 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (5.0%)
不眠症	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (6.9%)	1 (1.4%)	0	0	0	2 (3.0%)	0	1 (2.4%)	0	1 (5.0%)
血管障害	5 (6.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	1 (2.4%)	1 (3.2%)	0
低血圧	2 (2.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (3.2%)	0
代謝および栄養障害	4 (5.6%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	0
ビタミンD欠乏	2 (2.8%)	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
眼障害	3 (4.2%)	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.5%)	0	1 (2.4%)	0	0
耳および迷路障害	2 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (2.4%)	0	0

Key: AE=adverse events.
Note: SOCs and PTs reported in 2% or more of participants during the main treatment period are shown.
Note: Subjects are counted only once at the earliest time period for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Confidential

2 歳未満の被験者

2 歳未満の被験者の発現時期別の有害事象（SAS2）を表 2.7.4.2-18 に示す。

マシテンタン投与開始後 0～3 カ月の間に 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は 66.7%（6/9 例）であった。マシテンタン投与開始後 7 カ月以降に新たに発現した有害事象は 8 事象で，いずれも 1 例のみに認められた。

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。

表 2.7.4.2-18 発現時期別の有害事象［TOMORROW 試験，SAS2（2 歳未満）］

	Macitentan									
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 - 24 months	25 - 36 months	37 - 48 months	49 - 60 months	61 months -
Analysis set: SAS2	9	9	7	7	4	1	-	-	-	-
Subjects with 1 or more AEs	7 (77.8%)	6 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	7 (77.8%)	6 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	-	-	-	-
上気道感染	4 (44.4%)	4 (44.4%)	0	0	0	0	-	-	-	-
胃腸炎	3 (33.3%)	3 (33.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (22.2%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	-	-	-	-
肺炎	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	0	1 (25.0%)	0	-	-	-	-
結膜炎	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-
インフルエンザ	1 (11.1%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	-	-	-	-
急性中耳炎	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-
サルモネラ性菌血症	1 (11.1%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	-	-	-	-
ウイルス性上気道感染	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-
胃腸障害	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0	0	0	0	-	-	-	-
便秘	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	-	-	-	-
吐血	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-
インフルエンザ様疾患	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-
発熱	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-
臨床検査	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	-	-	-	-
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	-	-	-	-

Key: AE=adverse events.
Note: Subjects are counted only once at the earliest time period for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Confidential

2.7.4.2.1.8 小児 PAH 患者に特有の有害事象

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。検討には，以下の基準を一つ以上満たした全ての有害事象を含めた。

- マシテンタン群の 2 歳以上の被験者で 5%以上に認められた有害事象
- 治験実施計画書で特に注目すべき有害事象として特定された，又は EU-RMP（macitentan EU-RMP ver 14.1 2023）で重要な特定されたリスク若しくは重要な潜在的リスクとして特定された有害事象
- マシテンタン群と SoC 群で発現割合に数値的な不均衡が認められた有害事象
- 治験担当医師がマシテンタンと関連あり，又はその他の医学的重要性があると判断した有害事象

評価にあたっては，有害事象（PT）の発現割合の不均衡，公表されている代替病因の有無，重篤性，重症度，治験担当医師による因果関係の評価，及び投与中止後の臨床経過等を考慮した。

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。これらは以下に示すとおりマシテンタン群と SoC 群の発現割合の差によって特定されたものであり，マシテンタン群と SoC 群の間で認められた曝露期間の差に起因する可能性がある。

- 上気道感染はマシテンタン群 31.9%（23/72 例）及び SoC 群 16.0%（12/75 例）に認められた。マシテンタン群では，重篤な上気道感染が 1/72 例（1.4%）に認められた。2 歳未満の被験者では上気道感染は 44.4%（4/9 例）に認められた。気道感染の発現割合は小児で高く，年齢とともに低下する傾向がある（Chen 2014）。
- 鼻炎はマシテンタン群 8.3%（6/72 例）及び SoC 群 2.7%（2/75 例）に認められた。2 歳未満の被験者では鼻炎は認められなかった。
- 胃腸炎はマシテンタン群 11.1%（8/72 例）及び SoC 群 1.3%（1/75 例）に認められた。マシテンタン群では，重篤な胃腸炎が 1/72 例（1.4%）に認められた。経時的な発現傾向は認められなかった。マシテンタン群ではランダム化後 64～1343 日［平均値（SD）：603（401.8）日］に胃腸炎が発現した。2 歳未満の被験者では胃腸炎は 33.3%（3/9 例）に認められた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

(1) PAH3001 試験

重篤な有害事象に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR Narratives に示す。PAH3001 試験で認められた重篤な有害事象の要約を 2.7.4.2.1.4(1)項に示す。

(2) TOMORROW 試験

死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，及び／又は特に注目すべき有害事象に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Narratives に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液生化学検査

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

血液生化学検査の顕著な臨床検査異常値が 1 例に 3 件認められた。内訳は，4 週時のカリウム高値及びカルシウム低値，並びに 28 週時の AP 高値であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFLAB03B, LSFLAB01B）。いずれの異常値も臨床的に意味のある異常ではなく，有害事象として判断されなかった。

試験終了時

24 週時データカットオフから試験終了時までに，血液生化学検査の顕著な異常は認められなかった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR LSFLAB01B）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

血液生化学検査の顕著な臨床検査異常値がマシテンタン群 18 例及び SoC 群 9 例に認められた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB03ph）。

2 歳未満の被験者

顕著なクレアチニンクリアランス低値（1.0 mL/s 未満）が 1 例（0.7668 mL/s）に認められた。その他の血液生化学検査の顕著な臨床検査異常値は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB06ph, LSFLAB02b）。

2.7.4.3.1.1 肝機能検査値

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

28 週時に，1 例に ULN の 2.5 倍超の AP が認められた。当該異常値は臨床的に意味のある異常ではなく，有害事象として判断されなかった。その他の肝機能検査値の顕著な異常は認められなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFLAB03B）。

試験終了時

24 週時データカットオフから試験終了時までに，肝機能検査値の顕著な異常は認められなかった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSFLAB03B, LSFLAB01B）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

2 歳以上の被験者で認められた肝機能異常値（SAS1）を表 2.7.4.3-1 に示す。

ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍超であった 5 例［マシテンタン群 2.8%（2/72 例）及び SoC 群 4.2%（3/71 例）］に，注目すべき有害事象の「肝機能障害」に該当するアラニンアミノトラ

ンスフェラーゼ増加（4 例）及びトランスアミナーゼ上昇（1 例）が認められた。このうちマシテンタン群の 2 例では，規定外来院時に ULN の 8 倍超の ALT 及び／又は AST の増加が認められた。1 例ではランダム化後 115 日目に ULN の 8.9 倍の ALT（400 U/L）が認められた。本被験者は本事象の発現時に特定の疾患を併発していなかった。もう 1 例ではランダム化後 88 日目に ULN の 10.5 倍の ALT（409 U/L），89 日目に ULN の 10.9 倍の ALT（424 U/L），並びに 90 日目に ULN の 8.4 倍の ALT（328 U/L）及び AST（438 U/L）が認められ，本被験者はこれらの事象の発現時に右心不全及び気道感染を併発した（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFLAB02a）。いずれの被験者も治験実施計画書に従いマシテンタンの投与を中止した。いずれの被験者の「肝機能障害」も消失した。SoC 群では 4.2%（3/71 例）に ULN の 3 倍超の ALT 及び／又は AST の上昇が認められた。このうち 1 例は Hy's Law の基準（AP が ULN の 2 倍未満で，ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当した。本被験者は過体重であり，本事象の発現時に非アルコール性脂肪性肝疾患を有していた。本被験者は SoC の投与を継続し，ALT 及び／又は AST は基準範囲まで低下した。

マシテンタン群 6.9%（5/72 例）及び SoC 群 1.4%（1/71 例）に ULN の 2 倍超の総ビリルビンの上昇が認められた。このうちマシテンタン群の 3/5 例にはベースラインに総ビリルビンの高値が認められた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR LSFLAB02a）。顕著な臨床検査異常値に該当する総ビリルビンの上昇は，いずれも有害事象と判断されなかった。

表 2.7.4.3-1 肝機能異常値［TOMORROW 試験，SAS1（2 歳以上）］

	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75
N	72	71
ALT >3 ULN at any time	2 (2.8%)	3 (4.2%)
ALT and/or AST >3 ULN at any time	2 (2.8%)	3 (4.2%)
ALT >5 ULN at any time	2 (2.8%)	0
ALT and/or AST >5 ULN at any time	2 (2.8%)	0
ALT >8 ULN at any time	2 (2.8%)	0
ALT and/or AST >8 ULN at any time	2 (2.8%)	0
ALT and/or AST >3 ULN + TBIL > 2ULN at any time	0	1 (1.4%)
ALT or AST >3 ULN + TBIL >2 ULN at the same time	0	1 (1.4%)
ALT or AST >3 ULN + TBIL >2 ULN + AP <2 ULN at the same time	0	1 (1.4%)
TBIL >2 ULN at any time	5 (6.9%)	1 (1.4%)

Key: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; AP=alkaline phosphatase; EOCP=End of core period; TBIL=total bilirubin; ULN=upper limit of normal.
Note: The number of percent of subjects with the applicable condition for at least one visit post-baseline visit, where the same condition was not met at baseline is displayed.

[tsflab01ph.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_post_hoc/tsflab01ph.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 15MAR2024, 05:36

2 歳未満の被験者

ULN の 3 倍超の ALT 及び／又は AST の上昇並びに ULN の 2 倍超の総ビリルビンの上昇は認められなかった。また，Hy's Law の基準に該当する ALT 及び AST の上昇は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB05b）。

2.7.4.3.1.2 腎機能検査値

(1) PAH3001 試験

試験終了時までに腎機能検査値の顕著な異常は認められなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFLAB03B, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR TSFLAB03B, LSFLAB01B）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

顕著なクレアチニンクリアランス低値がマシテンタン群の 7.0%（4/57 例）に認められ，SoC 群では認められなかった。マシテンタン群の 4 例のクレアチニンクリアランス低値の範囲は 0.46676～0.88351 mL/s であり，このうちクレアチニンクリアランスの値が 0.5 mL/s 未満であった被験者は 1 例のみであった。これらの 4 例からはベースラインのクレアチニンクリアランスの値が入手されていなかった。4 例のうち，1 例の血清クレアチニン値はいずれの来院時点でも基準範囲内であった。他の 3 例の血清クレアチニン値は多くの来院時点で低値（LLN 未満）であった。血中尿素窒素又は血糖の顕著な異常はマシテンタン群では認められず，SoC 群では血中尿素窒素高値が 1.5%（1/68 例），血糖の顕著な異常が 6.0%（4/67 例，このうち 1 例が低値，3 例が高値）認められた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB03ph, LSFLAB02b）。

2 歳未満の被験者

血清クレアチニン又は血中尿素窒素の顕著な異常は認められなかった。1 例に顕著なクレアチニンクリアランス低値（1.0 mL/s 未満）が認められた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB06ph）。

2.7.4.3.1.3 ナトリウム高値，カリウム高値，カルシウム低値

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

4 週時に，1 例にカリウム高値及びカルシウム低値が認められた。詳細を 2.7.4.3.1(1)項に示す。

試験終了時

24 週時データカットオフから試験終了時までに，ナトリウム，カリウム，カルシウムの顕著な異常は認められなかった（2.7.4.3.1(1)項）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

ナトリウム低値及び高値［マシテンタン群 4.2%（3/71 例），このうち 1 例が低値，2 例が高値］，カリウム高値［マシテンタン群 2.8%（2/71 例）及び SoC 群 1.5%（1/68 例）］並びにカル

シウム低値［マシテンタン群 1.4%（1/71 例）及び SoC 群 1.5%（1/68 例）］が認められた（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB03ph）。

2 歳未満の被験者

ナトリウム高値，カリウム高値及びカルシウム低値は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB06ph）。

2.7.4.3.2 血液学的検査

(1) PAH3001 試験

24 週時データカットオフ

ヘモグロビン値が 80 g/L 未満の被験者は認められなかった。

血液学的検査の顕著な異常値として，1/7 例（14.3%）で 20 週時にヘマトクリット低値（0.32 未満）及びヘモグロビン低値（100 g/L 未満），1/5 例（20.0%）で 40 週時及び 52 週時に白血球数低値（3.0×10^9/ L 未満）が認められた（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFLAB03A, LSFLAB01A）。

血液学的検査の異常値に関連する有害事象として，Day 145 に 1 例で好中球減少症（1.04×10^9/ L）が認められた。本事象は軽度で非重篤であった。転帰は回復で，マシテンタンと関連なしと判断された。本被験者には重篤な有害事象として気管支炎も認められた（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LSFAE01, LSFLAB01A, 2.7.4.2.1.4(1)項）。

血液学的検査値のベースラインからの低下について，経時的な傾向は認められなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFLAB01A）。

試験終了時

24 週時データカットオフから試験終了時までに，血液学的検査値の顕著な異常は認められなかった（5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR LSFLAB01A）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上の被験者

血液学的検査の顕著な臨床検査異常値の発現割合は，SoC 群と比較してマシテンタン群で高かった。最もよく認められた異常は，ヘモグロビン［マシテンタン群 27.8%（20/72 例）及び SoC 群 12.9%（9/70 例）］及び白血球［マシテンタン群 15.3%（11/72 例）及び SoC 群 5.8%（4/69 例）］に関連する異常であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB02ph）。マシテンタン群では，96 週時までのヘモグロビン及びヘマトクリット値のベースラインからの変化量の平均値の多くで減少が認められた。96 週時までのヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は，マシテンタン群で−1.9～−6.6 g/L 及び SoC 群で−0.4～2.8 g/L の範囲であり，ヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値は，マシテンタン群で−0.002～−0.017 の範囲であった。SoC 群では血液学的検査値のベースラインからの減少に経時的な傾向は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB03）。

ヘモグロビン減少，白血球数減少及び血小板減少はマシテンタンの副作用として添付文書に記載されている（オプスミット錠 10 mg 添付文書 2024）。

2 歳未満の被験者

血液学的検査値のベースラインからの変化量に経時的な傾向は認められなかった。血液学的検査の顕著な臨床検査異常値は 2/9 例（22.2%）に認められ，その内訳はヘマトクリット低値及び白血球数低値が各 1/9 例（11.1%）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFLAB05ph）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) PAH3001 試験

試験期間を通じて，バイタルサイン（血圧及び PR）のベースラインからの変化はおおむね小さく，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LSFAE01, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR LSFAE01）。

(2) TOMORROW 試験

バイタルサイン

2 歳以上の被験者では，バイタルサイン（血圧及び HR）のベースラインからの変化に，マシテンタン群と SoC 群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。2 歳未満の被験者では，バイタルサイン（血圧及び HR）に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

成長パラメータ

ベースライン及び各来院時点で身長及び体重を測定し，BMI を算出した。ベースライン及びその後の BMI が算出可能であった 2 歳以上の被験者はマシテンタン群 98.6%（71/72 例）及び SoC 群 100.0%（75/75 例）であった。

2 歳以上の各投与群，及び 2 歳未満の被験者ごとの BMI の分布を男女別に 5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFBMI01 に示す。

BMI，身長及び体重の要約並びにベースラインからマシテンタンの最終投与後 30 日までの経時的な変化量を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFGWTH04（2 歳以上）及び 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFGWTH02（2 歳未満）に示す。

成長パラメータの経時的変化及び投与群別の解析から，マシテンタン又は SoC を投与した被験者に試験参加中及び投与中の成長の継続が認められた。両投与群の半数以上の被験者で，試験参加中の BMI は年齢及び性別に応じた正常な範囲内であった。BMI が低体重若しくは過体重から正常体重，肥満から過体重，又は肥満から正常体重に改善した被験者の割合は，両投与群で同程度であった。マシテンタン群の 2 例（2 歳以上及び 2 歳未満で各 1 例）及び 2 歳以上の SoC 群の 9 例は，ベースラインに正常体重であったが BMI カテゴリーが低体重に変化した。マシテンタンを投与した被験者では，臨床的に意味のある変化を示すパターンは認められなかった。

8 歳以上の女性被験者及び 9 歳以上の男性被験者を対象に，ベースラインからの性成熟度（タナー段階）を評価した。タナー段階の評価は，被験者が 8 歳又は 9 歳の誕生日を迎えた時点で開始し，完全な性的成熟に至るまで継続した。ベースライン又は試験参加中に 1 回以上タナー段階を評価された被験者を解析対象とした。タナー段階を評価された被験者は，ベースラインではマシテンタン群 81.9%（59/72 例）及び SoC 群 66.7%（50/75 例），EOCP 時点ではマシテンタン群 90.3%（65/72 例）及び SoC 群 77.3%（58/75 例）であった。ベースラインから EOCP までのタナー段階の変化の評価から，いずれの投与群でもベースラインで前思春期（タナー段階 1）であった被験者［マシテンタン群 44.1%（26/59 例）及び SoC 群 56.0%（28/50 例）］の多くが，最終的な成人型（タナー段階 5）へ成長することが示された。EOCP 時点でタナー段階 4 及び 5 であった被験者の割合は，マシテンタン群でそれぞれ 20.0%（13/65 例）及び 26.2%（17/65 例），SoC 群でそれぞれ 15.5%（9/58 例）及び 10.3%（6/58 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFSXMT02）。

2.7.4.5 成人 PAH 患者集団と小児 PAH 患者集団の比較

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。

有害事象の発現割合は PAH3001 試験 100%（7/7 例）及び AC-055-307 試験 86.7%（26/30 例），重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 28.6%（2/7 例）及び 13.3%（4/30 例）であり（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE01, 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.4 表 38），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，比較的よく見られる有害事象である感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合も，AC-055-307 試験の 40%（12/30 例）と比較して PAH3001 試験では 100%（7/7 例）と高かった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE02, 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.4 表 45）。PAH3001 試験では被験者数が少なく，全被験者に占める被験者あたりの割合が大きいことから，有害事象の発現割合が偶発的に高くなった可能性がある。なお，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おり（Chen 2014），このことが両試験の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合の違いに影響を及ぼした可能性もある。ただし，PAH3001 試験の感染症および寄生虫症（SOC）はいずれもマシテンタンと関連なしと判断されたため（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE06），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（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE01, 1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.4_2.1.2.3 項, 2.7.4_2.1.4.1.4 項）。

PAH3001 試験で認められた特に注目すべき有害事象は「貧血／ヘモグロビン値減少」のみであり，発現割合は 14.3%（1/7 例）であった。その他の特に注目すべき有害事象（「浮腫及び体液貯留」，「肝機能障害」，及び「低血圧」）は認められなかった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSFAE07）。AC-055-307 試験では，ERA に関連する注目すべき有害事象として「貧血／ヘモグロビン減少」が評価されており，発現割合は 20.0%（6/30 例）であった（1.13.1 オプスミット錠 10 mg 2.7.4 表 63）。

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。

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，胃腸炎及び鼻炎）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。（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR）。

2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1　内因性要因

2.7.4.6.1.1　年齢及び体重

(1) PAH3001 試験

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）

24 週時データカットオフ

2 歳以上の被験者の体重区分別の有害事象及び 2 歳未満の被験者の有害事象（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）を表 2.7.4-付録-6 に示す。

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が，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。また，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。

試験終了時

2 歳以上の被験者の体重区分別の有害事象及び 2 歳未満の被験者の有害事象（PAH3001 試験，安全性解析対象集団）を表 2.7.4-付録-11 に示す。

試験終了時の体重区分別の有害事象の発現状況は，24 週時データカットオフと同様であった。

(2) TOMORROW 試験

1) 年齢

マシテンタン群での年齢別の有害事象の発現割合は，2 歳以上 6 歳未満が 84.6%（11/13 例），6 歳以上 12 歳未満が 89.7%（26/29 例），12 歳以上 18 歳未満が 100.0%（30/30 例）であった。最も発現割合の高かった有害事象は，2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満が上気道感染［それぞれ 38.5%（5/13 例）及び 30.0%（9/30 例）］，6 歳以上 12 歳未満が上咽頭炎［34.5%（10/29 例）］であった。

SoC 群での年齢別の有害事象の発現割合は，2 歳以上 6 歳未満が 50.0%（11/22 例），6 歳以上 12 歳未満が 75.0%（24/32 例），12 歳以上 18 歳未満が 76.2%（16/21 例）であった。最も発現割合の高かった有害事象は，2 歳以上 6 歳未満が上気道感染及び上咽頭炎［いずれも 18.2%（4/22 例）］，6 歳以上 12 歳未満が上気道感染，鼻出血及び頭痛［いずれも 12.5%（4/32 例）］，12 歳以上 18 歳未満が上咽頭炎［23.8%（5/21 例）］であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE15）。

2) 性別

上気道感染及び性別特異的な有害事象を除き，2 歳以上の被験者の有害事象の発現割合に性別の傾向は認められなかった。

マシテンタン群での有害事象の発現割合は女性 93.9%（46/49 例）及び男性 91.3%（21/23 例）で同程度であった。マシテンタン群で最も発現割合の高かった有害事象は，男性及び女性ともに上気道感染であり，発現割合は女性 26.5%（13/49 例）と比較して男性 43.5%（10/23 例）で高かった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE16）。

3) 人種

2 歳以上の被験者の有害事象の発現割合に人種別の傾向は認められなかった。

マシテンタン群での有害事象の発現割合はアジア人 93.3%（14/15 例），白人 90.7%（39/43 例），その他の人種 100.0%（14/14 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAE17）。

4）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 歳以上の被験者の体重区分別の有害事象を表 2.7.4-付録-7 に示す。

マシテンタン群での体重区分別の有害事象の発現割合は，15 kg 未満が 77.8%（7/9 例），15 kg 以上 25 kg 未満が 93.8%（15/16 例），25 kg 以上 50 kg 未満が 92.6%（25/27 例），50 kg 以上が 100.0%（20/20 例）であった。最も発現割合の高かった有害事象は，15 kg 未満及び 50 kg 以上が上気道感染［それぞれ 44.4%（4/9 例）及び 40.0%（8/20 例）］，15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上 50 kg 未満が上咽頭炎［それぞれ 37.5%（6/16 例）及び 29.6%（8/27 例）］であった。

SoC 群での体重区分別の有害事象の発現割合は，15 kg 未満が 40.0%（4/10 例），15 kg 以上 25 kg 未満が 72.4%（21/29 例），25 kg 以上 50 kg 未満が 59.1%（13/22 例），50 kg 以上が 92.9%（13/14 例）であった。最も発現割合の高かった有害事象は，15 kg 未満が上咽頭炎［20.0%（2/10 例）］，15 kg 以上 25 kg 未満が上気道感染［24.1%（7/29 例）］，25 kg 以上 50 kg 未満が COVID-19［13.6%（3/22 例）］及び 50 kg 以上が頭痛［35.7%（5/14 例）］であった。

2 歳未満の被験者の有害事象については 2.7.4.2.1.2(2)項に示す。

5）サブグループ別の特に注目すべき有害事象

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（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAESI01）。

年齢

年齢別の注目すべき有害事象の発現割合は，マシテンタン群では 2 歳以上 6 歳未満 23.1%（3/13 例），6 歳以上 12 歳未満 17.2%（5/29 例），12 歳以上 18 歳未満 33.3%（10/30 例）であり，SoC 群では 2 歳以上 6 歳未満 9.1%（2/22 例），6 歳以上 12 歳未満 3.1%（1/32 例），12 歳以上 18 歳未満 19.0%（4/21 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAESI02）。

性別

注目すべき有害事象の発現割合は，マシテンタン群 72 例のうち男性 13.0%（3/23 例）及び女性 30.6%（15/49 例），SoC 群 75 例のうち男性 10.8%（4/37 例）及び女性 7.9%（3/38 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAESI03）。

人種

人種別の注目すべき有害事象の発現割合は，マシテンタン群ではアジア人 26.7%（4/15 例），白人 20.9%（9/43 例），その他の人種 35.7%（5/14 例）であり，SoC 群ではアジア人 13.6%（3/22 例），白人 12.5%（4/32 例），その他の人種 0%であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR TSFAESI04）。

2.7.4.6.2 外因性要因

2.7.4.6.2.1 食事の影響

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マシテンタンは投与可能である（【2.7.1.3.2】項）。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では，食事の規定を設けなかった。

2.7.4.6.2.2 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

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。

(1) PAH3001 試験

ベースライン時に 1 種類以上の PAH 特異的治療薬を投与されていた被験者は 6/7 例（85.7%）であり，いずれも PDE5i（タダラフィル）を投与されていた。併用されていなかった被験者は 1/7 例（14.3%）であった（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR TSIDEM02A）。PAH 特異的治療薬（PDE5i）を投与されていた 6 例中 1 例（16.7%）に，特に注目すべき有害事象として「貧血／ヘモグロビン値減少」（鉄欠乏性貧血）が認められた（5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR LSFAE01, LSICM01, 5.3.5.2.1-3 PAH3001 EOS CSR LSFAE01）。

(2) TOMORROW 試験

2 歳以上及び 2 歳未満の被験者のベースライン時の 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（SAS1，SAS2）を表 2.7.4.6-1 に示す。

2 歳以上の被験者

ベースライン時に PAH 特異的治療薬を投与されていなかった被験者の割合は，マシテンタン群 15.3%（11/72 例）及び SoC 群 6.7%（5/75 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFAE02pc, TSFAE12pc）。

「貧血」の発現割合は，ベースライン時に PAH 特異的治療薬を投与されていなかった被験者ではマシテンタン群 18.2%（2/11 例），SoC 群 20.0%（1/5 例）であった。ERA 単独療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 16.7%（1/6 例），SoC 群 25.0%（1/4 例）であった。PDE5i 単独療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 8.1%（3/37 例），SoC 群 0%であった。ERA 及び PDE5i の併用療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 27.8%（5/18 例），SoC 群 0%であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFAESI05pc, TSFAESI01pc）。

「低血圧」の発現割合は，ベースライン時に PAH 特異的治療薬を投与されていなかった被験者ではマシテンタン群 9.1%（1/11 例），SoC 群 0%であった。ERA 単独療法を受けていた被験者ではマシテンタン群及び SoC 群ともに 0%であった。PDE5i 単独療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 2.7%（1/37 例），SoC 群 0%であった。ERA 及び PDE5i の併用療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 5.6%（1/18 例），SoC 群 4.0%（1/25 例）であった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFAESI05pc, TSFAESI01pc）。

「肝機能障害」の発現割合は，ベースライン時に PAH 特異的治療薬を投与されていなかった被験者ではマシテンタン群 9.1%（1/11 例），SoC 群 0%であった。ERA 単独療法を受けていた被

験者ではマシテンタン群 16.7%（1/6 例），SoC 群 25.0%（1/4 例）であった。PDE5i 単独療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 2.7%（1/37 例），SoC 群 4.9%（2/41 例）であった。ERA 及び PDE5i の併用療法を受けていた被験者ではマシテンタン群及び SoC 群ともに 0%であった。（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFAESI05pc, TSFAESI01pc）。

「浮腫及び体液貯留」の発現割合は，ベースライン時に PAH 特異的治療薬を投与されていなかった被験者ではマシテンタン群及び SoC 群ともに 0%であった。ERA 単独療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 16.7%（1/6 例），SoC 群 0%であった。PDE5i 単独療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 2.7%（1/37 例），SoC 群 2.4%（1/41 例）であった。ERA 及び PDE5i の併用療法を受けていた被験者ではマシテンタン群 11.1%（2/18 例），SoC 群 0%であった。（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFAESI05pc, TSFAESI01pc）。

有害事象の発現割合の差には，マシテンタン群と SoC 群の間で認められた曝露期間（中央値：マシテンタン群 168.43 週間，SoC 群 115.00 週間）の差が寄与した可能性がある（2.7.4.1.2.2(2) 項）。

2 歳未満の被験者

マシテンタンを投与された 2 歳未満の被験者（9 例）のうち，ベースライン時に PAH 特異的治療薬を投与されていなかった被験者は 2 例であった。PDE5i 単独療法を受けていた被験者は 6 例，ERA 及び PDE5i の併用療法を受けていた被験者は 1 例であった。ベースライン時に PAH 特異的治療薬を投与されていた被験者には，マシテンタンの投与期間中に特に注目すべき有害事象は認められなかった（5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety TSFAE12bpc）。

表 2.7.4.6-1 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（TOMORROW 試験，SAS1，SAS2）

	Randomized Macitentan				Randomized Standard of Care			
	None	ERA monotherapy	PDE-5i monotherapy	ERA + PDE-5i therapies	None	ERA monotherapy	PDE-5i monotherapy	ERA + PDE-5i therapies
≥2 years old								
Total treated	11	6	37	18	5	4	41	25
Subjects with 1 or more AEs	10 (90.9%)	6 (100.0%)	33 (89.2%)	18 (100.0%)	4 (80.0%)	4 (100.0%)	24 (58.5%)	19 (76.0%)
Subjects with 1 or more SAEs	5 (45.5%)	2 (33.3%)	11 (29.7%)	8 (44.4%)	0	2 (50.0%)	7 (17.1%)	7 (28.0%)
Subjects with 1 or more AESIs	4 (36.4%)	1 (16.7%)	5 (13.5%)	8 (44.4%)	1 (20.0%)	2 (50.0%)	3 (7.3%)	1 (4.0%)
AESI category								
貧血	2 (18.2%)	1 (16.7%)	3 (8.1%)	5 (27.8%)	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	0
低血圧	1 (9.1%)	0	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0	0	0	1 (4.0%)
症候性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能障害	1 (9.1%)	1 (16.7%)	1 (2.7%)	0	0	1 (25.0%)	2 (4.9%)	0
浮腫及び体液貯留	0	1 (16.7%)	1 (2.7%)	2 (11.1%)	0	0	1 (2.4%)	0
<2 years old								
Total treated	2	0	6	1	-	-	-	-
Subjects with 1 or more AEs	0	0	6 (100.0%)	1 (100.0%)	-	-	-	-
Subjects with 1 or more SAEs	0	0	4 (66.7%)	0	-	-	-	-
Subjects with 1 or more AESIs	0	0	0	0	-	-	-	-

Key: AE=Adverse event; AESI=Adverse events of special interest; ERA=Endothelin receptor antagonist; PAH=Pulmonary arterial hypertension; PDE-5i=Phosphodiesterase type 5 inhibitor; SAE=Serious adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.
Source: 5.3.5.1.1-2 TOMORROW Day 120 Safety tsfae02pc, tsfae04pc, tsfae12pc, tsfae14pc, tsfae12bpc, tsfae14bpc, tsfaesi01pc, tsfaesi05pc, tsfaesi05bpc

2.7.4.6.3 薬物相互作用

マシテンタンの薬物相互作用の評価については【2.7.2】に示す。

2.7.4.6.4 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（オプスミット錠 10 mg 添付文書 2024）。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。

2.7.4.6.5 過量投与

健康な成人被験者に対してマシテンタンは最大 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。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，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。

PAH3001 試験では過量投与は認められなかった。

TOMORROW 試験ではマシテンタン群の ■ 歳の女性被験者が一度にマシテンタン約 100 mg を服薬して自殺を試みた。過量投与の転帰は後遺症を伴わない回復であった。本事象への対症療法は実施されず，マシテンタンの投与も変更されなかった。

2.7.4.6.6 薬物乱用

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。非臨床試験及び臨床試験では乱用の可能性に関する体系的な調査は実施されていないが，臨床試験の期間中及び承認後に違法使用及び依存は報告されていない。マシテンタンの違法使用，乱用又は依存の可能性を示唆するデータは得られていない。

2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象

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。PAH3001 試験及び TOMORROW 試験では離脱症状及び反跳現象は認められなかった。マシテンタンの PK を考慮すると，マシテンタン及びアプロシテンタンの濃度はゆっくりと低下することから反跳現象は想定されない。

2.7.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する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。

2.7.4.7 市販後データ

2013 年 10 月 18 日（国際誕生日）から 2024 年 9 月 30 日までに全世界で ■■■■ 人が市販のマシテンタンを投与されたと推定される。2024 年 9 月 30 日までに報告された市販後の重篤な有害事象の一覧を最新の PBRER（5.3.6.1 PBRER）の Appendix 2.2 に示す。

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（5.3.6.1 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。申請者は，マシテンタンの投与に関連する副作用の疑いのモニタリングを継続し，安全性情報を更新する。

GMS グローバル安全性データベースから得られた，18 歳未満の小児でのマシテンタン 10 mg 錠の適応外使用に関する安全性情報の概要（用量の情報を含む）は，Description of Cumulative Postmarketing Cases Reporting Off-Label Macitentan Use in Pediatric Patients (up to 17 October 2022)（5.3.6.2 CumulPostMarktPed）及び Description of Postmarketing Cases Reporting Off-Label Macitentan Use in Pediatric Patients Covering Interval From 18 October 2022 Through 17 October 2023（5.3.6.3 ResponsesD120LoQ/ResponseClinSafetyRMP/App1）に示されている。2023 年 10 月 17 日（最新の PBRER のデータロック日）までに GMS グローバル安全性データベースから取得した市販後，文献及び非介入試験等の症例を解析に含めた。EU-RMP（macitentan EU-RMP ver 14.1 2023）に記載した重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクも考慮した。

2013 年 10 月 18 日から 2022 年 10 月 17 日までの期間の有害事象の検索から，2 歳未満の被験者 172 例（非重篤 101 例，重篤 71 例）から合計 616 件，2 歳以上 12 歳未満の被験者 417 例（非重篤 277 例，重篤 140 例）から合計 1384 件，12 歳以上 18 歳未満の被験者 546 例（非重篤 259 例，重篤 287 例）から合計 2328 件の有害事象を確認した。

2022 年 10 月 18 日から 2023 年 10 月 17 日までの期間の有害事象の検索から，2 歳未満の被験者 27 例（非重篤 23 例，重篤 4 例）から計 57 件，2 歳以上 12 歳未満の被験者 63 例（非重篤 46 例，重篤 17 例）から計 118 件，12 歳以上 18 歳未満の被験者 74 例（非重篤 56 例，重篤 18 例）から計 133 件の有害事象を確認した。

市販後の情報源から得られた小児患者に関するデータのレビューの結果，報告された有害事象は SmPC に記載されているマシテンタンの既知の安全性プロファイル又は基礎疾患と一貫していることが示された。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

参考文献

OPSUMIT®(macitentan) European Union Risk Management Plan (EU-RMP) 21 July 2023. Version 14.1

OPSUMIT®(macitentan) European Union Risk Management Plan (EU-RMP) 16 October 2024. Version 15.1

Chen Y, Kirk MD. Incidence of acute respiratory infections in Australia. Epidemiol Infect. 2014; 142(7):1355-61.

Luiro K, Holopainen E. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent: Normal or a Sign of an Underlying Disease? Semin Reprod Med. 2022; 40(1-02):23-31.

添付文書：オプスミット錠（マシテンタン）10 mg, 改訂第 2 版.（2024 年 10 月）.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4-付録-1 Summary of Demographics Characteristics for Subjects ≥ 2 Years Old; SCS Safety Analysis Set (Study AC-055-312)

	Macitentan (age < 18 years)
Analysis set: SCS Safety	72
Age, years	
N	72
Mean (SD)	10.48 (4.428)
Median	10.30
Range	(2.1; 17.9)
IQ range	(7.10; 14.15)
≥ 2 - < 6 years	13 (18.1%)
≥ 6 - < 12 years	29 (40.3%)
≥ 12 - < 18 years	30 (41.7%)
Sex	
N	72
Female	49 (68.1%)
Male	23 (31.9%)
Race	
N	72
Asian	15 (20.8%)
Black or African American	1 (1.4%)
White	43 (59.7%)
Other	12 (16.7%)
Not Applicable	1 (1.4%)
Ethnicity	
N	72
Hispanic or Latino	23 (31.9%)
Not Hispanic or Latino	47 (65.3%)
Unknown	2 (2.8%)
Geographical Region	
N	72
North America	5 (6.9%)
Europe/Israel	28 (38.9%)
Asia/Australia	16 (22.2%)
Other	23 (31.9%)
Weight, kg	
N	72
Mean (SD)	36.00 (18.173)
Median	34.25
Range	(10.0; 75.5)
IQ range	(20.90; 50.65)
Height, cm	
N	72
Mean (SD)	134.80 (24.912)
Median	138.85
Range	(80.0; 176.0)
IQ range	(116.70; 156.10)
Down Syndrome	
N	72

	Macitentan (age < 18 years)
Present	5 (6.9%)
Absent	67 (93.1%)

Key: IQ=Interquartile, SD=Standard deviation, SCS=Summary of Clinical Safety.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.
Percentage is calculated as the number of subjects in the category divided by N * 100.

[tsidem01tomorrow.rtf] [jnj-67896062/ac-055-302_305_301/dbr_scs/re_scs/tsidem01tom.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ;Production Date: 04APR2024, 04:47

表 2.7.4-付録-2 Summary of Baseline Disease Characteristics for Subjects ≥ 2 Years Old; SCS Safety Analysis Set (Study AC-055-312)

	Macitentan (age < 18 years)
Analysis set: SCS Safety	72
Pulmonary arterial hypertension etiology	
N	72
Idiopathic PAH	35 (48.6%)
Heritable PAH	1 (1.4%)
PAH associated with HIV	0
Drug- or toxin-induced PAH	0
PAH with co-incidental CHD	14 (19.4%)
PAH associated with CHD: post-operative	21 (29.2%)
PAH associated with connective tissue disease	1 (1.4%)
Time from PAH diagnosis to randomization, days	
N	72
Mean (SD)	705.7 (668.96)
Median	510.5
Range	(27; 3576)
IQ range	(121.5; 1159.0)
Right heart catheterization performed to diagnose PAH	
N	72
No	0
Yes	72 (100%)
Total number of Signs and symptoms of PAH at baseline reported per subject[1]	
N	56
Mean (SD)	2.4 (1.68)
Median	2.0
Range	(1; 9)
IQ range	(1.0; 3.0)
Specification of signs and symptoms of PAH at baseline[1]	
N	56
Dyspnea with exertion	50 (89.3%)
Dyspnea at rest	4 (7.1%)
Cyanosis with exertion	13 (23.2%)
Cyanosis at rest	5 (8.9%)
Hemoptysis	1 (1.8%)
Chest pain/discomfort	7 (12.5%)
Near-syncope/dizziness	8 (14.3%)
Syncope	4 (7.1%)
Fatigue	38 (67.9%)
Hepato-jugular reflux	1 (1.8%)
Hepatomegaly	4 (7.1%)
Peripheral edema	1 (1.8%)
Ascites	0

	Macitentan (age < 18 years)
General edema	0
S3 gallop	1 (1.8%)
WHO functional class[2]	
N	72
I	19 (26.4%)
II	41 (56.9%)
III	12 (16.7%)
IV	0
Panama functional class	
N	68
I	16 (23.5%)
II	42 (61.8%)
IIIa	10 (14.7%)
IIIb	0
IV	0
Ongoing/planned ERA treatment at randomization as per IRT	
N	72
Yes	33 (45.8%)
No	39 (54.2%)
NT-pro BNP, pmol/L	
N	65
Mean (SD)	144.41 (417.88)
Median	17.94
Range	(2.36; 3052.90)
IQ range	(7.55; 50.86)
Baseline BSA-normalized TAPSE[3], mm/m^2	
N	67
Mean (SD)	14.819 (5.2773)
Median	13.360
Range	(6.44; 29.37)
IQ range	(10.950; 18.700)
Baseline left ventricular eccentricity index (diastole)[3]	
N	66
Mean (SD)	1.462 (0.5036)
Median	1.380
Range	(0.90; 4.20)
IQ range	(1.100; 1.580)
Baseline left ventricular eccentricity index (systole)[3]	
N	66
Mean (SD)	1.815 (0.7144)
Median	1.535
Range	(0.90; 4.30)
IQ range	(1.300; 2.100)
Ongoing / Planned SoC at randomization (as per IRT)	
N	72
Non-PAH-specific therapies	3 (4.2%)
PDE-5 inhibitor (PDE-5i) monotherapy	38 (52.8%)
ERA monotherapy	7 (9.7%)
Inhaled/oral prostanoids monotherapy	0
Soluble guanylate cyclase stimulator monotherapy (sGC)	0
PDE-5i + ERA	23 (31.9%)
PDE-5i + inhaled/oral prostanoids	1 (1.4%)
PDE-5i + sGC stimulator	0

	Macitentan (age < 18 years)
ERA + inhaled/oral prostanoids	0
ERA + sGC stimulator	0
Inhaled/oral prostanoids + sGC	0

Key: BSA=body surface area; CHD=congential heart disease; HIV=Human immunodeficiency virus; IQ=interquartile; IRT=interactive response technology; NT-proBNP=N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PDE-5=phosphodiesterase type 5; SD=Standard Deviation; sGC=soluble guanylate cyclase stimulator; TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion; WHO=World Health Organization; SCS=Summary of Clinical Safety.

1. A subject may have more than one sign or symptom denoting PAH reported as present.
2. Subjects with WHO functional class IV at baseline are not eligible as per inclusion criteria.
3. As per central review of echocardiogram.

[tsidem04tomorrow.rtf] [jnj-67896062/ac-055-302_305_301/dbr_scs/re_scs/tsidem04tom.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 04APR2024, 04:47

表 2.7.4-付録-3 Number of Subjects With Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - by Period for Subjects ≥ 2 Years Old; SAS1 Analysis Set (Study AC-055-312)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75	72	75
Subjects with 1 or more AEs	67 (93.1%)	51 (68.0%)	67 (93.1%)	57 (76.0%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	58 (80.6%)	38 (50.7%)	59 (81.9%)	43 (57.3%)
上気道感染	23 (31.9%)	12 (16.0%)	23 (31.9%)	13 (17.3%)
上咽頭炎	14 (19.4%)	11 (14.7%)	14 (19.4%)	12 (16.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (15.3%)	5 (6.7%)	11 (15.3%)	8 (10.7%)
胃腸炎	8 (11.1%)	1 (1.3%)	9 (12.5%)	2 (2.7%)
インフルエンザ	8 (11.1%)	3 (4.0%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)
鼻炎	6 (8.3%)	2 (2.7%)	6 (8.3%)	3 (4.0%)
気管支炎	5 (6.9%)	5 (6.7%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
咽頭炎	5 (6.9%)	6 (8.0%)	5 (6.9%)	6 (8.0%)
肺炎	5 (6.9%)	2 (2.7%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
気道感染	4 (5.6%)	3 (4.0%)	4 (5.6%)	3 (4.0%)
尿路感染	4 (5.6%)	3 (4.0%)	4 (5.6%)	3 (4.0%)
下気道感染	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
扁桃炎	3 (4.2%)	0	4 (5.6%)	1 (1.3%)
ウイルス感染	3 (4.2%)	2 (2.7%)	3 (4.2%)	2 (2.7%)
ウイルス性上気道感染	3 (4.2%)	2 (2.7%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
結膜炎	2 (2.8%)	2 (2.7%)	2 (2.8%)	2 (2.7%)
ウイルス性気道感染	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
副鼻腔炎	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
細菌性上気道感染	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
水痘	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
蜂巣炎	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
眼窩蜂巣炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
デング熱	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染性下痢	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
二核アメーバ感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
耳感染	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0
エンテロウイルス感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
手足口病	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
伝染性単核症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
喉頭炎	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
潜伏結核	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
限局性感染	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
麻疹	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
粘膜感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口腔ヘルペス	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
中耳炎	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
咽頭扁桃炎	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＲＳウイルス感染	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
卵管卵巣炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
猩紅熱	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
創傷感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.3%)
細菌感染	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
チクングニヤウイルス感染	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
慢性扁桃炎	0	0	0	1 (1.3%)
コロナウイルス感染	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ヘルペス性咽頭炎	0	0	0	1 (1.3%)
縦隔炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
外耳炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
急性中耳炎	0	0	0	1 (1.3%)
耳下腺炎	0	0	0	1 (1.3%)
気管炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
気管気管支炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (1.3%)
ウイルス性気管炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (38.9%)	22 (29.3%)	28 (38.9%)	25 (33.3%)
咳嗽	6 (8.3%)	3 (4.0%)	7 (9.7%)	5 (6.7%)
鼻閉	6 (8.3%)	1 (1.3%)	7 (9.7%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	6 (8.3%)	4 (5.3%)	6 (8.3%)	4 (5.3%)
鼻出血	5 (6.9%)	8 (10.7%)	5 (6.9%)	9 (12.0%)
アレルギー性鼻炎	4 (5.6%)	2 (2.7%)	4 (5.6%)	2 (2.7%)
呼吸困難	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
鼻漏	2 (2.8%)	2 (2.7%)	2 (2.8%)	2 (2.7%)
喘鳴	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
喘息	1 (1.4%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
喘息クリーゼ	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
気管支閉塞	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
気管支痙攣	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
発声障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
喀血	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
喉頭狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胸水	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
湿性咳嗽	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
肺水腫	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
急性呼吸不全	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
アデノイド肥大	0	0	0	1 (1.3%)
血胸	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
低酸素症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (1.3%)
肺塞栓症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
呼吸不全	0	0	1 (1.4%)	0
くしゃみ	0	0	0	1 (1.3%)
全身性硬化症肺	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
扁桃肥大	0	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)
上気道の炎症	0	0	0	1 (1.3%)
胃腸障害	25 (34.7%)	16 (21.3%)	25 (34.7%)	16 (21.3%)
下痢	7 (9.7%)	6 (8.0%)	7 (9.7%)	6 (8.0%)
腹痛	5 (6.9%)	6 (8.0%)	5 (6.9%)	6 (8.0%)
嘔吐	5 (6.9%)	8 (10.7%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
悪心	3 (4.2%)	3 (4.0%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
齲歯	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
胃炎	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
嚥下痛	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
歯痛	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
上腹部痛	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
呼気臭	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
便秘	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
消化不良	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
歯肉肥厚	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血便排泄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口唇潰瘍	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
弛緩歯	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口腔内痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口内炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
埋伏歯	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
変色便	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
神経系障害	21 (29.2%)	15 (20.0%)	21 (29.2%)	18 (24.0%)
頭痛	14 (19.4%)	9 (12.0%)	14 (19.4%)	9 (12.0%)
浮動性めまい	6 (8.3%)	1 (1.3%)	6 (8.3%)	3 (4.0%)
協調運動異常	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
てんかん	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
感覚鈍麻	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
知的能力障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
意識消失	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
片頭痛	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
錯感覚	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
失神寸前の状態	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
てんかん重積状態	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
自律神経失調	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
脳浮腫	0	0	0	1 (1.3%)
低酸素性虚血性脳症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
嗜眠	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
失神	0	0	1 (1.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (25.0%)	8 (10.7%)	18 (25.0%)	10 (13.3%)
発熱	7 (9.7%)	2 (2.7%)	7 (9.7%)	3 (4.0%)
疲労	5 (6.9%)	0	5 (6.9%)	0
非心臓性胸痛	5 (6.9%)	3 (4.0%)	5 (6.9%)	4 (5.3%)
無力症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
カテーテル留置部位刺激感	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胸痛	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
不快感	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
末梢性浮腫	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腋窩痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
悪寒	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
異常感	0	0	0	1 (1.3%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
注入部位疼痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	16 (22.2%)	8 (10.7%)	16 (22.2%)	10 (13.3%)
節足動物咬傷	3 (4.2%)	0	3 (4.2%)	0
転倒	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
四肢損傷	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
動物咬傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
動物による引っかき傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
脳振盪	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
挫傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
顔面損傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
足骨折	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
手骨折	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頭部損傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
免疫反応	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肉離れ	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
過量投与	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
皮膚裂傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
軟部組織損傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
熱傷	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脛骨骨折	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
関節脱臼	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
靭帯捻挫	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
筋挫傷	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
膝蓋骨骨折	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
処置による疼痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
皮膚擦過傷	0	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
臨床検査	14 (19.4%)	8 (10.7%)	14 (19.4%)	8 (10.7%)
ヘモグロビン減少	4 (5.6%)	0	4 (5.6%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.8%)	3 (4.0%)	2 (2.8%)	3 (4.0%)
体重増加	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
体温上昇	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血行力学検査	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心拍数増加	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
酸素飽和度低下	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血小板数減少	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
肺動脈圧上昇	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
抗凝固薬濃度増加	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血中ケトン体増加	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心拍数減少	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
体重減少	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	13 (18.1%)	3 (4.0%)	14 (19.4%)	6 (8.0%)
貧血	7 (9.7%)	1 (1.3%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)
抗リン脂質抗体症候群	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
好酸球増加症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
凝固亢進	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
好中球減少症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
赤血球増加症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血小板減少症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腸間膜リンパ節炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	11 (15.3%)	2 (2.7%)	11 (15.3%)	4 (5.3%)
重度月経出血	4 (5.6%)	1 (1.3%)	4 (5.6%)	1 (1.3%)
月経困難症	3 (4.2%)	0	3 (4.2%)	0
月経中間期出血	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
陰茎腫脹	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
持続勃起症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
子宮出血	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
無月経	0	0	0	1 (1.3%)
女性化乳房	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
頻発月経	0	0	0	1 (1.3%)
心臓障害	9 (12.5%)	4 (5.3%)	9 (12.5%)	4 (5.3%)
狭心症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
心房頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心停止	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心原性ショック	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
動悸	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心嚢液貯留	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
右室不全	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
洞性頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
上室性頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
徐脈	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心不全	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ドレスラー症候群	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心膜炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (12.5%)	7 (9.3%)	10 (13.9%)	8 (10.7%)
関節痛	3 (4.2%)	3 (4.0%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
肋軟骨炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
筋力低下	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
筋肉痛	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0
骨軟骨炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
四肢痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
側弯症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
全身性エリテマトーデス	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
骨痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
後天性屈指症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
胸壁血腫	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
尾骨痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
鼡径部痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
筋骨格系胸痛	0	2 (2.7%)	0	3 (4.0%)
頚部痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
顎痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
全身性強皮症	0	0	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.3%)	7 (9.3%)	6 (8.3%)	7 (9.3%)
脱毛症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
皮膚筋炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
湿疹	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
丘疹	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
蕁麻疹	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚血管障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ざ瘡	0	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
点状出血	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
発疹	0	0	0	1 (1.3%)
紅斑性皮疹	0	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
皮膚色素過剰	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
精神障害	5 (6.9%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	1 (1.3%)
うつ病	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
不眠症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
語音障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ゲーム障害	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	5 (6.9%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
急性腎障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
神経因性膀胱	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頻尿	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
尿道嚢胞	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
尿道狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
膀胱尿管逆流	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
膀胱憩室	0	0	0	1 (1.3%)
糸球体腎炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
腎症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ネフローゼ症候群	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血管障害	5 (6.9%)	7 (9.3%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
低血圧	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
大動脈狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
潮紅	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
起立性低血圧	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
チアノーゼ	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
四肢壊死	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血腫	0	0	0	1 (1.3%)
高血圧	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血栓症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	4 (5.6%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
ビタミンD欠乏	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
脱水	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
鉄欠乏	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
食欲減退	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
眼障害	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
白内障	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
霧視	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
眼部腫脹	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
眼充血	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
耳および迷路障害	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
耳痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
回転性めまい	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
尿道下裂	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心房中隔欠損症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
免疫系障害	1 (1.4%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
季節性アレルギー	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ワクチンアレルギー	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
薬物過敏症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
社会環境	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0
食事療法非遵守	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
身体障害者	0	0	1 (1.4%)	0
外科および内科処置	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
入院	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
内分泌障害	0	0	1 (1.4%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (1.3%)
脂肪腫	0	0	0	1 (1.3%)

Key: AE=Adverse event; EOCP=End of core period; SoC=Standard of care.

1. Main treatment period: from randomization up to end of randomized macitentan or SoC + 30 days (or EOCP, whichever comes first), or for crossover subjects up to start of macitentan or end of SoC + 30 days, whichever comes first.
2. Overall core period: from randomization up to EOCP.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae02.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae02.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 07MAR2024, 08:35

表 2.7.4-付録-4 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 67896062PAH3001)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age/Sex/ Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Macitentan	Relationship to Macitentan[c]	Outcome/ Severity/ Serious
MACITENTAN	[redacted]	[redacted]	3 (Years)/ F/Asian	3.5/54	メタニューモウイルス感染/ HUMAN METAPNEUMOVIRUS INFECTION	56	[redacted]	[redacted]/ 13	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED /RESOLVED/ Moderate/Y
				3.5/117	菌血症 /BACTERAEMIA	134	[redacted]	[redacted]/ 8	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED /RESOLVED/ Moderate/Y
				3.5/277	細菌性肺炎 /PNEUMONIA BACTERIAL	277	[redacted]	[redacted]/ 8	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED /RESOLVED/ Moderate/Y
				3.5/345	細菌性肺炎 /PNEUMONIA BACTERIAL	352	[redacted]	[redacted]/ 17	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED /RESOLVED/ Moderate/Y
MACITENTAN	[redacted]	[redacted]	21 (Months)/ M/Asian	2.5/1	気管支炎 /BRONCHITIS	12	[redacted]	[redacted]/ 50	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	RECOVERED /RESOLVED/ Severe/Y

Key: *=imputed date, day, or duration, AE=adverse event

a. Day of last administration of study prior to AE onset.

b. Day of last administration of study treatment (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the start of study treatment.

c. Relationship to study treatment is assessed by the investigator.

Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0

表 2.7.4-付録-5 Listing of Serious Adverse Events; SAS3 Analysis Set (Study AC-055-312)

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
Randomized Macitentan	AUS	[redacted]	[redacted]	9.5/ F/ White	肋軟骨炎/ COSTOCHONDRITIS	48	[redacted]	[redacted]/2	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					下気道感染/ LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	199	[redacted]	[redacted]/4	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					非心臓性胸痛/ NON CARDIAC CHEST PAIN	970	[redacted]	[redacted]/2	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					皮膚筋炎/ JDM WITH POSITIVE ANTI-MDA ANTIBODY	1195	[redacted]		Dose Not Changed	Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ Severe	N	1,2
					創傷感染/ INFECTED WOUND POST CEASING ANTIBIOTICS	1240	[redacted]	[redacted]/ 16	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					頭痛/ INTERMITTENT FRONTAL HEADACHES	1348	[redacted]	[redacted]/ 17	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					非心臓性胸痛/ INTERMITTENT CHEST PAIN, NON-CARDIAC	1362	[redacted]	[redacted]/ 3	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
					脳振盪/ CONCUSSION	1559	[redacted]	[redacted]/3	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
	BRA	[redacted]	[redacted]	17.4/ F/ White	気管支痙攣/ BRONCHOSPASM	563	[redacted]	[redacted]/ 3	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
	COL	[redacted]	[redacted]	9.8/ F/ Other	喘息クリーゼ/ CRISIS OF ASTHMA	546	[redacted]	[redacted]/6	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					喘息/ SEVERE ASTHMA	677	[redacted]	[redacted]/ 11	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					喘息クリーゼ/ ASTHMATIC CRISIS	736	[redacted]	[redacted]/ 7	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
			[redacted]	3.8/ M/ Other	ウイルス感染/ UNSPECIFIED VIRUS INFECTION	429	[redacted]	[redacted]/6	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					上気道感染/ UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	638	[redacted]	[redacted]/1 3	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
			[redacted]	12.8/ F/ Other	肺炎/ PNEUMONIA	978	[redacted]	[redacted]/1 7	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Severe	N	1,2
		[redacted]	[redacted]	13.6/ F/ White	うつ病/ SEVERE DEPRESSIVE EPISODE	397	[redacted]	[redacted]/1 27	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
					過量投与/ MACITENTAN OVERDOSE	498	[redacted]	[redacted]/21	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					うつ病/ RECURRING DEPRESSIVE DISORDER, SEVERE DEPRESSIVE EPISODE PRESENT WITHOUT PSYCHOTIC SYMPTOMS	513	[redacted]	[redacted]/554	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
			[redacted]	9.4/ M/ White	尿道狭窄/ URETHRAL STENOSIS	377	[redacted]	[redacted]/1	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					デング熱/ DENGUE WITHOUT WARNING SIGNS	789	[redacted]	[redacted]/8	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
			[redacted]	17.8/ F/ White	尿路感染/ TRACT URINARY INFECTION	-5	[redacted]	[redacted]/19	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	
	ESP	[redacted]	[redacted]	9.7/ F/ White	心停止/ ASYSTOLE	1789	[redacted]	[redacted]/1	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
	HUN	[redacted]	[redacted]	14.5/ F/ White	貧血/ SEVERE ANAEMIA	190	[redacted]	[redacted]/8	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	Y	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
	ISR	[redacted]	[redacted]	13.2/ M/ White	貧血/ ANEMIA GRADE III	1151	[redacted]	[redacted]/4	Drug Withdrawn	Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Severe	Y	1,2
	KOR	[redacted]	[redacted]	14.6/ F/ Asian	洞性頻脈/ SINUS TACHYCARDIA	946	[redacted]	[redacted]/29	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					洞性頻脈/ SINUS TACHYCARDIA	984	[redacted]	[redacted]/13	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					低血圧/ HYPOTENSION	1107	[redacted]	[redacted]/25	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	Y	1,2
	MEX	[redacted]	[redacted]	10.2/ F/ White	胃炎/ GASTRITIS	1725	[redacted]	[redacted]/1	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
			[redacted]	16.4/ F/ White	喀血/ HAEMOPTYSIS DUE TO PAH	1293	[redacted]	[redacted]/13	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
		[redacted]	[redacted]	16/ F/ Other	胃腸炎/ GASTROENTERITIS	332	[redacted]	[redacted]/5	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					非心臓性胸痛/ NON-CARDIAC NON-SPECIFIC CHEST PAIN.	490	[redacted]	[redacted]/2	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
					尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION.	1423	[redacted]	[redacted]/ 8	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
					急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	1921	[redacted]	[redacted]/ 15	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
			[redacted]	10.3/ F/ Other	上室性頻脈/ SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	1342	[redacted]	[redacted]/ 1	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					抗リン脂質抗体症候群/ ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME	1581	[redacted]	[redacted]/ 21	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
			[redacted]	13.9/ F/ Other	胃炎/ GASTRITIS	681	[redacted]	[redacted]/ 10	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
	PHL	[redacted]	[redacted]	10.8/ F/ Asian	重度月経出血/ MENORRHAGIA	934	[redacted]	[redacted]/7 5	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
					無力症/ GENERALIZED WEAKNESSES	999	[redacted]	[redacted]/1 1	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
	POL	[redacted]	[redacted]	4.3/ M/ White	入院/ HOSPITALIZATION IN ORDER TO PERFORM MRI OF THE HEAD AND EEG	749	[redacted]	[redacted]/ 3	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
	PRT	[redacted]	[redacted]	6.3/ F/ Black or African American	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASE ALT	74	[redacted]	[redacted]/ 68	Drug Withdrawn	Related	Recovered/ Resolved/ Severe	Y	1,2
					胸水/ PLEURAL EFFUSION	88	[redacted]	[redacted]/ 54	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	Y	1,2
					ウイルス性気道感染/ VIRAL RESPIRATORY INFECTION.	88	[redacted]	[redacted]/ 54	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					右室不全/ RIGHT HEART FAILURE	88	[redacted]	[redacted]/ 54	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					喉頭狭窄/ SUBGLOTTIC STENOSIS	89	[redacted]	[redacted]/ 53	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					肺炎/ BILATERAL PNEUMONIA	90	[redacted]	[redacted]/ 52	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
					心原性ショック/ CARDIOGENIC SHOCK	97	[redacted]	[redacted]/ 27	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					喉頭狭窄/ SUBGLOTTIC RE-ESTENOSIS	149	[redacted]	[redacted]/ 161	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Severe	N	1
					呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	149	[redacted]	[redacted]/ 161	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1
			[redacted]	2.1/ M/ White	蜂巣炎/ CELLULITIS ON THE LOWER LIMB	62	[redacted]	[redacted]/ 13	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	675	[redacted]/7		Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					肺炎/ COMMUNITY BACTERIAL PNEUMONIA	686	[redacted]	[redacted]/7	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					ＲＳウイルス細気管支炎/ BRONCHIOLITIS CAUSED BY SYNCYTIAL VIRUS	1001	[redacted]	[redacted]/ 10	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
	RUS	[redacted]	[redacted]	12.3/ F/ White	子宮出血/ UTERUS BLEEDING	1060	[redacted]	[redacted]/ 5	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
					子宮出血/ UTERUS BLEEDING	1099	[redacted]	[redacted]/5	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Moderate	N	1,2
	THA	[redacted]	[redacted]	7.5/ F/ Asian	ウイルス性気管支炎/ VIRAL BRONCHITIS	-11	[redacted]	[redacted]/13	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	
	UKR	[redacted]	[redacted]	4.8/ F/ White	てんかん重積状態/ STATUS EPILEPTICUS	2022	[redacted]	[redacted]/2	Drug Interrupted	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					肺炎/ BILATERAL COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA	2023	[redacted]	[redacted]/21	Drug Interrupted	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
		[redacted]	[redacted]	17.4/ F/ White	卵管卵巣炎/ ACUTE ADNEXITIS	30	[redacted]	[redacted]/6	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
	VNM	[redacted]	[redacted]	3.6/ F/ Asian	肺炎/ PNEUMONIA	483	[redacted]	[redacted]/20	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					肺炎/ PNEUMONIA	1246	[redacted]	[redacted]/15	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
		[redacted]	[redacted]	14.4/ F/ Asian	腹痛/ ABDOMINAL PAIN	972	[redacted]	[redacted]/2	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
		[redacted]	[redacted]	6.3/ M/ Asian	マイコプラズマ性肺炎/ MYCOPLASMA PNEUMONIA	1608	[redacted]	[redacted]/10	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
Randomized Standard of Care	AUS	[redacted]	[redacted]	8.8/ F/ White	ウイルス性下気道感染/ VIRAL LRTI	-6	[redacted]	[redacted]/26	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Mild	N	
					心停止/ CARDIAC ARREST	1064	[redacted]	[redacted]/1	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID 19	1313	[redacted]	[redacted]/48	Not Applicable	Not Applicable	Fatal/ Severe	N	1
		[redacted]	[redacted]	7.6/ M/ White	ウイルス性胃腸炎/ VIRAL GASTROENTERITIS	747	[redacted]	[redacted]/4	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
	COL	[redacted]	[redacted]	8.3/ F/ Other	出血性胃炎/ UPPER DIGESTIVE TRACT BLEEDING DUE TO GASTRITIS	-12	[redacted]	[redacted]/5	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	
	ISR	[redacted]	[redacted]	9.6/ M/ White	心房中隔欠損症/ WORSENING OF ASD(ATRIAL SEPTAL DEFECT)	248	[redacted]	[redacted]/8	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					心膜炎/ PERICARDITIS	278	[redacted]	[redacted]/3	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
	KOR	[redacted]	[redacted]	12.8/ F/ Asian	喉頭炎/ ACUTE LARYNGITIS	238	[redacted]	[redacted]/23	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
					蕁麻疹/ URTICARIA	465	[redacted]	[redacted]/105	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1
					発疹/ SKIN ERUPTION(LT.ARM)	538	[redacted]	[redacted]/25	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1
			[redacted]	7.4/ M/ Asian	後天性屈指症/ CAMPTODACTYLY(CAMPTODACTYLY DEVELOPED DUE TO SYSTEMIC SCLEROSIS), RT.HAND(5TH)	870	[redacted]	[redacted]/7	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					後天性屈指症/ CAMPTODACTYLY(CAMPTODACTYLY DEVELOPED DUE TO SYSTEMIC SCLEROSIS), LT.HAND(5TH)	1017	[redacted]	[redacted]/7	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					四肢壊死/ NECROSIS, LT. LITTLE FINGER MIDDLE AND DISTAL PHALANX	1023	[redacted]		Not Applicable	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved/ Severe	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
					全身性硬化症肺/ SYSTEMIC SCLEROSIS WITH LUNG INVOLVEMENT	1214	[redacted]		Not Applicable	Not Applicable	Unknown/ Moderate	N	1,2
					全身性強皮症/ WORSENING SYSTEMIC SCLEROSIS	1339	[redacted]		Not Applicable	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved/ Moderate	N	1
		[redacted]	[redacted]	5.2/ F/ Asian	酸素飽和度低下/ LOW O2 SATURATION (80% BY OXIMETRY)	29	[redacted]	[redacted] 15	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					低酸素性虚血性脳症/ HYPOXIC ENCEPHALOPATHY	1016	[redacted]	[redacted] 16	Not Applicable	Not Applicable	Fatal/ Severe	N	1,2
	MEX	[redacted]	[redacted]	16.1/ F/ Other	血栓症/ RIGHT LEG THROMBOSIS	36	[redacted]	[redacted] 1	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Severe	N	1,2
					肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	41	[redacted]	[redacted] 6	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					縦隔炎/ MEDIASTINITIS	115	[redacted]	[redacted] 43	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
	PHL	[redacted]	[redacted]	15.3/ M/ Asian	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASED SGPT	762	[redacted]	/95	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Mild	Y	1,2
	POL	[redacted]	[redacted]	4.5/ F/ White	扁桃炎/ TONSILLITIS ACUTA	1121	[redacted]	/8	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1
					肺動脈性肺高血圧症/ HOSPITALIZATION DUE TO SUSPECTED PREOGRESSION OF PAH	1374	[redacted]	/8	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1
	PRT	[redacted]	[redacted]	5.2/ F/ White	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION (ETIOLOGY UNKNOWN)	1459	[redacted]	/3	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
	RUS	[redacted]	[redacted]	14.4/ F/ White	脳浮腫/ CEREBRAL EDEMA	314	[redacted]		Not Applicable	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved/ Severe	Y	1
		[redacted]	[redacted]	3.4/ M/ White	喉頭炎/ ACUTE OBSTRUCTIVE LARYNGITIS	666	[redacted]	/6	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
	THA	[redacted]	[redacted]	14.3/ M/ Asian	胃腸炎/ ACUTE GASTROENTERITIS	671	[redacted]		Drug Interrupted	Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ Moderate	N	1,2
			[redacted]	14.5/ M/ Asian	インフルエンザ様疾患/ INFLUENZA-LIKE ILLNESS	285	[redacted]	[redacted]/7	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
	UKR	[redacted]	[redacted]	2.2/ M/ White	ＣＯＶＩＤ－１９/ＣＯＶＩＤ－１９	703	[redacted]	[redacted]/37	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1
		[redacted]	[redacted]	7.1/ F/ White	熱傷/ THERMAL BURNS WITH BOILING WATER OF THE BODY, RIGHT ARM, THIGHS AND GENITALS UP TO 15%. BURN DISEASE. MILD BURN SHOCK.	202	[redacted]	[redacted]/45	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
	USA	[redacted]	[redacted]	5.7/ F/ White	浮動性めまい/ DIZZINESS	1398	[redacted]	[redacted]/2	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
		[redacted]	[redacted]	17.8/ F/ White	急性呼吸不全/ ACUTE ON CHRONIC HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE	822	[redacted]	[redacted]/ 5	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
		[redacted]	[redacted]	8.5/ F/ White	インフルエンザ/ INFLUENZA	65	[redacted]	[redacted]/ 14	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Moderate	N	1,2
					肺炎/ ACUTE RIGHT SIDED PNEUMONIA	1820	[redacted]	/10	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
	VNM	[redacted]	[redacted]	15.5/ F/ Asian	貧血/ ANEMIA	46	[redacted]	[redacted]/ 40	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	Y	1,2
					重度月経出血/ WORSENING OF HYPERMENORRHEA ON MONTHLY MESTRUAL PERIOD	50	[redacted]	[redacted]/3	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
		[redacted]	[redacted]	2.3/ F/ Asian	気道感染/ RESPIRATORY TRACT INFECTION	66	[redacted]	[redacted]/6	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
Macitentan (< 2 Years Old)	MEX	[redacted]	[redacted]	1.8/ M/ Other	肺炎/ PNEUMONIA	304	[redacted]	[redacted]/ 12	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]
	MYS	[redacted]	[redacted]	1.8/ F/ Asian	胃腸炎/ ACUTE GASTROENTERITIS WITH DEHYDRATION	26	[redacted]	[redacted]/2	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					便秘/ CONSTIPATION	163	[redacted]	[redacted]/4	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
					サルモネラ性菌血症/ SALMONELLA PARATYPHII B BACTERIEMIA	238	[redacted]	[redacted]/10	Not Applicable	Not Applicable	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2
	PRT	[redacted]	[redacted]	1.9/ M/ Black or African American	肺炎/ PNEUMONIA	12	[redacted]	[redacted]/4	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Moderate	N	1,2
					吐血/ VOMIT WITH BLOOD	84	[redacted]	[redacted]/3	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Mild	N	1,2
	USA	[redacted]	[redacted]	1.9/ M/ Black or African American	インフルエンザ/ HOSPITALIZATION DUE TO FLU	260	[redacted]	[redacted]/7	Dose Not Changed	Not Related	Recovered/ Resolved/ Severe	N	1,2

Treatment Group	Country	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date [b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Treatment	Relationship to Study Treatment[c]	Outcome/ Severity	Adverse Event of Special Interest	Periods[d]

Key: AE=Adverse event; EOCP=End of core period; SoC=Standard of care.

a. Day of AE Onset is in reference to the randomization/visit 2 date.

b. Imputed dates (if any) are flagged with *.

c. Relationship to study agent is assessed by the investigator.

d. 1=Overall core period; 2=Main treatment period; 3=Post-crossover to macitentan period.

Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.

Overall core period: from randomization (visit 2 for subjects < 2 y.o.) up to EOCP.

Main treatment period: from randomization (visit 2 for subjects < 2 y.o.) up to end of randomized/assigned macitentan or SoC + 30 days (or EOCP, whichever comes first), or for crossover subjects up to start of macitentan or end of SoC + 30 days, whichever comes first.

Post-crossover to macitentan period: from start of macitentan (initiated at crossover) up to end of macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).

Confidential

表 2.7.4-付録-6 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Event by Age and Weight, System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 67896062PAH3001, Up to the Week 24 Evaluation Cutoff)

	Age	Weight			
	>= 6 m - < 2 y.o.	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
Analysis set: Safety	2	2	1	1	1
Subjects with 1 or more AEs	2 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
System organ class / Preferred term					
感染症および寄生虫症	2 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
レンサ球菌感染	2 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (50.0%)	2 (100.0%)	0	0	0
気管支炎	1 (50.0%)	0	0	0	0
結膜炎	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	0	0
細菌性結膜炎	1 (50.0%)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (50.0%)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (50.0%)	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
肺炎	1 (50.0%)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (50.0%)	0	0	0	0
菌血症	0	1 (50.0%)	0	0	0
メタニューモウイルス感染	0	1 (50.0%)	0	0	0
中耳炎	0	1 (50.0%)	0	0	0
爪囲炎	0	1 (50.0%)	0	0	0
細菌性肺炎	0	1 (50.0%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	1 (100.0%)	0	0
上気道感染	0	1 (50.0%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)
節足動物咬傷	1 (50.0%)	0	0	0	1 (100.0%)
転倒	1 (50.0%)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (50.0%)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	1 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
好中球減少症	1 (50.0%)	0	0	0	0

	Age		Weight		
	>= 6 m - < 2 y.o.	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
鉄欠乏性貧血	0	1 (50.0%)	0	0	0
眼障害	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (50.0%)	0	0	0	0
斜視	1 (50.0%)	0	0	0	0
眼充血	0	0	1 (100.0%)	0	0
胃腸障害	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)
下痢	1 (50.0%)	0	0	0	0
腹痛	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)
軟便	0	1 (50.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0
発熱	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0
神経系障害	1 (50.0%)	0	0	0	0
咬舌	1 (50.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0%)	0	0	1 (100.0%)	0
喘息	1 (50.0%)	0	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0	1 (100.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0%)	0	0	0	1 (100.0%)
発疹	1 (50.0%)	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	1 (100.0%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (100.0%)
尿中結晶陽性	0	0	0	0	1 (100.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (100.0%)
関節痛	0	0	0	0	1 (100.0%)

Key: AE=adverse events, 6 m=6 months, 2 y.o.=2 years old.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0. "Weight" is applicable to subjects aged 2 years or older.

Confidential

表 2.7.4-付録-7 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Event by Age and Weight, System Organ Class and Preferred Term - in Main treatment period for Subjects ≥ 2 Years Old; SAS1 Analysis Set (Study AC-055-312)

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
Analysis set: SAS1	9	16	27	20	10	29	22	14
Subjects with 1 or more AEs	7 (77.8%)	15 (93.8%)	25 (92.6%)	20 (100.0%)	4 (40.0%)	21 (72.4%)	13 (59.1%)	13 (92.9%)
System organ class / Preferred term								
感染症および寄生虫症	7 (77.8%)	14 (87.5%)	22 (81.5%)	15 (75.0%)	4 (40.0%)	17 (58.6%)	5 (22.7%)	12 (85.7%)
上気道感染	4 (44.4%)	4 (25.0%)	7 (25.9%)	8 (40.0%)	0	7 (24.1%)	1 (4.5%)	4 (28.6%)
下気道感染	2 (22.2%)	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
咽頭炎	2 (22.2%)	1 (6.3%)	1 (3.7%)	1 (5.0%)	0	3 (10.3%)	0	3 (21.4%)
肺炎	2 (22.2%)	2 (12.5%)	1 (3.7%)	0	0	1 (3.4%)	1 (4.5%)	0
ウイルス感染	2 (22.2%)	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.4%)	1 (4.5%)	0
気管支炎	1 (11.1%)	2 (12.5%)	2 (7.4%)	0	0	4 (13.8%)	1 (4.5%)	0
蜂巣炎	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
眼窩蜂巣炎	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
エンテロウイルス感染	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (11.1%)	2 (12.5%)	3 (11.1%)	2 (10.0%)	0	0	1 (4.5%)	0
インフルエンザ	1 (11.1%)	4 (25.0%)	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	1 (4.5%)	1 (7.1%)
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (11.1%)	0	3 (11.1%)	0	1 (10.0%)	1 (3.4%)	0	1 (7.1%)
猩紅熱	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	4 (25.0%)	5 (18.5%)	2 (10.0%)	0	2 (6.9%)	3 (13.6%)	0
チクングニヤウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
結膜炎	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	2 (9.1%)	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
デング熱	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	1 (7.1%)
感染性下痢	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
二核アメーバ感染	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
耳感染	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
手足口病	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
伝染性単核症	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (3.7%)	0	1 (10.0%)	0	0	1 (7.1%)
潜伏結核	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.4%)	0	0
麻疹	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
縦隔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
粘膜感染	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	6 (37.5%)	8 (29.6%)	0	2 (20.0%)	4 (13.8%)	2 (9.1%)	3 (21.4%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
中耳炎	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	1 (4.5%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	1 (6.3%)	0	0	0	2 (6.9%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	1 (7.1%)
ウイルス性気道感染	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
鼻炎	0	3 (18.8%)	1 (3.7%)	2 (10.0%)	0	0	1 (4.5%)	1 (7.1%)
卵管卵巣炎	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	2 (7.4%)	0	0	0	0	1 (7.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	0	1 (7.1%)
扁桃炎	0	0	1 (3.7%)	2 (10.0%)	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
細菌性上気道感染	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)	2 (10.0%)	0	2 (6.9%)	0	1 (7.1%)

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
水痘	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
ウイルス性気管炎	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	2 (12.5%)	1 (3.7%)	0	1 (10.0%)	0	1 (4.5%)	0
創傷感染	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (33.3%)	2 (12.5%)	12 (44.4%)	8 (40.0%)	2 (20.0%)	8 (27.6%)	3 (13.6%)	3 (21.4%)
腹痛	1 (11.1%)	0	2 (7.4%)	2 (10.0%)	0	3 (10.3%)	1 (4.5%)	2 (14.3%)
便秘	1 (11.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
下痢	1 (11.1%)	0	2 (7.4%)	4 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (10.3%)	1 (4.5%)	1 (7.1%)
嘔吐	1 (11.1%)	0	3 (11.1%)	1 (5.0%)	0	5 (17.2%)	2 (9.1%)	1 (7.1%)
上腹部痛	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	0	0
呼気臭	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
齲歯	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
変色便	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
胃炎	0	0	2 (7.4%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.7%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
歯肉肥厚	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
口唇潰瘍	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
弛緩歯	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
悪心	0	0	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	2 (6.9%)	0	1 (7.1%)
嚥下痛	0	0	2 (7.4%)	0	0	0	0	1 (7.1%)
口腔内痛	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
歯痛	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)	0	0	1 (3.4%)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (11.1%)	5 (31.3%)	4 (14.8%)	3 (15.0%)	0	1 (3.4%)	2 (9.1%)	0
血小板減少症	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	2 (12.5%)	3 (11.1%)	2 (10.0%)	0	0	1 (4.5%)	0
抗リン脂質抗体症候群	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
凝固亢進	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
腸間膜リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
好中球減少症	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
赤血球増加症	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
心臓障害	1 (11.1%)	3 (18.8%)	2 (7.4%)	3 (15.0%)	0	1 (3.4%)	3 (13.6%)	0
心嚢液貯留	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	2 (10.0%)	0	0	0	0
心房頻脈	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
心停止	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
心不全	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
心原性ショック	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
ドレスラー症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
動悸	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
心膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
右室不全	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1%)	4 (25.0%)	7 (25.9%)	6 (30.0%)	0	4 (13.8%)	0	4 (28.6%)
胸痛	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
無力症	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
カテーテル留置部位刺激感	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
不快感	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
疲労	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
非心臓性胸痛	0	0	2 (7.4%)	3 (15.0%)	0	2 (6.9%)	0	1 (7.1%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
発熱	0	2 (12.5%)	5 (18.5%)	0	0	2 (6.9%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1%)	5 (31.3%)	2 (7.4%)	8 (40.0%)	0	3 (10.3%)	3 (13.6%)	2 (14.3%)
顔面損傷	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
動物咬傷	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	2 (12.5%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
脳振盪	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
挫傷	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	1 (3.7%)	1 (5.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
足骨折	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
手骨折	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
免疫反応	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
四肢損傷	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
肉離れ	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
皮膚裂傷	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
軟部組織損傷	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	0	0
脛骨骨折	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (11.1%)	5 (31.3%)	7 (25.9%)	8 (40.0%)	1 (10.0%)	5 (17.2%)	1 (4.5%)	8 (57.1%)
協調運動異常	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (11.1%)	1 (6.3%)	6 (22.2%)	6 (30.0%)	0	4 (13.8%)	0	5 (35.7%)

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
知的能力障害	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
自律神経失調	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
浮動性めまい	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)	3 (15.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
てんかん	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
意識消失	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
錯感覚	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (3.7%)	0	1 (10.0%)	0	0	1 (7.1%)
てんかん重積状態	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (11.1%)	1 (6.3%)	1 (3.7%)	2 (10.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
語音障害	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
ゲーム障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
不眠症	0	0	1 (3.7%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	6 (37.5%)	13 (48.1%)	8 (40.0%)	0	7 (24.1%)	7 (31.8%)	8 (57.1%)
気管支閉塞	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
喘息	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	2 (9.1%)	1 (7.1%)
喘息クリーゼ	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
咳嗽	0	0	4 (14.8%)	2 (10.0%)	0	2 (6.9%)	1 (4.5%)	0
発声障害	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	2 (7.4%)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	2 (12.5%)	3 (11.1%)	0	0	3 (10.3%)	2 (9.1%)	3 (21.4%)
喀血	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
血胸	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
喉頭狭窄	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
鼻閉	0	0	3 (11.1%)	3 (15.0%)	0	0	1 (4.5%)	0
口腔咽頭痛	0	0	5 (18.5%)	1 (5.0%)	0	3 (10.3%)	1 (4.5%)	0
胸水	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (3.4%)	1 (4.5%)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
肺水腫	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)	2 (10.0%)	0	1 (3.4%)	0	1 (7.1%)
鼻漏	0	0	1 (3.7%)	1 (5.0%)	0	0	2 (9.1%)	0
全身性硬化症肺	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
喘鳴	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
入院	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
心房中隔欠損症	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
尿道下裂	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (3.7%)	1 (5.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
耳痛	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
眼障害	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)	0	0	1 (3.4%)	0	0
白内障	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
霧視	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	3 (21.4%)
ワクチンアレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
季節性アレルギー	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	1 (7.1%)

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
臨床検査	0	4 (25.0%)	6 (22.2%)	4 (20.0%)	0	3 (10.3%)	2 (9.1%)	3 (21.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	1 (4.5%)	1 (7.1%)
抗凝固薬濃度増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
血中ケトン体増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
体温上昇	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
血行力学検査	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
心拍数増加	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.4%)	0	0
血小板数減少	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
肺動脈圧上昇	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
体重増加	0	0	0	2 (10.0%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
脱水	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	0	1 (6.3%)	0	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.3%)	3 (11.1%)	5 (25.0%)	0	2 (6.9%)	1 (4.5%)	4 (28.6%)
関節痛	0	0	0	3 (15.0%)	0	0	1 (4.5%)	2 (14.3%)
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
後天性屈指症	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
胸壁血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
尾骨痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
肋軟骨炎	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
単径部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
筋力低下	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3%)
筋肉痛	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
骨軟骨炎	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
側弯症	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	0	0	1 (7.1%)
急性腎障害	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
腎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
神経因性膀胱	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
尿道嚢胞	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
尿道狭窄	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
膀胱尿管逆流	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (12.5%)	6 (22.2%)	3 (15.0%)	0	0	2 (9.1%)	0
月経困難症	0	0	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
重度月経出血	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	0	1 (4.5%)	0
月経中間期出血	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
陰茎腫脹	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
持続勃起症	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
子宮出血	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0

	Randomized Macitentan Weight				Randomized Standard of Core Weight			
	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to <50 kg	>= 50 kg	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
皮膚および皮下組織障害	0	2 (12.5%)	3 (11.1%)	1 (5.0%)	0	3 (10.3%)	1 (4.5%)	3 (21.4%)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3%)
脱毛症	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
皮膚筋炎	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.4%)	0	0
丘疹	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (4.5%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
蕁麻疹	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	1 (7.1%)
皮膚血管障害	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
食事療法非遵守	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
血管障害	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)	1 (5.0%)	0	4 (13.8%)	1 (4.5%)	2 (14.3%)
大動脈狭窄	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
四肢壊死	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
潮紅	0	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.4%)	0	1 (7.1%)
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
低血圧	0	0	1 (3.7%)	1 (5.0%)	0	1 (3.4%)	0	0
起立性低血圧	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)

Key: AE=adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1. "Weight" is applicable to subjects aged 2 years or older.

表 2.7.4-付録-8 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study AC-052-307, AC-052-302, AC-055-312 and 67896062PAH3001)

	AC-055-307	AC-055-302	AC-055-307 + AC-055-302	AC-055-312			PAH3001	AC-055-312 + PAH3001	Total
	10 mg	10 mg	Total	>= 2 years	< 2 years	Total	Total	Total	
Analysis set: Safety	30	242	272	72	9	81	7	88	360
Subjects with 1 or more Related TEAEs	24 (80.0%)	56 (23.1%)	80 (29.4%)	15 (20.8%)	0	15 (18.5%)	0	15 (17.0%)	95 (26.4%)
System organ class Preferred term									
神経系障害	10 (33.3%)	19 (7.9%)	29 (10.7%)	3 (4.2%)	0	3 (3.7%)	0	3 (3.4%)	32 (8.9%)
頭痛	10 (33.3%)	12 (5.0%)	22 (8.1%)	2 (2.8%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.3%)	24 (6.7%)
浮動性めまい	0	6 (2.5%)	6 (2.2%)	0	0	0	0	0	6 (1.7%)
片頭痛	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
平衡障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
錯感覚	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
失神	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
振戦	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	6 (20.0%)	14 (5.8%)	20 (7.4%)	6 (8.3%)	0	6 (7.4%)	0	6 (6.8%)	26 (7.2%)
ヘモグロビン減少	2 (6.7%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	3 (4.2%)	0	3 (3.7%)	0	3 (3.4%)	7 (1.9%)
肝機能検査異常	1 (3.3%)	5 (2.1%)	6 (2.2%)	0	0	0	0	0	6 (1.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2%)	3 (1.1%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	4 (1.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
ヘマトクリット減少	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血圧低下	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

	AC-055-307	AC-055-302	AC-055-307 + AC-055-302	AC-055-312			PAH3001	AC-055-312 + PAH3001	Total
	10 mg	10 mg	Total	>= 2 years	< 2 years	Total	Total	Total	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心拍数増加	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
国際標準比減少	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
リンパ球形態異常	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
酸素飽和度低下	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
赤血球数減少	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
体重増加	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	7 (23.3%)	15 (6.2%)	22 (8.1%)	2 (2.8%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.3%)	24 (6.7%)
貧血	3 (10.0%)	9 (3.7%)	12 (4.4%)	2 (2.8%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.3%)	14 (3.9%)
血小板減少症	0	5 (2.1%)	5 (1.8%)	0	0	0	0	0	5 (1.4%)
鉄欠乏性貧血	2 (6.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
リンパ節炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
リンパ節症	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
汎血球減少症	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (23.3%)	9 (3.7%)	16 (5.9%)	0	0	0	0	0	16 (4.4%)
末梢性浮腫	2 (6.7%)	6 (2.5%)	8 (2.9%)	0	0	0	0	0	8 (2.2%)
胸痛	1 (3.3%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
顔面浮腫	1 (3.3%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
倦怠感	2 (6.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
浮腫	2 (6.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
薬物不耐性	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
異常感	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
全身性浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
限局性浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血管障害	8 (26.7%)	5 (2.1%)	13 (4.8%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	14 (3.9%)
潮紅	8 (26.7%)	1 (0.4%)	9 (3.3%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	10 (2.8%)
低血圧	0	4 (1.7%)	4 (1.5%)	0	0	0	0	0	4 (1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.7%)	7 (2.9%)	9 (3.3%)	3 (4.2%)	0	3 (3.7%)	0	3 (3.4%)	12 (3.3%)
鼻閉	1 (3.3%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	4 (1.1%)
呼吸困難	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)

	AC-055-307	AC-055-302	AC-055-307 + AC-055-302	AC-055-312			PAH3001	AC-055-312 + PAH3001	Total
	10 mg	10 mg	Total	>= 2 years	< 2 years	Total	Total	Total	
労作性呼吸困難	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
鼻出血	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
間質性肺疾患	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
呼吸不全	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
鼻漏	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
喘鳴	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
胃腸障害	2 (6.7%)	8 (3.3%)	10 (3.7%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	11 (3.1%)
腹痛	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	3 (0.8%)
下痢	1 (3.3%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	3 (0.8%)
悪心	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
腹部膨満	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
上腹部痛	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
口内乾燥	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心窩部不快感	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
びらん性胃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
急性膵炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
再発性膵炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
嘔吐	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	3 (10.0%)	5 (2.1%)	8 (2.9%)	2 (2.8%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.3%)	10 (2.8%)
そう痒症	1 (3.3%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
蕁麻疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	2 (0.6%)
円形脱毛症	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚血管炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
紅斑	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
脂肪織炎	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
光線過敏性反応	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
発疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚血管障害	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	2 (6.7%)	3 (1.2%)	5 (1.8%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	6 (1.7%)
蜂巣炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
上咽頭炎	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
鼻炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔炎	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
上気道感染	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

	AC-055-307	AC-055-302	AC-055-307 + AC-055-302	AC-055-312			PAH3001	AC-055-312 + PAH3001	Total
	10 mg	10 mg	Total	>= 2 years	< 2 years	Total	Total	Total	
尿路感染	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心臓障害	2 (6.7%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	5 (1.4%)
動悸	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	2 (0.6%)
心房粗動	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心原性ショック	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
左室不全	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心室性期外収縮	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	1 (3.3%)	3 (1.2%)	4 (1.5%)	0	0	0	0	0	4 (1.1%)
食欲減退	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
痛風	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
高カリウム血症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
眼障害	2 (6.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
ドライアイ	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
精神障害	0	0	0	2 (2.8%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.3%)	2 (0.6%)
不眠症	0	0	0	2 (2.8%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.3%)	2 (0.6%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (2.8%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.3%)	2 (0.6%)
月経中間期出血	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
持続勃起症	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肝炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
挫傷	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
筋痙縮	1 (3.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
急性腎障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

	AC-055-307	AC-055-302	AC-055-307 + AC-055-302	AC-055-312			PAH3001	AC-055-312 + PAH3001	Total
	10 mg	10 mg	Total	>= 2 years	< 2 years	Total	Total	Total	

Key: TEAE = treatment-emergent adverse events
Note: The number of subjects in the safety analysis by period was calculated using the day up to the last visit or the day of the last dose, whichever was later. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0.

[tsfae01jpi.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_jctd/tsfae01jpi.sas] 27JAN2025, 23:07

表 2.7.4-付録-9 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 67896062PAH3001, End of Study)

	Total
Analysis set: Safety	7
Subjects with 1 or more TEAEs	7 (100.0%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	7 (100.0%)
上咽頭炎	6 (85.7%)
アデノウイルス感染	3 (42.9%)
レンサ球菌感染	3 (42.9%)
結膜炎	2 (28.6%)
菌血症	1 (14.3%)
気管支炎	1 (14.3%)
細菌性結膜炎	1 (14.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (14.3%)
インフルエンザ	1 (14.3%)
メタニューモウイルス感染	1 (14.3%)
中耳炎	1 (14.3%)
爪囲炎	1 (14.3%)
肺炎	1 (14.3%)
細菌性肺炎	1 (14.3%)
ウイルス性肺炎	1 (14.3%)
上気道感染	1 (14.3%)
ウイルス感染	1 (14.3%)
胃腸障害	5 (71.4%)
下痢	3 (42.9%)
腹痛	2 (28.6%)
軟便	1 (14.3%)
嘔吐	1 (14.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)
発熱	4 (57.1%)
カテーテル留置部位皮膚炎	1 (14.3%)
眼障害	3 (42.9%)
アレルギー性結膜炎	2 (28.6%)
眼充血	1 (14.3%)
斜視	1 (14.3%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)
節足動物咬傷	2 (28.6%)
転倒	1 (14.3%)
頭部損傷	1 (14.3%)
外傷後頚部症候群	1 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9%)
喘息	1 (14.3%)
鼻閉塞	1 (14.3%)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	3 (42.9%)
ざ瘡	1 (14.3%)
アレルギー性皮膚炎	1 (14.3%)
皮下出血	1 (14.3%)
汗疹	1 (14.3%)
発疹	1 (14.3%)
蕁麻疹	1 (14.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (28.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (14.3%)
好中球減少症	1 (14.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3%)

魚鱗癬	1 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)
尿中結晶陽性	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)
関節痛	1 (14.3%)
神経系障害	1 (14.3%)
咬舌	1 (14.3%)
血管障害	1 (14.3%)
潮紅	1 (14.3%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse events
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0

[tsfae02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsfae02.sas] 07APR2025, 01:06

表 2.7.4-付録-10 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term by Every Three Months; Safety Analysis Set (Study 67896062PAH3001, End of Study)

	Macitentan					
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 months
Analysis set: Safety	7	7	7	7	7	7
Subjects with 1 or more AEs	7 (100.0%)	7 (100.0%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (100.0%)	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0	0	0
上咽頭炎	6 (85.7%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0
アデノウイルス感染	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0	2 (28.6%)	0	0
レンサ球菌感染	3 (42.9%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
結膜炎	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0
菌血症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
気管支炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
インフルエンザ	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (14.3%)
メタニューモウイルス感染	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
中耳炎	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
爪囲炎	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
肺炎	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0
細菌性肺炎	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
ウイルス性肺炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
上気道感染	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
胃腸障害	5 (71.4%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	0	0
下痢	3 (42.9%)	0	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0
腹痛	2 (28.6%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0
軟便	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
嘔吐	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0	0	1 (14.3%)	0
発熱	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0	0	1 (14.3%)	0
カテーテル留置部位皮膚炎	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
眼障害	3 (42.9%)	0	0	0	3 (42.9%)	0
アレルギー性結膜炎	2 (28.6%)	0	0	0	2 (28.6%)	0
眼充血	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0

	Macitentan					
	All	0 - 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 months
斜視	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)	2 (28.6%)	0	1 (14.3%)	0	0
節足動物咬傷	2 (28.6%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0
転倒	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9%)	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0
喘息	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
鼻閉塞	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (42.9%)	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0
ざ瘡	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
皮下出血	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0
汗疹	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
発疹	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (28.6%)	0	2 (28.6%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
好中球減少症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
魚鱗癬	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
尿中結晶陽性	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
関節痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
神経系障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
咬舌	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
血管障害	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0
潮紅	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse events
Note: The number of subjects in the safety analysis by period was calculated using the day up to the last visit or the day of the last dose, whichever was later. Subjects are counted only once at the earliest time period for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0.

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Event by Age and Weight, System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 67896062PAH3001, End of Study)

	Age	Weight			
	>= 6 m - < 2 y.o.	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
Analysis set: Safety	2	2	1	1	1
Subjects with 1 or more AEs	2 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
System organ class / Preferred term					
感染症および寄生虫症	2 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
レンサ球菌感染	2 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (50.0%)	2 (100.0%)	0	0	0
気管支炎	1 (50.0%)	0	0	0	0
結膜炎	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	0	0
細菌性結膜炎	1 (50.0%)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (50.0%)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (50.0%)	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
肺炎	1 (50.0%)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (50.0%)	0	0	0	0
菌血症	0	1 (50.0%)	0	0	0
メタニューモウイルス感染	0	1 (50.0%)	0	0	0
中耳炎	0	1 (50.0%)	0	0	0
爪囲炎	0	1 (50.0%)	0	0	0
細菌性肺炎	0	1 (50.0%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	1 (100.0%)	0	0
上気道感染	0	1 (50.0%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)
節足動物咬傷	1 (50.0%)	0	0	0	1 (100.0%)
転倒	1 (50.0%)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (50.0%)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	1 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
好中球減少症	1 (50.0%)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (50.0%)	0	0	0
眼障害	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)
アレルギー性結膜炎	1 (50.0%)	0	0	0	1 (100.0%)
斜視	1 (50.0%)	0	0	0	0

	Age	Weight			
	>= 6 m - < 2 y.o.	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg
眼充血	0	0	1 (100.0%)	0	0
胃腸障害	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
下痢	1 (50.0%)	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)
腹痛	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)
軟便	0	1 (50.0%)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (100.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0
発熱	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0
カテーテル留置部位皮膚炎	0	0	0	1 (100.0%)	0
神経系障害	1 (50.0%)	0	0	0	0
咬舌	1 (50.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0%)	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)
喘息	1 (50.0%)	0	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0	1 (100.0%)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (100.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0%)	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)
発疹	1 (50.0%)	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	1 (100.0%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (100.0%)	0
皮下出血	0	0	0	1 (100.0%)	0
汗疹	0	0	0	0	1 (100.0%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (100.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (100.0%)
魚鱗癬	0	0	0	0	1 (100.0%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (100.0%)
尿中結晶陽性	0	0	0	0	1 (100.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (100.0%)
関節痛	0	0	0	0	1 (100.0%)
血管障害	0	0	0	1 (100.0%)	0
潮紅	0	0	0	1 (100.0%)	0

	Age	Weight			
	>= 6 m - < 2 y.o.	< 15 kg	>= 15 to < 25 kg	>= 25 to < 50 kg	>= 50 kg

Key: TEAE = treatment-emergent adverse events, 6 m = 6 months, 2 y.o. = 2 years old.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0. "Weight" is applicable to subjects aged 2 years or older.

[tsfae0201c.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsfae0201c.sas] 09APR2025, 03:18

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：参考文献なし

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 海外臨床第1相試験（67896062PAH1010試験，評価資料：5.3.1.2.1） 6
2.7.6.2 海外臨床第1相試験（67896062PAH1008試験，参考資料：5.3.1.2.2） 16
2.7.6.3 海外臨床第3相試験（AC-055-312試験，評価資料：5.3.5.1.1） 23
2.7.6.4 国内臨床第3相試験（67896062PAH3001試験，評価資料：5.3.5.2.1） 53

Confidential

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類（開発の相）／試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法・経路・期間	対象被験者／被験者数	試験の進行状況／資料区分
生物学的同等性（第 1 相）／67896062PAH1010	5.3.1.2.1	**主要目的** ・ マシテンタンの主要 PK パラメータに基づき，健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）又はオプスミット®錠として空腹時投与したときのマシテンタンの生物学的同等性を評価する。 **副次目的** ・ 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI 又はオプスミット錠として空腹時投与したときの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 パラメータを評価する。 ・ 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI 又はオプスミット錠として投与したときの短期安全性及び忍容性を評価する。	単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験	<u>被験薬及び対照薬</u> 投与 A：マシテンタン FMI 10 mg（2.5 mg 錠を 4 錠） 投与 B：オプスミット錠（フィルムコーティング錠）10 mg（10 mg 錠を 1 錠） <u>投与方法・経路・期間</u> 被験者を二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかにランダム化した。各被験者に対して，投与期 1 及び 2 に投与 A 又は B いずれかの治験薬を空腹時単回経口投与した。各投与期での治験薬投与の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。	健康成人被験者／治験薬投与被験者数 ・ 投与順序 A-B：14 例 ・ 投与順序 B-A：14 例	完了／評価資料

試験の種類 （開発の相） ／試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法・経路・期間	対象被験者 ／被験者数	試験の 進行状況 ／資料区分
相対的バイオアベイラビリティ（第 1 相）／67896062PAH1008	5.3.1.2.2	**主要目的** · 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を空腹時単回経口投与したときのマシテンタンの吸収速度及び吸収量を，FMI（試験製剤）と CSF（標準製剤）とで比較する。 **副次目的** · 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI 及び CSF として空腹時単回経口投与したときの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 パラメータを評価する。 · 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI 及び CSF として空腹時単回経口投与したときの短期安全性及び忍容性を評価する。	単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験	被験薬及び対照薬 投与 A：マシテンタン FMI 10 mg（2.5 mg 錠を 4 錠） 投与 B：マシテンタン CSF 10 mg（5 mg 錠を 2 錠） 投与方法・経路・期間 被験者を二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかにランダム化した。各被験者に対して，投与期 1 及び 2 に投与 A 又は B いずれかの治験薬を空腹時単回経口投与した。各投与期での治験薬投与の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。	健康成人被験者／治験薬投与被験者数 投与順序 A-B：8 例 投与順序 B-A：8 例	完了 ／参考資料

Confidential

試験の種類 （開発の相） ／試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法・経路・期間	対象被験者 ／被験者数	試験の 進行状況 ／資料区分
薬物動態 安全性 有効性 （第 3 相） ／AC-055-312 (TOMORROW)	5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2	**主要目的** · 外国人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの PK を評価する。 **主な副次目的** · 外国人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの安全性及び忍容性を SoC[a] と比較し評価する。 · 外国人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの有効性を SoC と比較し評価する。	多施設共同，非盲検，ランダム化，比較対照，並行群間試験	被験薬 マシテンタン CSF[b] 0.5，2.5 及び 5.0 mg 錠 マシテンタン FMI 1.0 及び 2.5 mg 錠 投与方法・経路 2 歳以上の被験者を，マシテンタン群又は SoC を開始／継続する群（SoC 群）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。 マシテンタン群の被験者に，マシテンタンを 1 日 1 回経口投与した。2 歳未満の被験者は年齢，2 歳以上の被験者は体重に基づき，マシテンタンの 1 日用量を調整した。 CEC が確認した疾患進行イベント[c] の発現又は EOCP 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（コア期）。コア期終了後，マシテンタン単群の継続期を開始した。 投与期間 最長 6 年間[d]	外国人小児 PAH 患者／ マシテンタン又は SoC 投与被験者数 2 歳以上 18 歳未満：マシテンタン群 72 例[e]，SoC 群 75 例 生後 1 カ月以上 2 歳未満：マシテンタン群 9 例	実施中[f] ／評価資料

試験の種類 （開発の相） ／試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法・経路・期間	対象被験者 ／被験者数	試験の 進行状況 ／資料区分
有効性 安全性 薬物動態 （第 3 相） ／ 67896062PAH 3001	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2 5.3.5.2.1-3	**主要目的** · 日本人小児 PAH 患者を対象に，24 週時の PVRI に対するマシテンタンの影響を評価する **主な副次目的** · 日本人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの有効性（PVRI 以外の肺血行動態指標及びその他の有効性指標）を評価する · 日本人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの PK を評価する · 日本人小児 PAH 患者を対象に，マシテンタンの安全性を評価する	多施設共同，非盲検，単群試験	被験薬 マシテンタン FMI 1.0 及び 2.5 mg 錠 投与方法・経路 すべての被験者にマシテンタンを 1 日 1 回経口投与した。2 歳未満の被験者は年齢，2 歳以上の被験者は体重に基づき，マシテンタンの 1 日用量を調整した。 投与期間 最長 52 週間	日本人小児 PAH 患者／ 治験薬投与被験者数 7 例	完了 ／評価資料

CEC：イベント評価委員会，CSF：臨床試験用分散錠，EOCP：コア期終了，FMI：市販後用分散錠，IV：静脈内，PAH：肺動脈性肺高血圧症，PK：薬物動態，PVRI：肺血管抵抗係数，SC：皮下，SoC：標準治療，WHO FC：世界保健機関機能分類

a. 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（マシテンタン及びプロスタノイドの IV/SC 投与を除く）。
b. CSF は 2 歳以上の被験者のみに使用された。TOMORROW 試験の実施中に CSF を FMI に置き換えた。
c. 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）。
d. 各被験者の試験期間は組み入れられた時期によって異なる。コア期終了時点で，各被験者の試験期間は 7 年未満であった。
e. マシテンタン群にランダム化された被験者数は 73 例であったが，このうち 1 例はマシテンタンの投与を受けず，試験を中止した。
f. 2025 年 6 月時点。

Confidential

2.7.6.1 海外臨床第 1 相試験（67896062PAH1010 試験，評価資料：5.3.1.2.1）

2.7.6.1.1 概要

2.7.6.1.1.1 計画

(1) 治験の標題

健康成人被験者を対象に，マシテンタン 10 mg を市販後用分散錠（2.5 mg 錠を 4 錠）又はオプスミット®錠として空腹時投与したときの生物学的同等性を評価する第 1 相，単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験

(2) 治験実施医療機関数

ベルギー（1 施設）

(3) 治験実施期間

2022 年 6 月 23 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 10 月 3 日（最後に試験を終了又は中止した被験者の最終連絡日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ マシテンタンの主要薬物動態（PK）パラメータに基づき，健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を市販後用分散錠（FMI）（2.5 mg 錠を 4 錠）又はオプスミット®錠として空腹時投与したときのマシテンタンの生物学的同等性を評価する。	・ C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}
副次目的	副次評価項目
・ 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を FMI 又はオプスミット錠として空腹時投与したときの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 パラメータを評価する。	・ マシテンタンの副次 PK パラメータ（t_{max}，C_{last}，AUC_{72h}，$t_{1/2}$，λ_z，CL/F，Vd_z/F）並びにアプロシテンタンの主要（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{∞}）及び副次 PK パラメータ（t_{max}，C_{last}，AUC_{72h}，$t_{1/2}$，λ_z）
・ マシテンタン 10 mg を FMI 又はオプスミット錠として投与したときの短期安全性及び忍容性を評価する。	・ 試験期間中の有害事象，重篤な有害事象，身体所見，バイタルサイン，心電図（ECG）及び臨床検査値

AUC_{72h}：0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC），AUC_{∞}：0 時間から無限大時間までの AUC，AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの AUC，CL/F：経口投与後のみかけの全身クリアランス，C_{last}：最終定量可能時間における血漿中濃度，C_{max}：最高血漿中濃度，$t_{1/2}$：消失半減期，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，Vd_z/F：経口投与後の最終相におけるみかけの分布容積，λ_z：最終相における消失速度定数

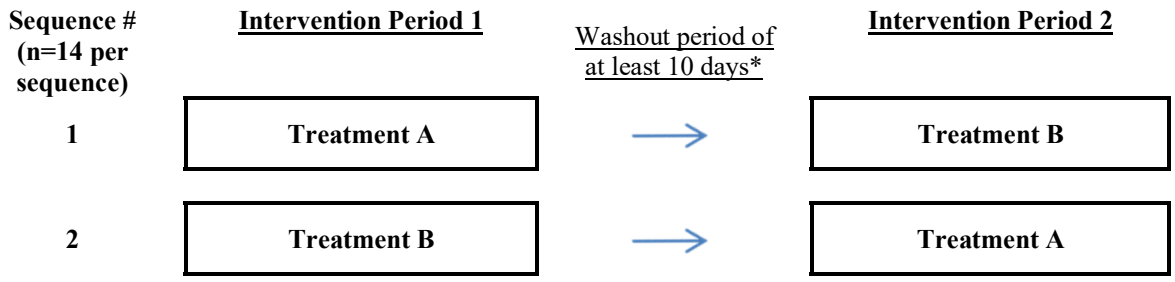
(6) 治験方法

本試験は，健康成人被験者（男性及び女性）を対象とした，第 1 相，単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験であった。

2 期クロスオーバーの試験デザインに従い，被験者を二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかにランダム化した。各被験者に対して，投与期 1 及び 2 に投与 A 又は B いずれかの治験薬を投与した。

- 投与 A（試験製剤）：マシテンタン 10 mg を FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）として空腹時単回経口投与
- 投与 B（標準製剤）：マシテンタン 10 mg をオプスミット錠（フィルムコーティング錠）として空腹時単回経口投与

本試験のデザインを図 2.7.6.1-1 に示す。



Treatment A: single oral dose of 10 mg (4 x 2.5 mg) of macitentan formulated as FMI in fasted conditions (test).
Treatment B: single oral film-coated 10 mg Opsumit® tablet in fasted conditions (reference).
* The day of study intervention intake in the previous intervention period (Day 1) was the first day of the washout period.

図 2.7.6.1-1 本試験のデザイン

本試験は，スクリーニング期（投与期 1 の治験薬投与前 28 日以内），非盲検投与期（投与期 1 及び 2）及び，試験終了（EOS）時又は中止時の評価（投与期 2 の Day 10 での治験薬投与後 216 時間の PK 検体採取後又は中止時点で実施）で構成された。各投与期の Day 1 に治験薬を投与した。各投与期での治験薬投与の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設け，投与期 1 の Day 1 をウォッシュアウト期間の 1 日目とした。

被験者は各投与期の Day −1 の夕方に入院し，治験担当医師が退院可能であると判断した場合，Day 4 の治験薬投与 72 時間後の PK 検体採取後に退院した。被験者は各投与期の Day 6，8 及び 10 に来院し，規定の評価を受けた。各投与期の Day 1 の朝に治験薬を単回投与し，マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度を測定するため，治験薬投与後 216 時間まで経時的に血液検体を採取した。投与期終了来院を治験薬初回投与の約 216 時間後に，EOS 来院を治験薬最終投与の約 216 時間後に実施した。試験を中止する場合，治験薬最終投与の 216～288 時間後（Day 10～13）に EOS 来院を実施した。安全性追跡調査を，中止例も含めて治験薬最終投与の 30～33 日後に電話にて実施した。女性被験者については尿妊娠検査を含む安全性追跡調査を来院で実施した。

必要に応じて規定外の来院を実施した。

アプロシテンタンは $t_{1/2}$ が長いため，各投与期の治験薬投与後 216 時間まで，静脈血由来の血漿検体を用いてマシテンタン及びアプロシテンタンの PK プロファイルを評価した。

同意取得後，被験者の最終の治験手順までの期間，又は適切な働きかけにもかかわらず被験者が追跡不能とみなされるまでの期間に安全性及び忍容性を評価した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：計 28 例

解析時：計 28 例を組み入れた。全ての被験者が治験薬を 1 回以上投与され，安全性解析対象集団に含められた。治験実施計画書からの重大な逸脱（併用禁止薬の使用）が認められた 1 例を除く 27 例が PK 解析対象集団及び PK 統計解析対象集団に含められた。

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳，体格指数（BMI）が 18.5～30.0 kg/m^2，体重が 50 kg 以上の健康な男女を組み入れた。スクリーニング時の身体所見，既往歴及び手術歴，臨床検査，12 誘導 ECG，並びにバイタルサインに基づき，医学的に健康である被験者を組み入れた。被験者はスクリーニング時の収縮期血圧（SBP）が 100～145 mmHg，拡張期血圧（DBP）が 50～90 mmHg かつ脈拍（PR）が 45～90 bpm であることとした。女性被験者は妊娠の可能性がないこと，又は妊娠可能性がある場合は試験期間を通して確実な避妊法を使用することとした。全ての女性はスクリーニング時に高感度血清妊娠検査（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン分画）が陰性であること，及び各投与期の Day −1 に尿妊娠検査が陰性であることを確認した。心原性，又は虚脱，失神，起立性低血圧又は血管迷走神経性反応が原因の意識消失を繰り返したことのある被験者を本試験から除外した。

(9) 治験薬（被験薬及び対照薬），用量及び投与方法

2 期クロスオーバーデザインで，投与期 1 及び 2 に治験薬を投与した。

各投与期の Day 1 の午前 7～11 時頃に治験実施医療機関で治験薬を投与した。各投与期でおおむね同じ時刻に治験薬を投与した。

各投与期の Day 1 の治験薬投与の約 4 時間後及び約 10 時間後に，治験実施医療機関で全ての被験者に標準的な昼食及び夕食を提供した。昼食及び夕食は全ての被験者で同じ食事とした。治験薬投与の約 24 時間後に通常の食事摂取を可能とした。

各投与期の Day 1 の治験薬投与，昼食及び夕食の時刻を電子症例報告書に記録した。

治験薬	マシテンタン FMI （投与 A）	オプスミット錠 （投与 B）
剤形	分散錠	フィルムコーティング錠
単位投与力価	1 錠あたり 2.5 mg	1 錠あたり 10 mg
投与量	10 mg を単回投与 （2.5 mg 錠を 4 錠）	10 mg を単回投与 （10 mg 錠を 1 錠）
投与経路	経口	
食事／絶食に関する要件	10 時間以上の絶食後に投与した。 治験薬の投与前及び投与後の約 1 時間は飲水を不可とした（治験薬の投与に用いる水を除く）。 投与後 4 時間以上絶食とした。	

(10)試験期間

各被験者の試験参加期間（スクリーニング期，入院期間及び追跡調査期を含む）は約 10 週間であった。

(11)統計手法

被験者数の決定

先行試験の結果に基づき，マシテンタンの AUC 及び C_{max} の被験者内変動係数（CV）を 13%未満と推定した。AUC 及び C_{max} の被験者内 CV を保守的に 15%と仮定すると，両製剤（FMI とオプスミット錠）の PK パラメータの幾何平均比（GMR）の真の値が 90%～110%の範囲にある場合，マシテンタンの両製剤の生物学的同等性を 80%の検出力で示すためには，試験を完了する被験者が 22 例必要であると推定された。

割り付けられた全ての治験薬投与を完了する被験者が約 22 例となるように，組入れ目標を 28 例とした。治験薬投与開始例を 28 例とするため，投与期 1 の治験薬初回投与前に被験者が試験を中止した場合は追加の被験者を組み入れることとした。試験期間を通じて，最初の中止例 6 例に対しては被験者を追加しないこととした。有害事象以外の理由で更に中止例が生じた場合，被験者を追加することとした。追加の被験者は，中止例と同じ投与順序で投与期 1 から治験薬の投与を受けることとした。

人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を解析対象とした。全ての人口統計学的特性（性別，年齢，身長，体重，BMI 及び人種）及びその他のベースラインの特性（身体所見並びに既往歴及び手術歴を含む）を表に示し，記述的に解析した。連続量については記述統計量［被験者数（n），平均値，標準偏差（SD），中央値及び範囲を含む］を用いて要約した。カテゴリカルデータについては被験者数及び割合を用いて要約した。

薬物動態

治験薬を 1 回以上投与され，血漿中濃度データが一つ以上得られた全ての被験者（血漿中濃度の記述統計），又は PK パラメータが一つ以上得られた全ての被験者（PK パラメータの記述統計）を PK 解析対象集団に含めた。予定した全ての治験薬投与を受けた被験者を PK 統計解析対象集団に含めた。一つ以上の投与期で PK パラメータが欠測，推定不能又は信頼不能となった被験者については，その PK パラメータの統計解析対象から除外した。欠測値が解析に用いられない場合は，その被験者を解析に含めることを可とした。

各投与について，規定の評価時点ごとにマシテンタン，及び必要に応じてアプロシテンタンの血漿中濃度の記述統計量を算出し，血漿中 PK パラメータを求めた。t_{max} を除き，統計量には被験者数（n），平均値，SD，CV，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値を含めた。t_{max} については被験者数（n），中央値，最小値及び最大値のみを示した。

マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度-時間データを被験者別に線形スケール及び片対数スケールで図示した。同様に，平均血漿中濃度-時間プロファイルの図，及び個々の血漿中濃度-時間プロファイルを重ね合わせた図も示した。PK パラメータを散布図及び箱ひげ図に示した。

投与，投与順序及び投与期を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて，各投与の対数変換したマシテンタンの主要 PK パラメータの最小二乗（LS）平均値を推定した。投与 A 及び B の LS 平均値の差の 90%信頼区間（CI）を算出した。LS 平均値の差及び 90% CI を逆対数変換し，主要 PK パラメータの GMR 及びその 90% CI を求めた。対数の LS 平均値に差がないことは GMR が 100%であることに相当する。

GMR の 90% CI が 80%～125%の範囲内であったとき，マシテンタンの両製剤（FMI 及びオプスミット錠）は生物学的に同等であると結論づけた。

統計解析での主要 PK パラメータは，対数変換したマシテンタンの AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} の推定値であった。

安全性

いずれかの投与順序にランダム化され，いずれかの治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性及び忍容性の解析対象とした。

治験薬を投与された全ての被験者の安全性データを以下の期間に分類して示した。

・ スクリーニング期：同意取得から投与期 1 の治験薬初回投与前まで

・ 投与期 1：投与期 1 の治験薬初回投与から投与期 2 の治験薬初回投与前まで

・ 投与期 2：投与期 2 の治験薬初回投与から試験の最終連絡日まで

投与期 1 の治験薬初回投与前の評価を，全ての安全性評価項目のベースラインとした。

有害事象

投与期中に発現した，又は治験薬投与開始前に発現したが投与後に悪化した全ての有害事象を，治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合を，有害事象の種類及び投与別の被験者数及び割合とともに要約した。有害事象，TEAE，重篤な有害事象，重症度別の TEAE，治験薬と関連のある TEAE，治験薬の投与中止に至った TEAE，及び死亡に至った TEAE を同様に要約した。

同意取得から EOS 来院又は追跡不能とみなされるまで有害事象を収集した。EOS 来院時点で継続中の有害事象及び EOS 来院後に新たに発現した重篤な有害事象を最終連絡時に記録した。

臨床検査

臨床検査データを臨床検査の種類別に要約した。各測定時点での実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量［被験者数（n），平均値，標準誤差（SE），SD，95% CI，中央値，最小値及び最大値］を投与別に表に示した。臨床検査値の異常が認められた被験者数及び割合を投与別に表に示した。

心電図

心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，Bazett 式により補正した QT（QTcB）及び Fridericia 式により補正した QT（QTcF）について，各測定時点での実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量［被験者数（n），平均値，SE，SD，95% CI，中央値，最小値及び最大値］を投与別に表に示した。ベースラインの所見からの変化とみなされた，全ての臨床的に重要な ECG 波形の異常所見を提示した（例えば，T 波の形態変化又は U 波の出現）。ECG パラメータの異常が認められた被験者数及び割合を投与別に表に示した。

バイタルサイン

SBP，DBP，PR 及び口腔内体温について，各測定時点での実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量［被験者数（n），平均値，SE，SD，95% CI，中央値，最小値及び最大値］を投与別に表に示した。バイタルサインの異常が認められた被験者数及び割合を投与別に表に示した。

身体所見

身体所見の異常を一覧に示した。

2.7.6.1.1.2 結果

(1) 人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験には 28 例が組み入れられ，二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに 14 例ずつランダム化された。全ての被験者が試験を完了した。

二つの投与順序（A-B 又は B-A）の人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。全ての被験者のうち，女性は 17 例（60.7%），男性は 11 例（39.3%）であった。年齢の中央値（範囲）は 40.0（20～53）歳，BMI の中央値（範囲）は 23.45（19.4～29.5） kg/m^2 であった。全 28 例（100.0%）が白人であり，非ヒスパニック系又は非ラテン系は 26 例（92.9%），ヒスパニック系又はラテン系は 2 例（7.1%）であった。

(2) 曝露

全ての被験者が予定のとおり各投与期の Day 1 に治験薬を単回経口投与された。投与 A（試験製剤）で，被験者はマシテンタンの FMI を空腹時単回経口投与された。投与 B（標準製剤）で，被験者はオプスミット錠を空腹時単回経口投与された。

いずれの投与順序でも，治験薬投与後のウォッシュアウト期間は 10 日間以上であった。

(3) 薬物動態

マシテンタン

マシテンタンの t_{max} の中央値は投与 A で 9.01 時間，投与 B で 8.51 時間であり，同程度であった。

マシテンタンの AUC_{72h} の平均値は投与 A で 5435 ng.h/mL，投与 B で 5196 ng.h/mL であり，同程度であった。

マシテンタンの $t_{1/2}$ の平均値は投与 A で 16.1 時間，投与 B で 15.7 時間であり，同程度であった。

マシテンタンの CL/F 及び Vd_z/F の平均値はいずれも投与 A 及び投与 B で同程度であり，CL/F の平均値はそれぞれ 1.77 L/h 及び 1.84 L/h，Vd_z/F の平均値はそれぞれ 41.0 L 及び 40.8 L であった（表 2.7.6.1-1）。

表 2.7.6.1-1 投与 A 及び投与 B を空腹時単回経口投与したときのマシテンタンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetics of Macitentan mean (SD), t_{max}: median (range)	Treatment A (test)	Treatment B (reference)
n	27[a]	27
C_{max} (ng/mL)	178 (41.7)	186 (31.3)
t_{max} (h)	9.01 (7.50 - 12.00)	8.51 (5.00 - 15.00)
AUC_{72h} (ng.h/mL)	5,435 (1,044)	5,196 (880)
C_{last} (ng/mL)	4.80 (4.04)	3.84 (2.95)
AUC_{last} (ng.h/mL)	5,839 (1,299)	5,580 (1,116)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	5,948 (1,271)	5,666 (1,111)
$t_{1/2}$ (h)	16.1 (2.7)	15.7 (3.0)
CL/F (L/h)	1.77 (0.446)	1.84 (0.391)
Vd_z/F (L)	41.0 (8.43)	40.8 (8.19)

[a]: n=26 for C_{last}, AUC_{last}, AUC_{∞}, CL/F, and Vd_z/F.
Treatment A: Single oral dose of 10 mg (4 x 2.5 mg) of macitentan formulated as FMI in fasted conditions (test)
Treatment B: Single oral film-coated 10 mg Opsumit® tablet in fasted conditions (reference)

生物学的同等性の評価

マシテンタンの血漿中 C_{max} 及び AUC は投与 A 及び投与 B で同程度であり，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR はそれぞれ 94.56%，103.54%及び 104.01%であった。三つの主要 PK パラメータの GMR の 90% CI はいずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.6.1-2）。

生物学的同等性の基準に基づき，マシテンタンの二つの製剤は生物学的に同等であると考えられた。

表 2.7.6.1-2 投与 A 及び投与 B を空腹時単回経口投与したときのマシテンタンの主要 PK パラメータの解析結果（PK 統計解析対象集団）

PK Parameter	Geometric Mean			Treatment A vs Treatment B		Source of Variability	
	n	Treatment A (test)	Treatment B (reference)	GMR (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)	Inter-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	27	174	184	94.56	87.94-101.69	15.7	12.3
AUC_{last} (ng.h/mL)	26	5,704	5,508	103.54	99.49-107.77	8.4	20.9
AUC_{∞}(ng.h/mL)	26	5,818	5,594	104.01	100.07-108.11	8.1	20.5

n: Number of paired observations; GMR: Geometric mean ratio; CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation
Treatment A: Single oral dose of 10 mg (4 x 2.5 mg) of macitentan formulated as FMI in fasted conditions (test)
Treatment B: Single oral film-coated 10 mg Opsumit® tablet in fasted conditions (reference)

<u>アプロシテンタン</u>

アプロシテンタンの t_{max} の中央値は投与 A 及び投与 B でいずれも 48 時間であった。

アプロシテンタンの C_{max} の平均値は投与 A で 158 ng/mL，投与 B で 165 ng/mL であり，同程度であった。

アプロシテンタンの AUC_{72h}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値は投与 A 及び投与 B（以下同順）で同程度であった。AUC_{72h} の平均値はそれぞれ 8634 ng.h/mL 及び 8944 ng.h/mL，AUC_{last} の平均値はそれぞれ 18520 ng.h/mL 及び 18777 ng.h/mL，AUC_{∞}の平均値はそれぞれ 20047 ng.h/mL 及び 20324 ng.h/mL であった。

アプロシテンタンの $t_{1/2}$ の平均値は投与 A で 53.8 時間，投与 B で 49.6 時間であり，同程度であった（表 2.7.6.1-3）。

表 2.7.6.1-3 投与 A 及び投与 B を空腹時単回経口投与したときのアプロシテンタンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetics of Aprocitentan mean (SD), t_{max}: median (range)	Treatment A (test)	Treatment B (reference)
n	26[a]	24
C_{max} (ng/mL)	158 (35.9)	165 (42.7)
t_{max} (h)	48.00 (23.91 - 72.20)	48.00 (23.97 - 72.18)
AUC_{72h} (ng.h/mL)	8,634 (1,987)	8,944 (2,096)
C_{last} (ng/mL)	23.7 (10.3)	21.1 (7.62)
AUC_{last} (ng.h/mL)	18,520 (4,025)	18,777 (4,312)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	20,047 (4,529)	20,324 (4,804)
$t_{1/2}$ (h)	53.8 (9.9)	49.6 (5.7)

[a]: n=25 for C_{last}, AUC_{last}, and $t_{1/2}$; n=24 for AUC_{∞}.
Treatment A: Single oral dose of 10 mg (4 x 2.5 mg) of macitentan formulated as FMI in fasted conditions (test)
Treatment B: Single oral film-coated 10 mg Opsumit® tablet in fasted conditions (reference)

(4) 安全性

本試験で認められた全ての TEAE 及び治験薬との因果関係別の TEAE を 2.7.6.1.2 項に示す。

重篤な有害事象，死亡に至った TEAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。重度の TEAE は報告されなかった。

TEAE の発現割合は投与 A 及び投与 B で同程度であった。TEAE が 1 件以上認められた被験者は，投与 A で 28.6%（8/28 例），投与 B で 39.3%（11/28 例）であった。中等度の TEAE は全被験者（28 例）の 21.4%（6 例）に認められ，その内訳は投与 A で 10.7%（3/28 例），投与 B で 17.9%（5/28 例）であった。軽度の TEAE は全被験者（28 例）の 32.1%（9 例）に認められ，その内訳は投与 A で 17.9%（5/28 例），投与 B で 21.4%（6/28 例）であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 1 件以上認められた被験者は，投与 A で 7.1%（2/28 例），投与 B で 14.3%（4/28 例）であった。

最も多く認められた TEAE は頭痛であり，全被験者（28 例）の 28.6%（8 例）に認められ，その内訳は投与 A で 10.7%（3/28 例），投与 B で 21.4%（6/28 例）であった。嘔吐は全被験者（28 例）の 7.1%（2 例）に認められ，その内訳は投与 A 及び投与 B でそれぞれ 3.6%（1/28 例）であった。その他の TEAE は全被験者（28 例）の 3.6%（1 例）のみに認められた。

臨床的に重要と判断された，又は TEAE として報告された臨床検査値，バイタルサインパラメータ及び ECG 測定値は認められなかった。

2.7.6.1.1.3 結論

(1) 薬物動態

・ 健康成人被験者を対象に，マシテンタン 10 mg を FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）及びオプスミット錠（フィルムコーティング錠，10 mg）として空腹時投与したときの主要 PK パラメータから，両製剤の生物学的同等性が示された。

(2) 安全性

・ 健康成人被験者を対象に，マシテンタン 10 mg を FMI（2.5 mg 錠を 4 錠）及びオプスミット錠（フィルムコーティング錠，10 mg）として空腹時単回経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.1.2 有害事象

本試験で認められた全ての TEAE 及び治験薬との因果関係別の TEAE を表 2.7.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.1-4 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係別の TEAE（安全性解析対象集団）

	Treatment A	Treatment B	Total
Analysis set: safety			
Total	28	28	28
System organ class			
Strongest Relationship			
Preferred term			
Strongest Relationship			
Participants with 1 or more TEAE's			
Not related	6 (21.4%)	7 (25.0%)	10 (35.7%)
Related	2 (7.1%)	4 (14.3%)	5 (17.9%)
Total	8 (28.6%)	11 (39.3%)	15 (53.6%)
神経系障害			
Not related	2 (7.1%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)
Related	1 (3.6%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)
Total	3 (10.7%)	6 (21.4%)	8 (28.6%)
頭痛			
Not related	2 (7.1%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)
Related	1 (3.6%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)
Total	3 (10.7%)	6 (21.4%)	8 (28.6%)
胃腸障害			
Not related	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
Related	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
Total	2 (7.1%)	2 (7.1%)	4 (14.3%)
嘔吐			
Related	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
Total	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
腹部不快感			
Related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
下痢			
Not related	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Total	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
悪心			
Related	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Total	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
吐き戻し			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症			
Not related	2 (7.1%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)
Total	2 (7.1%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)
上咽頭炎			
Not related	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Total	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
鼻炎			
Not related	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Total	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
外陰部腟カンジダ症			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Not related	1 (3.6%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)

	Treatment A	Treatment B	Total
Total	1 (3.6%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
咳嗽			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
鼻閉			
Not related	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Total	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
鼻漏			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Not related	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
Total	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
カテーテル留置部位刺激感			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
疲労			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
接触皮膚炎			
Not related	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Total	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管障害			
Not related	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Total	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
血腫			
Not related	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Total	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)

TEAE = treatment emergent adverse event.
Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the participant with the strongest relationship to study drug is used.
Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.
Treatment A: single oral dose of 10 mg (4 x 2.5 mg) of macitentan formulated as FMI in fasted conditions (test);
Treatment B: single oral film-coated 10 mg Opsumit® tablet in fasted conditions (reference).
[TSFAE04.rtf] [02_ae.sas] 16NOV2022, 10:38

2.7.6.2 海外臨床第 1 相試験（67896062PAH1008 試験，参考資料：5.3.1.2.2）

2.7.6.2.1 概要

2.7.6.2.1.1 計画

(1) 治験の標題

健康成人被験者を対象に，マシテンタンの小児用の 2 製剤を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験

(2) 治験実施医療機関数

ベルギー（1 施設）

(3) 治験実施期間

2021 年 7 月 8 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 10 月 5 日（最後の被験者の最終連絡日）

(4) 開発の相

第 1 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg を空腹時単回経口投与したときのマシテンタンの吸収速度及び吸収量を市販後用分散錠（FMI，試験製剤）と臨床試験用分散錠（CSF，標準製剤）とで比較する。	・ 2 製剤を投与したときのマシテンタンの C_{max}，AUC_{last}，AUC_{∞}
副次目的	副次評価項目
・ 2 製剤（FMI 及び CSF）を投与したときのマシテンタン及びその活性代謝物（アプロシテンタン）の薬物動態（PK）パラメータを評価する。	・ マシテンタンの t_{max}，C_{last}，AUC_{72h}，$t_{1/2}$，λ_z，CL/F，Vd_z/F ・ アプロシテンタンの C_{max}，AUC_{last}，AUC_{∞}，t_{max}，C_{last}，AUC_{72h}，$t_{1/2}$，λ_z，CL/F，Vd_z/F
・ 健康成人被験者にマシテンタン 10 mg の FMI 及び CSF を空腹時単回経口投与したときの短期安全性及び忍容性を評価する。	・ 試験期間中の有害事象，重篤な有害事象，身体検査，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

AUC_{72h}：0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC），AUC_{∞}：0 時間から無限大時間までの AUC，AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの AUC，CL/F：経口投与後のみかけの全身クリアランス，C_{last}：最終定量可能時間における血漿中濃度，C_{max}：最高血漿中濃度，$t_{1/2}$：消失半減期，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，Vd_z/F：経口投与後の最終相におけるみかけの分布容積，λ_z：最終相における消失速度定数

(6) 治験方法

本試験は，健康成人被験者（男性及び女性）を対象とした，第 1 相，単施設，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期クロスオーバー試験であった。2 投与順序，2 投与期の試験デザインに従い，被験者を二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかにランダム化した。各被験者に対して，投与期 1 及び 2 に投与 A 又は B いずれかの治験薬を投与した。投与 A（試験製剤）では，マ

シテンタン 10 mg を FMI として単回経口投与した。投与 B（標準製剤）では，マシテンタン 10 mg を CSF として単回経口投与した。

本試験のデザインを図 2.7.6.2-1 に示す。

Treatment Sequence (n=8 per sequence)	Treatment Period 1	Washout period of at least 10 days*	Treatment Period 2
A-B	Treatment A	→	Treatment B
B-A	Treatment B	→	Treatment A

Treatment A: single oral dose of 10 mg of macitentan formulated as FMI in fasted conditions (test)
Treatment B: single oral dose of 10 mg macitentan as the CSF in fasted conditions (reference)
* The day of study intervention intake in the previous treatment period (Day 1) is the first day of the washout period.

図 2.7.6.2-1 本試験のデザイン

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例

解析時：投与順序 A-B にランダム化された 8 例中 6 例（75.0%）及び投与順序 B-A にランダム化された全 8 例（100.0%）が試験を完了した。本試験に組み入れられた全 16 例を安全性解析及び PK の記述統計解析に含めた。本試験を完了した 14 例を PK の推計統計解析に含めた。

(8) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳，体格指数（BMI）が 18.5～30.0 kg/m^2，体重が 50.0 kg 以上の健康な男女を組み入れた。スクリーニング時の身体検査，既往歴及び手術歴，臨床検査，バイタルサイン，並びに 12 誘導 ECG に基づき，医学的に健康である被験者を組み入れた。

(9) 治験薬（被験薬及び対照薬），用量及び投与方法

2 投与順序（A-B 又は B-A）の 2 期クロスオーバーデザインで以下の治験薬を投与し，各投与期での治験薬投与の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

投与	A（試験製剤）	B（標準製剤）
治験薬	マシテンタン FMI	マシテンタン CSF
剤形	速崩性錠剤	速崩性錠剤
単位投与力価	1 錠あたり 2.5 mg	1 錠あたり 5 mg
投与量	10 mg 単回投与（2.5 mg 錠×4）	10 mg 単回投与（5 mg 錠×2）

治験実施医療機関で午前 7 時～10 時の間に治験薬を投与した。被験者ごとに各投与期でほぼ同時刻に治験薬を投与した。

各製剤（FMI 及び CSF）をスプーン 1 杯の水（約 10～15 mL）に 5 分間懸濁した。被験者は座位で懸濁液を服用後，総量が 240 mL になるように飲水した。治験薬の投与は 10 時間以上の絶食後とした。治験薬の投与前及び投与後の約 1 時間は飲水を不可とした（治験薬の投与に用いる水を除く）。治験薬の投与後 4 時間以上絶食とした。

(10)試験期間

本試験を完了した各被験者の試験参加期間（スクリーニング期を除き，投与期及び追跡調査期を含む）は約 6.5 週間（41～49 日間）であった。

(11)統計手法

被験者数の決定

先行試験の結果に基づき，マシテンタンの AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} の被験者内変動係数（CV）を 13%以下と推定した。マシテンタンの AUC 及び C_{max} の被験者内 CV の推定値を 13%とした場合，CSF（標準製剤）に対する FMI（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティの点推定値が真の値の 92.3%～108.4%の範囲にあることを 90%の信頼度で判定するためには，試験を完了する被験者が 16 例必要であると推定された。

当初は，割り付けられた全ての投与を完了する被験者を 16 例以上とするため，18 例を本試験に組み入れる計画であった。試験中止又は脱落等の理由で，試験を完了する被験者が 16 例未満となる場合は，追加の被験者を組み入れることとした。追加の被験者は，置き換えられる被験者と同じ投与順序に割り付けられ，投与期 1 を開始することとした。

被験者の組入れが難航したため，試験を完了する被験者が 14 例となるように調整した。幾何平均比（GMR）の精度推定値を再計算し，CSF（標準製剤）に対する FMI（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティの点推定値が真の値の 92.3%～108.4%の範囲であることを 90%の信頼度で判定するためには試験を完了する被験者が 16 例必要だったが，91.6%～109.1%の範囲であることを 90%の信頼度で判定するためには 14 例で十分であることを確認した。

薬物動態

PK 解析対象集団を対象に PK データを解析した。PK 解析対象集団は，ランダム化された全ての被験者のうち，治験薬（FMI 又は CSF）を 1 回以上投与され，各投与時に血漿中濃度データが一つ以上得られた被験者集団と定義した。

各投与について，規定の評価時点ごとにマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度の記述統計量を算出し，血漿中 PK パラメータを求めた。t_{max} 及び最終定量可能時間（t_{last}）を除き，統計量には被験者数（n），平均値，標準偏差（SD），CV，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値を含めた。t_{max} 及び t_{last} については被験者数（n），中央値，最小値及び最大値のみを示した。

マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度-時間データを被験者別に図示した。同様に，平均血漿中濃度-時間プロファイルの図，及び個々の血漿中濃度-時間プロファイルを重ね合わせた図も示した。PK パラメータを散布図及び箱ひげ図に示した。

対数変換した PK パラメータについて推測統計解析を実施した。バイオアベイラビリティ試験での主要 PK パラメータは，マシテンタンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}とした。

2 投与間の差の最小二乗（LS）平均値，分散及び信頼区間（CI）を推定するために，混合効果モデルを用いた。本モデルは，モデルに基づく CI を得ることを目的とし，仮説検定には用いなかった。

統計解析には，試験製剤と標準製剤の対比較のみを含めた。一つ以上の投与期に注目すべき PK パラメータが欠測又は推定不能であった被験者については，該当する PK パラメータの解析

に含めなかった。投与，投与順序及び投与期を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果分散分析モデルを用いて，各投与の対数変換した主要 PK パラメータの LS 平均値を推定した。試験製剤及び標準製剤の LS 平均値の差の 90% CI を算出した。LS 平均値及び 90% CI の差を逆対数変換し，相対的バイオアベイラビリティ（すなわち，幾何平均値の比及びその 90% CI）の推定値を求めた。

安全性

治験薬（FMI 又は CSF）を 1 回以上投与された全ての被験者を，安全性及び忍容性の解析対象とした。

有害事象，臨床検査値，ECG，バイタルサイン，及び身体検査を含む安全性パラメータを記述的に解析した。必要に応じて，ベースライン時の異常値に対する投与別の異常値（最悪値）を要約したクロス集計を示した。治験薬の初回投与後に発現した有害事象を，治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，器官別大分類及び基本語別に解析した。

2.7.6.2.1.2 結果

(1) 人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験には 16 例が組み入れられ，二つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに 8 例ずつランダム化された。投与順序 A-B に割り付けられた 8 例中 6 例（75.0%）及び投与順序 B-A に割り付けられた全 8 例（100.0%）が試験を完了した。投与順序 A-B に割り付けられた 2 例（25.0%）のうち 1 例は医師の判断（コカインのスクリーニング検査陽性）により，1 例は被験者の希望（個人的理由）により試験を中止した。

多くの被験者が女性［投与順序 A-B で 5 例（62.5%），投与順序 B-A で 6 例（75.0%）］であった。年齢の中央値（範囲）は，投与順序 A-B で 42.0 歳（27～53 歳）及び投与順序 B-A で 30.0 歳（22～55 歳）であった。全 16 例（100.0%）が白人であり，非ヒスパニック又は非ラテン系であった。BMI の中央値（範囲）は，投与順序 A-B で 22.70 kg/m^2（21.6～27.9 kg/m^2）及び投与順序 B-A で 24.85 kg/m^2（20.9～27.4 kg/m^2）であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱は報告されなかった。

(2) 曝露

投与順序 A-B の 6 例（75.0%）及び投与順序 B-A の全 8 例（100.0%）が治験実施計画書の規定のとおり，二つの連続する各投与期に治験薬を単回投与された。投与 A（試験製剤）で，被験者はマシテンタン 10 mg を FMI として単回経口投与された。投与 B（標準製剤）で，被験者はマシテンタン 10 mg を CSF として単回経口投与された。投与順序 A-B に割り付けられた被験者のうち，2 例（25.0%）が投与 A を受けた後，投与 B を受けずに試験を中止した。

二つの投与期の間（A-B 又は B-A）のウォッシュアウト期間は 12～18 日であった。

(3) 薬物動態

マシテンタン

マシテンタンの t_{max} の中央値は投与 A 及び投与 B ともに 8.50 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は投与 A で 14.9 時間，投与 B で 15.2 時間であり，同程度であった。

マシテンタンの AUC_{72h} の平均値は投与 A で 4755 ng.h/mL，投与 B で 4756 ng.h/mL であり，同程度であった。

マシテンタンの CL/F 及び Vd_z/F の平均値も両投与で同程度であった。CL/F の平均値は投与 A が 2.06 L/h 及び投与 B が 2.05 L/h であり，Vd_z/F の平均値はそれぞれ 43.3 L 及び 43.7 L であった（表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.6.2-1 投与 A 又は投与 B を空腹時単回経口投与したときのマシテンタンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetics of Macitentan mean (SD), t_{max}: median (range)	Treatment A (Test)	Treatment B (Reference)
n	16	14
C_{max} (ng/mL)	160 (37.6)	179 (36.7)
t_{max} (h)	8.50 (5.00-15.00)	8.50 (7.00-15.00)
C_{last} (ng/mL)	3.63 (2.88)	4.28 (2.90)
AUC_{72h} (ng.h/mL)	4755 (948)	4756 (829)
AUC_{last} (ng.h/mL)	5033 (1156)	4987 (1045)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	5111 (1131)	5083 (1051)
$t_{1/2}$ (h)	14.9 (3.1)	15.2 (3.5)
CL/F (L/h)	2.06 (0.518)	2.05 (0.451)
Vd_z/F (L)	43.3 (10.2)	43.7 (7.98)

Treatment A: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as Final Market Image (FMI) (dispersible tablets, 2.5 mg per tablet [[redacted]]) in fasted conditions
Treatment B: A single oral dose of 10 mg macitentan as the Clinical Service Formulation (CSF) (dispersible tablets, 5 mg per tablet [[redacted]]) in fasted conditions

統計解析の結果，マシテンタン 10 mg を FMI 及び CSF として単回経口投与したときのマシテンタンの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であり，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR はそれぞれ 87.76%，101.24%及び 100.95%であった。マシテンタンの C_{max} 及び AUC の 90% CI は，いずれも標準的な生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

事後解析の検出力は全ての主要 PK パラメータで高く，C_{max} で 94.3%，AUC_{last} 及び AUC_{∞}で 100.0%であった（表 2.7.6.2-2）。

表 2.7.6.2-2 投与 A 又は投与 B を空腹時単回経口投与したときのマシテンタンの主要 PK パラメータの解析結果（PK 解析対象集団）

PK Parameter (Macitentan)	N	Geometric LS Means		Geometric Mean Ratio (Test/Reference)		Intra-participant CV (%)	Inter-participant CV (%)	Post-hoc Power (%)
		Treatment A (Test)	Treatment B (Reference)	Ratio (%)	90% CI (%)			
C_{max} (ng/mL)	14	155	176	87.76	83.58-92.16	7.2	19.3	94.3
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	4997	4936	101.24	97.59-105.02	5.4	20.7	100.0
AUC_{∞} (ng.h/mL)	14	5086	5038	100.95	97.59-104.42	5.0	20.0	100.0

CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation
N: number of paired observations
Test=Treatment A: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as Final Market Image (FMI) (dispersible tablets, 2.5 mg per tablet [[redacted]]) in fasted conditions
Reference=Treatment B: A single oral dose of 10 mg macitentan as the Clinical Service Formulation (CSF) (dispersible tablets, 5 mg per tablet [[redacted]]) in fasted conditions

アプロシテンタン

アプロシテンタンの t_{max} の中央値は投与 A 及び投与 B ともに 48.00 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は投与 A で 55.6 時間，投与 B で 54.9 時間であり，同程度であった。

アプロシテンタンの AUC_{72h} の平均値は投与 A で 9992 ng.h/mL，投与 B で 10205 ng.h/mL であり，同程度であった（表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-3 投与 A 又は投与 B を空腹時単回経口投与したときのアプロシテンタンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetics of ACT-132577 mean (SD), t_{max}: median (range)	Treatment A (Test)	Treatment B (Reference)
n	16	14
C_{max} (ng/mL)	183 (35.9)	187 (37.2)
t_{max} (h)	48.00 (24.00-48.27)	48.00 (24.00-71.92)
C_{last} (ng/mL)	26.4 (11.3)	26.3 (12.5)
AUC_{72h} (ng.h/mL)	9992 (1978)	10205 (2015)
AUC_{last} (ng.h/mL)	20996 (3975)	21153 (3901)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	23252 (4967)	23406 (5132)
$t_{1/2}$ (h)	55.6 (10.4)	54.9 (10.7)

Treatment A: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as Final Market Image (FMI) (dispersible tablets, 2.5 mg per tablet [redacted]) in fasted conditions
Treatment B: A single oral dose of 10 mg macitentan as the Clinical Service Formulation (CSF) (dispersible tablets, 5 mg per tablet [redacted]) in fasted conditions

事前規定に基づく解析の結果，マシテンタン 10 mg を FMI 及び CSF として単回経口投与したときのアプロシテンタンの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であり，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR はそれぞれ 96.74%，99.02%及び 99.39%であった。対応する 90% CI は，標準的な生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

事後解析の検出力は，全ての主要 PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）で 100.0%であった（表 2.7.6.2-4）。

表 2.7.6.2-4 投与 A 又は投与 B を空腹時単回経口投与したときのアプロシテンタンの主要 PK パラメータの解析結果（PK 解析対象集団）

PK Parameter (ACT-132577)	Geometric LS Means			Geometric Mean Ratio (Test/Reference)				
	N	Treatment A (Test)	Treatment B (Reference)	Ratio (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)	Inter-participant CV (%)	Post-hoc Power (%)
C_{max} (ng/mL)	14	179	185	96.74	92.55-101.12	6.5	18.0	100.0
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	20841	21048	99.02	95.65-102.50	5.1	17.2	100.0
AUC_{∞} (ng.h/mL)	14	23049	23191	99.39	95.55-103.39	5.8	19.7	100.0

CI: Confidence Interval; CV: Coefficient of variation
N: number of paired observations
Test=Treatment A: A single oral dose of 10 mg macitentan formulated as Final Market Image (FMI) (dispersible tablets, 2.5 mg per tablet [redacted]) in fasted conditions
Reference=Treatment B: A single oral dose of 10 mg macitentan as the Clinical Service Formulation (CSF) (dispersible tablets, 5 mg per tablet [redacted]) in fasted conditions

(4) 安全性

重篤な有害事象，試験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。

TEAE の発現割合は投与 A 及び投与 B で同程度であった。TEAE が 1 件以上認められた被験者は，投与 A（FMI）で 31.3%（5/16 例），投与 B（CSF）で 28.6%（4/14 例）であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 1 件以上認められた被験者は，投与 A で 25.0%（4/16 例），投与 B で 14.3%（2/14 例）であった。

TEAE の多くが「神経系障害」の事象であり，投与 A で 25.0%（4/16 例），投与 B で 21.4%（3/14 例）に認められた。最も多く認められた TEAE は頭痛であり，その内訳は投与 A で 18.8%（3/16 例），投与 B で 21.4%（3/14 例）であった。頭痛以外の TEAE（浮動性めまい，適用部位紅斑，無力症，胃腸炎，月経困難症及び血腫）は，投与 A 又は投与 B のいずれかで 1 例に認められた。

複数の被験者で，臨床検査，バイタルサイン又は ECG の基準範囲外の測定値が一つ以上認められた。臨床検査，バイタルサイン又は ECG の異常値のうち，治験担当医師が TEAE として報告した測定値はなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

<u>薬物動態</u>

- マシテンタン 10 mg を FMI（試験製剤）及び CSF（標準製剤）として単回経口投与したときのマシテンタンの吸収速度及び吸収量（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{∞}）は製剤間で同程度であった。
- マシテンタン 10 mg を FMI（試験製剤）及び CSF（標準製剤）として単回経口投与したときのアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC も製剤間で同程度であった。
- マシテンタン及びアプロシテンタンの主要 PK パラメータ及びその 90% CI は，生物学的同等性の基準範囲内であった。

<u>安全性</u>

- 健康成人被験者を対象に，マシテンタン 10 mg を FMI（試験製剤）及び CSF（標準製剤）として空腹時単回経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.3　海外臨床第 3 相試験（AC-055-312 試験，評価資料：5.3.5.1.1）

本文書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）の治験総括報告書（5.3.5.1.1-2）に基づくものである。コア期の中間解析［クリニカルカットオフ（CCO）日：2022 年 11 月 30 日］の治験総括報告書及びその補遺（CCO：2023 年 7 月 21 日及び 2023 年 11 月 21 日）については 5.3.5.1.1-1 に示す。

2.7.6.3.1　概要

2.7.6.3.1.1　計画

(1) 治験の標題

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に，マシテンタンの薬物動態，安全性及び有効性を標準治療と比較し評価する，単群の継続期を含む多施設共同，非盲検，ランダム化試験

(2) 治験実施医療機関数

2 歳以上の被験者を組み入れた国又は地域（治験実施医療機関数）；オーストラリア，ブラジル，中国，コロンビア，スペイン，フランス，ハンガリー，イスラエル，韓国，メキシコ，フィリピン，ポーランド，ポルトガル，ロシア，タイ，ウクライナ，米国及びベトナム（計 51 施設）

2 歳未満の被験者を組み入れた国又は地域（治験実施医療機関数）；ハンガリー，メキシコ，マレーシア，フィリピン，ポルトガル及び米国（計 7 施設）

(3) 治験実施期間

初回同意取得日：2017 年 10 月 24 日

コア期：完了（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日）

単群の継続期：実施中

(4) 開発の相

第 3 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
· 小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）被験者を対象にマシテンタンの薬物動態（PK）を評価する	· マシテンタン群の 2 歳以上の被験者：ランダム化後 12 週時（以降，12 週時）（定常状態）のマシテンタン及びその活性代謝物（アプロシテンタン）のトラフ時（投与前）血漿中濃度 · マシテンタン群の 2 歳未満の被験者：4 週時（定常状態）のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度
副次目的	副次評価項目
· 小児 PAH 被験者を対象にマシテンタンの安全性及び忍容性を評価する	· 有害事象 · 重篤な有害事象 · マシテンタン又は標準治療（SoC）の投与中止に至った有害事象 · 特に注目すべき有害事象 · 顕著な臨床検査異常値 · ベースラインから各評価時点までの臨床検査パラメータの変化量 · ベースラインから各評価時点までのバイタルサイン（血圧及び心拍数）の変化量 · ベースラインから各評価時点までの成長パラメータ（体格指数，身長及び体重）の変化量 · ベースラインから各評価時点までの性成熟度（タナー段階）の変化量

目的	評価項目
・ 小児 PAH 被験者を対象にマシテンタンの有効性を評価する	・ イベント評価委員会（CEC）で最初に確認された以下の疾患進行イベントまでの期間 [a] 　・ 死因を問わない死亡 　・ 心房中隔裂開術又はポッツ吻合術，若しくは肺移植リストへの登録 　・ PAH の悪化による入院 [b] 　・ 以下に定義する PAH の臨床症状の悪化 [c]：新たな PAH 特異的治療 [d]，静脈内（IV）利尿薬又は継続的な酸素の使用の必要若しくは開始，かつ以下の 1 項目以上に該当： 　　・ 世界保健機関機能分類（WHO FC）の悪化 　　・ 失神の新規発現又は（医学的判定に基づく頻度又は重症度の）悪化 　　・ 二つ以上の PAH 症状（息切れ／呼吸困難，胸痛，チアノーゼ，浮動性めまい／失神寸前状態，又は疲労）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 ・ CEC で最初に確認された PAH による入院までの期間 [a] ・ CEC で確認された PAH による死亡までの期間 [a] ・ 死因を問わない死亡が生じるまでの期間 [e] ・ 12 及び 24 週時の WHO FC（class I 又は II と class III 又は IV の比較） ・ 12 及び 24 週時の血漿中 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（NT-proBNP）のベースラインからの変化率 ・ 加速度測定で評価した中等度～強度身体活動（MVPA）に費やした日中の平均時間のベースラインから 48 週時までの変化量 ・ 体表面積で補正した三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）のベースラインから 24 週時までの変化量 ・ 心エコー検査（中央測定）で評価した Left ventricular eccentricity index（LVEI）のベースラインから 24 週時までの変化量 ・ PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales Short Form（SF15）で評価した生活の質（QoL）のベースラインから 24 週時までの変化量

目的	評価項目
探索的評価項目	
該当せず	・ 24 週時の Panama 機能分類（class I 又は II と class III 又は IV の比較） ・ 加速度測定で評価した日中の活動時間のベースラインから 12，24 及び 48 週時までの変化量 ・ 加速度測定で評価した日常活動の平均カウント／分のベースラインから 12，24 及び 48 週時までの変化量 ・ 加速度測定で評価した，閾値（800～3199 活動カウント／分）に基づく軽い身体活動に費やした日中の平均時間のベースラインから 12，24 及び 48 週時までの変化量 ・ 6 分間歩行テストで評価した運動耐容能のベースラインから 12，24 及び 48 週時までの変化量（発達上，検査を理解し実施できる 6 歳以上の被験者）
QoL の評価項目（米国の英語が母語の被験者のみを対象に実施）	
該当せず	・ 疾患特異的 PedsQL™ 3.0 Cardiac Module の「heart problems and treatment」を用いて評価した QoL ・ PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale standard version の「general fatigue」を用いて評価した QoL
その他の PK 評価項目	
該当せず	・ 2 歳以上の被験者：定常状態での投与後 24 時間のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中 PK プロファイル及びパラメータ ・ 2 歳未満の被験者：初回投与後 24 時間（投与 2，5 及び 24 時間後）のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度
製剤に関する評価項目	
該当せず	・ Day 1 及び 12 週時（Visit 4）でのマシテンタン分散錠に対する嗜好性及び許容性（マシテンタン群の被験者を対象に評価）

a. ランダム化／Visit 2 からコア期終了（EOCP）までの期間に生じたイベントが対象。
b. 本人の希望による入院，ルーチン入院，又は明らかに併存症（肺炎等）の出現／悪化に起因する入院を除く。
c. ベースラインからの悪化。
d. エンドセリン受容体拮抗薬（ERA），ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5i），プロスタノイド，プロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬，可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬等。
e. ランダム化／Visit 2 から試験終了までの期間に生じた死亡が対象。

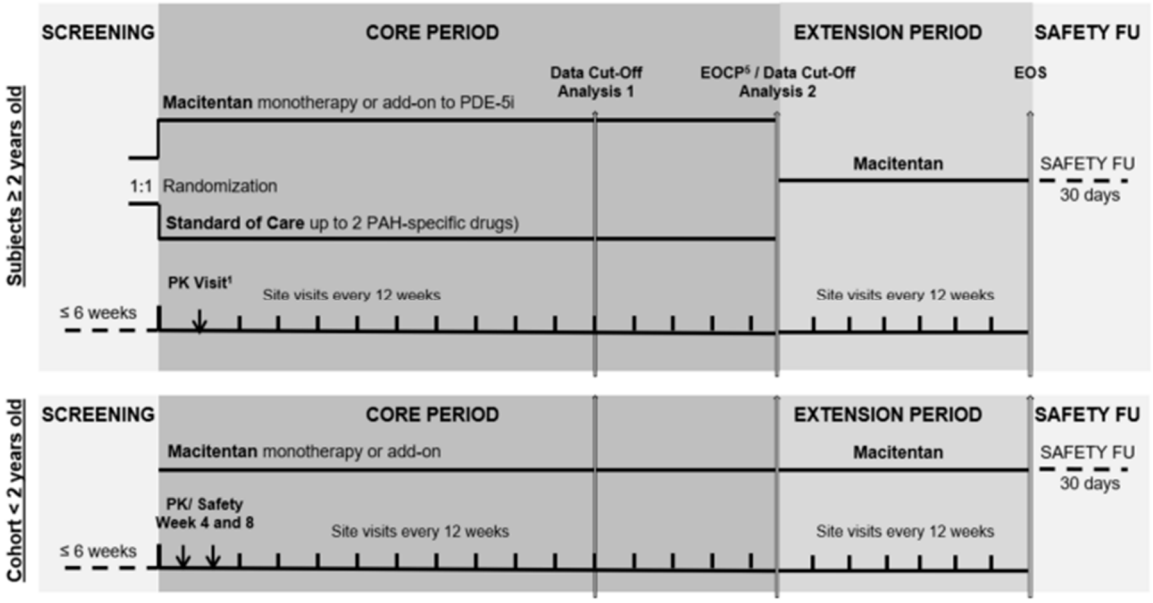
(6) 治験方法

本試験は，小児 PAH 患者を対象とした，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。

本試験デザインを図 2.7.6.3-1 に示す。本試験の評価期間は，スクリーニング期，マシテンタン群と SoC を開始／継続する群（SoC 群）を比較するコア期，マシテンタン群単群の継続期，及び安全性追跡調査期の 4 期から構成された。

Visit 2 で適格性が確認された 2 歳以上の被験者を，マシテンタン群又は SoC を開始／継続する群（SoC 群）に 1:1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化時には，ERA 投与の継続／予定（あり又はなし）及びランダム化時の WHO FC（class I/II 又は class III）による層別化を行っ

た。SoC として ERA 投与を受けていた被験者の組入れについては，ランダム化した全被験者数の 40%以下に制限した。2 歳未満の被験者についてはランダム化せず，Visit 2 でマシテンタン群に割り付けた。2 歳未満の被験者については ERA 投与を受けていた被験者の組入れを制限しなかった。



Key: EOCP = End of Core Period; EOS = end of study; FU = follow-up; IV = intravenous; PAH = pulmonary arterial hypertension; PDE-5i = phosphodiesterase Type 5 inhibitor; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.

1. The PK Visit occurred under steady state conditions (i.e., ≥ 10 days of same macitentan dose).
2. After disease progression was confirmed by the CEC, the subject entered the Post-Event Study Phase. In the macitentan group, the study treatment continued during this Post-Event Study Phase until EOS. Subjects in the SoC group were offered cross-over to macitentan, if this was considered in the best interests of the subject per their investigator's judgement.
3. Subjects discontinuing macitentan or SoC treatment prematurely had a Safety FU call 30 days (+ 1 week) after the treatment stopped. End of standard of care was declared, if a planned PAH-specific drug class was discontinued, or if any additional PAH-specific drug class was added, or if subjects crossed-over to macitentan after CEC-confirmed disease progression.
4. Subjects discontinuing site visits during the Core Period had Survival FU contacts at least yearly to collect vital status.
5. Subjects still in the 12-weekly visit schedule at Analysis 2 came for the EOCP Visit before the cutoff date announced by the Sponsor, and were offered to enter the single-arm extension period. The eligibility to continue/start macitentan in the single-arm extension period (SAEP) had to be confirmed as described in the Protocol. For subjects who continued macitentan or SoC treatment until EOCP but did not enter the SAEP, the EOCP constituted their EOS Visit and they had a Safety FU call 30 days (+ 1 week) after EOS.

Note: For subjects who after EOS in the SAEP could not access macitentan continued access program was put in place (e.g., post-trial access [PTA] or long-term extension [LTE] study) to allow treatment continuation as per local regulations. For subjects who completed the study treatment and who were eligible for a continued access program (PTA or LTE study), enrollment into the continued access program occurred on the same day as the EOS Visit to avoid macitentan treatment interruption and the Safety FU period was waived.

図 2.7.6.3-1 本試験のデザイン

各国の規制要件を考慮し，以下の三つの解析時点を設定した。

・ 解析 1[1]（コア期の中間解析）：2023 年 9 月 11 日付の中間治験総括報告書［CCO1（2022 年 11 月 30 日），2 歳以上の被験者のデータを含む］，2023 年 9 月 18 日付の中間治験総括報告書の補遺 1［CCO3（2023 年 7 月 21 日），2 歳未満の 7 例のデータを含む］及び 2024 年

[1] CCO2（2023年3月20日）には2歳未満の3例のデータを含めた。このデータは本試験のいずれの治験総括報告書及びその補遺，並びに国内承認申請文書にも用いられなかった。

3 月 7 日付の中間治験総括報告書の補遺 2［CCO4（2023 年 11 月 21 日），2 歳未満の 9 例のデータを含む］にそれぞれ示した。

・ 解析 2（コア期の最終解析）：全ての被験者がコア期を完了した後に実施した。結果を本文書に示す（データベースロック日：2024 年 2 月 28 日）。

・ 解析 3（コア期及び単群の継続期を含む解析）：単群の継続期の終了時に実施する。

(7) 被験者数

計画時：約 200 例（300 例未満）
解析時：157 例（2 歳以上 148 例，2 歳未満 9 例）

(8) 診断及び主な組入れ基準

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

・ 特発性 PAH（IPAH），遺伝性 PAH，先天性心疾患に伴う PAH（CHD-PAH），薬物若しくは毒物誘発性 PAH，結合組織病に伴う PAH 又は HIV に伴う PAH と診断された患者

・ WHO FC が class I，II 又は III であった患者

・ PAH 特異的治療を受けたことがない，又はマシテンタン及びプロスタノイドの IV／皮下（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

なお，本試験の 2 歳以上の被験者から，2 歳未満の患者での曝露量が 2 歳以上と同程度となるマシテンタンの 1 日用量を決定するための十分な PK データが得られたため，治験実施計画書第 9 版で生後 1 カ月以上 2 歳未満の患者の組入れを可能とした。

(9) 治験使用薬（マシテンタン及び標準治療），用量及び投与方法

1) マシテンタン

マシテンタン分散錠を非盲検下で 1 日 1 回経口投与した。1 日用量の範囲は 1.0～10.0 mg であり，2 歳未満の被験者は年齢，2 歳以上の被験者は体重に基づき，試験期間中に必要に応じて調整した。本試験では以下の 2 種類の製剤を使用した。

・ 臨床試験用分散錠（CSF）：マシテンタン分散錠であり，規格は 0.5，2.5 及び 5.0 mg であった。CSF は生後 6 カ月以上の被験者のみに投与することとし，双方向自動応答技術（IRT）を介して管理された（なお，結果として CSF は 2 歳以上の被験者のみに投与された）。

・ 市販後用分散錠（FMI）：マシテンタン分散錠の新たな規格として 1.0 及び 2.5 mg を設定した。十分な安定性データ及び必要な場合は治験実施地域の承認が得られた時点で，CSF を FMI に置き換えた。FMI は全被験者に投与された。

マシテンタン CSF 及び FMI の年齢及び体重区分別の用法及び用量を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 マシテンタン CSF 及び FMI の年齢及び体重区分別の用法及び用量

Age [month]	Body Weight [kg]	Daily dose		Number of tablets to be dispersed	
		CSF	FMI	CSF	FMI
≥ 1 and < 6	not applicable (NA)	NA	1.0 mg	NA	1 × 1.0 mg
≥ 6 and < 24	NA	2.5 mg	2.5 mg	1 × 2.5 mg	1 × 2.5 mg
≥ 24	≥ 10 kg and < 15 kg	3.5 mg	3.5 mg	2 × 0.5 mg and 1 × 2.5 mg	1 × 1.0 mg and 1 × 2.5 mg
	≥ 15 kg and < 25 kg	5.0 mg	5.0 mg	1 × 5.0 mg	2 × 2.5 mg
	≥ 25 kg and < 50 kg	7.5 mg	7.5 mg	1 × 2.5 mg and 1 × 5.0 mg	3 × 2.5 mg
	≥ 50 kg	10.0 mg	10.0 mg	2 × 5.0 mg	4 × 2.5 mg

2) 標準治療

SoC 群にランダム化された 2 歳以上の被験者には 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）が投与された。

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。Visit 2 の前に PAH 特異的治療薬（マシテンタン及びプロスタノイドの IV／SC 投与を除く）が SoC として IRT に登録された場合，当該薬剤の投与開始を可能とした。

(10)投与期間

PAH の疾患進行イベント発生前の期間に，2 歳以上の被験者は Visit 2 にランダム化された後，マシテンタン 1 日 1 回又は SoC のいずれかの投与を受けた。2 歳未満の被験者はランダム化されず，Visit 2 以降全被験者がマシテンタン 1 日 1 回の投与を受けた。

PAH の疾患進行イベント発生後には，いずれの投与群でも各治験実施医療地域の実臨床に応じた基礎治療薬の増量を可能とした。また，いずれの投与群でも治療薬（プロスタノイドの IV／SC 投与を含む）の追加投与を可能とした。マシテンタン群の被験者はマシテンタンの投与を継続することができた。SoC 群の被験者は，CEC で疾患進行が確認され，治験担当医師が最善であると判断した場合，マシテンタン投与への切替えを可能とした。

各被験者の試験期間は組み入れられた時期によって異なる。本文書に示す解析 2 の時点でコア期は完了し，試験開始から 6 年超が経過した。

(11)統計手法

1) 被験者数

本試験の実施可能性に基づき被験者数を約 200 例（かつ 300 例未満）に設定した。正式な被験者数の算出を行わなかった。また，治験実施計画書に従い，2024 年第一四半期までにコア期の最終評価を完了するように組み入れられた被験者数に基づき解析を実施した。

2) 解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を規定した。

PK 解析対象集団

- PK 解析対象集団 1：マシテンタン群にランダム化され治験薬を 1 回以上投与された 2 歳以上の全ての被験者のうち，トラフ時の PK 解析用の血液検体が得られ，かつトラフ時の PK 評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。
- PK 解析対象集団 2：マシテンタン群にランダム化され治験薬を 1 回以上投与された，又は SoC 群にランダム化され，その後マシテンタン投与に切り替えた 2 歳以上の全ての被験者のうち，PK サブスタディに組み入れられ，評価可能な PK プロファイルを有し，PK サブスタディの評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。PK サブスタディの解析に使用した。
- PK 解析対象集団 3：マシテンタンを投与された 2 歳未満の全ての被験者のうち，PK 解析用の血液検体（治験薬初回投与後 24 時間，又はトラフ時のいずれか）が得られ，かつ PK 評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。

安全性解析対象集団（SAS）

- SAS1：マシテンタン群にランダム化され治験薬を 1 回以上投与された 2 歳以上の全ての被験者，又は SoC 群にランダム化された 2 歳以上の全ての被験者（SoC の投与の有無を問わない）。被験者が実際に受けた投与に基づき安全性データを解析した。
- SAS2：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。2 歳未満の被験者を対象とした安全性評価項目の解析に使用した。
- SAS3：SAS1 及び SAS2 に含まれる全ての被験者。全ての被験者を対象とした安全性評価項目の一覧に使用した。

最大の解析対象集団（FAS）

- FAS1：マシテンタン群又は SoC 群にランダム化された 2 歳以上の全ての被験者。Intention-To-Treat の原則に基づき，ランダム化された投与に従って被験者を評価した。2 歳以上の被験者を対象とした全ての有効性副次評価項目及び探索的評価項目の解析に使用した。
- FAS2：マシテンタンの投与に適格であった 2 歳未満の全ての被験者。2 歳未満の被験者を対象とした全ての有効性副次評価項目及び探索的評価項目の記述解析に使用した。
- FAS3：FAS1 及び FAS2 に含まれる全ての被験者。ベースラインの被験者集団の記述に使用した。また，特に記載のない限り，FAS3 を個々の被験者の一覧に使用した。

3) 検定方法

主要な PK の評価項目の解析結果を記述統計量で要約し，仮説検定を実施しなかった。副次及び探索的評価項目の解析では正式な有意性の結論を出さなかったため，代替的に名目上の有意水準 0.05（両側）と比較した p 値を示した（該当する場合）。副次評価項目に対して多重性の調整を行わなかった。

2.7.6.3.1.2　結果

(1) 人口統計的特性及びその他のベースライン特性

本試験には 157 例が組み入れられた。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，SoC 群 75 例であった。このうち，マシテンタン群の 1 例を除く 147 例にマシテンタン又は SoC が投与された。投与を中止した被験者はマシテンタン群 17/73 例（23.3%），SoC 群 31/75 例（41.3%）であった。

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の投与を受けた。

2 歳以上の被験者（148 例）のうち，FAS1 にはマシテンタン群の 73/73 例（100.0%）及び SoC 群の 75/75 例（100.0%），SAS1 にはマシテンタン群の 72/73 例（98.6%）及び SoC 群の 75/75 例（100.0%），PK 解析対象集団 1 にはマシテンタン群 47/73 例（64.4%）が含まれた。また，2 歳未満の全ての被験者（9/9 例，100.0%）が FAS2，SAS2 及び PK 解析対象集団 3 に含まれた。

2 歳以上の被験者（148 例）のうち，女性は 88/148 例（59.5%），男性は 60/148 例（40.5%）であった。年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 9.75（4.429）歳で，年齢の内訳は 2 歳以上 6 歳未満が 35/148 例（23.6%），6 歳以上 12 歳未満が 61/148 例（41.2%），及び 12 歳以上 18 歳未満が 52/148 例（35.1%）であった。マシテンタン群では SoC 群と比較してアジア人が少なく（マシテンタン群 15/73 例，20.5%，SoC 群 22/75 例，29.3%），白人が多かった（マシテンタン群 44/73 例，60.3%，SoC 群 32/75 例，42.7%）。また，マシテンタン群では SoC 群と比較して 12 歳以上 18 歳未満の被験者（マシテンタン群 31/73 例，42.5%，SoC 群 21/75 例，28.0%）及び女性が多かった（マシテンタン群 50/73 例，68.5%，SoC 群 38/75 例，50.7%）。

ベースラインの PAH 臨床分類は，2 歳以上の被験者の多く（71/148 例，48.0%）で IPAH であった。ベースラインの PAH 臨床分類が左右シャントでは説明できない CHD-PAH であった被験者は 26/148 例（17.6%），有意なシャント残存がない修復手術後の CHD-PAH であった被験者は 42/148 例（28.4%）であった。ベースラインに WHO FC が class III であった被験者数は投与群間で同程度であった（マシテンタン群 13/73 例，17.8%，SoC 群 15/75 例，20.0%）。

2 歳未満の被験者のうち，女性は 1/9 例（11.1%），男性は 8/9 例（88.9%）であった。年齢の平均値（SD）は 1.69（0.267）歳であった。ベースラインの PAH 臨床分類別の内訳は，IPAH が 4/9 例（44.4%），左右シャントでは説明できない CHD-PAH が 1/9 例（1.11%），有意なシャント残存がない修復手術後の CHD-PAH が 4/9 例（44.4%）であった。ベースラインに WHO FC が class III であった被験者数はおらず，class I が 5/9 例（55.6%），class II が 4/9 例（44.4%）であった。

(2) 曝露

2 歳以上の被験者では，曝露期間に投与群間で差が認められた（マシテンタン群 253.0 人年，SoC 群 187.7 人年）。投与期間の範囲は，マシテンタン群で 12.9～312.4 週間，SoC 群で 0.1～316.4 週間であり，平均値（SD）はそれぞれ 183.36（87.121）週間及び 130.59（93.102）週間であった。36 カ月以上の投与を受けた被験者の割合は，マシテンタン群 58.3%（42/72 例），SoC 群 32.0%（24/75 例）であった。

2 歳未満の被験者の投与期間の範囲（中央値）は 7.0～72.9 週間（37.14 週間）であった。

(3) 薬物動態

本試験の主要評価項目はマシテンタン及びその活性代謝物（アプロシテンタン）の定常状態のトラフ時血漿中濃度であった。

- 2 歳以上の被験者全体での 12 週時（定常状態）のマシテンタン及びアプロシテンタンのトラフ時血漿中濃度［平均値（SD）］は，それぞれ 184.727（114.2953）ng/mL 及び 983.043（324.1086）ng/mL であった。
- 2 歳未満の被験者の 4 週時（定常状態）のトラフ時血漿中濃度の範囲はマシテンタンが定量下限未満（1.00 ng/mL 未満）～186 ng/mL，アプロシテンタンが 10.3～1020 ng/mL であった。

2 歳以上の被験者での投与後 24 時間のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度を以下に要約する。

- マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度は異なる年齢区分及び体重区分間で同程度であった。マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度-時間プロファイルの推移に関して年齢区分及び体重区分間で大きな差は認められなかった。
- 年齢区分別のマシテンタンの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値（SD）は 2 歳以上 6 歳未満で 406（156）ng/mL，6 歳以上 12 歳未満で 343（104）ng/mL，12 歳以上 18 歳未満で 388（126）ng/mL であった。投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）の平均値（SD）はそれぞれ 5346（1885）ng.h/mL，5898（1942）ng.h/mL 及び 6435（1970）ng.h/mL であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値の範囲は 4.13～8.40 時間であった。
- 体重区分別のマシテンタンの C_{max} の平均値（SD）は 10 kg 以上 15 kg 未満で 477（75.5）ng/mL，15 kg 以上 25 kg 未満で 323（81.8）ng/mL，25 kg 以上 50 kg 未満で 356（122）ng/mL，50 kg 以上で 389（141）ng/mL であった。AUC_{τ} の平均値（SD）は 10 kg 以上 15 kg 未満で 6217（885）ng.h/mL，15 kg 以上 25 kg 未満で 5565（1631）ng.h/mL，25 kg 以上 50 kg 未満で 6066（2268）ng.h/mL，50 kg 以上で 6339（2125）ng.h/mL であった。t_{max} の中央値の範囲は 4.05～8.08 時間であった。

2 歳未満の被験者での投与後 24 時間のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度［平均値（SD）］は，投与 2 時間後でそれぞれ 68.488（64.0632）ng/mL 及び 11.253（12.5401）ng/mL，投与 5 時間後でそれぞれ 169.538（118.7360）ng/mL 及び 46.713（35.7820）ng/mL，投与 24 時間後でそれぞれ 96.263（50.1974）ng/mL 及び 207.500（67.6461）ng/mL であった。

(4) 有効性

有効性については，言及のない限り 2 歳以上の被験者の結果を示す。

CEC で確認された 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のハザード比（HR）を除き，「イベント発生までの期間」の HR はおおむねマシテンタン群の方が良好であった（HR 1 未満）。

- 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%信頼区間（CI）：0.460～1.492］であった。層別因子による調整を行わない感度分析からも，この結果が裏付けられた。部分集団解析では，多くの部分集団についてマシテンタン群で良好な傾向が認められた（HR 1 未満）。
- CEC で最初に確認された PAH による入院までの期間の層別 HR は 0.912（95% CI：0.393～2.118）であった。層別因子による調整を行わない感度分析からも，この結果が裏付けられた。
- 死亡はマシテンタン群で 7 例，SoC 群で 6 例に認められた。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 例に認められた。死亡した被験者数が限られるため，死亡率の結果の解釈は困難である。PAH による死亡が生じるまでの期間（層別 HR 1.530，95% CI：0.429～5.457）及び死因を問わない死亡が生じるまでの期間（層別 HR 1.171，95% CI：0.392～3.500）について，マシテンタンによる影響は認められなかった。
- 2 歳未満の被験者では，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）は認められなかった。

その他の副次的評価項目及び探索的評価項目について，マシテンタン群で良好な傾向が認められた。

- 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。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く，SoC 群に対するマシテンタン群の層別オッズ比（95% CI）は 12 週時で 4.635（0.829～25.910），24 週時で 6.415（1.107～37.164）であった。
- マシテンタン群及び SoC 群ともに，多くの来院時点で血漿中 NT-proBNP 濃度がベースラインから低下した。12 週時の血漿中 NT-proBNP 濃度の投与群間の幾何最小二乗（LS）平均値の比は 0.72 であり，マシテンタン群でより速い低下が認められた。12 週時以降の NT-proBNP の低下は，投与群間で同程度であった。
- MVPA に費やした日中の平均時間のベースラインから 48 週時までの変化量には，マシテンタンの効果は認められなかった。変化量の LS 平均値の群間差［標準誤差（SE）］は 2.36（4.280）（95% CI：−6.15～10.87）であった。
- 心エコー検査の結果は以下のとおりであった。
  - TAPSE のベースラインから 24 週時の変化量の LS 平均値の群間差（SE）は−0.03（0.580）（95% CI：−1.18～1.12）であった。
  - 拡張期 LVEI のベースラインから 24 週時の変化量の LS 平均値の群間差（SE）は 0.03（0.064）（95% CI：−0.09～0.16）であった。
  - 収縮期 LVEI のベースラインから 24 週時の変化量の LS 平均値の群間差（SE）は−0.06（0.076）（95% CI：−0.21～0.09）であった。

- 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。

- PedsQL™ SF15 の評価について，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。PedsQL™ 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 24 週時までの変化量は SoC 群と比較してマシテンタン群で高く，LS 平均値の差（SE）は 6.27（2.666）（95% CI：0.99～11.55）であった。小児被験者による報告では，ベースラインから 24 週時までの変化量は SoC 群と比較してマシテンタン群で高く，LS 平均値の差（SE）は 5.28（2.570）（95% CI：0.18～10.37）であった。
- 2 歳以上及び 2 歳未満の被験者のマシテンタン分散錠に対する嗜好性及び許容性スコアはおおむね良好であり，Day 1 及び 12 週時で同程度であった。

(5) 安全性

本試験で認められた全ての有害事象及びマシテンタンとの因果関係別の全ての有害事象を 2.7.6.3.2 項に示す。なお，本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。死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細については 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Narratives に示す。

2 歳以上で有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は SoC 群［68.0%（51/75 例）］と比較してマシテンタン群［93.1%（67/72 例）］で高かった。両投与群の発現割合に 10%以上の差が認められた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害，中毒および処置合併症」，「血液およびリンパ系障害」及び「生殖系および乳房障害」であった。これらの SOC で認められた有害事象の多くは非重篤で，マシテンタンと関連なしと判断され，マシテンタン又は SoC の投与中止には至らなかった。両投与群の発現割合に 10%以上の差が認められた有害事象（基本語）は上気道感染［マシテンタン群 31.9%（23/72 例），SoC 群 16.0%（12/75 例）］のみであった。マシテンタン群の 1 例のみに重篤な上気道感染が認められた。本事象は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中止には至らなかった。

2 歳以上の被験者で有害事象の発現割合に投与群間で差が認められたことに関しては，投与を中止した被験者の割合が SoC 群で高かったため［マシテンタン群 23.3%（17/73 例），SoC 群 41.3%（31/75 例）］，曝露期間に差が生じたこと（マシテンタン群 253.0 人年，SoC 群 187.7 人年）を考慮する必要がある。SoC 群と比較してマシテンタン群の有害事象の発現割合が高かったその他の要因としては，本試験のデザインが非盲検であったこと，同意撤回したが生存追跡調査への参加には同意した被験者から得られたデータが限定的だったこと，及び電子版症例報告書（eCRF）の有害事象のページに疾患進行イベント（SoC 群で多く発現）が記録されなかったこと等が考えられる。疾患進行イベントが 1 件以上認められた被験者はマシテンタン群 29.2%（21/72 例）及び SoC 群 33.3%（25/75 例）で，このうち疾患進行イベントの重症度が重度であった被験者はそれぞれ 12.5%（9/72 例）及び 9.3%（7/75 例）であった。

eCRF に記録された疾患進行イベントと有害事象を統合すると，有害事象及び／又は疾患進行イベントの発現割合の投与群間の不均衡は減少した［マシテンタン群 94.4%（68/72 例），SoC 群 77.3%（58/75 例）］。また，eCRF に記録された疾患進行イベントと有害事象を統合し，曝露期間で補正すると，有害事象及び／又は疾患進行イベントの発現割合に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）。

2 歳以上の被験者の有害事象及び臨床検査値は，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。気道感染の発現割合は小児で高く，加齢に伴い低下することが知られている（Chen 2014）。本試験のデータから新たな安全性シグナルは示唆されなかった。2 歳以上の被験者で認められた有害事象（疾患進行イベントによる有害事象を除く）を以下に要約する。

- SoC 群と比較してマシテンタン群で多くの有害事象が認められた［マシテンタン群 93.1%（67/72 例），SoC 群 68.0%（51/75 例）］。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）］，COVID-19［15.3%（11/72 例）］並びに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。マシテンタンと関連ありと判断された上気道感染又は COVID-19 は認められなかった。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。

- 重篤な有害事象はマシテンタン群の 36.1%（26/72 例），SoC 群の 21.3%（16/75 例）に認められた。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 6.9%（5/72 例）］，貧血，胃炎及び非心臓性胸痛［いずれもマシテンタン群 2.8%（2/72 例）］，並びに気道感染［SoC 群 2.7%（2/75 例）］であった。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貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり，いずれも 1.4%（1/72 例）に認められた。曝露期間で補正した重篤な有害事象（重篤な疾患進行イベントを含む）の発現割合には，投与群間の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）。

- 合計 13 例（マシテンタン群 7 例，SoC 群 6 例）が死亡した（PAH による死亡を含む）。

- マシテンタン又は SoC の投与中止に至った有害事象はマシテンタン群の 5.6%（4/72 例），SoC 群の 2.7%（2/75 例）に認められた。マシテンタン群で認められた投与中止に至った有害事象（4 例）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，トランスアミナーゼ上昇，貧血及び頭痛であった。

- 特に注目すべき有害事象はマシテンタン群の 25.0%（18/72 例），SoC 群の 9.3%（7/75 例）に認められ，SoC 群と比較してマシテンタン群で多かった。マシテンタン群で最も多く認められた特に注目すべき有害事象は貧血であり，マシテンタン群の 15.3%（11/72 例）に認められ，SoC 群では 2.7%（2/75 例）に認められた。

- 全体的に，臨床検査値のベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった。マシテンタン群では，ヘモグロビン及びヘマトクリット値のベースラインからの平均変化量

（減少）の多くは 96 週時まで認められた。SoC 群では血液学的検査値のベースラインからの変化量に経時的な傾向は認められなかった。

・ マシテンタン群では 2.8%（2/72 例）に基準値上限（ULN）の 8 倍超のアミノトランスフェラーゼの増加が認められた。いずれの被験者も治験実施計画書に従ってマシテンタンの投与を中止した。SoC 群では 4.2%（3/71 例）に ULN の 3 倍超のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇が認められた。このうち 1 例は Hy's Law の基準（アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍未満で，ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当した。当該被験者は過体重であり，本事象の発現時には，非アルコール性と考えられる脂肪含有量の増加を伴う肝疾患を有していた。

・ 成長パラメータの経時的変化及び投与群別の解析から，マシテンタン又は SoC を投与した被験者に試験参加中及び投与中の成長の継続が認められた。思春期の被験者には，マシテンタン投与下で性的成熟に向かう発達が継続して認められた。

2 歳未満の被験者（9 例）の安全性データは 2 歳以上の被験者の安全性データと一致していた。2 歳未満の被験者のデータから，当該年齢層に対する新たな安全性シグナルは示唆されなかった。マシテンタンと関連ありと判定された有害事象，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。重篤な有害事象は 44.4%（4/9 例）に認められ，胃腸炎及び便秘が 1 例，肺炎及び吐血が 1 例，インフルエンザが 1 例，並びに肺炎が 1 例に認められた。いずれの重篤な有害事象もマシテンタンの投与中に消失し，被験者は投与を継続した。

2.7.6.3.1.3　結論

本試験では主要評価項目としてマシテンタン及びその活性代謝物（アプロシテンタン）の定常状態のトラフ時血漿中濃度を評価した。2 歳以上の被験者の定常状態のトラフ時血漿中濃度［平均値（SD）］はマシテンタンが 184.727（114.2953）ng/mL，アプロシテンタンが 983.043（324.1086）ng/mL であった。

2 歳以上の被験者では，CEC で確認された 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の HR を除き，「イベント発生までの期間」の HR はおおむねマシテンタン群の方が良好であった（HR 1 未満）。WHO FC 及び血漿中 NT-proBNP 濃度についてもマシテンタン群で良好な傾向が認められた。QoL の評価項目では，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。

2 歳以上の被験者の有害事象及び臨床検査値は，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。上気道感染，胃腸炎及び鼻炎は小児患者の新たな副作用とされたものの，新たな安全性シグナルは示唆されなかった。

2 歳未満の被験者の結果から，当該年齢層に対するマシテンタンの治療効果及び安全性プロファイルが更に明らかになった。しかし，被験者数が少なく曝露期間が限られるため，結果の解釈には注意が必要である。

2.7.6.3.2 有害事象

本試験で認められた全ての有害事象を表 2.7.6.3-2［SAS1（2 歳以上の被験者）］及び表 2.7.6.3-3［SAS2（2 歳未満の被験者）］に示す。マシテンタンとの因果関係別の全ての有害事象を表 2.7.6.3-4［SAS1（マシテンタン群の 2 歳以上の被験者）］，表 2.7.6.3-5［SAS1（SoC からマシテンタン投与に切り替えた被験者）］及び表 2.7.6.3-6［SAS2（2 歳未満の被験者）］に示す。また，死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細を 5.3.5.1.1-2 TOMORROW EOCP CSR Narratives に示す。

表 2.7.6.3-2 全ての有害事象の発現例数及び発現頻度［SAS1（2 歳以上の被験者）］

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
Analysis set: SAS1	72	75	72	75
Subjects with 1 or more AEs	67 (93.1%)	51 (68.0%)	67 (93.1%)	57 (76.0%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	58 (80.6%)	38 (50.7%)	59 (81.9%)	43 (57.3%)
上気道感染	23 (31.9%)	12 (16.0%)	23 (31.9%)	13 (17.3%)
上咽頭炎	14 (19.4%)	11 (14.7%)	14 (19.4%)	12 (16.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (15.3%)	5 (6.7%)	11 (15.3%)	8 (10.7%)
胃腸炎	8 (11.1%)	1 (1.3%)	9 (12.5%)	2 (2.7%)
インフルエンザ	8 (11.1%)	3 (4.0%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)
鼻炎	6 (8.3%)	2 (2.7%)	6 (8.3%)	3 (4.0%)
気管支炎	5 (6.9%)	5 (6.7%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
咽頭炎	5 (6.9%)	6 (8.0%)	5 (6.9%)	6 (8.0%)
肺炎	5 (6.9%)	2 (2.7%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
気道感染	4 (5.6%)	3 (4.0%)	4 (5.6%)	3 (4.0%)
尿路感染	4 (5.6%)	3 (4.0%)	4 (5.6%)	3 (4.0%)
下気道感染	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
扁桃炎	3 (4.2%)	0	4 (5.6%)	1 (1.3%)
ウイルス感染	3 (4.2%)	2 (2.7%)	3 (4.2%)	2 (2.7%)
ウイルス性上気道感染	3 (4.2%)	2 (2.7%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
結膜炎	2 (2.8%)	2 (2.7%)	2 (2.8%)	2 (2.7%)
ウイルス性気道感染	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
副鼻腔炎	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
細菌性上気道感染	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
水痘	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
蜂巣炎	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
眼窩蜂巣炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
デング熱	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染性下痢	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
二核アメーバ感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
耳感染	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0
エンテロウイルス感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
手足口病	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
伝染性単核症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
喉頭炎	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
潜伏結核	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
限局性感染	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
麻疹	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
粘膜感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口腔ヘルペス	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
中耳炎	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
咽頭扁桃炎	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＲＳウイルス感染	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
卵管卵巣炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
猩紅熱	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
創傷感染	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.3%)
細菌感染	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
チクングニヤウイルス感染	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
慢性扁桃炎	0	0	0	1 (1.3%)
コロナウイルス感染	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ヘルペス性咽頭炎	0	0	0	1 (1.3%)
縦隔炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
外耳炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
急性中耳炎	0	0	0	1 (1.3%)
耳下腺炎	0	0	0	1 (1.3%)
気管炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
気管気管支炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (1.3%)
ウイルス性気管炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (38.9%)	22 (29.3%)	28 (38.9%)	25 (33.3%)
咳嗽	6 (8.3%)	3 (4.0%)	7 (9.7%)	5 (6.7%)
鼻閉	6 (8.3%)	1 (1.3%)	7 (9.7%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	6 (8.3%)	4 (5.3%)	6 (8.3%)	4 (5.3%)
鼻出血	5 (6.9%)	8 (10.7%)	5 (6.9%)	9 (12.0%)
アレルギー性鼻炎	4 (5.6%)	2 (2.7%)	4 (5.6%)	2 (2.7%)
呼吸困難	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
鼻漏	2 (2.8%)	2 (2.7%)	2 (2.8%)	2 (2.7%)
喘鳴	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
喘息	1 (1.4%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
喘息クリーゼ	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
気管支閉塞	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
気管支痙攣	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
発声障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
喀血	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
喉頭狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胸水	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
湿性咳嗽	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
肺水腫	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
急性呼吸不全	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
アデノイド肥大	0	0	0	1 (1.3%)
血胸	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
低酸素症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (1.3%)
肺塞栓症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
呼吸不全	0	0	1 (1.4%)	0
くしゃみ	0	0	0	1 (1.3%)
全身性硬化症肺	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
扁桃肥大	0	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)
上気道の炎症	0	0	0	1 (1.3%)
胃腸障害	25 (34.7%)	16 (21.3%)	25 (34.7%)	16 (21.3%)
下痢	7 (9.7%)	6 (8.0%)	7 (9.7%)	6 (8.0%)
腹痛	5 (6.9%)	6 (8.0%)	5 (6.9%)	6 (8.0%)
嘔吐	5 (6.9%)	8 (10.7%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
悪心	3 (4.2%)	3 (4.0%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
齲歯	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
胃炎	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
嚥下痛	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
歯痛	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
上腹部痛	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
呼気臭	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
便秘	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
消化不良	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
歯肉肥厚	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血便排泄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口唇潰瘍	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
弛緩歯	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口腔内痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
口内炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
埋伏歯	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
変色便	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
神経系障害	21 (29.2%)	15 (20.0%)	21 (29.2%)	18 (24.0%)
頭痛	14 (19.4%)	9 (12.0%)	14 (19.4%)	9 (12.0%)
浮動性めまい	6 (8.3%)	1 (1.3%)	6 (8.3%)	3 (4.0%)
協調運動異常	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
てんかん	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
感覚鈍麻	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
知的能力障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
意識消失	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
片頭痛	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
錯感覚	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
失神寸前の状態	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
てんかん重積状態	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
自律神経失調	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
脳浮腫	0	0	0	1 (1.3%)
低酸素性虚血性脳症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
嗜眠	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
失神	0	0	1 (1.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (25.0%)	8 (10.7%)	18 (25.0%)	10 (13.3%)
発熱	7 (9.7%)	2 (2.7%)	7 (9.7%)	3 (4.0%)
疲労	5 (6.9%)	0	5 (6.9%)	0
非心臓性胸痛	5 (6.9%)	3 (4.0%)	5 (6.9%)	4 (5.3%)
無力症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
カテーテル留置部位刺激感	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胸痛	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
不快感	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
末梢性浮腫	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腋窩痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
悪寒	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
異常感	0	0	0	1 (1.3%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
注入部位疼痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	16 (22.2%)	8 (10.7%)	16 (22.2%)	10 (13.3%)
節足動物咬傷	3 (4.2%)	0	3 (4.2%)	0
転倒	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
四肢損傷	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
動物咬傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
動物による引っかき傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
脳振盪	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
挫傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
顔面損傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
足骨折	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
手骨折	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頭部損傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
免疫反応	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肉離れ	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
過量投与	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
皮膚裂傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
軟部組織損傷	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
熱傷	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脛骨骨折	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
関節脱臼	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
靭帯捻挫	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
筋挫傷	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
膝蓋骨骨折	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
処置による疼痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
皮膚擦過傷	0	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)
臨床検査	14 (19.4%)	8 (10.7%)	14 (19.4%)	8 (10.7%)
ヘモグロビン減少	4 (5.6%)	0	4 (5.6%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.8%)	3 (4.0%)	2 (2.8%)	3 (4.0%)
体重増加	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
体温上昇	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血行力学検査	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心拍数増加	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
酸素飽和度低下	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血小板数減少	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
肺動脈圧上昇	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
抗凝固薬濃度増加	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血中ケトン体増加	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心拍数減少	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
体重減少	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	13 (18.1%)	3 (4.0%)	14 (19.4%)	6 (8.0%)
貧血	7 (9.7%)	1 (1.3%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)
抗リン脂質抗体症候群	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
好酸球増加症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
凝固亢進	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
好中球減少症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
赤血球増加症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血小板減少症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腸間膜リンパ節炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	11 (15.3%)	2 (2.7%)	11 (15.3%)	4 (5.3%)
重度月経出血	4 (5.6%)	1 (1.3%)	4 (5.6%)	1 (1.3%)
月経困難症	3 (4.2%)	0	3 (4.2%)	0
月経中間期出血	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
陰茎腫脹	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
持続勃起症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
子宮出血	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
無月経	0	0	0	1 (1.3%)
女性化乳房	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
頻発月経	0	0	0	1 (1.3%)
心臓障害	9 (12.5%)	4 (5.3%)	9 (12.5%)	4 (5.3%)
狭心症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
心房頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心停止	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心原性ショック	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
動悸	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心嚢液貯留	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
右室不全	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
洞性頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
上室性頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頻脈	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
徐脈	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心不全	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ドレスラー症候群	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心膜炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
筋骨格系および結合組織障害	9 (12.5%)	7 (9.3%)	10 (13.9%)	8 (10.7%)
関節痛	3 (4.2%)	3 (4.0%)	3 (4.2%)	3 (4.0%)
肋軟骨炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
筋力低下	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
筋肉痛	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0
骨軟骨炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
四肢痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
側弯症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
全身性エリテマトーデス	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
骨痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
後天性屈指症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
胸壁血腫	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
尾骨痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
鼡径部痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
筋骨格系胸痛	0	2 (2.7%)	0	3 (4.0%)
頚部痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
顎痛	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
全身性強皮症	0	0	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.3%)	7 (9.3%)	6 (8.3%)	7 (9.3%)
脱毛症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
皮膚筋炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
湿疹	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
丘疹	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
蕁麻疹	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚血管障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ざ瘡	0	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
点状出血	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
発疹	0	0	0	1 (1.3%)
紅斑性皮疹	0	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
皮膚色素過剰	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
精神障害	5 (6.9%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	1 (1.3%)
うつ病	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
不眠症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)	0
語音障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
ゲーム障害	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	5 (6.9%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
急性腎障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
神経因性膀胱	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頻尿	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
尿道嚢胞	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
尿道狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
膀胱尿管逆流	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
膀胱憩室	0	0	0	1 (1.3%)
糸球体腎炎	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
腎症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
ネフローゼ症候群	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
血管障害	5 (6.9%)	7 (9.3%)	5 (6.9%)	8 (10.7%)
低血圧	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
大動脈狭窄	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
潮紅	1 (1.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
起立性低血圧	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
チアノーゼ	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
四肢壊死	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血腫	0	0	0	1 (1.3%)
高血圧	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
血栓症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	4 (5.6%)	1 (1.3%)	5 (6.9%)	2 (2.7%)
ビタミンD欠乏	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
脱水	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
鉄欠乏	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	1 (1.3%)
食欲減退	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
眼障害	3 (4.2%)	1 (1.3%)	3 (4.2%)	1 (1.3%)
白内障	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
霧視	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
眼部腫脹	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
眼充血	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
耳および迷路障害	2 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (1.3%)
耳痛	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
回転性めまい	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
尿道下裂	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
心房中隔欠損症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
免疫系障害	1 (1.4%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	3 (4.0%)
季節性アレルギー	1 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ワクチンアレルギー	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
薬物過敏症	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
社会環境	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0
食事療法非遵守	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
身体障害者	0	0	1 (1.4%)	0
外科および内科処置	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
入院	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
内分泌障害	0	0	1 (1.4%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.4%)	0

	Main treatment period [1]		Overall core period [2]	
	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care	Randomized Macitentan	Randomized Standard of Care
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (1.3%)
脂肪腫	0	0	0	1 (1.3%)

Key: AE = Adverse event; EOCP = End of core period; SoC = Standard of care.
[1] Main treatment period: from randomization up to end of randomized macitentan or SoC + 30 days (or EOCP, whichever comes first), or for crossover subjects up to start of macitentan or end of SoC + 30 days, whichever comes first.
[2] Overall core period: from randomization up to EOCP.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae02.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae02.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28
; Production Date: 07MAR2024, 08:35

表 2.7.6.3-3 全ての有害事象の発現例数及び発現頻度［SAS2（2 歳未満の被験者）］

	Main treatment period[1]	Overall core period[2]
	Macitentan (< 2 Years Old)	Macitentan (< 2 Years Old)
Analysis set: SAS2	9	9
Subjects with 1 or more AEs	7 (77.8%)	7 (77.8%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	7 (77.8%)	7 (77.8%)
上気道感染	4 (44.4%)	4 (44.4%)
胃腸炎	3 (33.3%)	3 (33.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (22.2%)	2 (22.2%)
肺炎	2 (22.2%)	2 (22.2%)
結膜炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)
インフルエンザ	1 (11.1%)	1 (11.1%)
急性中耳炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)
サルモネラ性菌血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)
ウイルス性上気道感染	1 (11.1%)	1 (11.1%)
胃腸障害	2 (22.2%)	2 (22.2%)
便秘	1 (11.1%)	1 (11.1%)
吐血	1 (11.1%)	1 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1%)	1 (11.1%)
インフルエンザ様疾患	1 (11.1%)	1 (11.1%)
発熱	1 (11.1%)	1 (11.1%)
臨床検査	1 (11.1%)	1 (11.1%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (11.1%)	1 (11.1%)

	Main treatment period[1]	Overall core period[2]
	Macitentan (< 2 Years Old)	Macitentan (< 2 Years Old)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	1 (11.1%)
アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)

Key: AE = Adverse event; EOCP = End of core period.
[1] Main treatment period: from Visit 2 up to end of macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).
[2] Overall core period: from Visit 2 up to EOCP.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.

[tsfae02b.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae02b.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 13MAR2024, 01:42

表 2.7.6.3-4 マシテンタンとの因果関係別の有害事象の発現例数及び発現頻度
［SAS1（マシテンタン群の 2 歳以上の被験者）］

	Randomized Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: SAS1 - Subset of Macitentan Subjects	72		
Subjects with 1 or more AEs	67 (93.1%)		
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	58 (80.6%)	57 (79.2%)	1 (1.4%)
上気道感染	23 (31.9%)	23 (31.9%)	0
上咽頭炎	14 (19.4%)	13 (18.1%)	1 (1.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (15.3%)	11 (15.3%)	0
胃腸炎	8 (11.1%)	8 (11.1%)	0
インフルエンザ	8 (11.1%)	8 (11.1%)	0
鼻炎	6 (8.3%)	6 (8.3%)	0
気管支炎	5 (6.9%)	5 (6.9%)	0
咽頭炎	5 (6.9%)	5 (6.9%)	0
肺炎	5 (6.9%)	5 (6.9%)	0
気道感染	4 (5.6%)	4 (5.6%)	0
尿路感染	4 (5.6%)	4 (5.6%)	0
下気道感染	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
扁桃炎	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
ウイルス感染	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
ウイルス性上気道感染	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
結膜炎	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
ウイルス性気道感染	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
副鼻腔炎	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
細菌性上気道感染	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
水痘	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
蜂巣炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
眼窩蜂巣炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
デング熱	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
感染性下痢	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
二核アメーバ感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
耳感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
エンテロウイルス感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
手足口病	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Randomized Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
伝染性単核症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
喉頭炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
潜伏結核	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
限局性感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
麻疹	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
粘膜感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口腔ヘルペス	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
中耳炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
咽頭扁桃炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
ＲＳウイルス感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
卵管卵巣炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
猩紅熱	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
創傷感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (38.9%)	25 (34.7%)	3 (4.2%)
咳嗽	6 (8.3%)	6 (8.3%)	0
鼻閉	6 (8.3%)	5 (6.9%)	1 (1.4%)
口腔咽頭痛	6 (8.3%)	6 (8.3%)	0
鼻出血	5 (6.9%)	4 (5.6%)	1 (1.4%)
アレルギー性鼻炎	4 (5.6%)	4 (5.6%)	0
呼吸困難	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
鼻漏	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
喘鳴	2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
喘息	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
喘息クリーゼ	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
気管支閉塞	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
気管支痙攣	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
発声障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
喀血	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
喉頭狭窄	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
胸水	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
湿性咳嗽	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
肺水腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
胃腸障害	25 (34.7%)	24 (33.3%)	1 (1.4%)
下痢	7 (9.7%)	6 (8.3%)	1 (1.4%)
腹痛	5 (6.9%)	4 (5.6%)	1 (1.4%)
嘔吐	5 (6.9%)	5 (6.9%)	0
悪心	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
齲歯	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
胃炎	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
嚥下痛	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
歯痛	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
上腹部痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
呼気臭	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Randomized Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
便秘	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
消化不良	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
歯肉肥厚	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
血便排泄	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口唇潰瘍	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
弛緩歯	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口腔内痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口内炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
埋伏歯	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
神経系障害	21 (29.2%)	18 (25.0%)	3 (4.2%)
頭痛	14 (19.4%)	12 (16.7%)	2 (2.8%)
浮動性めまい	6 (8.3%)	6 (8.3%)	0
協調運動異常	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
てんかん	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
感覚鈍麻	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
知的能力障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
意識消失	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
片頭痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
錯感覚	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
失神寸前の状態	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
てんかん重積状態	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (23.6%)	17 (23.6%)	0
発熱	7 (9.7%)	7 (9.7%)	0
非心臓性胸痛	5 (6.9%)	5 (6.9%)	0
疲労	4 (5.6%)	4 (5.6%)	0
無力症	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
カテーテル留置部位刺激感	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
胸痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
不快感	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
末梢性浮腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (22.2%)	16 (22.2%)	0
節足動物咬傷	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
転倒	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
四肢損傷	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
動物咬傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
動物による引っかき傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
脳振盪	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
挫傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
顔面損傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
足骨折	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
手骨折	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
頭部損傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
免疫反応	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
肉離れ	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
過量投与	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
皮膚裂傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
軟部組織損傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
熱傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
脛骨骨折	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Randomized Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
臨床検査	14 (19.4%)	8 (11.1%)	6 (8.3%)
ヘモグロビン減少	4 (5.6%)	1 (1.4%)	3 (4.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
体重増加	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
体温上昇	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
血行力学検査	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
心拍数増加	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
酸素飽和度低下	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
血小板数減少	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
肺動脈圧上昇	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
血液およびリンパ系障害	13 (18.1%)	11 (15.3%)	2 (2.8%)
貧血	7 (9.7%)	5 (6.9%)	2 (2.8%)
抗リン脂質抗体症候群	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
好酸球増加症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
凝固亢進	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
好中球減少症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
赤血球増加症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
血小板減少症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
生殖系および乳房障害	11 (15.3%)	9 (12.5%)	2 (2.8%)
重度月経出血	4 (5.6%)	4 (5.6%)	0
月経困難症	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
月経中間期出血	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
陰茎腫脹	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
持続勃起症	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
子宮出血	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
心臓障害	9 (12.5%)	8 (11.1%)	1 (1.4%)
狭心症	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
心房頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
心停止	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
動悸	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
心嚢液貯留	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
右室不全	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
洞性頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
上室性頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (12.5%)	9 (12.5%)	0
関節痛	3 (4.2%)	3 (4.2%)	0
肋軟骨炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
筋力低下	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
筋肉痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
骨軟骨炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
四肢痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Randomized Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
側弯症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
全身性エリテマトーデス	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (8.3%)	4 (5.6%)	2 (2.8%)
脱毛症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
皮膚筋炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
湿疹	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
丘疹	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
蕁麻疹	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
皮膚血管障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
精神障害	5 (6.9%)	3 (4.2%)	2 (2.8%)
うつ病	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
不眠症	2 (2.8%)	0	2 (2.8%)
語音障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
腎および尿路障害	5 (6.9%)	5 (6.9%)	0
急性腎障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
神経因性膀胱	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
頻尿	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
尿道嚢胞	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
尿道狭窄	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
膀胱尿管逆流	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
血管障害	5 (6.9%)	4 (5.6%)	1 (1.4%)
低血圧	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
大動脈狭窄	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
潮紅	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
起立性低血圧	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
代謝および栄養障害	4 (5.6%)	4 (5.6%)	0
ビタミンD欠乏	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
脱水	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
鉄欠乏	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
耳および迷路障害	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
耳痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
眼障害	2 (2.8%)	2 (2.8%)	0
白内障	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
霧視	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
尿道下裂	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
免疫系障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
季節性アレルギー	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
社会環境	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
食事療法非遵守	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Randomized Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
外科および内科処置	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
入院	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

Key: AE = Adverse event; EOCP = End of core period; SoC = Standard of care.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the strongest relationship to study agent is used. AEs with missing relationship will be counted as 'related'. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.
Main treatment period: from randomization up to end of randomized macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).

[tsfae12.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae12.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28 ; Production Date: 07MAR2024, 08:35

表 2.7.6.3-5 マシテンタンとの因果関係別の有害事象の発現例数及び発現頻度
［SAS1（SoC からマシテンタン投与に切り替えた被験者）］

	Crossover Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: SAS1 - Subset of Crossover Subjects	8		
Subjects with 1 or more AEs	4 (50.0%)		
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0
気管支炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
上咽頭炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
上気道感染	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
水痘	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0
咳嗽	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
鼻出血	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
異常感	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
発熱	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
四肢損傷	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
皮膚擦過傷	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
臨床検査	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
抗凝固薬濃度増加	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
筋骨格系胸痛	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
脂肪腫	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0

	Crossover Macitentan		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
神経系障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
頭痛	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
生殖系および乳房障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
頻発月経	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
血管障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
血腫	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)

Key: AE = Adverse event; EOCP = End of core period.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the strongest relationship to study agent is used. AEs with missing relationship will be counted as 'related'. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.
Post-crossover to macitentan period: from start of macitentan (initiated at crossover) up to end of macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).

[tsfae12a.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae12a.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28
; Production Date: 13MAR2024, 01:42

表 2.7.6.3-6 主要投与期に認められた因果関係別の有害事象の発現例数及び発現頻度

［SAS2（2 歳未満の被験者）］

	Macitentan (< 2 Years Old)		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: SAS2	9		
Subjects with 1 or more AEs	7 (77.8%)		
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	7 (77.8%)	7 (77.8%)	0
上気道感染	4 (44.4%)	4 (44.4%)	0
胃腸炎	3 (33.3%)	3 (33.3%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0
肺炎	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0
結膜炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
インフルエンザ	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
急性中耳炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
胃腸障害	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0
便秘	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
吐血	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
発熱	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
臨床検査	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0

	Macitentan (< 2 Years Old)		
		Relationship	
	Total	Not Related	Related
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0

Key: AE = Adverse event; EOCP = End of core period.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the strongest relationship to study agent is used. AEs with missing relationship will be counted as 'related'. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Only AEs with onset date occurring during the period under consideration are included.
Main treatment period: from Visit 2 up to end of macitentan + 30 days (or EOCP, whichever comes first).

[tsfae12b.rtf] [jnj-67896062/ac-055-312/dbr_cco5/re_cco5/tsfae12b.sas]; Cutoff Date: Up to individual EOCP date; Extraction Date: 2024-02-28
; Production Date: 13MAR2024, 01:42

2.7.6.3.3 参考文献

Chen Y, Kirk MD. Incidence of acute respiratory infections in Australia. Epidemiol Infect 2014;142(7):1355-61.

2.7.6.4 国内臨床第 3 相試験（67896062PAH3001 試験，評価資料：5.3.5.2.1）

本文書は，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）の治験総括報告書（5.3.5.2.1-2）及び最終被験者の最終評価日（試験終了日）のデータカットオフ（2025 年 3 月 5 日）（以降，試験終了時）の治験総括報告書（5.3.5.2.1-3）に基づくものである。初回データベースロック（データベースロック日：2023 年 8 月 9 日）の治験総括報告書については 5.3.5.2.1-1 に示す。

2.7.6.4.1 概要

2.7.6.4.1.1 計画

(1) 治験の標題

日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に，マシテンタンの有効性，安全性及び薬物動態を評価する多施設共同，非盲検，第 3 相試験

(2) 治験実施医療機関数

国内の計 6 施設（被験者を組み入れた施設）

(3) 治験実施期間

初回同意取得日：2022 年 11 月 14 日

最終被験者の 24 週時のデータカットオフ日：2024 年 7 月 24 日

試験終了日：2025 年 3 月 5 日

(4) 開発の相

第 3 相

(5) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	主要評価項目
・ 24 週時の血行動態指標に対するマシテンタンの影響を評価する	・ ベースラインから 24 週時までの肺血管抵抗係数（PVRI）の変化率
副次目的	副次評価項目
・ 24 週時の PVRI 以外の肺血行動態パラメータに対するマシテンタンの影響を評価する	・ 24 週時の肺血行動態パラメータ［肺血管抵抗（PVR），平均右房圧（mRAP），平均肺動脈圧（mPAP），心係数，心拍出量（CO），全肺血管抵抗（TPR）及び安静時の混合静脈血酸素飽和度（SVO_2）］のベースラインからの変化量
・ 24 週時の世界保健機関（WHO）機能分類（FC）に対するマシテンタンの影響を評価する	・ 24 週時の 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 週時の Panama FC に対するマシテンタンの影響を評価する	・ 24 週時の Panama FC のベースラインからの改善（あり／なし）
・ 24 週時の運動耐容能に対するマシテンタンの影響を評価する	・ 24 週時の 6 分間歩行テスト（6MWT）で評価した 6 分間歩行距離（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，6MWT を理解し実施することができる被験者を対象に評価）

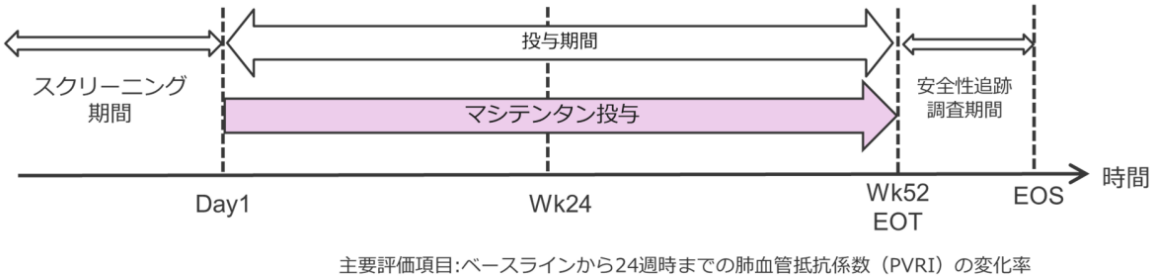
目的	評価項目
· 24 週時の B 型ナトリウム利尿ペプチド前駆体の N 端側フラグメント（NT-proBNP）に対するマシテンタンの影響を評価する	· 24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量
· 24 週時の心エコー検査に対するマシテンタンの影響を評価する	· 24 週時の心エコー検査で評価した三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）及び left ventricular eccentricity index（LVEI）のベースラインからの変化量
· 24 週時の生活の質（QoL）に対するマシテンタンの影響を評価する	· 24 週時の Pediatric Quality of Life Inventory™（PedsQL™）4.0 Generic Core Scales Short Form（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 週時の身体活動に対するマシテンタンの影響を評価する	· 24 週時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）
· マシテンタン及びその代謝物（アプロシテンタン）の薬物動態（PK）を評価する	· 各評価時点のマシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度
· 運動耐容能に対するマシテンタンの長期的な影響を評価する	· 各評価時点の運動耐容能（6MWT で評価した 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，6MWT を理解し実施することができる被験者を対象に評価）
· 労作時呼吸困難に対するマシテンタンの長期的な影響を評価する	· 各評価時点の Borg CR10 Scale®で評価した Borg 呼吸困難指数（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）
· 身体活動に対するマシテンタンの影響を評価する	· 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）
· WHO FC に対するマシテンタンの長期的な影響を評価する	· 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）
· Panama FC に対するマシテンタンの長期的な影響を評価する	· 各評価時点の Panama FC のベースラインからの改善（あり／なし）
· NT-proBNP に対するマシテンタンの長期的な影響を評価する	· 各評価時点の血漿中 NT-proBNP のベースラインに対する比率
· 心エコー検査に対するマシテンタンの長期的な影響を評価する	· 各評価時点の心エコー検査で評価した TAPSE 及び LVEI のベースラインに対する比率
· QoL に対するマシテンタンの影響を評価する	· 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）

目的	評価項目
・ マシテンタンの安全性及び忍容性を評価する	・ 有害事象 ・ 重篤な有害事象 ・ マシテンタンの投与中止に至った有害事象 ・ 特に注目すべき有害事象 ・ 顕著な臨床検査異常値 ・ ベースラインから各評価時点までの臨床検査パラメータの変化量 ・ ベースラインから各評価時点までのバイタルサイン［拡張期血圧（DBP），収縮期血圧（SBP）及び脈拍（PR）］，身長及び体重の変化量 ・ 心電図（ECG）パラメータのベースラインからの変化量

(6) 治験方法

本試験は，日本人小児肺動脈性肺高血圧症（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。

本試験のデザインを図 2.7.6.4-1 に示す。本試験の評価期間は，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。



略号：EOS=試験終了; EOT=投与終了; Wk=週

図 2.7.6.4-1 本試験のデザイン

本試験では，以下の 3 回のデータベースロックを設定した。

- 初回データベースロック：2 歳未満の被験者 2 例が 24 週時の評価を完了した時点で実施した（データベースロック日：2023 年 8 月 9 日）。このデータセットは欧州連合での承認申請に用いられた。初回データベースロックの治験総括報告書（2023 年 9 月 20 日）を 5.3.5.2.1-1 に示す。
- 第 2 回データベースロック：全ての被験者が 24 週時の評価を完了し，5 例以上の被験者からベースライン及び 24 週時の PVRI の測定値が得られた時点で実施した（データカットオフ日：2024 年 7 月 24 日）。本データカットオフの治験総括報告書を 5.3.5.2.1-2 に示す。
- 第 3 回データベースロック：全ての被験者が 52 週の評価及びその後の安全性追跡調査期を完了し，試験が終了した時点（試験終了日）で実施した（データカットオフ日：2025 年 3 月 5 日）。本データカットオフの治験総括報告書を 5.3.5.2.1-3 に示す。

第 2 回データベースロック及び第 3 回データベースロックで得られたデータセットの結果の要約を本文書に示す。

(7) 被験者数

計画時：6 例

解析時：7 例

(8) 診断及び主な組入れ基準

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。

- 特発性 PAH（IPAH），遺伝性 PAH，先天性心疾患に伴う PAH（CHD-PAH），薬物若しくは毒物誘発性 PAH，結合組織病に伴う PAH 又は HIV に伴う PAH と診断された患者

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

・ WHO FC が class I～IV であった患者

・ 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

(9) 治験薬，用量及び投与方法

マシテンタン分散錠を 1 日 1 回経口投与した。1 日用量の範囲は 1.0～10.0 mg であり，2 歳未満の被験者は年齢，2 歳以上の被験者は体重に基づき，試験期間中に必要に応じて調整した。本試験では市販後用分散錠（FMI）を使用した。

マシテンタン FMI の年齢及び体重区分別の用法及び用量を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 マシテンタン FMI の年齢及び体重区分別の用法及び用量

Age [month]	Body Weight [kg]	Daily dose	Number of tablets to be dispersed
≥ 3 and < 6	not applicable (NA)	1.0 mg	1 × 1.0 mg
≥ 6 and < 24	NA	2.5 mg	1 × 2.5 mg
≥ 24	< 15 kg	3.5 mg	1 × 1.0 mg and 1 × 2.5 mg
	≥ 15 kg and < 25 kg	5.0 mg	2 × 2.5 mg
	≥ 25 kg and < 50 kg	7.5 mg	3 × 2.5 mg
	≥ 50 kg	10.0 mg	4 × 2.5 mg

(10)投与期間

全ての被験者は Day 1 以降，マシテンタンを 1 日 1 回投与された。

24 週時データカットオフ（2024 年 7 月 24 日）の時点で，マシテンタンを投与された全 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（2025 年 3 月 5 日）時点で全 7 例が 52 週時の評価を終え，試験を完了した。

(11)統計手法

1) 被験者数

本試験に 5 例を組み入れた場合，主要評価項目の成功基準（24 週時の PVRI のベースラインからの変化率の幾何平均値が 81.6%以下）の達成確率は 75.4%と算出された。試験中止等の理由で PVRI を評価できない被験者が 1 例生じることを想定し，目標被験者数を 6 例に設定した。

2) 解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を規定した。

・ 有効性解析対象集団：マシテンタンを 1 回以上投与された全ての被験者。

・ PK 解析対象集団：マシテンタンを 1 回以上投与され，PK 解析用のマシテンタン投与後の血漿中濃度の測定値が得られた全ての被験者。

・ 安全性解析対象集団：マシテンタンを 1 回以上投与された全ての被験者。

3) 解析方法

有効性解析対象集団を対象に有効性データを解析した。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。欠測値を補完せず，測定値のみを解析に用いた。副次評価項目について，記述統計量を用いて経時的に要約した。被験者数が少なく検出力が不十分であるため，統計学的検定を実施しなかった。

安全性解析対象集団を対象に安全性データを解析した。有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連ありと判断された有害事象，重症度別の有害事象及び治験薬投与後に発現した有害事象を，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。その他の全ての安全性評価（臨床検査パラメータ，バイタルサイン及び ECG パラメータ）については記述統計量を示した。

PK 解析対象集団を対象に，マシテンタン及びアプロシテンタンの PK を解析した。

2.7.6.4.1.2 結果

(1) 人口統計的特性及びその他のベースライン特性

24 週時データカットオフ時及び試験終了時の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示す。

試験参加の文書同意が得られた被験者 8 例に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 例がマシテンタンを投与された。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，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

表 2.7.6.4-2 被験者の内訳（24 週時データカットオフ）

	Total
Analysis set: Screened	8
Participants who signed informed consent form	8 (100.0%)
Patients who withdrew after signing informed consent but before the first administration of Macitentan	1 (12.5%)
Patients who received the first administration of Macitentan after informed consent	7 (87.5%)
Patients who completed the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	7 (87.5%)
Patients who completed the 52 week treatment period after the first administration of Macitentan	5 (62.5%)
Patients who completed the study	4 (50.0%)
Patients who discontinued Macitentan before completing the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	0
Patients who discontinued from the study after receiving the first administration of Macitentan and before completing the 24 week treatment period	0
Patients who discontinued after completing the 24 week treatment period but before completing the safety follow-up period	0

[tsids02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsids02.sas] 26AUG2024, 04:45

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳（試験終了時）

	Total
Analysis set: Screened	8
Participants who signed informed consent form	8 (100.0%)
Patients who withdrew after signing informed consent but before the first administration of Macitentan	1 (12.5%)
Patients who received the first administration of Macitentan after informed consent	7 (87.5%)
Patients who completed the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	7 (87.5%)
Patients who completed the 52 week treatment period after the first administration of Macitentan	7 (87.5%)
Patients who completed the study	7 (87.5%)
Patients who discontinued Macitentan before completing the 24 week treatment period after the first administration of Macitentan	0
Patients who discontinued from the study after receiving the first administration of Macitentan and before completing the 24 week treatment period	0
Patients who discontinued after completing the 24 week treatment period but before completing the safety follow-up period	0

[tsids02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsids02.sas] 07APR2025, 01:06

性別の内訳は，女性 3/7 例（42.9%），男性 4/7 例（57.1%）であった。Day 1（ベースライン）時点の年齢の内訳は，生後 3 カ月以上 2 歳未満が 2/7 例（28.6%），2 歳以上 15 歳未満が 5/7 例（71.4%）であり，年齢の中央値は 3 歳（範囲：1～13 歳）であった。体重の中央値は 13.00 kg（範囲：8.2～78.5 kg)，身長の中央値は 87.10 cm（76.0～164.9 cm）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。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 1/7 例（14.3%）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。Panama FC は 7 例中 2 例が class I，5 例が class II であり，class III 又は IV であった被験者はいなかった。

mPAP の中央値は 42.0 mmHg（範囲：25～68 mmHg），PVRI の中央値は 6.739 Wood unit × m^2（範囲：4.51～17.71 Wood unit × m^2）であった。PVRI の算出時，肺動脈楔入圧（PAWP）の値が得られていない場合は左室拡張末期圧（LVEDP）を用いた。LVEDP が用いられた被験者は 1 例であり，他の 6 例の PAWP の中央値は 7.5 mmHg（範囲：6～11 mmHg）であった。

6 歳以上の 3 例を対象に 6MWT を評価した。6MWD の中央値は 420.000 m（範囲：378.88～455.00 m）であった。

(2) 曝露

24 週時データカットオフ時点及び試験終了時のマシテンタンの曝露状況（安全性解析対象集団）をそれぞれ表 2.7.6.4-4 及び表 2.7.6.4-5 に示す。

24 週時データカットオフ時点の安全性解析対象集団 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。マシテンタンの投与量の合計の中央値は 1253.0 mg（範囲：1200～1920 mg）であった。試験終了時の安全性解析対象集団 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。

24 週時データカットオフ時点で，治験実施計画書の規定どおりにマシテンタンを投与されなかった被験者が 4 例認められた。1 例は Day 7 のマシテンタンの用量が本来は 7.5 mg のところ 5 mg と少なかった。2 例はマシテンタンを投与されなかった日がそれぞれ 2 日あり，このうち 1 例は 28 週時の Day 186 及び 52 週時の Day 335 にマシテンタン 3.5 mg を投与されず，1 例は 12 週時の Day 90 及び 20 週時の Day 134 にマシテンタン 3.5 mg を投与されなかった。1 例は重篤な気管支炎のため Day 15 にマシテンタン 2.5 mg の投与を中断した。

24 週時データカットオフから試験終了時まで，全ての被験者が治験実施計画書の規定通りに投与された。

表 2.7.6.4-4 マシテンタンの曝露状況（安全性解析対象集団，24 週時データカットオフ）

	Macitentan						
	1.0 mg	2.5 mg	3.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg	Total
Analysis set: Safety	0	2	4	2	1	1	7
Baseline	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 4	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 8	0	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 12	0	1 (50.0%)	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 16	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 20	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 24	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 28	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	6 (85.7%)
Week 40	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	5 (71.4%)
Week 52	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	5 (71.4%)

All administered doses were counted. (e.g. if the dose was adjusted based on the patient's weight changes, both doses counted).

[tsiex02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsiex02.sas] 26AUG2024, 21:03

表 2.7.6.4-5 マシテンタンの曝露状況（安全性解析対象集団，試験終了時）

	Macitentan						
	1.0 mg	2.5 mg	3.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg	Total
Analysis set: Safety	0	2	4	2	1	1	7
Baseline	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 4	0	2 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 8	0	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 12	0	1 (50.0%)	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 16	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 20	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 24	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 28	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 40	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
Week 52	0	0	4 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)

All administered doses were counted.(e.g. if the dose was adjusted based on the patient's weight changes, both doses counted).

[tsiex02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsiex02.sas] 07APR2025, 01:06

(3) 有効性

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に基づき評価した。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に基づき評価した。

- 主要評価項目である 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。
- mRAP，mPAP 及び TPR を含む，PVRI 以外の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。
- 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 例がベースラインから増加した。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 99.420 m であった。
- 24 又は 52 週時で WHO FC 及び 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。
- 24 週時の LVEI のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，拡張期が 0.042（0.01～0.43），収縮期が 0.128（0.02～0.69）であった。52 週時の LVEI のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，拡張期が 0.099（0.01～0.22），収縮期が 0.188（0.12～0.43）であった。24 週時の LVEI のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は，拡張期が 96.51%（64.1%～116.8%），収縮期が 92.38%（52.2%～134.2%）であった。52 週時の LVEI のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は，拡張期が 90.17%（81.6%～109.2%），収縮期が 86.88%（70.3%～91.3%）であった。
- 24 及び 52 週時の TAPSE のベースラインからの変化量の中央値（範囲）はそれぞれ 2.296（0.54～3.07）mm/m^2 及び 2.412（0.45～4.69）mm/m^2 であった。
- 2 歳以上の 5 例を対象に，保護者が報告する QoL を評価した。このうち 5 歳以上の 3 例については，保護者による報告に加え，被験者が報告する QoL も評価した。24 週時の PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales SF15 スコアのベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，保護者による報告が 10.000（−10.00～20.00），被験者による報告が 1.667（−21.67～13.33）であった。52 週時の PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales SF15 スコアのベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，保護者による報告が 15.000（6.67～26.67），被験者による報告が 26.667（−6.67～30.00）であった。

・ 2 歳以上の被験者を対象に身体活動量を評価した。評価対象の被験者は 24 週時が 5 例，52 週時が 3 例であった。24 及び 52 週時の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 95.617（−125.36～468.33）及び 56.650（16.69～396.70）であった。24 及び 52 週時の軽い身体活動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中央値（範囲）はそれぞれ−0.143（−56.06～179.56）分及び 11.500（−2.23～136.98）分であった。24 及び 52 週時の中等度～強度身体活動のベースラインからの変化量の中央値はいずれも 0.000 分であり，範囲はそれぞれ−0.37～1.21 分及び−0.67～3.13 分であった。

・ 24 及び 52 週時の NT-proBNP 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。24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は−3.8940（−16.402～4.366）pg/mL であり，ベースラインからの変化率（幾何平均値）は 100.96%であった。52 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は−0.0590（−15.930～14.986）pg/mL であり，ベースラインからの変化率（幾何平均値）は 102.71%であった。

(4) 安全性

24 週時データカットオフ

24 週時データカットオフまでに認められた全ての有害事象を表 2.7.6.4-5 に示す。死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細については 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR Narratives に示す。

・ 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。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）であり，1 例に重篤な気管支炎（1 件），1 例に重篤なメタニューモウイルス感染及び菌血症（各 1 件），並びに細菌性肺炎（2 件）が認められた。特に注目すべき有害事象は，鉄欠乏性貧血が 14.3%（1/7 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，死亡に至った有害事象及び新型コロナウイルス感染症に関連する有害事象は認められなかった。

・ 最も多く認められた有害事象（PT）は上咽頭炎［85.7%（6/7 例）］，次いで発熱［57.1%（4/7 例）］，並びにアデノウイルス感染及びレンサ球菌感染［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，腹痛及び節足動物咬傷［いずれも 28.6%（2/7 例）］であった。

・ 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。本事象は重篤な有害事象であり，1 日間のマシテンタンの投与中断に至った。その他の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

・ マシテンタンと関連ありと判断された有害事象はなかった。

試験終了時

試験終了時までに認められた全ての有害事象を表 2.7.6.4-6 に示す。

・ 2 例以上に認められた有害事象の発現割合は，24 週時データカットオフとおおむね同様であった。24 週時カットオフ時から試験終了時までに 2 例 12 件の有害事象が新たに認められ，その内訳は，下痢 2 件，潮紅，皮下出血，カテーテル留置部位皮膚炎，嘔吐，アレルギー性皮膚炎，閉塞性睡眠時無呼吸症候群，ざ瘡，魚鱗癬，蕁麻疹，及びアレルギー性結膜炎各 1 件であった。いずれも重症度は軽度であり，マシテンタンと関連なしと判断された。

・ 24 週時データカットオフから試験終了時までに，特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

・ 試験期間を通じて，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，死亡に至った有害事象及び新型コロナウイルス感染症に関連する有害事象は認められなかった。

(5) 薬物動態

・ マシテンタン及びアプロシテンタンの血漿中濃度は，年齢区分間及び体重区分間で同様であり，個々の被験者の血漿中濃度-時間プロファイルには重なりが認められた。

・ 個々の被験者のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，1 例を除き，いずれの年齢区分及び体重区分でも同程度であった。2 歳以上 6 歳未満及び 10 kg 以上 15 kg 未満の 1 例で，C_{max} 及び AUC_{τ} が他の被験者と比較して高かった。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。

・ 個々の被験者のアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，2 歳以上 6 歳未満の年齢区分及び 10 kg 以上 15 kg 未満の体重区分で最も高く，C_{max} は年齢及び体重が大きくなるに従い低下した。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。

・ 2 歳以上の被験者の定常状態（12 週時）のトラフ時血漿中濃度の平均値（SD）は，マシテンタンが 85.6（37.3）ng/mL，アプロシテンタンが 917（266）ng/mL であった。

・ 2 歳未満（2 例）の定常状態のマシテンタンの血漿中濃度は，4 週時が 55.1 及び 143 ng/mL，8 週時が 59.4 及び 83.5 ng/mL であった。定常状態のアプロシテンタンの血漿中濃度は，4 週時が 864 及び 662 ng/mL，8 週時が 982 及び 648 ng/mL であった。

2.7.6.4.1.3 結論

本文書では最終被験者の 24 週時データカットオフ（2024 年 7 月 24 日）及び試験終了時点（2025 年 3 月 5 日）で得られた結果を示した。24 週時データカットオフ時点で，マシテンタンを投与された全 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。被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

有効性

・ 本試験は主要評価項目（24 週時の PVRI のベースラインからの変化率）を達成した。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%）であり，事前に設定した成功基準である 81.6%以下を満たした。

・ mRAP，mPAP 及び TPR を含む，PVRI 以外の肺血管動態パラメータは，おおむね改善傾向を示した。6MWD は，24 週時で 3 例中 2 例がベースラインから増加し，52 週時で 2 例中 1 例がベースラインから増加した。疾患進行イベント，並びに WHO FC 及び Panama FC のベースラインからの変化は認められなかった。

安全性

・ 試験終了時までに，本試験に組み入れた 7 例に安全性上の懸念は認められず，想定外の安全性上の徴候も認められなかった。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。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。有害事象の重症度は，1 件を除き，軽度又は中等度であった。1 件の重度の有害事象は重篤な有害事象であり，マシテンタンの投与中断に至った。マシテンタンと関連ありと判断された有害事象はなかった。

薬物動態

・ 2 歳以上の個々の被験者のマシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，1 例を除き，いずれの年齢区分及び体重区分でも同程度であった。2 歳以上 6 歳未満及び 10 kg 以上 15 kg 未満の 1 例で，C_{max} 及び AUC_{τ} が他の被験者と比較して高かった。個々の被験者のアプロシテンタンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，2 歳以上 6 歳未満の年齢区分及び 10 kg 以上 15 kg 未満の体重区分で最も高く，C_{max} は年齢及び体重が大きくなるに従い低下した。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。

・ 2 歳以上の被験者の定常状態（12 週時）のトラフ時血漿中濃度の平均値（SD）は，マシテンタンが 85.6（37.3）ng/mL，アプロシテンタンが 917（266）ng/mL であった。

・ 2 歳未満（2 例）の定常状態のマシテンタンの血漿中濃度は，4 週時が 55.1 及び 143 ng/mL，8 週時が 59.4 及び 83.5 ng/mL であった。定常状態のアプロシテンタンの血漿中濃度は，4 週時が 864 及び 662 ng/mL，8 週時が 982 及び 648 ng/mL であった。

2.7.6.4.2 有害事象

24 週時データカットオフ及び試験終了時までに認められた全ての有害事象をそれぞれ表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示す。マシテンタンと関連ありと判断された有害事象はなかった。また，重篤な有害事象の個別症例の詳細を 5.3.5.2.1-2 PAH3001 24w CSR Narratives に示す。

表 2.7.6.4-5 全ての有害事象の発現例数及び発現割合
（安全性解析対象集団，24 週時データカットオフ）

	Total
Analysis set: Safety	7
Subjects with 1 or more TEAEs	7 (100.0%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	7 (100.0%)
上咽頭炎	6 (85.7%)

	Total
アデノウイルス感染	3 (42.9%)
レンサ球菌感染	3 (42.9%)
結膜炎	2 (28.6%)
菌血症	1 (14.3%)
気管支炎	1 (14.3%)
細菌性結膜炎	1 (14.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (14.3%)
インフルエンザ	1 (14.3%)
メタニューモウイルス感染	1 (14.3%)
中耳炎	1 (14.3%)
爪囲炎	1 (14.3%)
肺炎	1 (14.3%)
細菌性肺炎	1 (14.3%)
ウイルス性肺炎	1 (14.3%)
上気道感染	1 (14.3%)
ウイルス感染	1 (14.3%)
胃腸障害	4 (57.1%)
腹痛	2 (28.6%)
下痢	1 (14.3%)
軟便	1 (14.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)
発熱	4 (57.1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)
節足動物咬傷	2 (28.6%)
転倒	1 (14.3%)
頭部損傷	1 (14.3%)
外傷後頚部症候群	1 (14.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (28.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (14.3%)
好中球減少症	1 (14.3%)
眼障害	2 (28.6%)
アレルギー性結膜炎	1 (14.3%)
眼充血	1 (14.3%)
斜視	1 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6%)
喘息	1 (14.3%)
鼻閉塞	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)
汗疹	1 (14.3%)
発疹	1 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)
尿中結晶陽性	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)
関節痛	1 (14.3%)
神経系障害	1 (14.3%)
咬舌	1 (14.3%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0

[tsfae02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr/re_csr/tsfae02.sas] 26AUG2024, 04:45

表 2.7.6.4-6 全ての有害事象の発現例数及び発現割合
（安全性解析対象集団，試験終了時）

	Total
Analysis set: Safety	7
Subjects with 1 or more TEAEs	7 (100.0%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	7 (100.0%)
上咽頭炎	6 (85.7%)
アデノウイルス感染	3 (42.9%)
レンサ球菌感染	3 (42.9%)
結膜炎	2 (28.6%)
菌血症	1 (14.3%)
気管支炎	1 (14.3%)
細菌性結膜炎	1 (14.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (14.3%)
インフルエンザ	1 (14.3%)
メタニューモウイルス感染	1 (14.3%)
中耳炎	1 (14.3%)
爪囲炎	1 (14.3%)
肺炎	1 (14.3%)
細菌性肺炎	1 (14.3%)
ウイルス性肺炎	1 (14.3%)
上気道感染	1 (14.3%)
ウイルス感染	1 (14.3%)
胃腸障害	5 (71.4%)
下痢	3 (42.9%)
腹痛	2 (28.6%)
軟便	1 (14.3%)
嘔吐	1 (14.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)
発熱	4 (57.1%)
カテーテル留置部位皮膚炎	1 (14.3%)
眼障害	3 (42.9%)
アレルギー性結膜炎	2 (28.6%)
眼充血	1 (14.3%)
斜視	1 (14.3%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)
節足動物咬傷	2 (28.6%)
転倒	1 (14.3%)
頭部損傷	1 (14.3%)
外傷後頚部症候群	1 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9%)
喘息	1 (14.3%)
鼻閉塞	1 (14.3%)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	3 (42.9%)
ざ瘡	1 (14.3%)
アレルギー性皮膚炎	1 (14.3%)
皮下出血	1 (14.3%)
汗疹	1 (14.3%)
発疹	1 (14.3%)
蕁麻疹	1 (14.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (28.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (14.3%)
好中球減少症	1 (14.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3%)
魚鱗癬	1 (14.3%)

臨床検査	1 (14.3%)
尿中結晶陽性	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)
関節痛	1 (14.3%)
神経系障害	1 (14.3%)
咬舌	1 (14.3%)
血管障害	1 (14.3%)
潮紅	1 (14.3%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse events
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0

[tsfae02.rtf] [PROD/jnj-67896062/pah3001/dbr_csr_wk52/re_csr_wk52/tsfae02.sas] 07APR2025, 01:06