

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-①-39
	成分名 (一般名)	シルデナフィルクエン酸塩
	販売名	レバチオ錠 20 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	小児の肺動脈性肺高血圧症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	体重 20 kg 以下の小児の最大用量は 30 mg, 分 3 の経口投与。体重 20 kg 超の小児の最大用量は 60 mg, 分 3 の経口投与。なお, 患者の状態により開始用量は 0.5~1 mg/kg/日, 分 3 の経口投与としても良い。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	■小児に関する要望 (特記事項等)

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）

約 900 人

＜推定方法＞

公益財団法人 難病医学研究財団 難病情報センターによれば、2013 年度の肺動脈性肺高血圧症（PAH）の特定疾患医療受給者証所持者数は 2587 人であり、小児（年少人口：0～14 歳）の総人口に占める割合（13.0%，2012 年）を考慮すると、小児 PAH の患者数は約 300 人と推定されます。

2013 年 2 月に提出した第 7 回定期安全性報告にて、レバチオ錠の特定使用成績調査で収集された安全性解析対象例 2147 例のうち、体重 8 kg 以上で 1～17 歳の先天性短絡性疾患に伴う PAH（CHD-PAH）の患者数は 186 例であり、同体重・年齢層の特発性 PAH（IPAH）と家族性 PAH（FPAH）の患者数は 93 例でした。上述の特定疾患医療受給者証所持者数から算出した小児 PAH（IPAH/FPAH）の患者数と特定使用成績調査の比率から、本剤の治療対象となりうる CHD-PAH は約 600 人と推定しました。

以上より、小児 PAH は合計で約 900 人と推定しました。

現在の国内の開発状況

■現在開発中

（ ■治験実施中                      □承認審査中                      ）

□現在開発していない

（ □承認済み                      □国内開発中止                      □国内開発なし                      ）

（特記事項等）

＜本邦における小児開発の経緯＞

小児 PAH の適応を有する治療薬を海外に遅れることなく本邦の小児 PAH 患者に提供することを目指し、欧米を含む諸外国で進行中であった小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験（A1481131 試験）へ参加し、本邦における小児 PAH 患者を対象とした開発を開始しました（治験届提出日：2007 年 5 月）。A1481131 試験は、米国、南米、欧州、アジア地域などが参加し、小児 PAH 患者を対象に実施した世界的にも初めての無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験です。

欧州においては、本試験およびその継続試験（A1481156 試験）を主要試験として 2010 年 2 月に承認申請を行い、2011 年 5 月に「1 歳から 17 歳までの PAH 患者」に対する治療薬として承認されています。

一方、本邦では A1481131 試験に組み入れられた日本人症例が 1 例のみであったことから、現在、日本人小児 PAH 患者を対象とした試験（国内第 3 相試験：A1481298）を実施しています。

＜国内第 3 相試験（A1481298 試験）の状況＞

本試験は約 1 年で患者の組み入れが完了できる見込みで 2012 年 5 月より開始しました。しかしながら、これまでさまざまな症例組み入れ促進策

	<p>を実施して来ましたが、患者の組み入れは非常に厳しい状況にあり、試験終了の目途はたっていません。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり    <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>学会からの要望にあるとおり、欧州ではすでに承認され、本邦においても臨床現場で求められる本剤を出来る限り早く本邦の小児 PAH 患者に承認薬として提供することが緊急の課題であると考えています。</p> <p>本邦では、本剤の成人 PAH に対する適応が 2008 年 1 月 25 日に承認され、その発売開始以降 (2008 年 4 月 18 日)、適応外ではありますが多くの小児 PAH 患者に対して本剤が使用されており、製造販売後調査においても多くの小児患者データが集積されて来ています。</p> <p>上述のとおり、現在、国内第 3 相試験 (A1481298 試験) を実施していますが、本剤が適応外薬ながら小児 PAH 治療の第一選択薬として広く使用されていることから、本試験への患者の組み入れは極めて困難な状況にあり、試験は実施していますが本邦での申請の目途はたっておりません。つきましては、現在得られているデータを最大限に活用し、本邦における小児の用法・用量追加に関する一部変更承認申請を行うことについて協議・検討させて頂きたいと考えています。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準への該当性 (該当するものに</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>肺動脈性肺高血圧症は、進行性で診断後に治療を開始しないと死に至る予後不良な疾患であることから、適応疾患の重篤性は“生命に重大な影響がある疾患”に該当すると判断しました。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>欧州では、本剤 (レバチオ錠 20 mg およびドライシロップ剤) は、小児肺動脈性肺高血圧症に対する使用が承認されています。承認用法・用量は、体重 20 kg 以下の患者では 1 回 10 mg, 1 日 3 回投与、体重 20 kg 超</p>

<p>チェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>の患者では1回 20 mg, 1日3回投与です。          本邦では、2012年に発表された「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」において、小児 PAH 患者に対して本剤を含む経口 PAH 治療薬による治療が推奨されていること、前述のとおり本剤の成人 PAH の適応取得後、実施している製造販売後調査（第9回安全性定期報告：2014年8月提出）におきましても、15歳未満の小児患者の使用実績が約30%であることから、本剤の医療上の有用性は期待できると考えます。          なお、米国では本剤の小児肺動脈性肺高血圧症に対する適応は取得できておりませんが、The Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet) などの関連学会からは、欧州での承認用量を超えない範囲での使用は許容されるとのコメントが出されています。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況          （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>	<p><input type="checkbox"/>米国   <input checked="" type="checkbox"/>英国   <input checked="" type="checkbox"/>独国   <input checked="" type="checkbox"/>仏国   <input type="checkbox"/>加国   <input type="checkbox"/>豪州</p>									
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="410 1178 1372 1218">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 1218 507 1258">米国</td> <td data-bbox="507 1218 1372 1258">販売名（企業名） — (Pfizer Inc.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1258 507 1361"></td> <td data-bbox="507 1258 1372 1361">効能・効果 要望内容（小児肺動脈性肺高血圧症）は承認されていません</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1361 507 1402"></td> <td data-bbox="507 1361 1372 1402">用法・用量 —</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1402 507 2000">備考</td> <td data-bbox="507 1402 1372 2000"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• レバチオ錠は以下の適応で承認を有する                「成人肺動脈性肺高血圧症（肺高血圧症分類の1類）患者における運動能力の改善と臨床的増悪の遅延。エポプロステノール治療を受けている患者にレバチオを追加投与することにより、臨床的増悪の遅延が示された。」</li> <li>• 小児適応について               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした承認申請（2012年1月）</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		米国	販売名（企業名） — (Pfizer Inc.)		効能・効果 要望内容（小児肺動脈性肺高血圧症）は承認されていません		用法・用量 —	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>• レバチオ錠は以下の適応で承認を有する                「成人肺動脈性肺高血圧症（肺高血圧症分類の1類）患者における運動能力の改善と臨床的増悪の遅延。エポプロステノール治療を受けている患者にレバチオを追加投与することにより、臨床的増悪の遅延が示された。」</li> <li>• 小児適応について               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした承認申請（2012年1月）</li> </ul> </li> </ul>
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）										
米国	販売名（企業名） — (Pfizer Inc.)									
	効能・効果 要望内容（小児肺動脈性肺高血圧症）は承認されていません									
	用法・用量 —									
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>• レバチオ錠は以下の適応で承認を有する                「成人肺動脈性肺高血圧症（肺高血圧症分類の1類）患者における運動能力の改善と臨床的増悪の遅延。エポプロステノール治療を受けている患者にレバチオを追加投与することにより、臨床的増悪の遅延が示された。」</li> <li>• 小児適応について               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした承認申請（2012年1月）</li> </ul> </li> </ul>									

			<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 小児患者を対象とした長期投与試 (A1481156 試験) の以下の結果を踏まえ、レバチオを小児患者へ使用しないことを FDA より推奨された (2012 年 8 月) <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高用量のシルデナフィルを服用した小児が、低用量のシルデナフィルを服用した小児よりも死亡リスクが高かったこと</li> <li>・ 低用量のシルデナフィルは運動能力の改善に効果が認められなかったこと</li> </ul> </li> </ul>
英国	販売名 (企業名)	Revatio 20 mg film-coated tablets Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension (Pfizer Limited)	
	効能・効果	1 歳～17 歳の肺動脈性肺高血圧症患者の治療。原発性肺高血圧症及び先天性心疾患による肺高血圧症の患者で運動耐容能の改善もしくは肺血行動態の改善が示されている。	
	用法・用量	1 歳～17 歳の小児患者で、体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg (調合した懸濁液 1 mL) を 1 日 3 回投与、体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg (調合した懸濁液 2 mL) を 1 日 3 回投与。推奨用量より高用量の投与を行ってはならない。	
	備考	—	
独国	販売名 (企業名)	Revatio 20 mg film-coated tablets, Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension (Pfizer Limited)	
	効能・効果	1 歳～17 歳の肺動脈性肺高血圧症患者の治療。原発性肺高血圧症及び先天性心疾患による肺高血圧症の患者で運動耐容能の改善もしくは肺血行動態の改善が示されている。	
	用法・用量	1 歳～17 歳の小児患者で、体重 20 kg	

			以下の患者の推奨用量は 10 mg (調合した懸濁液 1 mL) を 1 日 3 回投与, 体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg (調合した懸濁液 2 mL) を 1 日 3 回投与。推奨用量より高用量の投与を行ってはならない。
		備考	—
仏国	販売名 (企業名)	Revatio 20 mg film-coated tablets, Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension (Pfizer Limited)	
	効能・効果	1 歳～17 歳の肺動脈性肺高血圧症患者の治療。原発性肺高血圧症及び先天性心疾患による肺高血圧症の患者で運動耐容能の改善もしくは肺血行動態の改善が示されている。	
	用法・用量	1 歳～17 歳の小児患者で, 体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg (調合した懸濁液 1 mL) を 1 日 3 回投与, 体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg (調合した懸濁液 2 mL) を 1 日 3 回投与。推奨用量より高用量の投与を行ってはならない。	
	備考	—	
加国	販売名 (企業名)	— (Pfizer Canada Inc.)	
	効能・効果	要望内容 (小児肺動脈性肺高血圧症) は承認されていません	
	用法・用量	—	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>レバチオ錠は以下の適応で 2006 年に承認が得られている 「従来の治療で効果が得られない, WHO 機能分類クラス 2 または 3 の成人原発性肺高血圧症患者及び結合組織病に伴う二次性肺高血圧症患者の治療。エポプロステノール治療により安定している成人患者で, 運動能力の改善と臨床的増悪の遅延が示された。」</li> <li>小児適応について 経営上の判断から加国では承認申請</li> </ul>	

			を行っていない。
	豪国	販売名（企業名）	— (Pfizer Australia Pty Ltd)
		効能・効果	要望内容（小児肺動脈性肺高血圧症）は承認されていません
		用法・用量	—
		備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>• レバチオ錠は以下の適応で 2006 年に承認が得られている 「WHO 機能分類クラス 2 または 3 の肺動脈性肺高血圧症における運動能力の改善のための治療。原発性肺高血圧症患者及び結合組織病に伴う肺高血圧症患者において効果が認められている。」</li> <li>• 小児適応について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした承認申請（2010 年 3 月）</li> <li>➤ 当時実施中であった小児患者を対象とした長期投与試験（A1481156 試験）から得られたデータを踏まえ、小児適応の承認申請を取り下げた（2011 年 8 月）</li> </ul> </li> </ul>

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のある 記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のある 記載箇所）	
ガイドライン の根拠論文			
備考			
英国	ガイドライ		

		ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	

		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

医中誌（1977年～）、PubMed（1965年～）、MEDLINE（1946年～）のデータベースを用いて検索を行った。

◆キーワード：

肺動脈性肺高血圧症 × 小児 × シルデナフィル

上記に以下のキーワードを組み合わせた該当件数は以下であった。

◎国内データベース：

医中誌（1977年～）

臨床試験 7件

REVIEW 2 件

◎海外データベース :

PubMed (1965 年～)

臨床試験 30 件

REVIEW 23 件

MEDLINE (1946 年～)

臨床試験 1 件

REVIEW 11 件

上記の報告のうち, 小児 PAH 患者におけるシルデナフィルの有効性および安全性を示した文献を選択しました。

<海外における臨床試験等>

1) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naive Children With Pulmonary Arterial Hypertension (Circulation 2012; 125: 324-34)<sup>(企業 1)</sup>

Background - Safe, effective therapy is needed for pediatric pulmonary arterial hypertension.

Methods and Results - Children (n=235; weight  $\geq$ 8 kg) were randomized to low-, medium-, or high-dose sildenafil or placebo orally 3 times daily for 16 weeks in the Sildenafil in Treatment-Naive Children, Aged 1–17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension (STARTS-1) study. The primary comparison was percent change from baseline in peak oxygen consumption (PVO<sub>2</sub>) for the 3 sildenafil doses combined versus placebo. Exercise testing was performed in 115 children able to exercise reliably; the study was powered for this population. Secondary end points (assessed in all patients) included hemodynamics and functional class. The estimated mean<sub>SE</sub> percent change in PVO<sub>2</sub> for the 3 doses combined versus placebo was 7.7 $\pm$ 4.0% (95% confidence interval, 0.2% to 15.6%; P=0.056). PVO<sub>2</sub>, functional class, and hemodynamics improved with medium and high doses versus placebo; low-dose sildenafil was ineffective. Most adverse events were mild to moderate in severity. STARTS-1 completers could enter the STARTS-2 extension study; patients who received sildenafil in STARTS-1 continued the same dose, whereas placebo-treated patients were randomized to low-, medium-, or high-dose sildenafil. In STARTS-2 (ongoing), increased mortality was observed with higher doses.

Conclusions - Sixteen-week sildenafil monotherapy is well tolerated in pediatric pulmonary arterial hypertension. Percent change in PVO<sub>2</sub> for the 3 sildenafil doses combined was only marginally significant; however, PVO<sub>2</sub>, functional class, and hemodynamic improvements with medium and high doses suggest efficacy with these

doses. Combined with STARTS-2 data, the overall profile favors the medium dose. Further investigation is warranted to determine optimal dosing based on age and weight.

(要約)

未治療の小児 PAH 患者におけるシルデナフィルクエン酸塩の安全性及び有効性を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験 (STARTS-1 試験: A1481131 試験)

方法: 1~17歳で体重 8 kg 以上の小児 PAH 患者 235 例を、低、中、高用量のシルデナフィル群もしくはプラセボ群に割り付け、16 週間 1 日 3 回経口投与した。

主要評価項目: シルデナフィル 3 用量の併合群とプラセボ群の差を最大酸素摂取量 (PVO<sub>2</sub>) のベースラインからの%変化量で比較した。運動負荷試験は運動実施能力のあった 115 例で実施され、この患者集団で評価された。

副次評価項目: 肺血行動態評価や WHO 機能分類を含み、全患者で評価した。

結果: シルデナフィル 3 用量の併合群とプラセボ群の PVO<sub>2</sub> %変化量の差の推定平均値±標準誤差は 7.7±4.0% (95%信頼区間: -0.2% ~ 15.6%; P=0.056) であった。

シルデナフィルの中用量群と高用量群では、プラセボ群と比較し、PVO<sub>2</sub>, WHO 機能分類, 肺血行動態評価で改善していた。低用量群は有効性を示さなかった。大部分の有害事象の重症度は軽度か中等度であった。

STARTS-1 試験を完了した患者は STARTS-2 延長試験 (A1481156 試験) に入ることができ、患者は STARTS-1 試験と同じ量のシルデナフィルの投与を受け、プラセボ群であった患者はシルデナフィルの低、中、高用量に割り付けられた。STARTS-2 試験では、高用量群で死亡率の増加が認められた。

結論: 小児の PAH 患者に対する 16 週間のシルデナフィル単剤治療は高い忍容性を示した。シルデナフィル 3 用量の併合群の PVO<sub>2</sub> %変化量はわずかに有意差を示さなかったが、中用量群と高用量群では、PVO<sub>2</sub>, WHO 機能分類, 肺血行動態評価で有効性を示すことが示唆された。STARTS-2 試験との併合データでは、中用量群が全体的なプロファイルとして好ましかった。年齢及び体重に基づく至適用量を定めるためにはさらなる検討が必要と考えられる。

2 ) STARTS-2: Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naïve Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension (Circulation. 2014; 129: 1914-23)<sup>(企業 2)</sup>

Background - The double-blind, placebo-controlled Sildenafil in Treatment-Naive Children, Aged 1 to 17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension (STARTS-1) study assessed sildenafil in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension; improved hemodynamics and exercise capacity occurred in medium- and high-dose

groups. STARTS-2 was the extension study.

Methods and Results - In STARTS-1, 234 children  $\geq 8$  kg were randomly assigned to low-, medium-, or high-dose sildenafil or placebo orally thrice daily; within-group dose depended on weight. In STARTS-2, sildenafil-treated patients continued STARTS-1 dosing; placebo-treated patients were randomized to 1 of the 3 sildenafil dose groups. Patients requiring additional pulmonary arterial hypertension-specific therapy discontinued study treatment; survival follow-up was attempted. As of August 2011, all children received  $\geq 3$  years of treatment (unless discontinued) from STARTS-1 baseline; 37 deaths were reported (26 on study treatment), 1 of which occurred within the first year of treatment. Most patients who died (28/37) had idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension (76% versus 33% overall) and baseline functional class III/IV disease (38% versus 15% overall); patients who died had worse baseline hemodynamics. Kaplan-Meier estimated 3-year survival rates from start of sildenafil were 94%, 93%, and 88% for patients randomized to low-, medium-, and high-dose sildenafil, respectively; 87%, 89%, and 80% were known to be alive at 3 years. Hazard ratios for mortality were 3.95 (95% confidence interval, 1.46–10.65) for high versus low and 1.92 (95% confidence interval, 0.65–5.65) for medium versus low dose; however, multiple analyses raised uncertainty about the survival/dose relationship.

Conclusions - Although children randomized to higher compared with lower sildenafil doses had an unexplained increased mortality, all sildenafil dose groups displayed favorable survival for children with pulmonary arterial hypertension.

(要約)

方法: STARTS-1 試験に組み入れられた体重 8 kg 以上の小児 PAH 患者 234 例について、STARTS-1 試験でのシルデナフィル投与群は同じ量の投与を継続し、プラセボ群はシルデナフィルの 3 群のいずれかに無作為に割り付けた。他の PAH 治療薬での治療が必要となり中止した症例については、生存確認のフォローアップを継続した。

STARTS-1 試験で組み入れられた全ての被験者の治療期間が 3 年以上となった 2011 年 8 月時点で、37 例の死亡例 (26 例は試験期間中) が報告された。死亡例のほとんどが IPAH/HPAH [死亡例の 76% (28/37 例) に対し、組み入れ全体に対する IPAH/HPAH の割合は 33%] であり、ベースラインの WHO 機能分類 III/IV は 38% (組み入れ全体に対する III/IV の割合は 15%) であり、ベースラインの肺血行動態は生存症例よりも悪かった。

シルデナフィル投与開始から 3 年間の Kaplan-Meier 推定生存率は、STARTS-1 試験でシルデナフィル低用量、中用量、高用量に割り付けられた群で、94%、93%、88%であった。死亡率のハザード比は、低用量に対する高用量は 3.95 (95%信頼区間: 1.46-10.65)、低用量に対する中用量は 1.92 (95%信頼区間: 0.65-5.65)

であった。しかしながら、多変量解析では、生存率と用量の相関性は示されなかった。

結論：シルデナフィルの高用量群に割り付けられた患児は、低用量群に割り付けられた患児よりも説明のつかない死亡率の上昇が認められたが、シルデナフィルの投与を受けたすべての用量群での生存率は、好ましい結果であった。

<日本における臨床試験等<sup>※</sup>>

1) 小児肺動脈性肺高血圧症の患者を対象としたシルデナフィル経口投与の多施設共同、一般臨床試験 (A1481298 : ICH-GCP 準拠の臨床試験) を実施中である (JapicCTI-No.: JapicCTI-121872, ClinicalTrials.gov identifier: NCT01642407)。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

米国では本剤の小児 PAH に対する適応は取得できておりませんが、The Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet)などの関連学会からは、欧州での承認用量を超えない範囲での使用は許容されるとのコメントが出されています。ここでは、PPHNet のコメントを示し、Peer-reviewed journal の総説としては、2014年に Expert Rev Cardiovasc Ther に出された小児 PAH 治療に対するシルデナフィルの総説を選択しました。

1) Implications of the U.S. Food and Drug Administration Warning against the Use of Sildenafil for the Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. The Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Am J Respir Crit Care Med 2013; 187 (6): 572-5. (企業<sup>3</sup>)

### CONCLUSIONS

Despite extensive clinical experience with sildenafil therapy in children and approval by the EMA for its use in Europe, the negative FDA review challenges the pediatric PAH community to further assess the efficacy and safety of sildenafil, especially with chronic treatment. Although we believe that low doses of sildenafil are likely to be safe in pediatric PAH, and we support the EMA findings, further studies should carefully examine its role in the long-term therapy of children. Pediatric patients with PAH require close surveillance and frequent monitoring, and persistent sildenafil monotherapy is likely insufficient with disease progression. Furthermore, more work is clearly needed to examine the potential safety and efficacy of sildenafil therapy in other causes of pediatric PAH beyond IPAH and CHD alone. For example, early observations supporting a role for sildenafil in the management of newborns, infants, and children with such diseases as PPHN, bronchopulmonary dysplasia, congenital diaphragmatic hernia, postoperative cardiac disease, and others warrants more

comprehensive study.

(要約)

小児 PAH 患者に対するシルデナフィルによる治療の臨床経験もあり、欧州においては EMA によってその適応が承認されたにも関わらず、FDA の否定的な審査結果はシルデナフィルの有効性及び安全性（特に長期治療）を更に評価したい小児 PAH 領域への挑戦である。我々は小児 PAH において低用量のシルデナフィルは安全であると信じており、EMA の判断を支持するが、小児での長期治療におけるシルデナフィルの役割について更なる研究にて注意深く検討する必要があると考える。小児 PAH 患者には厳重な監視と頻繁な観察が必要であり、シルデナフィル単剤による漫然とした治療は PAH の進行に対して不十分と思われる。さらに、小児 PAH が IPAH によるものか CHD のみによるものかとは別の原因によるシルデナフィル治療の潜在的な安全性や有効性を検討するための研究も必要である。例えば、PPHN、気管支肺異形成症、先天性横隔膜ヘルニア、術後の心疾患などを有する新生児、乳児、小児患者の管理におけるシルデナフィルの役割を検討するような早期の観察研究のためにはより包括的な研究が必要である。

## 2) Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children

Expert Rev Cardiovasc Ther 2014; 12(10): 1157-84. (企業 4)

### Key issues

- Similar to adult patients, pediatric patients with chronic pulmonary arterial hypertension (PAH) have improved outcomes (including hemodynamic parameters) with sildenafil treatment.
- Because of concerns about the use of high-dose sildenafil in pediatric patients with PAH, doses higher than those approved by the EMA (10 mg three times daily for children 8–20 kg and 20 mg three times daily for children >20 kg) should be avoided.
- The US FDA did not approve sildenafil treatment in children and recommended against its use in pediatric PAH patients aged 1–17 years; however, the FDA later clarified the warning to note that there may be situations in which the benefit–risk profile of sildenafil may be acceptable in individual children (e.g., when other treatment options are limited and sildenafil can be used with close monitoring).
- In children, pharmacokinetic studies have assessed sildenafil monotherapy, while an increasing number of children now receive combined therapy; further pharmacokinetic investigation is warranted.
- Key limitations of the STARTS-2 study data (upon which the FDA decision was based) were identified by PAH experts; these limitations highlight the need for

further research in this population.

- Sildenafil is associated with improved oxygenation in newborns with persistent pulmonary hypertension of the newborn, although it is not approved by any regulatory agency for this indication.
- In exploratory studies in acute PAH, sildenafil can facilitate inhaled nitric oxide withdrawal and prevent rebound pulmonary hypertension; however, effects on systemic vasculature and ventilation/perfusion mismatch are possible.
- Sildenafil treatment is generally well tolerated in pediatric PAH patients.
- Although there are substantial barriers to designing and conducting trials in this population, further research of sildenafil in children is necessary to identify optimal therapeutic treatment.

(要約)

- 小児 PAH 患者では、成人患者と同様に、シルデナフィルにより有効性（肺血行動態も含め）が認められている。
- 小児 PAH 患者におけるシルデナフィル高用量に対する懸念があることから、EMA の承認用量よりも高用量は避けるべきである。
- FDA は、小児 PAH に対するシルデナフィルの投与を承認しなかったが、後に、個々の患者の状況を踏まえ、ベネフィット-リスクを評価して使用することは可能であるとの声明を出している。
- 小児 PAH 患者での薬物動態試験は、シルデナフィル単剤治療でしか行われておらず、併用療法が増えている現状を踏まえると、さらなる検討が必要である。
- FDA の決定の基となった STARTS-2 試験のデータには限界があることが PAH 専門家によって指摘されており、小児 PAH 患者における更なる検討が必要であることが強調されている。
- 小児 PAH 患者に対するシルデナフィルによる治療は、概して忍容性が高い。
- 小児 PAH 患者を対象とした臨床試験の立案や実施には様々な障害があるが、最適な治療法を確立するためにもシルデナフィルでの更なる検討が必要である。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. (2011). 427.1 Primary Pulmonary Hypertension. (企業 5)

Table 427-2 SUMMARY OF DRUGS USED TO TREAT PULMONARY HYPERTENSION: Sildenafil (inhibitor of cGMP specific phosphodiesterase PDE5)  
Dose used in pediatric studies: 1.0 mg/kg/dose given 3-4 times daily. Initial dosing should be 1/2 final target dose to evaluate for hypotension.

Common side effects: Flushing, headache, diarrhea, myalgia, hypotension, priapism, visual disturbance (blue coloration).

(要約)

小児患者の研究での用量：1.0 mg/kg/回，1日3～4回。開始用量は最終目標用量の1/2とし，低血圧に注意すること。

主な副作用：潮紅，頭痛，下痢，筋肉痛，低血圧，持続勃起症，視覚障害（青色着色）。

<日本における教科書等>

1) 小児科学，改訂第10版．(2011) 五十嵐隆編文光堂  
肺高血圧症 (720頁) (企業6)

一般的治療として，利尿薬，抗凝固療法，酸素療法を行う。最近は，新しい3系統の薬物治療が行われるようになった。エンドセリン受容体拮抗薬，ホスホジエステラーゼV型阻害剤，持続静注用プロスタサイクリン製剤が使用される。これらの薬剤を駆使することで予後が大きく改善している。しかし最終的には肺移植の適応となる。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Pediatric Pulmonary Hypertension  
J Am Coll Cardiol 2013; 62: D117-26. (企業7)

##### Treatment

The STARTS-1 (Sildenafil in Treatment-Naive Children, Aged 1–17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension) and STARTS-2 sildenafil trials have received recent regulatory attention and were actively discussed at the WSPH meeting. STARTS-1 and STARTS-2 were worldwide randomized (stratified by weight and ability to exercise), double-blind, placebo-controlled studies of treatment-naive children with PAH. In these 16-week studies, the effects of oral sildenafil monotherapy in pediatric PAH were studied. Children with PAH (1 to 17 years of age;  $\geq 8$  kg) received low- (10 mg), medium- (10 to 40 mg), or high- (20 to 80 mg) dose sildenafil or placebo orally 3 times daily. The estimated mean  $\pm$  standard error percentage change in pVO<sub>2</sub> for the low-, medium- and high-doses combined versus placebo was  $7.7 \pm 4.0\%$  (95% CI: -0.2% to 15.6%;  $p = 0.056$ ). Thus, the pre-specified primary outcome measure was not statistically significant. Peak VO<sub>2</sub> only improved with the medium dose. Functional capacity only improved with high dose sildenafil. PVRI improved with medium- and high-dose sildenafil, but mean PAP was lower only with medium-dose sildenafil. As of June 2011, 37 deaths had been reported in the

STARTS-2 extension study (26 on study treatment). Most patients who died had IPAH/HPAH and baseline functional class III/IV disease; patients who died had worse baseline hemodynamics. Hazard ratios for mortality were 3.95 (95% CI: 1.46 to 10.65) for high versus low dose and 1.92 (95% CI: 0.65 to 5.65) for medium versus low dose. Review of these data by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) resulted in disparate recommendations. Sildenafil was approved by the EMA in 2011 (10 mg 3 times daily for weight <20 kg and 20 mg 3 times daily for weight >20 kg), with a later warning on avoidance of use of higher doses. In August 2012, the FDA released a warning against the (chronic) use of sildenafil for pediatric patients (ages 1 to 17 years) with PAH.

(要約)

シルデナフィルの小児 PAH 患者に対する臨床試験 (STARTS-1 および STARTS-2) を FDA および EMA で評価された結果, EMA では 2011 年に承認 (20 kg 以下の患者には 10 mg 1 日 3 回, 20 kg 超の患者には 20 mg 1 日 3 回) し, 後に承認用量より高用量は避けるように警告し, FDA では小児 PAH 患者に対するシルデナフィルの使用を禁止とした。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン (2012 年版) 班長: 佐地勉  
合同研究班参加学会: 日本循環器学会, 日本移植学会, 日本川崎病学会, 日本小児高血圧研究会, 日本小児血液学会, 日本小児脂質研究会, 日本小児循環器学会, 日本小児腎臓病学会, 日本小児心電学研究会, 日本小児麻酔学会, 日本小児臨床薬理学会, 日本心臓病学会, 日本未熟児新生児学会, 日本臨床薬理学会<sup>(企業<sup>8</sup>)</sup>

VII 小児肺高血圧症治療薬 2 内科治療 **1** 治療アルゴリズム

(6) WHO FC-III の第一選択薬はボセンタン, シルデナフィル, iloprost (我が国未発売), トレプロスチニルのいずれか

VII 小児肺高血圧症治療薬 2 内科治療 **3** 小児 PAH への実践的治療 ①代表的な PAH 治療薬 4) シルデナフィル (クラス I, レベル B)

[適応] FC-II から FC-IV と比較的軽症から重症例まで対象は幅広い。肺血管選択性が高く, 換気血流不均衡を助長させないため, 呼吸機能低下例にも投与しやすい。NO 吸入からの離脱を容易にさせる効果も検討され, 新生児領域や開心術周術期においても有用性が高い。さらに肥大した右室で PDE5 の発現が亢進しており, シルデナフィルが右心機能を改善させる効果にも注目されている。

[使用方法] 最高血中濃度到達時間 (Tmax) が約 50 分と短いため, 急性負荷

試験で大まかな効果の予測が可能である。我々は 0.5～0.6 mg/kg の内服 30 分後に急性効果を確認している。成人で 60 mg/日，分 3，小児では 0.5～1 mg/kg/日，分 3 から投与を開始するのが目安である。小児での忍容性は良好で，海外での治験では成人 1 回 80 mg・1 日 3 回の忍容性も確認されているが，小児での用量設定は決まっていない。

〔副作用〕頭痛やほてり，消化器症状，鼻出血があるが，多くは減量にて軽快する。頻度はまれ（約 2%）だが羞明や色覚異常（blue vision）など眼に関する訴えがあり，これは網膜に分布する PDE6 へ若干の阻害作用が及ぶためと考察されている。さらに NAION（非動脈炎性前部虚血性視神経症）による失明が勃起不全 2,300 万人中 36 人で報告され，糖尿病や高血圧でリスクが高い。眼科的にも発達段階にある新生児・乳幼児における安全性は今後追及していく必要があり，未熟児網膜症など眼科的合併症を持った小児への投与は控えたほうがよいと考えられる。

#### （5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1）本邦では，本剤の成人肺動脈性肺高血圧症の適応取得後の製造販売後調査にて，多くの小児患者の使用実績が集積されていることから，本剤の医療上の有用性は期待できると考えます。また，この調査での本剤の開始用量は低用量であり，用量を漸増していくという本邦の臨床現場の実態が確認されています。

#### （6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

「小児の肺動脈性肺高血圧症」については，STARTS-1/2 試験の対象患者が，「小児の肺動脈性肺高血圧症」であり，英国，独国，仏国で承認されている効能・効果が「小児の肺動脈性肺高血圧症」であることから，妥当であると考えます。また，「小児の肺動脈性肺高血圧症」の診断基準に国内外の差は無いと考えられることから，妥当であると考えます。

##### <要望用法・用量について>

「体重 20 kg 以下の小児の最大用量は 30 mg，分 3 の経口投与。体重 20 kg 超の小児の最大用量は 60 mg，分 3 の経口投与。」については，STARTS-1/2 試験の結果に基づき，承認された欧州での推奨用法・用量と同一であることから，妥当であると考えます。また，欧州における本剤の承認内容や海外学会のコンセンサスドキュメント等に記載があるように，体重 20 kg 以下の小児では 1 日量として 30 mg を超えない，体重 20 kg 超の小児では 1 日量として 60 mg を超えないことを遵守する必要があると考えます。

「なお，患者の状態により開始用量は 0.5～1.0 mg/kg/日，分 3 の経口投与とし

ても良い。」については、海外の教科書や本邦のガイドラインに記載のある開始用量でもあり、臨床現場に則した用量として妥当と考えます。なお、この開始用量を用いて実施された臨床試験はないことから、製造販売後調査にて収集したデータ等を参考にできればと考えます。

#### <臨床的位置づけについて>

要望書の記載と同様、STARTS-1/2 試験の対象患者が、PAH 治療薬による治療を受けていない小児 PAH 患者であったことから、本剤の位置づけは第 1 選択薬が妥当と考えます。

なお、STARTS-1/2 試験の結果の解釈について FDA と EMA で異なっていますが、本剤は本邦でも使用実績があり、早期に適応薬として使用されることが望まれます。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既に実施された国際共同試験 STARTS-1/2 試験 (A1481131/1156 試験) の結果から、本剤の用法・用量 (体重 20 kg 以下の患者では 1 回 10 mg, 1 日 3 回投与, 体重 20 kg 超の患者では 1 回 20 mg, 1 日 3 回投与) は説明できると考えています。また、現在収集されているデータを総合的に考察することにより、日本人小児 PAH 患者の予定用法・用量について大きく見誤ることはないと考えています。なお、要望用法・用量に含まれる開始用量については、臨床試験成績から説明することは出来ませんが、製造販売後調査で収集されたデータや国内のガイドラインの記載を踏まえ説明したいと考えます。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

<企業見解書内での引用文献>

企業 1 :

Barst RJ, D. Ivy D, Gaitan G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naive Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2012; 125: 324-34.

企業 2 :

Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naive Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2014; 129: 1914-23.

企業 3 :

Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration Warning against the Use of Sildenafil for the Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (6): 572-5.

企業 4 :

Beghetti M, Bou JW and Merali S. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12(10): 1157-84.

企業 5 :

Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. (2011), 427.1. Primary Pulmonary Hypertension.

企業 6 :

小児科学, 改訂第 10 版. (2011) , 五十嵐隆編 文光堂, 肺高血圧症 (720 頁)

企業 7 :

Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension, *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D117-26.

企業 8 :

小児期心疾患における薬物療法ガイドライン (2012 年版) 班長 : 佐地勉  
合同研究班参加学会 : 日本循環器学会, 日本移植学会, 日本川崎病学会, 日本小児高血圧研究会, 日本小児血液学会, 日本小児脂質研究会, 日本小児循環器学会, 日本小児腎臓病学会, 日本小児心電学研究会, 日本小児麻酔学会, 日本小児臨床薬理学会, 日本心臓病学会, 日本未熟児新生児学会, 日本臨床薬理学会

<要望書での引用文献 (企業見解書での引用文献を除く) >

要望 1 :

Phosphodiesterase five inhibitors for pulmonary hypertension(Review). 2009 The Cochrane Collaboration.

要望 2 :

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-537.

要望 3 :

ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. JACC 2009; 53 (17): 1573-619.