

(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	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社													
要望された医薬品	要望番号	II-219												
	成分名 (一般名)	ボセンタン水和物												
	販売名	トラクリア錠®62.5 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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬												
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 (WHO 機能分類クラス 3 及び 4 に限る)												
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<table border="1"><thead><tr><th>体重(kg)</th><th>初期投与量 (4 週間)</th><th>維持用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>10 ≤ ~ ≤ 20</td><td>1 回 31.25mg 1 日 1 回</td><td>1 回 31.25mg 1 日 2 回</td></tr><tr><td>20 &lt; ~ ≤ 40</td><td>1 回 31.25mg 1 日 2 回</td><td>1 回 62.5mg 1 日 2 回</td></tr><tr><td>&gt; 40</td><td>1 回 62.5mg 1 日 2 回</td><td>1 回 125mg 1 日 2 回</td></tr></tbody></table>	体重(kg)	初期投与量 (4 週間)	維持用量	10 ≤ ~ ≤ 20	1 回 31.25mg 1 日 1 回	1 回 31.25mg 1 日 2 回	20 < ~ ≤ 40	1 回 31.25mg 1 日 2 回	1 回 62.5mg 1 日 2 回	> 40	1 回 62.5mg 1 日 2 回	1 回 125mg 1 日 2 回
	体重(kg)	初期投与量 (4 週間)	維持用量											
	10 ≤ ~ ≤ 20	1 回 31.25mg 1 日 1 回	1 回 31.25mg 1 日 2 回											
20 < ~ ≤ 40	1 回 31.25mg 1 日 2 回	1 回 62.5mg 1 日 2 回												
> 40	1 回 62.5mg 1 日 2 回	1 回 125mg 1 日 2 回												
備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)													
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中     〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等)													
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本邦では、小児用ボセンタン分散錠 32mg (以下、分散錠) の開発を考えています。ただし、国内のみで有効性・安全性を立証することは難しく、現在開始直前の国際共同臨床試験 (FUTURE5) に参加したいと考えています。しかしながら、													

	<p>本試験はプラセボを対照とした比較試験のため、同意取得の困難性が予想されま す。したがって、本邦からの参加症例数については、ご配慮していただく必要が あると考えます。</p>
<p>「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性  (該当する ものにチェ ックし、分 類した根拠 について記 載する。)</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（致命的な疾患）</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>WHO 機能分類クラス 3 及び 4 の肺動脈性肺高血圧は、進行性で死に至る極め て予後不良な疾病であることから、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 (上記に分類した根拠)</p> <p>年齢による差はあるものの下記の欧米等 6 か国で、小児の肺動脈性肺高血圧症 に対するトラクリア錠 62.5mg(以下、現行製剤)の使用が承認されています。わが 国でも、15 歳未満の患者は全 PAH 患者の 15%前後（第 9 回安全性定期報告（2011 年 8 月））であり、医療上の有用性は期待できると考えられます。</p>
備考	

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>	<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		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	販売名（企業名）	
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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。）</u></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		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

#### (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)

<日本における教科書等>

1)

#### (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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (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

トラクリア錠 62.5mg の第9回安全性定期報告（2011年8月）では、全PAH患者数に対し10歳未満では14%および10歳台では7%に使用され、疾患の内訳は、先天性心疾患に伴うPAHと特発性PAHで全体の約90%を占めていた。膠原病に伴うPAHその他は少数であった。小児患者に対する有効性は高く、また副作用の発現率が成人に比べ少ない。

#### (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>

- (1) これまで、欧米において、現行製剤を 19 例の小児（3～15 歳）PAH（特発性および CHD に伴う PAH）患者を対象に現行製剤を粉末化し、用法・用量に示すように体重に応じた用量を投与し、薬物動態（PK）、忍容性、安全性および有効性を検討した非盲検非比較試験（BREATHE-3（AC-052-356）試験）が実施されている。この試験では、ボセンタンを 12 週間投与した後に、平均肺動脈圧および肺血管抵抗係数（PVRi）が有意に減少したが、心係数の改善は統計的学有意ではなかった（BREATHE-3 試験、Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-82）。
- (2) 小児 PAH 患者におけるボセンタンへの曝露量を同等にすることを目的として、分散錠が開発された。この製剤について、非盲検一般試験の FUTURE 1（AC-052-365）試験が実施され、WHO 機能分類クラス II および III で、特発性 PAH または遺伝性 PAH である 2～12 歳の小児患者 36 例に、分散錠 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回で 4 週間投与を行った後、同錠 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回で 8 週間投与を行った。4 mg/kg の用量で投与を受けた患者 35 例について、PK プロファイルの評価を行った。これらの患者 35 例中 11 例は、2 mg/kg の用量でも評価した。2 mg/kg および 4 mg/kg の用量で投与を行った後のボセンタンの濃度－時間プロファイルが、11 例の患者サブグループで重複していることから、2 mg/kg を 1 日 2 回の用量で、曝露量がプラトーに達することが示唆された（FUTURE1 試験、Br J Clin Pharmacol. 2009 Dec;68(6):948-55）。
- (3) FUTURE1 の試験成績を基に、欧州委員会は 2009 年 7 月 1 日に、小児臨床開発プログラムの結果に基づき、分散錠の 2 歳超の小児への適用を承認した。米国においては当分散錠を用いた国際共同臨床試験(FUTURE5)を計画している。

<要望用法・用量について>

海外で最初に小児も対象に加えた BRATH-3 試験では、現行製剤を用い、本邦で添付文書に参考情報として記載されている、下表に示す用法・用量が用いられた。

体重(Kg)	初期投与量(4 週間)	維持用量
10 ≤ ~ ≤ 20	1 回 31.25mg 1 日 1 回	1 回 31.25mg 1 日 2 回
20 < ~ ≤ 40	1 回 31.25mg 1 日 2 回	1 回 62.5 mg 1 日 2 回
>40	1 回 62.5mg 1 日 2 回	1 回 125 mg 1 日 2 回

その後、小児 PAH 患者を対象に実施された FUTURE1 試験では、分散錠を使用し、体重が 30kg 以下の患者には、4 週にわたり、初期投与量として 2mg/kg 1 日 2 回、その後維持用量として 4mg/kg の 1 日 2 回投与した。また、体重 30kg 超の患者では、初期投与量とし 64mg の 1 日 2 回を 4 週間、その後 125mg の 1 日 2 回投与を維持投与量とした。

現在計画中の国際共同治験(FUTURE5)では、小児で利便性の高い分散錠を使用し、ボセンタンの 2 用量（0.5 mg/kg を 1 日 2 回および 2 mg/kg を 1 日 2 回）をプラセボ 1 日 2 回と比較する計画である。

一方、本邦の小児患者には現行製剤を用い、参考情報として添付文書に記載された上表の用

法・用量を参考に投与されており、これまでの市販後調査結果から、安全性に関し、大きな問題は報告されていない。

#### <臨床的位置づけについて>

成人および青年の PAH 患者においては、エポプロステノール、シルデナフィルおよびボセンタンによって、QOL、運動能力、血行動態および臨床転帰が改善することが判明している。また、成人患者を対象として承認された薬剤が、若年患者に使用されつつあるが、2歳超の小児への適用を正式に承認しているのは、欧州における、ボセンタン分散錠 32 mg のみである。当分散錠は4分割できるように割線があり、また、少量の水に分散させて飲用することができる。現在、本邦で小児に投与する際、現行製剤を粉砕しているため、小児で利便性の高い当分散錠が使用可能となれば、臨床的意義は大きい。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

小児 PAH 患者を対象とした国際共同治験（別紙：FUTURE5 治験の概要参照）を計画しており、本試験に日本人小児 PAH 患者を組み入れることにより、外国人患者との有効性および安全性傾向の類似性を検討する。

#### 5. 備考

##### <その他>

（4）の<要望用法・用量について>に記載した通り、これまで本邦の小児患者には、現行製剤が使用されているが、現在計画されている国際共同治験では、ボセンタン分散錠 32mg の使用が予定されており、用法・用量に若干の違いがある。製剤の利便性や、海外データの外挿を考慮すると、本邦での開発手段として、小児製剤を使用した国際共同治験に参加することが第一に考えられる。

#### 6. 参考文献一覧

1)