

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

|                                 |   |   |
|---------------------------------|---|---|
| <p>要望者<br/>(該当するものにチェックする。)</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 学会<br/>(学会名 ; 日本小児循環器学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体<br/>(患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人<br/>(氏名 ; )</p> |   |
| <p>優先順位</p>                     | <p>第1位 (全3剤要望中)</p>   |   |
| <p>要望する医薬品</p>                  | <p>成分名<br/>(一般名)</p>  | <p>シルデナフィルクエン酸塩</p>   |
|                                 | <p>販売名</p>  | <p>レバチオ錠 20mg</p>   |
|                                 | <p>会社名</p>  | <p>ファイザー株式会社</p>  |
|                                 | <p>国内関連学会</p>   | <p>日本小児循環器学会, 日本小児肺循環研究会<br/>(選定理由) 小児肺動脈性肺高血圧の第一選択と位置づけられる重要な薬品であるため</p>   |
|                                 | <p>未承認薬・適応外薬の分類<br/>(該当するものにチェックする。)</p>  | <p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> |
| <p>要望内容</p>                     | <p>効能・効果<br/>(要望する効能・効果について記載する。)</p>   | <p>小児の肺動脈性肺高血圧症</p>   |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>用法・用量<br/>(要望する用法・用量について記載する。)</p>  | <p>体重 20kg 以下の小児の最大用量は 30mg、分 3 の経口投与。<br/>         体重 20kg 超の小児の最大用量は 60mg、分 3 の経口投与。<br/>         なお、患者の状態により開始用量は 0.5～1mg/kg/日、分 3 の経口投与としても良い。</p> |
|   | <p>備 考<br/>(該当する場合はチェックする。)</p>  | <p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望<br/>(特記事項等)</p>  |
| <p>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。)</p>                      | <p>約 1200 人<br/>         &lt;推定方法&gt;<br/>         肺動脈性肺高血圧症の患者数は、厚生労働省難病情報センターによれば2009年は1272人で、疾患の増加傾向と小児の総人口に占める割合 (13%) から約200人と推定される。<br/>         手術が必要になる先天性心疾患の患者数は、日本胸部外科学会による2000年代の手術数の調査に基づけば年間約1万人である。このうち、高度の肺高血圧が術後持続する例は経験的に2～3%程度である (手術適応外となる例を含む)。毎年200人発生するとしても、経年的な改善例があるため、およそ1000人と推定される。<br/>         その他の原因は少ないので、合計値を推定人数とした。</p>   |  |
| <p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>   | <p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)<br/>         効能・効果：肺動脈性肺高血圧症 (成人)<br/>         用法・用量：1回20mgを1日3回経口投与する。</p>   |  |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性<br/> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)<br/> <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<br/> <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br/>         (上記の基準に該当すると考えた根拠)<br/>         肺動脈性肺高血圧症は、進行性で死に至る極めて予後不良な疾患であることから、小児循環器学会薬事委員会は、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た。</p> <p>2. 医療上の有用性<br/> <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない<br/> <input type="checkbox"/> イ 欧米等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>ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧州では、1歳以上の小児の肺動脈性肺高血圧症に対して当医薬品の使用は承認されている。わが国においても本疾患患児は相当数おり、有用性が期待できると考えられる。</p> <p>米国では、高用量(1日投与量が体重20kg以下で60mg、体重20kg超45kg以下で120mg、45kg超で240mg)での死亡率が上昇したことから未承認となった。しかし、欧州で採用されている中用量(1日投与量が体重20kg以下で30mg、体重20kg超45kg以下で60mg、45kg超で120mg)であれば、副作用は少なく有効性が期待できることが示されている。</p> |
| 備考 |  |

## 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</p> <p>(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 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>[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)  | REVATIO tablets (Pfizer Labs) |
|   |  | 効能・効果   |                               |
|   | 用法・用量  |   |                               |
|   | 備考   | <p>5 WARNING AND PRECAUTIONS の 5.1 Mortality of Pediatric Use に次の記載がある。</p> <p>「小児患者を対象とした長期試験で REVATIO 群の投与量の増加に伴う死亡率の増加が認められた。死亡は投与から1年以上経過して初めて認められ、死亡原因は肺動脈性肺高血圧症患者に典型的なものであった。小児における REVATIO の使用、特に慢性的な使用は推奨されない。」</p> |                               |
| 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みられた。   |
|    |          | 用法・用量  | 1歳～17歳の小児患者で、体重20kg以下の患者の推奨用量は10mg（調合した懸濁液1mL）を1日3回投与、体重20kg超の患者の推奨用量は20mg（調合した懸濁液2mL）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みられた。   |  |
|    | 用法・用量    | 1歳～17歳の小児患者で、体重20kg以下の患者の推奨用量は10mg（調合した懸濁液1mL）を1日3回投与、体重20kg超の患者の推奨用量は20mg（調合した懸濁液2mL）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みられた。   |  |
|    | 用法・用量    | 1歳～17歳の小児患者で、体重20kg以下の患者の推奨用量は10mg（調合した懸濁液1mL）を1日3回投与、体重20kg超の患者の推奨用量は20mg（調合した懸濁液2mL）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） | REVATIO tablets (Pfizer Canada Inc.)   |  |
|    | 効能・効果    |  |  |

|  |    |          |  |
|--|----|----------|--|
|  |    | 用法・用量    |  |
|  |    | 備考       | WARNING AND PRECAUTIONS の Special Populations、Pediatrics (< 18 years old) に次の記載がある。「REVATIO は 18 歳未満の小児の使用に対する適応は有していない。小児患者を対象とした長期試験で REVATIO 群の投与量の増加に伴う死亡率の増加が認められた。死亡は投与から 1 年以上経過して初めて認められ、死亡原因は肺動脈性肺高血圧症患者に典型的なものであった。」 |
|  | 豪国 | 販売名（企業名） | REVATIO tablets（Pfizer Australia Pty Ltd）  |
|  |    | 効能・効果    |  |
|  |    | 用法・用量    |  |
|  |    | 備考       | DOSAGE AND ADMINISTRATIONS の Use in Children (< 18 years old) に次の記載がある。「REVATIO は 18 歳未満の小児の使用に対する適応は有していない。」  |

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。）

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

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

|  |                               |  |
|--|-------------------------------|--|
|  | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  | ガイドライン<br>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) 医中誌(1983年～)、PubMed(1950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(1983年～)

臨床試験 7件

REVIEW 2件

◎海外データベース:

PubMed(1950年～)

臨床試験 22件

REVIEW 19件

MEDLINE(1946年～)

臨床試験 2件

REVIEW 9件

上記の複数の報告のうち、小児の肺動脈性肺高血圧(PAH)患者におけるシルデナフィルの安全性及び有効性を調べるための文献を選択し、引用した。

<海外における臨床試験等>

1) 未治療の小児の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、プラセボ比較、用量設定試験(Circulation 2012; 125: 324-34)

(翻訳) 背景：小児の PAH 患者における安全で有効な治療法が必要とされている。

方法：1~17歳で体重8kg以上の小児の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、1日3回投与、16週間投与した (STARTS-1 試験)。

主要評価項目は、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 (PV<sub>O2</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例で実施し、この患者集団によってこの試験の検出力は算出された。副次評価項目 (全患者で評価された) には肺血行動態評価やWHO機能分類が含まれていた。

結果：シルデナフィル3群の併合群とプラセボ群のPV<sub>O2</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、PV<sub>O2</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 (継続中) 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PV<sub>O2</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、PV<sub>O2</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からは、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。

(原文)

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

Methods and Results—Children (n=235; weight ≥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 (PV<sub>O2</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±SE percent change in PV<sub>O2</sub> for the 3 doses combined versus placebo was 7.7±4.0% (95% confidence interval, 0.2% to 15.6%; P=0.056).

PV O<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 PV O<sub>2</sub> for the 3 sildenafil doses combined was only marginally significant; however, PV O<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.

<日本における臨床試験等\* >

1) 小児の PAH 患者を対象とした臨床試験が実施中である (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

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.

(CONCLUSIONS)

(翻訳) 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って、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 の判断をサポートするが、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 だけによるものかによって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。

(原文) 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.

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

(PLAIN LANGUAGE SUMMARY)

(翻訳) 肺高血圧症 (PH) は肺循環における高血圧状態である。原因不明で発症したり、他の肺疾患が原因で発症したり、左心系異常に続発して発症したりする。このレビューは、シルデナフィル (バイアグラとして知られている、動脈拡張により血流を増加させる薬剤) が肺動脈圧を下げ PH の症状を軽減するという証拠の有無を判断するために実施した。限られた数の短期投与試験からはこの薬剤は動脈を拡張することが示唆された。1本の小規模の長期投与試験では PH の症状に対する好ましい効果が確認されたが、長期転帰への影響は見られなかったことから、この薬剤を投与した患者が日常活動に改善がみられたと感じたかを立証できなかった。将来の研究では、より長期の投与が必要で、日常活動、死亡率、生活の質 (QOL) や運動耐容能への治療の影響を評価すべきである。

(原文) Pulmonary hypertension (PH) is high blood pressure in the lung circulation. It can occur without a known cause, or it can be caused by another lung disease or be secondary to abnormalities in the left side of the heart. The review sought to determine whether there was evidence that sildenafil (also known as Viagra), a drug which opens up the arteries and increases the flow of blood, could decrease pulmonary artery blood pressure

and alleviate symptoms of PH. A limited number of studies of short term duration indicated that the drug can open up the arteries. One small longer-term study found some favourable effects in terms of symptoms, but in the absence of longer term outcomes, we could not establish whether this meant that the people given the drug felt that their levels of daily activity were better. Future studies should be longer in duration, and should measure the impact of treatment on daily activities, mortality, quality of life and exercise capacity.

### (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)

(教科書中の記載)

##### 427.1 Primary Pulmonary Hypertension. (page 1600-1601)

(翻訳) 鼻カヌラによる一酸化窒素、ネブライザーによるプロスタサイクリン (iloprost) の持続投与、肺血管拡張薬 (エンドセリン受容体拮抗薬のボセンタン、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬のシルデナフィル) の経口投与は、小児の臨床試験は少数例であるが、成人において使用され奏功している。

(原文) Continuous administration of nitric oxide via nasal cannula, nebulized forms of prostacyclin (iloprost), and orally administered pulmonary vasodilators (bosentan, an antagonist of endothelin receptors; or sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor) have been used with success in adults, although clinical studies in children are of small numbers

##### Table 427-2 SUMMARY OF DRUGS USED TO TREAT PULMONARY HYPERTENSION : Sildenafil (inhibitor of cGMP specific phosphodiesterase PDE5)

(翻訳) 小児患者の研究での用量：1.0mg/kg/日、分 3～4。開始用量は最終目標用量の 1/2 とし、低血圧を評価すること。

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）

(原文) 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).

#### <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 (720 頁)

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阻害剤、プロスタサイクリン静注剤が使用される。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) 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.

(ガイドライン中の記載)

7.4.1 Paediatric pulmonary arterial hypertension, page 2521, Table 24

(翻訳) シルデナフィルは幾つかの有効性が示されており、用量と有効性を規定するためランダム化比較試験が進行中である。

(原文) Sildenafil has shown some efficacy, and an RCT is underway to define dose and efficacy.

(翻訳) 成人 PAH に対する治療アルゴリズムは、小児においても考慮されるべきである (Class IIa, Level C)。

(原文) The PAH therapeutic algorithm proposed for adults should also be considered in children (Class IIa, Level C)

2) 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.

(ガイドライン中の記載)

11. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension 11.2. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension, page 1608

(翻訳) 専門家による合意事項として、小児患者で PAH が診断された後の初期治療は、禁忌となる事項がなければ、ジギタリス、利尿剤、ワルファリンによる抗凝固療法や酸素による治療を考慮すること。急性肺血管反応性試験が陽性の患者には高用量のカルシウム拮抗薬で治療し、陰性の患者や陽性でも WHO 機能分類が III である患者にはエンドセリン受容体拮抗薬 (例えば、ボセンタン)、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬 (例えば、シルデナフィル)、あるいはプロスタサイクリン誘導体 (例えば、吸入イロprost) のいずれか

による治療を考慮する。WHO 機能分類がⅣの患者やエンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬、または吸入プロスタサイクリン誘導体により改善が認められない WHO 機能分類がⅢの患者では、静脈内投与のプロスタサイクリン誘導体（例えば、エポプロステノール／トレプロスチニル）による治療を考慮する。

（原文）Based on expert consensus, the initial approach following the diagnosis of PAH in a child is, in the absence of a contraindication, to treat the child with digitalis and diuretics, anticoagulation with warfarin, and supplemental oxygen if clinically indicated. Patients who are responders to acute vasoreactivity testing are also treated with high-dose calcium channel blockade; nonresponders and responders who remain functional class III are considered for treatment with either an endothelin receptor antagonist, for example, bosentan, a PDE-5 inhibitor, for example, sildenafil, or a prostanoid, for example, inhaled iloprost. Functional class IV children and class III patients who do not improve with an endothelin receptor antagonist, PDE-5 inhibitor, or inhaled prostanoid should be considered for treatment with an intravenous prostanoid, for example, epoprostenol/treprostinil.

<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

（ガイドライン中の記載）

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、図 16、191 頁  
(6) WHOFC-II の第一選択薬はシルデナフィル、iloprost（我が国未発売）、treprostinil（我が国未発売）のいずれか。WHOFC-III・IV の第一選択薬はボセンタン、シルデナフィル、エポプロステノール、iloprost（我が国未発売）、treprostinil（我が国未発売）のいずれか

Ⅶ 小児肺高血圧症治療薬 2 内科治療 3 小児への実践的治療 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）、194-195 頁

〔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 0.5~0.6mg/kg の内服 30 分後に急性効果を確認している。成人で 60mg/日、分 3、小児では 0.5~1mg/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 80mg・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)

(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) 以上の結果を踏まえて、要望効能・効果は「小児の肺動脈性肺高血圧症」と記載した。

- STARTS-1/2 試験の対象患者が、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「肺動脈性肺高血圧症」となっていること。
- 当該患者の診断基準は国内外で差がなく、本邦の医療現場で「肺動脈性肺高血圧症」と診断していること。

< 要望用法・用量について >

1) 以上の結果を踏まえて、要望用法・用量は以下のとおりとした。

体重 20kg 以下の小児の最大用量は 30mg、分 3 の経口投与。

体重 20kg 超の小児の最大用量は 60mg、分 3 の経口投与。

なお、患者の状態により開始用量は 0.5~1.0mg/kg/日、分 3 の経口投与としても良い。

- 英国、独国、仏国で承認されている用法・用量が、「体重 20kg 以下の患者の推奨用量は 10mg を 1 日 3 回投与、体重 20kg 超の患者の推奨用量は 20mg 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。」となっ

ていること。

- 海外における教科書、日本におけるガイドラインでの開始用量が 0.5～1.0mg/kg/日、分 3～4 となっていること。

<臨床的位置づけについて>

1) 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、当医薬品の位置づけは第 1 選択薬が妥当である。

STARTS-1/2 試験の結果の解釈について米国 FDA と欧州 EMA で異なっているが、当医薬品は本邦でも使用実績がある。本邦においても、早期に当医薬品が適応薬として使用されることが一刻も早く望まれる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

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: 324-3.

2) 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.

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