

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児循環器学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)			
優先順位	4 位 (全 4 要望中)			
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ボセンタン水和物		
	販売名	トラクリア錠 62.5mg		
	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		
	国内関連学会			
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・用量について記載する。)	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)			
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものに)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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			

<p>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>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</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>年齢による差はあるものの下記の欧米等 6 か国のすべてで、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>備考</p>	

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>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p>	
	<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>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p>

		朝夕に食事とともに或いは単独で投与する。 (低体重の患者の用量調節) 12歳以上で体重40Kg以下の患者では、初期用量、維持用量とも62.5mg b.i.dが望ましい。 12歳から18歳までの小児に関しては有効性、安全性の情報に限界がある。
	備考	小児での有効性と安全性は確立されていない。
英国	販売名（企業名）	Tracleer (Actelion Pharmaceuticals UK Ltd)
	効能・効果	WHO機能分類クラスⅢの肺動脈性肺高血圧症における運動耐用能及び症状の改善 有効性は、原発性肺高血圧症、重症間質性肺疾患を除く強皮症に伴う肺高血圧症、先天性シャント性心疾患に伴う肺高血圧症で認められている。WHO機能分類Ⅱの肺動脈性肺高血圧症患者でもある程度の改善がみられている。
	用法・用量	小児及び低体重の患者では通常、体重1kg当たり2mgを1日2回（朝、夕）から投与を開始する。
	備考	2歳未満の患者では限られた臨床経験しかない。指先潰瘍に対する効能・効果も認められている。
独国	販売名（企業名）	Tracleer (Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH)
	効能・効果	WHO機能分類Ⅲの肺動脈性肺高血圧症における運動耐用能及び症状の改善 有効性は、原発性肺高血圧症、重症間質性肺疾患を除く強皮症に伴う肺高血圧症、先天性シャント性心疾患に伴う肺高血圧症で認められている。WHO機能分類Ⅱの肺動脈性肺高血圧症患者でもある程度の改善がみられている。
	用法・用量	小児及び低体重の患者では通常、体重1kg当たり2mgを1日2回（朝、夕）から投与を開始する。
	備考	2歳未満の患者では限られた臨床経験しかない。指先潰瘍に対する効能・効果も認められている。
仏国	販売名（企業名）	Tracleer (Actelion Pharmaceuticals France SAS)

		効能・効果	WHO 機能分類Ⅲの肺動脈性肺高血圧症における運動耐用能及び症状の改善 有効性は、原発性肺高血圧症、重症間質性肺疾患を除く強皮症に伴う肺高血圧症、先天性シャント性心疾患に伴う肺高血圧症で認められている。 WHO 機能分類Ⅱの肺動脈性肺高血圧症患者でもある程度の改善がみられている。														
		用法・用量	小児及び低体重の患者では通常、体重 1kg 当たり 2mg を 1 日 2 回（朝、夕）から投与を開始する。														
		備考	2 歳未満の患者では限られた臨床経験しかない。指先潰瘍に対する効能・効果も認められている。														
	加国	販売名（企業名）	TRACLEER（Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.）														
		効能・効果	WHO 機能分類クラスⅢあるいはⅣの原発性の肺高血圧症あるいは強皮症、先天性心疾患、HIV 感染患者に伴う二次性の肺高血圧症で通常治療では十分な効果が得られない患者に対する肺動脈性肺高血圧症の治療。 WHO 機能分類クラスⅡの患者でも臨床症状の悪化までの時間の延長がみられている。														
		用法・用量	<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 < ~ ≤ 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>> 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	18 歳未満の小児患者での経験は限られている。																
豪国	販売名（企業名）	TRACLEER (bosentan) tablets (Actelion Pharmaceuticals Australia Pty Lim.)															
	効能・効果	WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣに分類される特発性肺動脈性肺高血圧症、家族性肺動脈肺高血圧症、強皮症あるいは先天性シャント性心疾患に伴う肺高血圧症の治療															
	用法・用量	3 歳以上の小児患者での推奨用量															

			体重(Kg)	初期投与量 (4週間)	維持用量 (5週以降)
			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			
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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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	Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	治療 治療反応性の予測は、劇的な治療反応を示す患者がいる一方、迅速な治療増強を必要とする患者もいるため困難である。小児を対象とした無作為化臨床試験は多数実施されていないが、小児には成人と同じような治療アルゴリズムが用いられている。いくつかの専門施設が小児の治療アルゴリズムを推奨しているが、実際は従来のアルゴリズムとほとんど変わらないものである。新たな治療における厳密な小児用量を決定する試験は、数回しか実施されていない。 治療の一環として、慎重な経過観察を行うべきである。上・下気道感染は、急激に悪化する		

		<p>恐れがあるため、迅速な処置が必要である。抗凝固剤の使用に関しては、小児に対する試験が実施されていないため、意見が分かれている。若年小児においては、リスク便益プロファイルの確立が困難である。アスピリンをクマジンの代替薬とすることに関しても、統一意見がない。明らかな右心不全を呈する患者に対しては、抗凝固剤の使用が多数意見である。反応を示した患者には、カルシウムチャンネル遮断薬を使用するが、長期治療が失敗する可能性もあるため、慎重な経過観察が必須である。ボセンタンに関しては、色々なデータが存在しており、一つの試験が薬物動態を評価している。小児に対するいくつかの非対照試験では、1年生存率が80~90%で、成人と同等の良好な結果が得られた。</p> <p>最近では、欧州医薬品庁により新たな小児用製剤が承認された。</p>
	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	<p>Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-382.</p> <p>Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005;46:697-704.</p>
	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)	

		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) JMEDPlus (1981年～)、MEDLINE (1950年～)、EMBASE (1974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 × ボセンタン

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：JMEDPlus (1981年～)

R C T 4件

臨床試験 7件

R E V I E W 17件

◎海外データベース：MEDLINE (1950年～)、EMBASE (1974年～)

R C T 24件

臨床試験 73件

R E V I E W 64件

上記の複数の報告のうち、小児の肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンの薬物動態、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) 小児の肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンの薬物動態、安全性及び有効性(Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-82)

背景：小児の肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンの薬物動態、安全性及び有効性を調べるために非盲検非対照単回及び反復投与試験が実施された。

方法：3～15歳の小児19例の原発性肺高血圧症、又は先天性心疾患に伴うWHO機能分類クラスII又はIIIの肺高血圧症患者を対象に体重に基づき下記表の3つの投与レジメンのうちの1つに割り付け12週間投与した。

評価項目はボセンタンとその代謝物の薬物動態評価、肺血行動態評価、WHO 機能分類、8 歳以上の患者に運動負荷試験（6 分間歩行テスト及び自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験）とした。統計解析は薬物動態評価を WinNonlin を用いた独立モデル法にて行った。

表) 体重群毎の投与レジメン及び体重 1kg 当たりの平均投与量（括弧内は範囲を示す）

体重	単回用量 (Day 1 及び 12 週目来院時)	初回用量 (Day 2 から 4 週目来院まで)	目標用量 (5 週目に開始)
>40 kg		62.5 mg bid	125 mg bid
レジメン	125 mg	1.4 (1.2-1.6) mg/kg	2.7 (2.3-3.1) mg/kg
平均及び範囲	2.7 (2.3-3.1) mg/kg	bid	bid
>20 から 40 kg		31.25 mg bid	62.5 mg bid
レジメン	62.5 mg	1.0 (0.8-1.4) mg/kg	2.1 (1.7-2.8) mg/kg
平均及び範囲	2.1 (1.7-2.8) mg/kg	bid	bid
10 から 20 kg			31.25 mg bid
レジメン	31.25 mg	31.25 mg qd	1.9 (1.5-2.2) mg/kg
平均及び範囲	1.9 (1.5-2.2) mg/kg	1.9 (1.5-2.2) mg/kg qd	bid

結果(有効性)：単回及び反復投与後、3 群間の曝露の差は 2 倍未満であった。ボセンタンに対する曝露はすべての群で時間と共に低下した。平均肺動脈圧のベースラインからの平均変化は-8.0 mmHg（95%信頼区間、-12.2~-3.7 mmHg）、肺血管抵抗係数のベースラインからの平均変化は-300 dyne・s・m²/cm⁵（95%信頼区間、-576~-24 dyne・s・m²/cm⁵）と改善した。健康成人にボセンタン 125 mg を 1 日 2 回投与した後の曝露は 4586 ng・h/mL²⁷、小児患者では 3496~6124 ng・h/mL（表IV）であった。

結果(安全性)：小児の肺動脈性肺高血圧症を対象に実施されたボセンタンの非盲検非対照単回及び反復投与試験で観察された主な有害事象は潮紅（4 例）、頭痛及び肝トランスアミナーゼ値上昇、浮腫（各 3 例）であった。

以上の結果から、小児 PAH 患者と健康成人におけるボセンタンの薬物動態は同様に、安全性及び有効性の結果は成人 PAH 患者でみられる結果と同様であった。これらの結果は、使用した投与レジメンが体重 10 kg 以上の小児 PAH 患者の治療に適していることを示唆していると考えられる。

2) 小児の肺動脈性肺高血圧症を対象としたボセンタンのプロスペクティブ非盲検単群試験(Br J Clin Pharmacol. 2009 Dec;68(6):948-55

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805863/pdf/bcp0068-0948.pdf>

背景：新たに開発された小児用製剤を用いて、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の小児患者におけるボセンタンの曝露が成人 PAH 患者の歴史的対照コホートと同等であることを示

すためにプロスペクティブ非盲検単群試験を実施した。

方法：36例(2～3歳：4例、4～5歳：9例、6～11歳：23例)の小児 PAH 患者を対象に 12 週間投与し、主要評価項目として血漿中濃度－時間曲線下面積の幾何平均比とし、成人 PAH 患者（歴史的対照）と比較し、副次的評価項目として WHO 機能クラス、QOL に関する質問表（小児に関する 10 項目の簡易型調査、SF-10）および臨床全般印象尺度 (Global Clinical Impression) とした。

用法・用量については体重が 30 kg 未満の患者は、4 週間にわたり初期用量として 2 mg/kg の 1 日 2 回、その後維持用量の 4 mg/kg の 1 日 2 回投与に漸増された。体重 30 kg 超の患者は、初期投与量として 64 mg の 1 日 2 回投与を 4 週間、その後 120 mg の 1 日 2 回投与を維持投与量とした。統計解析については per-protocol set を用いて、小児と成人を比較した幾何平均比と 90%両側 CL (Student の t 分布) の計算を行った。

結果(有効性)：主要評価項目の小児患者と成人患者との AUC_t の幾何平均比は 0.54 (95% CL 0.37、0.78) であり、(i) 本試験の小児におけるボセンタンの曝露は成人患者に認められている曝露の半分であり、(ii) この比率は 0.66～1.50 の所定の同等性範囲に入っていないことがわかった。また 2 mg/kg を 1 日 2 回および 4 mg/kg を 1 日 2 回投与後の AUC は重複しており、両用量の薬物動態パラメーターは類似していた。

表 2 mg/kg および/または 4 mg/kg を 1 日 2 回、反復投与した小児肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとその代謝物の薬物動態パラメータ

患者集団/検体/用量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng/h/mL)
全患者(n=35)			
ボセンタン(4 mg/kg)	895 (699, 1146)	3.0 (0.0-8.5)	4383 (3461, 5552)
Ro 48-5033	91 (67, 123)	3.0 (0.0-12.0)	555 (431, 715)
Ro 64-1056	72 (56, 91)	3.0 (0.0-12.0)	501 (391, 643)
2回の薬物動態評価を受けた患者 (n=11)			
ボセンタン			
2 mg/kg	583 (354, 961)	3.0 (1.0-7.5)	3577 (2294, 5577)
4 mg/kg	649 (444, 949)	3.0 (0.0-7.5)	3371 (2344, 4849)
Ro 48-5033			
2 mg/kg	71 (45, 112)	0.5 (0.0-7.5)	486 (305, 774)
4 mg/kg	57 (33, 97)	3.0 (0.0-7.5)	423 (247, 726)
Ro 64-1056			
2 mg/kg	76 (45, 130)	3.0 (0.0-12.0)	512 (295, 889)
4 mg/kg	61 (43, 85)	3.0 (0.0-7.5)	444 (279, 707)

結果(安全性)：小児の肺動脈性肺高血圧症を対象に実施されたボセンタンのプロスペクティブ非盲検単群試験で観察された有害事象は腹痛 (4 件、11.1%)、嘔吐 (3 件、8.3%)、

上腹部痛、攻撃性、無力症、気管支炎、胸痛、疲労、潮紅、頭痛、鼻閉、四肢痛、肺高血圧症、扁桃炎、ウイルス感染（各 2 件、5.6%）であった。肝酵素増加、貧血またはその他の臨床上問題となる異常の症例はなかった。

以上の結果から、小児の肺動脈性肺高血圧症患者において 2 mg/kg、1 日 2 回投与が好ましいベネフィットーリスクプロファイルが示唆されているため、PAH 患児にはこの用量が推奨される。

<日本における臨床試験等>

1) 上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、日本における臨床試験成績はなかった。

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

1) 小児への使用に関する Peer-reviewed journal の総説またはメタ・アナリシス等の報告は見当たらない。

(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) Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults. Clinical Management of Patients with Pulmonary Hypertension. p1366-69 Lippincott Williams & Wilkins 2008

ボセンタンの前方視的無作為抽出による小児 PAH での臨床研究は、わずかであるが、その安全性と有効性に関しては過去の成人 PAH 患者での報告に匹敵するものと思われる。

また後方視的研究では、86 例の小児患者（基礎疾患は特発性肺動脈性肺高血圧、先天性心疾患または膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧）で、ボセンタンの安全性と長期間にわたる有効性（WHO 機能分類、血行動態や生存率の点で）が確認されている。

エポプロステノール持続静注使用患者にボセンタンを併用投与すると、エポプロステノールの投与量を減らせることで、症状や血行動態の悪化なくエポプロステノールの副作用を軽減させる可能性も指摘されている。

<日本における教科書等>

1) 三谷義英ら 小児疾患診療のための病態生理 原発性肺高血圧 p350-56 東京医学社, 2008

ボセンタンは小児の PAH の後方視的検討においても、WHO 機能分類、肺血管抵抗、短期予後の改善が確認されている。

(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) 米国ガイドライン「ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension」

2) 欧州ガイドライン「欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会の肺高血圧症の診断と治療ガイドライン」

Eur Heart J. 2009 Oct;30(20):2493-537. Epub 2009 Aug 27.

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full.pdf+html>

<日本におけるガイドライン等>

1) 肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版）班長：中野 赳

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本呼吸器学会，日本心臓病学会，日本脈管学会，日本小児循環器学会，日本胸部外科学会，日本リウマチ学会，日本静脈学会，厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全調査研究班

掲載は、社団法人日本循環器学会のホームページへの公開のみ
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_nakano_h.pdf

(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) 本邦小児での臨床試験成績はない。一方臨床使用実態に関しては、2010年8月にアクテリオン・ファーマシューティカルズ・ジャパン株式会社から発表されたトラクリア錠 62.5mg の第8回安全性定期報告では、10歳未満の症例149例および10歳代の症例106例に対して使用され、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90%以上を占めていた。膠原病に伴うPAHそのほかは少数であった。この報告は約1年前のものであり、現段階では本邦において、300症例以上に投与されているものと思われる。有効性が高く、また副作用の発現率が成人に比して少ないことも報告されている。

(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（WHO機能分類クラス3及び4に限る）」と記載した。

➤ 欧米で実施された臨床試験の対象患者が、特発性肺動脈性肺高血圧または先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症であり、米国、英国、独国、仏国、加国、豪国の承認されている効果・効能が「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) 要望者は本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、海外で実施された小児の肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験(n=19)で用いられた用法・用量に従って、要望用法・用量を下記の表のように設定する。

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

すなわち「体重ごとに初期投与量（開始後4週間）と維持投与量（開始4週間以降）を体重別で表中のように定める。」を要望するが、本邦における最終的な本剤の用法・用量（本邦の承認用法・用量）については、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

1) 小児の肺動脈性肺高血圧は、発見された時点での肺高血圧の程度は成人に比し重症であり、しかも進行性の致死性疾患であるため無治療では2年半の予後となっている。このような重篤な疾患においては、早期診断早期治療が望ましく、小児においては経口薬が静注薬よりも投与が容易である。本症の根治的治療法である肺移植は、現在日本においては少数例であり、欧米における移植の5年生存率は40%台と低い。このことから本症小児に対しては、早期に本剤が適応薬として使用されることが一刻も早く望まれる。

なお、本邦における本剤の位置づけについては、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

国内の推定患者数について（厚生労働省難病情報センターの報告数とアクテリオン・ファーマシューティカル・ジャパン株式会社の推定値より）
 先天性心疾患に伴う推定患者数 2200 人、特発性肺動脈性肺高血圧推定患者数 2400 人と新生児遷延性肺高血圧症 120 人だけから考えて、少なくとも小児患者数は約 2500 人いることが推定される。

6. 参考文献一覧

1) Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin

Pharmacol Ther 2003;73:372 –382.

2) Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697 –704.

3) Ivy DD, Doran A, Claussen L, et al. Weaning and discontinuation of epoprostenol in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension receiving concomitant bosentan. *Am J Cardiol* 2004;93:943 -946

4) Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galiè N, Morganti A, Dingemanse J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):948 -55