

トラクリア＝エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン水和物、アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン）

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：ボセンタン水和物、商標名：トラクリア錠
b. 剤型	フィルムコート錠
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい いいえ
d. 対象年齢	新生児から小児
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か はい いいえ 肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る） 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： はい ・ いいえ （はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	160 例／年（新生児遷延性 130 例＋先天性短絡性心疾患 30 例、ただし成人含む）
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	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
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・ 無 承認年月日：2005 年 4 月承認予定（2005 年 2 月 25 日 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて承認を了承） 小児での承認 有・ 無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 小児での開発は実施されていない。
c. 海外での開発・販売企業	アクテリオン ファーマシューティカルズ株式会社
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 ／ 無 承認年月日：2001 年 11 月 20 日（米国：国際誕生） 小児での承認 有／ 無
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	トラクリア錠 62.5mg （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）
b. 効能・効果、対象疾患	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る）
c. 用法・用量	通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250mg までとする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	別添「添付文書」参照 （添付資料 1）
e. その他の問題点	小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	国内では小児への使用経験がなく、用法用量は成人での記載に限られるため、小児での用法用量が設定されていない。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況： 肺動脈性肺高血圧：2001 年 11 月

	添付文書の記載内容： ① 効能・効果、対象疾患 Tracleer は、WHO 機能分類クラス III 又は IV の症状を有する肺動脈性肺高血圧症患者の治療のために、運動機能の改善、臨床症状の悪化率低下を意図して投与される。 ② 用法・用量 Tracleer の投与は、62.5 mg b.i.d から開始し 4 週間後、維持用量 125 mg b.i.d に増量する。125 mg b.i.d 以上の用量は、肝障害のリスク上昇に十分見合うだけの治療効果があるとは考えられない。錠剤は朝夕に食事と共に或いは単独で投与する。 ③ 小児の用量調節 小児に対する安全性と有効性は確立されていない。 ④ 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、初回用量、維持用量とも 62.5 mg b.i.d が望ましい。 用法・用量の詳細および使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容は、米国添付文書参照（添付資料 2）												
EU 加盟国（25 ヲ国）の状況	承認状況 肺動脈性肺高血圧：2002 年 5 月 添付文書の記載内容： ① 効能・効果、対象疾患 WHO 機能分類クラス III の症状を有する患者における運動機能及び症状の改善をめざした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。有効性は以下の疾患で示されている。 ・原発性肺高血圧症 ・重大な間質性肺疾患を有しない強皮症に続発する肺高血圧症 ② 用法・用量 投与は、肺動脈性肺高血圧症の治療経験のある医師によってのみ、開始されモニターされなければならない。Tracleer 投与は、62.5mg 1 日 2 回、4 週間投与で開始し、その後、125mg 1 日 2 回の維持用量に増量する。朝夕に食事と共にまたは単独で経口投与する。 ③ 小児 12 歳以下の小児における安全性と有効性は立証されていない。 以下に示す投与方法は、AC-052-356 試験(BREATHE-3)において用いられた。 <table border="1" data-bbox="691 1265 1350 1388"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th><th>初期用量(4 週間)</th><th>維持用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 ≤ ~ ≤ 20</td><td>31.25mg 1 日 1 回</td><td>31.25mg 1 日 2 回</td></tr> <tr> <td>20 < ~ ≤ 40</td><td>31.25mg 1 日 2 回</td><td>62.5mg 1 日 2 回</td></tr> <tr> <td>> 40</td><td>62.5mg 1 日 2 回</td><td>125mg 1 日 2 回</td></tr> </tbody> </table> この試験は主に小児におけるボセンタンの薬物動態を評価するために設定された。各用量群における患者数は、12 歳未満の小児における至適投与方法を確立するためには不十分であった。薬物動態の結果、全身曝露量は肺動脈性肺高血圧症の成人患者より低かった。このことは、肺脈管構造への補足的な影響を示唆している。小児における高用量での安全性は確立されていない。 3 歳以下の幼児に対するデータはない。 ④ 低体重の患者 40kg 以下の体重の患者における使用経験は限られている(上記を参照)。 用法・用量の詳細および使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容は、EU 加盟国添付文書参照（添付資料 3）	体重 (kg)	初期用量(4 週間)	維持用量	10 ≤ ~ ≤ 20	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回	20 < ~ ≤ 40	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回	> 40	62.5mg 1 日 2 回	125mg 1 日 2 回
体重 (kg)	初期用量(4 週間)	維持用量											
10 ≤ ~ ≤ 20	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回											
20 < ~ ≤ 40	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回											
> 40	62.5mg 1 日 2 回	125mg 1 日 2 回											

外国での承認状況	Tracleer は 2004 年 10 月現在、EU 加盟国（25 ヵ国）及びその他の地域 10 ヵ国、計 35 ヵ国で承認されている。海外での承認状況は以下の通りである。 表 海外での承認状況一覧 <table border="1"> <thead> <tr> <th>国又は地域の名称</th><th>承認年月</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>米国</td><td>2001 年 11 月</td></tr> <tr><td>カナダ</td><td>2001 年 11 月</td></tr> <tr><td>スイス</td><td>2002 年 2 月</td></tr> <tr><td>EU 加盟国（25 カ国）</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>ノルウェー</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>アイスランド</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>イスラエル</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>オーストラリア</td><td>2002 年 11 月</td></tr> <tr><td>シンガポール</td><td>2003 年 5 月</td></tr> <tr><td>ブラジル</td><td>2003 年 11 月</td></tr> <tr><td>香港</td><td>2003 年 12 月</td></tr> </tbody> </table>	国又は地域の名称	承認年月	米国	2001 年 11 月	カナダ	2001 年 11 月	スイス	2002 年 2 月	EU 加盟国（25 カ国）	2002 年 5 月	ノルウェー	2002 年 5 月	アイスランド	2002 年 5 月	イスラエル	2002 年 5 月	オーストラリア	2002 年 11 月	シンガポール	2003 年 5 月	ブラジル	2003 年 11 月	香港	2003 年 12 月
国又は地域の名称	承認年月																								
米国	2001 年 11 月																								
カナダ	2001 年 11 月																								
スイス	2002 年 2 月																								
EU 加盟国（25 カ国）	2002 年 5 月																								
ノルウェー	2002 年 5 月																								
アイスランド	2002 年 5 月																								
イスラエル	2002 年 5 月																								
オーストラリア	2002 年 11 月																								
シンガポール	2003 年 5 月																								
ブラジル	2003 年 11 月																								
香港	2003 年 12 月																								

5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）																																																																							
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	Cochrane Review に採用された小児に関する文献はなし。																																																																						
Cochrane Review の採用文献																																																																							
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載																																																																							
教科書（雑誌）名、ページ、版、 発行年など	記載内容のサマリー																																																																						
Galie N, <i>et al.</i> J Am Coll Cardiol 2004;43(12):81S-88S. （添付資料 4）	Comparative Analysis of Clinical Trials and Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. 無作為割付比較試験—エンドセリン受容体拮抗薬 ボセンタン経口投与による肺動脈性肺高血圧症（PAH）を対象とした無作為割付比較試験は 2 試験実施されている。その結果、運動耐容能、PAH の重症度分類、血行動態及び心エコー指標のいずれにおいても改善が認められた。 有効性のエビデンスレベル 肺高血圧症の治療に関するエビデンスのグレードは以下の通りである。 <table><tr><th>治療法</th><th>無作為試験</th><th>グレード</th><th>承認国</th></tr><tr><td>経口抗凝固薬</td><td>3*</td><td>C</td><td>—</td></tr><tr><td>利尿薬</td><td>—</td><td>C</td><td>—</td></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>—</td><td>C</td><td>—</td></tr><tr><td>酸素</td><td>—</td><td>C</td><td>—</td></tr><tr><td>カルシウム拮抗薬</td><td>5*</td><td>C</td><td>—</td></tr><tr><td>エポプロステノール</td><td>3</td><td>A</td><td>欧州、米国、カナダ</td></tr><tr><td>トレプロスチニル</td><td>2</td><td>B</td><td>米国</td></tr><tr><td>イロprost吸入</td><td>1</td><td>B</td><td>欧州、豪州</td></tr><tr><td>イロprost静注</td><td>1*</td><td>C</td><td>ニュージーランド</td></tr><tr><td>ベラprost</td><td>2</td><td>B</td><td>日本</td></tr><tr><td>ボセンタン</td><td>2</td><td>A</td><td>欧州、米国、カナダ</td></tr><tr><td>シタクセンタン</td><td>1</td><td>B</td><td>—</td></tr><tr><td>アンプリセンタン</td><td>1*</td><td>C</td><td>—</td></tr><tr><td>シルデナフィル</td><td>1</td><td>B</td><td>—</td></tr><tr><td>バルーン心房中隔開口</td><td>複数*</td><td>C</td><td>—</td></tr><tr><td>肺移植</td><td>複数*</td><td>C</td><td>—</td></tr></table> *非無作為及び/またはレトロスペクティブのデータ。 エビデンスのグレードは次の通りである。 A：複数の無作為割付比較試験またはメタアナリシスデータ B：1 つの無作為割付比較試験または結果の異なる複数の無作為割付比較試験データ C：小規模な非無作為割付比較試験及び/または専門家間でコンセンサスの			治療法	無作為試験	グレード	承認国	経口抗凝固薬	3*	C	—	利尿薬	—	C	—	ジゴキシン	—	C	—	酸素	—	C	—	カルシウム拮抗薬	5*	C	—	エポプロステノール	3	A	欧州、米国、カナダ	トレプロスチニル	2	B	米国	イロprost吸入	1	B	欧州、豪州	イロprost静注	1*	C	ニュージーランド	ベラprost	2	B	日本	ボセンタン	2	A	欧州、米国、カナダ	シタクセンタン	1	B	—	アンプリセンタン	1*	C	—	シルデナフィル	1	B	—	バルーン心房中隔開口	複数*	C	—	肺移植	複数*	C	—
治療法	無作為試験	グレード	承認国																																																																				
経口抗凝固薬	3*	C	—																																																																				
利尿薬	—	C	—																																																																				
ジゴキシン	—	C	—																																																																				
酸素	—	C	—																																																																				
カルシウム拮抗薬	5*	C	—																																																																				
エポプロステノール	3	A	欧州、米国、カナダ																																																																				
トレプロスチニル	2	B	米国																																																																				
イロprost吸入	1	B	欧州、豪州																																																																				
イロprost静注	1*	C	ニュージーランド																																																																				
ベラprost	2	B	日本																																																																				
ボセンタン	2	A	欧州、米国、カナダ																																																																				
シタクセンタン	1	B	—																																																																				
アンプリセンタン	1*	C	—																																																																				
シルデナフィル	1	B	—																																																																				
バルーン心房中隔開口	複数*	C	—																																																																				
肺移植	複数*	C	—																																																																				

得られているデータ																	
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)																	
対象とする年齢の小児の PK データ																	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー																
Barst RJ, <i>et al.</i> Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-382. (添付資料 5)	Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. 海外において、小児の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者 19 例 (3~15 歳) を対象にボセンタンの薬物動態が検討された。 患者の内訳: 原発性肺高血圧症患者 10 例、先天性心疾患に伴う肺高血圧症患者 9 例であった。 試験方法: オープンラベルにてボセンタンを 12 週間投与した。ボセンタンの投与量は以下の通りであった。 <table><tr><th>体重 (kg)</th><th>単回投与</th><th>初期用量 (4 週間)</th><th>維持用量 (8 週間)</th></tr><tr><td>10~20</td><td>31.25mg</td><td>31.25mg 1 日 1 回</td><td>31.25mg 1 日 2 回</td></tr><tr><td>20~40</td><td>62.5mg</td><td>31.25mg 1 日 2 回</td><td>62.5mg 1 日 2 回</td></tr><tr><td>>40</td><td>125mg</td><td>62.5mg 1 日 2 回</td><td>125 mg 1 日 2 回</td></tr></table> 初回投与時に単回投与の薬物動態、第 12 週最終投与時に反復投与の薬物動態が検討された。 結果: 小児における薬物動態特性は、既に得られている健康成人における薬物動態特性と差異はなかった。反復投与時の AUC は 3496~6124 ng・h/mL で、健康成人の AUC4586 ng・h/mL と類似した結果であった。消失半減期は、反復投与時 5.3~6.0h で、健康成人との差は認められなかった。また、体重、年齢、エボプロステノールの併用は、ボセンタンの薬物動態に影響を与えなかった。	体重 (kg)	単回投与	初期用量 (4 週間)	維持用量 (8 週間)	10~20	31.25mg	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回	20~40	62.5mg	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回	>40	125mg	62.5mg 1 日 2 回	125 mg 1 日 2 回
体重 (kg)	単回投与	初期用量 (4 週間)	維持用量 (8 週間)														
10~20	31.25mg	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回														
20~40	62.5mg	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回														
>40	125mg	62.5mg 1 日 2 回	125 mg 1 日 2 回														
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験																	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー																
Rosenzweig EB, <i>et al.</i> American J Respir Critical Care Med 2004; 169: A210. (添付資料 6)	Effects of Long-Term Bosentan in Children with Pulmonary Arterial Hypertension. 海外において、小児の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者 86 例 (11±5 歳) を対象として、ボセンタンの長期投与による有効性及び安全性が検討された。 患者の内訳: 44 例がボセンタン単独療法、42 例がエボプロステノール/トレプロスチニル併用療法であった。また、37 例が特発性 PAH、47 例が先天性心疾患に伴う PAH、2 例が結合組織疾患に伴う PAH であった。 結果: 86 例での投与後 1 年及び 2 年の生存率 (Kaplan-Meier 法) は、それぞれ 97%、87% であった。単独療法群ではそれぞれ 98%、86%、併用療法群では 97%、90% であった。肝酵素値上昇により 3 例が投与を中止した。1 年以上観察できた 70 例のうち、46 例 (66%) は新たな治療法を追加せずにボセンタン投与を継続することができた。 結論: ボセンタンは、単独療法及び併用療法いずれにおいても、安全性に問題のないことが示され、小児の PAH 患者において生存率を改善することが示唆された。																
Channick RN, <i>et al.</i> Lancet 2001;358(9288):1119-1123. (添付資料 7)	Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. 海外において、肺高血圧症を対象として、ボセンタンの運動耐容能及び心肺血行動態に対する効果、並びに安全性と忍容性を評価する試験が実施された。 試験方法: 無作為化プラセボ対照二重盲検比較法。対象は肺高血圧症患者 (原発性または強皮症合併) 32 例。ボセンタン (62.5mg を 1 日 2 回を 4 週間、その後 125mg を 1 日 2 回に増量) またはプラセボを投与。投与期間は第 1 期 12 週間、第 2 期 16 週間。主要評価項目は運動耐容能 (6 分間歩行距離) の変化。 結果: ベースラインから投与第 12 週の 6 分間歩行距離の変化は、ボセンタン群 70m、プラセボ群 -6m で、ボセンタン群はプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した (p=0.021)。この効果は少なくとも 20 週間持続した。投与第 12 週において、心係数はボセンタン群においてプラセボ群よりも統計学的に有意な増加が認められた (差 1.0L/min/m²; p<0.0001)。肺血管抵抗は、ボセンタン群においてプラセボ群よりも統計学的に有意な減少が認められた (差 -415dyn・s/cm²; p=0.0002)。また、Borg 呼吸困難指数及び WHO 重症度分類は、ボセ																

	ンタン群において改善が認められた。臨床症状の悪化による中止症例はプラセボ群 3 例のみであった ($p=0.033$)。有害事象に関しては、両群間で差は認められなかった。
Rubin LJ, <i>et al.</i> N Engl J Med 2002;364(12):896-903. (添付資料 8)	Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. 海外において、肺動脈性肺高血圧症を対象としたボセンタン 2 用量群による運動耐容能に対する効果が検討された。 試験方法：無作為化プラセボ対照二重盲検比較法。対象は肺高血圧症患者（原発性または強皮症合併）213 例。ボセンタン低用量（62.5mg を 1 日 2 回、4 週間、その後 125mg を 1 日 2 回に増量）、ボセンタン高用量（62.5mg を 1 日 2 回、4 週間、その後 250mg を 1 日 2 回に増量）、またはプラセボと投与。投与期間は第 1 期 16 週間、第 2 期 12 週間。主要評価項目は運動耐容能（6 分間歩行距離）の変化。 結果：ベースラインから投与第 16 週の 6 分間歩行距離の変化は、ボセンタン群で統計学的に有意に増加した（プラセボ群との差 44m; $p<0.001$）。また、呼吸困難指数（Borg scale）及び WHO 重症度分類を改善するとともに、投与 28 週間における臨床症状悪化までの時間を延長し、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p=0.002$)。

その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたのかも必ず記入）	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Sasayama S, <i>et al.</i> Circulation Journal 2005;69 (2): 131-137. (添付資料 9)	Effects of the Endothelin Receptor Antagonist Bosentan on Hemodynamics, Symptoms and Functional Capacity in Japanese Patients With Severe Pulmonary Hypertension 日本人の肺動脈性肺高血圧症患者を対象としてボセンタンの肺血行動態及び運動耐容能並びに安全性を評価する非盲検一般臨床試験が実施された。 方法：ボセンタンとその代謝物の薬物動態は日本人と欧米人で類似しているため、ボセンタンは海外と同じ用法用量、すなわち 125 mg 1 日 2 回で 12 週間投与された。 結果：18 例において平均肺動脈圧は 52.4 ± 13.8 から 46.8 ± 13.8 mmHg に減少し ($p=0.003$)、心係数は 2.20 ± 0.74 から 2.61 ± 0.72 $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ に増加した ($p=0.002$)。6 分間歩行距離は 410 ± 89.5 から 494 ± 86.0 m に増加した ($p<0.0001$)。呼吸困難指数（Borg scale）は 3.2 ± 2.4 から 2.2 ± 1.7 に減少した ($p=0.02$)。身体活動能力指数（SAS）は 2.9 ± 0.8 から 4.6 ± 1.9 Mets に試験期間中徐々に増加した ($p=0.0005$)。WHO 機能分類クラスは 10 例で改善した。 結論：ボセンタンは日本人 PAH 患者において良好な忍容性、血行動態、症状、運動耐容能及び QOL の改善を示した。したがって、ボセンタンは日本人患者における有用な治療選択肢となりうる。
McLaughlin VV, <i>et al.</i> Eur Respir J 2005;25: 1-6. (添付資料 10)	Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension 2 本のプラセボ対照比較試験 2 試験（添付資料 7、8）及びそれぞれの延長試験でボセンタンを投与した原発性肺高血圧症（PPH）患者 169 例をもとに長期予後を検討した。 方法：生存率及び代替療法のデータは 1999 年 9 月（プラセボ対照比較試験開始時）から 2002 年 12 月 31 日まで収集されたデータに基づき集計された。観察された 36 ヶ月までの生存率は Kaplan-Meier 法により求められ、ヒストリカルコントロールとして、1991 年に報告された米国 NIH による疫学データを使用した。 結果：Kaplan-Meier 生存率は 12 ヶ月時で 96%、24 ヶ月時で 89%であったのに対し、NIH の疫学データでの生存率はそれぞれ 69%及び 57%であった。また、12 ヶ月後及び 24 ヶ月後時にボセンタン単独療法で生存していた患者の割合はそれぞれ 85%及び 70%であった。予後は悪化させる因子としては、投与前の WHO 機能分類がクラス IV 及び 6 分間歩行距離が中央値（358m）以下であることが推測された。 結論：ボセンタンによる治療は進行した PPH 患者において生存率を改善することが認められた。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	肺動脈性肺高血圧症は極めて予後の悪い疾患であるが、日本国内では、小

	児において有効性及び安全性が確立した治療薬は存在しない。小児肺動脈性肺高血圧症を対象としたボセンタンの海外臨床試験においては、体重に応じて用法・用量を設定し、成人と同様の薬物動態特性が得られ、また投与後 2 年の生存率の改善が報告されている。したがって、ボセンタンは小児の肺動脈性肺高血圧症に対しても高い有用性が期待できる。
開発が行われなかった理由	小児の肺高血圧症においては、しばしば短絡性心疾患を合併するため、肺高血圧症の主要評価項目として用いられる運動耐容能（6 分間歩行距離）での薬効評価は適当ではない。また、日本国内の臨床試験により小児の用法・用量を確立し、有効性及び安全性を検証するだけの患者を確保することは極めて困難であると考えられる。

7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法		その根拠
適応外使用通知に則った申請		小児における成績としては、海外の臨床試験 2 報の報告がある。1 報は肺動脈性肺高血圧症（PAH）の小児患者における薬物動態成績（19 例）であり、体重に応じて用量を調節し、健康成人と差異のない薬物動態特性が確認された。もう 1 報では、小児の PAH 患者を対象とした長期投与成績（86 例）が報告され、2 年間のボセンタン投与により生存率の改善が認められ、安全性の問題は示されなかった。これらの試験結果より、ボセンタンの用量を調節しての使用により、小児の PAH 患者に対する有効性及び安全性が確認された。また、健康成人ではあるが、日本人と欧米人の薬物動態の類似性が示され、肺血行動態を含む有効性及び安全性に差異は認められていない。したがって、日本国内においてもボセンタンは成人の PAH 患者のみならず、用法・用量を調節することにより小児患者にも同様の有効性と安全性が期待できると考える。
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が		どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進捗状況

添付資料

- 1) トラクリア錠添付文書（案）
- 2) 米国添付文書
- 3) EU 加盟国添付文書
- 4) Galie N, *et al.*, J Am Coll Cardiol 2004;43(12):81S-88S.
- 5) Barst RJ, *et al.*, Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-382.
- 6) Rosenzweig EB, *et al.*, American J Respir Critical Care Med 2004; 169: A210.
- 7) Channick RN, *et al.*, Lancet 2001;358(9288):1119-1123.
- 8) Rubin LJ, *et al.*, N Engl J Med 2002;364(12):896-903.
- 9) Sasayama S, *et al.*, Circulation Journal 2005;69 (2): 131-137.
- 10) McLaughlin VV, *et al.*, Eur Respir J 2005;25: 1-6.