

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要	販売名 (一般名)	販売名：トラクリア錠 62.5mg (一般名：ボセンタン水和物)											
	関係企業	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											
	剤形・規格	フィルムコート錠 1錠中ボセンタン 62.5mg (ボセンタン水和物として 64.54mg)											
	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る)											
	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。 <u>小児には、体重により以下の用法・用量で経口投与する。</u> <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>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> <u>31.25mg は 62.5mg 錠を分割している</u>	体重 (kg)	初期投与量(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
体重 (kg)	初期投与量(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											
※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	対象年齢	15 歳以下 (ただし、錠剤およびそれを半錠に分割したものを内服できることを確認すること。)											
	その他												
	別添 1 の類型	1) 2) (イ) ② 3) (ア)											
2. 欧米での承認状況	承認取得国 及び承認年月日	米国：2001 年 11 月 イギリス・ドイツ・フランス (EU 加盟国)：2002 年 5 月											
	販売名	Tracleer (トラクリア)											

	関係企業名	アクテリオン ファーマシューティカルズ
	剤形・規格	フィルムコート錠 1錠中ボセンタン 62.5mg または 1錠中ボセンタン 125mg
	効能・効果	米国：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。 EU 加盟国：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
	用法・用量	62.5mg 1日2回、4週間投与で開始し、その後、125mg1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。
	対象年齢	<u>12歳以上</u> <u>（12歳未満の小児における安全性と有効性は立証されていない。）</u>
	その他	
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当する
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する

	現時点まで得られているエビデンスについて ボセンタンは、2005 年 5 月現在、米国、EU 加盟国（25 カ国）を含む計 39 カ国で承認されている。 欧米において、12 歳以上の肺動脈性肺高血圧症（PAH）を対象とした無作為割付プラセボ対照比較試験が実施された。その結果、運動耐容能、PAH の重症度、及び呼吸困難指数を改善し、臨床症状悪化までの時間を有意に延長することが認められた（参考文献 1）。また、12 歳以上の原発性肺高血圧症を対象としたボセンタンの長期投与により、生存率を有意に改善することが示された（参考文献 2）。 小児 PAH 患者を対象とした臨床成績として、海外での薬物動態試験の成績（19 例、3～15 歳）が報告されている。この試験では体重に応じて用法・用量が調節され、健康成人の薬物動態特性と類似した結果が得られた（参考文献 3）。また、小児 PAH を対象とした長期投与試験成績においては（86 例、0～18 歳）、投与後 1 年及び 2 年の生存率の改善が認められ、小児においても安全に投与可能であることが示された（参考文献 4）。 以上より、ボセンタンは、小児 PAH 患者においても成人患者と同様の有効性及び安全性が認められ、小児医療における有用性が示されているものと考ええる。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。	
4.（1） 適応疾病 の重篤度 等	<u>別添 2</u> （イ） ①の該当性 について	該当する。
	<u>別添 2</u> （イ） ②の該当性 について	該当する。
	<u>別添 2</u> （イ） ③の該当性 について	該当せず。

	評価理由 肺高血圧症の病態は、肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の上昇により、右心室の負荷（右室肥大、拡張）をきたし、最終的には右心不全に陥る重篤な疾患である。 米国 NIH の原発性肺高血圧症（PPH）疫学調査によると、成人と小児を合わせた 194 例における生存率（中央値）は 2.8 年であった。一方、小児のみを対象とした生存率（中央値）は僅か 10 ヶ月であり、小児肺高血圧症の予後は極めて悪い。また、現在肺高血圧症治療に使用されているボセンタン、エポプロステノールが発売される以前の調査では、小児肺高血圧症の 1 年後、3 年後、5 年後の生存率は、それぞれ 66%、52%、35%と報告されている（参考文献 5）。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。						
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	<table> <tr> <td data-bbox="363 994 549 1234"> 別添 2 (ウ) ①の該当性について </td><td data-bbox="549 994 1355 1234"> 該当しない。持続的静脈内投与の製剤として、現在エポプロステノールが小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得している。ただし、経口投与が可能な製剤で小児において承認されているものはない。 </td></tr> <tr> <td data-bbox="363 1234 549 1429"> 別添 2 (ウ) ②の該当性について </td><td data-bbox="549 1234 1355 1429"> 該当する。 </td></tr> <tr> <td data-bbox="363 1429 549 1621"> 別添 2 (ウ) ③の該当性について </td><td data-bbox="549 1429 1355 1621"> 該当する。 </td></tr> </table>	別添 2 (ウ) ①の該当性について	該当しない。持続的静脈内投与の製剤として、現在エポプロステノールが小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得している。ただし、経口投与が可能な製剤で小児において承認されているものはない。	別添 2 (ウ) ②の該当性について	該当する。	別添 2 (ウ) ③の該当性について	該当する。
別添 2 (ウ) ①の該当性について	該当しない。持続的静脈内投与の製剤として、現在エポプロステノールが小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得している。ただし、経口投与が可能な製剤で小児において承認されているものはない。						
別添 2 (ウ) ②の該当性について	該当する。						
別添 2 (ウ) ③の該当性について	該当する。						

	評価理由 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（参考文献 3）、また投与後 2 年の生存率の改善が示された（参考文献 4）ことから、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。 また、ボセンタンの用量を適正化することにより、臨床現場においてボセンタンが適切に使用されるものと考ええる。 なお、現在小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得しているエポプロステノールは持続静脈内投与の製剤であり、小児において経口投与ができる本剤の有用性は高い。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。
5. 優先度	有効成分中の 位
6. 参考情報	なし 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。

7. 連絡 先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本小児循環器学会 中川雅生、佐地 勉 滋賀医科大学小児科 〒520-2192 大津市瀬田月輪 TEL 077-548-2228 FAX 077-548-2230 masao@belle.shiga-med.ac.jp
--------------------	---