

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 ※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。	販売名 (一般名)	バイアグラ(レバチオ®(REVATIO):肺動脈性肺高血圧症の適応症に関する外国での商標名) (クエン酸シルデナフィル)
	関係企業	海外:Pfizer Inc. 国内:ファイザー株式会社
	剤形・規格	フィルムコート錠 バイアグラは 25 及び 50mg 錠(青色菱形) <u>肺動脈性肺高血圧症で米国にて承認取得したレバチオ®(REVATIO)は 20mg 錠(白色円形)</u>
	効能・効果	バイアグラ(VIAGRA):勃起不全 レバチオ (REVATIO):肺動脈性肺高血圧症
	用法・用量	<u>肺動脈性肺高血圧症:シルデナフィルとして 20mg を 1 日 3 回経口投与する。</u> <u>小児には、0.25～1mg/kg を 1 日 3 回投与する。</u>
	対象年齢	<u>乳幼児から成人未満肺動脈性肺高血圧症:</u>
	その他	外国では小児の肺動脈性肺高血圧症について検討中
	別添 1 の類型	1) 2) (イ) ① 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) <u>肺動脈性肺高血圧症: 2005 年 6 月 3 日</u> (欧州では 2005 年 10 月頃承認見込み)
	販売名	<u>レバチオ(REVATIO)／肺動脈性肺高血圧症(バイアグラ(VIAGRA)／勃起不全)</u>
	関係企業名	海外: Pfizer Inc. 国内: ファイザー株式会社
	剤形・規格	フィルムコート錠 バイアグラは 25 及び 50mg 錠(青色菱形) <u>肺動脈性肺高血圧症で米国にて承認取得したレバチオ®(REVATIO)は 20mg 錠(白色円形)</u>
	効能・効果	レバチオ(REVATIO): 肺動脈性肺高血圧症(バイアグラ(VIAGRA): 勃起不全)
	用法・用量	<u>肺動脈性肺高血圧症: シルデナフィルとして 20 mg を 1 日 3 回経口投与</u>
	対象年齢	<u>肺動脈性肺高血圧症: 成人</u>
	その他	外国で小児の肺動脈性肺高血圧症について検討中

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	該当せず
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当せず
	現時点まで得られているエビデンスについて 小児の肺動脈性肺高血圧に対する有効性を示した論文はまだ多くはない。しかし、参考文献 23 のように小児の先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧にも有効であることを示した論文は存在する。 以下は、成人での臨床試験に基づいたエビデンスである。 外国でファイザー社が行った肺動脈性肺高血圧患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験成績が 2004 年 10 月に開催された American College of Chest Physicians 学会にて発表され、欧米の承認申請資料とされた。 本試験は、米国、南米、欧州、アジア等で計 53 施設にて、18 歳以上の原発性肺高血圧症及び膠原病を伴う二次性肺高血圧症患者、心不全の外科的治療を受けた肺高血圧症患者にて実施された。エントリーされた症例数は 277 例（男性 68 例、女性 209 例）、平均年齢 49 歳であり、175 例は原発性肺高血圧症、84 例は膠原病を伴う二次性肺高血圧症、また、18 例は心不全の外科的治療を受けた肺高血圧症患者であった。プラセボを対照に、シルデナフィルを 20mg、40mg、80mg を 1 日 3 回それぞれ経口投与している。80mg 投与群については開始用量を 40mg とし、1 週間 40mg を投与後に 80mg に増量している。投与後の来院は 4 週、8 週、12 週目を設定し、12 週目来院時の 6 分間歩行距離を主要評価項目としています。投薬前の 6 分間歩行距離（ベースライン）は 106m から 505m の範囲で、平均 344m であった。肺動脈圧の範囲は 25～116mmHg であり、平均 53mmHg であった。 主要評価項目である 6 分間歩行距離では、投薬前と 12 週目の距離との差を比較しており、シルデナフィル投与群の 20mg では 45m、40mg では 46m、及び 80mg では 50m とそれぞれ延長していた。一方、プラセボ投与群では歩行距離の延長は認められず、逆に若干距離の短縮を示した。また、プラセボ投与群との比較においては、本剤は統計学的な有意差（$p < 0.0001$）をもって歩行距離の延長を示しました。12 週目のこの歩行距離の延長は、自覚症状の改善とも相まって日常生活の質を向上させた。 有効性で用量間に大きな差がないことから、外国では成人の肺動脈性肺高血圧症患者への推奨用量は 20mg 1 日 3 回経口投与するとされ、米国では 2005 年 6 月に承認された。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当する
	別添2 (イ) ②の該当性 について	高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。予後はきわめて不良であり、原発性肺高血圧症では確定診断後の平均生存期間は2.8年、5年生存率は34%との報告がある。原発性肺高血圧症の発症頻度に関しては、米国立衛生研究所(NIH)の調査結果では1～2/100万人と言われている。本邦における原発性肺高血圧症の患者数は、財団法人難病医学研究財団の協力の基に厚生労働省健康局疾病対策課が作成した統計資料によると、平成15年度特定疾患医療受給者証交付件数として700人と報告されている。
	別添2 (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ヵ月であり、小児肺高血圧症の予後は極めて悪い。 薬物療法は根治治療ではなく病態の進行を抑え、症状を改善する治療法であり、肺移植を必要とする患者にとっては移植を待つ期間を薬物療法でコントロールし維持していくことは大変重要である。しかしながら、これらの薬物治療には問題点もあり、例えば、NO 吸入は患者が常に吸入マスクを装着していなければならず利便性に欠けることから臨床応用は広くない。プロスタサイクリン製剤の内服では副作用として生活のレベルを損なうほどではないが、頭痛、食事時の顎の痛み、下痢、歩行時の足の痛みなどが生じる。更に、薬剤が奏効しない例もあり、その際には持続静注が選択され、持続注入ポンプを使用することになる。 シルデナフィルは海外で成人の肺動脈性肺高血圧症患者に対して実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において、有効性が示され、安全性にも問題が少ないと考えられた。	

	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	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	該当しない
	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。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用量を適正化することにより、臨床現場で適切に使用されれば有用性は高い。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の 位	

