トラクリア®小児用分散錠 32 mg
（ボセンタン水和物（Ro 47-0203））

CTD 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

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

ボセンタンは経口デュアルエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）であり、WHO 機能分類（WHO FC）III 及び IV の肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬として、米国では 2001 年 11 月、欧州では 2002 年 5 月に承認された。日本では WHO FC III 及び IV の PAH 治療薬として 2005 年 4 月に承認され、さらに WHO FC II に対する追加効能を 2012 年 11 月に取得している。2015 年 7 月時点で、ボセンタンは PAH を主な適応症として、世界 68 ヵ国で販売されている。

ボセンタンは 2009 年に欧州で小児に対する適応を取得しており、米国では[redacted]である。日本においては WHO FC II、III 及び IV の PAH を適応症として承認されているが、小児 PAH に対する用法・用量は確立していない。

PAH は、肺血管の内腔狭窄による肺血管抵抗の増加が右心不全をもたらし、最終的に死に至る進行性の難病である [McLaughlin 2004][D'Alonzo 1991]。PAH は進行性の致死性疾患であり、その定義は成人と小児で同様であり、病態も類似しているが、小児の PAH は発見された時点での PAH の疾患重症度は成人と比べ重度であり、無治療での生存期間中央値は小児の特発性 PAH 患者では 10 ヵ月と報告されている[Takatsuki 2013]。小児 PAH の治療目標も成人と同様であり、初期の段階から薬物治療を開始し、PAH の進行を抑制することにある。小児 PAH の薬物治療では、成人と同様に ERA、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤、プロスタサイクリンが使用されるが、欧州では小児 PAH に適応を持つ薬剤はボセンタン及びシルデナフィルのみであり、米国では小児 PAH に適応を持つ薬剤は承認されておらず、日本においては、小児 PAH に対する用法・用量が確立された薬剤はない。また、重症 PAH 患者に対する最終的な治療として肺移植が実施されるが、本邦では小児の移植医療はほとんど行われておらず、欧米においては小児特発性 PAH 患者における肺移植後の生存期間中央値は 45 ヵ月と短く、満足する治療成績は得られていない[Schaellibaum 2011]。このような状況から、ボセンタンは小児 PAH の治療薬として一刻も早い承認が望まれており、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を受け、アクテリオンファーマシューティカルズジャパンに開発要請が行われた。

今般、本邦において AC-052-377 試験及びその継続試験である AC-052-378 試験を実施し、本剤の日本人小児 PAH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態が確認されたため、以下に示す【効能・効果】及び【用法・用量】で、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

【用法・用量】

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2 mg/kg を、1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120 mg、1 日 240 mg とする。

引用文献

[D'Alonzo 1991] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991; 115:343–9.

[McLaughlin 2004]McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004 Jul;126:78-92S.

[Schaellibaum 2011] Schaellibaum G, Lammers AE, Faro A, Moreno-Galdo A, Parakininkas D, Schecter MG, et al. Bilateral Lung Transplantation for Pediatric Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension : A Multi-Center Experience. Pediatr Pulmonol. 2011 ; 46 : 1121–7.

[Takatsuki 2013] Takatsuki S, Dunbar D. Current Challenges in Pediatric Pulmonary Hypertension. Semin Respir Crit Care Med. 2013 ; 34(5) : 627–44.