

原 著

日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者に対する ボセンタン新規小児用製剤の治験成績： 有効性，薬物動態，安全性，及び忍容性の検討

佐地 勉^{1),†}，中西 敏雄²⁾，山田 修³⁾，土井 庄三郎⁴⁾，上田 秀明⁵⁾，
犬塚 亮⁶⁾，宗村 純平⁷⁾，Jasper Dingemans⁸⁾，八田 基稔⁹⁾，横山 由斉⁹⁾

¹⁾ 東邦大学医学部心血管病研究先端統合講座

²⁾ 東京女子医科大学成人先天性心疾患病態学寄附研究部門

³⁾ 国立循環器病研究センター小児循環器科

⁴⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座（小児）

⁵⁾ 神奈川県立こども医療センター循環器内科

⁶⁾ 東京大学小児科

⁷⁾ 滋賀医科大学小児科

⁸⁾ Actelion Pharmaceuticals Ltd.

⁹⁾ アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社研究開発本部

†2017年5月22日逝去

Clinical Use of Pediatric Bosentan in Japanese Children with Pulmonary Arterial Hypertension: Investigation of Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability

Tsutomu Saji^{1),†}，Toshio Nakanishi²⁾，Osamu Yamada³⁾，Shozaburo Doi⁴⁾，Hideaki Ueda⁵⁾，
Ryo Inuzuka⁶⁾，Jyunpei Somura⁷⁾，Jasper Dingemans⁸⁾，Motonori Hatta⁹⁾，and Yoshinari Yokoyama⁹⁾

¹⁾ Advanced and Integrated Cardiovascular Research Course in the Young and Adolescence, Toho University, Tokyo, Japan

²⁾ Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

³⁾ Department of Pediatrics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

⁴⁾ Department of Pediatrics, Perinatal and Maternal Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Tokyo, Japan

⁵⁾ Department of Cardiology, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa, Japan

⁶⁾ Department of Pediatrics, Tokyo University, Tokyo, Japan

⁷⁾ Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

⁸⁾ Clinical Pharmacology, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, Switzerland

⁹⁾ Research and Development, Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd., Tokyo, Japan

†Deceased 22 May 2017

Background: The efficacy, pharmacokinetics, safety, and tolerability of bosentan (Tracleer® 32 mg, new dispersible tablet for pediatric use) for pulmonary arterial hypertension (PAH) were investigated in Japanese children.

Methods: This was an open-label, multi-center, phase III, single-arm trial. Patients aged <15 years with PAH were administered a new pediatric formulation of bosentan (2 mg/kg twice per day). The efficacy of bosentan was evaluated during the first 12 weeks of the trial, and the subsequent period, including a post-marketing study, was evaluated by following a separate protocol. The primary outcome measure was a change in the pulmonary

2017年2月10日受付，2018年1月12日受理

著者連絡先：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座（小児）
土井庄三郎

doi: 10.9794/jspccs.34.22

vascular resistance index (PVRI) from baseline to 12 weeks after starting treatment. Secondary outcome measures were changes in World Health Organization functional class (WHO-FC) every 12 weeks. Additionally, the pharmacokinetics of bosentan were evaluated by measuring blood concentrations, area under the curve (AUC), and time-to-peak blood concentrations (T_{max}). To assess safety and tolerability, adverse events were evaluated, including those leading to study drug discontinuation.

Results: In total, 6 subjects with a median age of 5.5 years (range, 1–13 years; 4 males, 2 females) were enrolled. The mean change \pm standard deviation from baseline to Week 12 in PVRI was 4.0 ± 258.6 dyn-sec- m^2/cm^5 , which indicated no significant change in PVRI relative to the baseline value. WHO-FC II was unchanged in all patients. The geometric mean C_{max} of bosentan and AUC_{tau} were 494 ng/mL and 2300 ng-h/mL, respectively. Safety and tolerability were satisfactory.

Conclusion: A new pediatric formulation of bosentan was confirmed to be safe and well-tolerated in Japanese children with PAH. There was no worsening in the mean PVRI and WHO-FC.

Keywords: Bosentan, children, endothelin receptor antagonist, new formulation, pulmonary arterial hypertension

背景: 日本人小児 PAH 患者に対するボセンタン (BOS) 新規小児用製剤の有効性, 薬物動態, 安全性, 及び忍容性を検討する目的で治験を実施した.

方法: 本研究は非盲検, 単群, 多施設共同, 第 3 相試験として実施した. 投与対象は 15 歳未満の PAH 患者とし, BOS 新規小児用製剤を 2 mg/kg, 1 日 2 回 (4 mg/kg/日) 投与した. 治験期間は 12 週までの有効性評価期間, その後の継続期間及び製造販売後臨床試験期間の 2 プロトコルで実施した. 主要評価項目はベースライン値から 12 週後の右心カテーテル検査で肺血管抵抗係数 (PVRI) の変化とし, 副次評価項目は, 投薬終了まで 12 週毎の WHO 機能分類 (WHO-FC) の変化等とした. さらに, 薬物動態として血中濃度, 曝露量, 最高濃度到達時間を評価し, 安全性及び忍容性では有害事象, 投与中止に至った有害事象等を評価した.

結果: 患者数は 6 例, 中央値 5.5 歳 (1~13 歳), 男:女は 4:2 であった. 投与後の PVRI は平均 4.0 ± 258.6 dyn-sec- m^2/cm^5 低下したが統計学的な有意差は認めなかった. WHO-FC は, 全例 II で不変であり, BOS の血漿中薬物濃度の幾何平均値は, 最高血漿中濃度が 494 ng/mL, 1 投与間隔の薬物血漿中濃度-時間曲線下面積が 2300 ng-h/mL であった. 安全性及び忍容性は良好であった.

結論: 日本人小児 PAH 患者に対する BOS 新規小児用製剤の安全性と忍容性が確認された. 有効性評価項目である平均 PVRI 及び WHO-FC の悪化はなかった.

背 景

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は, 肺血管の血管壁の肥厚と内腔狭窄に伴う肺血管抵抗 (PVR) の増加により右心不全を来す進行性の難治性疾患である^{1,2)}. PAH の病理及び病態は成人と小児で概ね類似しているが, 小児では成人より急速に病態が進行し, 予後不良であることが多い^{2,3)}.

現在 PAH の治療薬として, エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA), プロスタサイクリン関連薬 (PGI₂), ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5-I), 及び可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (sGC) といった血管拡張薬が使用されている. これらの薬剤のうち欧州では小児患者に対してボセンタン (BOS) 及びシルデナフィルの有効性, 忍容性及び安全性が確認され, 承認を得ている⁴⁾. 一方, 2015 年時点でその他の薬剤は

小児に対する承認が得られておらず⁴⁾, 世界的に小児患者に対して適応外で投与されていた.

本邦でも, これまで PAH 治療薬はすべて成人患者に対するものであり, 小児患者が BOS 既存製剤 (トラクリア® 錠 62.5 mg) を服用する際は, 外国人小児患者を対象とした BREATHE-3 試験⁵⁾ で用いた用法・用量が添付文書に掲載されていた. 投与方法は 10 kg 以上 20 kg 以下の低体重群, 20 kg 超え 40 kg 以下の中体重群, 40 kg 超えの高体重群に分け, BOS 既存製剤を投与するものである. 医療現場では, 錠剤の服用が難しい小児患者に対して, 薬剤師が錠剤を粉砕して剤形変更した上で投薬していた⁶⁾. 特に BOS 既存製剤は, 小児用製剤として重要な医薬品例の一つと報告されているが⁶⁾, 錠剤の粉砕量自体が少量であり調剤と服薬が難しいという問題点があった. このような現状を鑑み, ヨーロッパで既に販売され, 服用しやすく,

また調剤しやすい BOS 新規小児用製剤を用い、日本人小児 PAH 患者に対する有効性、薬物動態、安全性、及び忍容性を検討した。

方 法

本研究は非盲検、単群、多施設共同、第 3 相試験とし、9 施設の治験審査委員会で妥当性が審議され、承認された。また、ヘルシンキ宣言（2008 年ソウル総会修正）及び GCP（Good Clinical Practice）に準拠して実施した（Trial Registration: JAPIC Clinical Trials Information [JapicCTI-132154, JapicCTI-132155]）。各担当医師は、研究開始に先立ち、患者本人及び代諾者に対して治験の方法、目的、及びリスク等を十分に説明した。代諾者からの自由意思による同意を文書で取得し、患者本人からは年齢及び理解能力に応じてアセントを取得した。ここでは、投与 12 週までの有効性評価期間と、その後の継続期間及び製造販売後臨床試験期間を含む、平均投与期間±標準偏差が 506 ± 248 日（投与期間範囲：207～766 日）の有効性、薬物動態、安全性、及び忍容性の結果を報告する。

対象は PAH と確定診断された日本人小児患者で、疾患分類は特発性 PAH、遺伝性 PAH、または先天性心疾患（CHD）に伴う PAH、年齢は 0 歳以上 15 歳未満、体重は 4kg 以上とした。CHD-PAH 患者で根治手術後の場合は、修復術後最低 6 か月間持続または再発を繰り返している患者とし、短絡性 CHD の場合は手術適応ではないと判断された患者とした。PAH の診断基準は BOS 新規小児用製剤の服用前 90 日以内に実施した右心カテーテル検査の結果、1) 安静時平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上、2) 肺血管抵抗（PVR）は $240 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 以上、3) 肺毛細血管楔入圧又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下の患者とした。投与開始時に 4 歳以上の患者は、WHO 機能分類（WHO-FC）が II～IV を対象とした。除外基準は、低血圧、肝機能（AST 及び/または ALT）検査値高値（施設基準値上限の 1.5 倍を超える）、肝機能障害（Child-Pugh Class B または C）を合併している患者とした。また、既に BOS 既存製剤の投与歴がありその効果が明らかな患者も除外とした。BOS 新規小児用製剤以外の PAH 治療薬を新たに投与することは原則禁止としたが、PDE5-I 及びベラプロストは、適格性を確認する検査日の 90 日以上前から投与 12 週後まで一定用量で使用されている場合に限り併用可能とした。利尿薬及びカルシウム拮抗薬は、適格性を確認する検査時及び投与 12 週後の右心カテーテル検査



Fig. 1 Bosentan pediatric formulation

の 7 日前から検査当日まで一定用量とし、BOS 既存製剤及びエポプロステノール持続注入は併用禁止とした。

BOS 新規小児用製剤の投与量は $2 \text{ mg}/\text{kg}$ を 1 日 2 回（朝・夕）とした。BOS 新規小児用製剤は、四葉のクローバー型で、1 錠あたり 32 mg が含有されている（Fig. 1）。製剤には十字の割線が入っており、4 つに分割可能であるため 1 欠片あたり 8 mg となっており、甘味が付されて小児でも服用しやすいよう工夫した。服用時には、スプーン一杯程度の水に分散させて服用した。

主要評価項目は投与 12 週後の右心カテーテル検査による肺血管抵抗係数（PVRI）の変化とした。その他の有効性評価項目として、心係数（CI）、平均右心房圧（mRAP）、平均肺動脈血圧（mPAP）、全身血管抵抗係数（SVRI）、PVR/全身血管抵抗（SVR）比、混合静脈血酸素飽和度（ SvO_2 ）の投与 12 週後の変化を確認した。心拍出量（CO）は熱希釈法又は Fick 法のいずれかを用いて測定し、各患者で投与前後の測定法を同一とした。WHO-FC は投与 12 週までは 4 週毎、その後は 12 週毎の変化を確認した。

血中薬物濃度測定は投与 12 週後に、投与直前、投与後 0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、7.5 時間、12 時間後で実施し、BOS の最高血漿中濃度（ C_{max} ）、最高濃度到達時間（ t_{max} ）、及び反復投与時の 1 投与間隔の薬物血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{tau} ）を算出した。本研究は対象年齢を 0 歳以上 15 歳未満の患者としたため、薬物濃度測定用の採血量を最小限にする目的で、全血を用いる DMPK-A カードを使用した⁷⁾。BOS は赤血球中への移行性が低いことが確認されていることから⁸⁾、患者毎の全血中薬物濃度とヘマトクリット値（%）を用いて血漿中薬物濃度推定を行った。換算式には以下を用いた。

血漿中 C_{max} 推定値

$$= C_{\text{max}}(\text{全血}) / (1 - \text{ヘマトクリット値}[\%] / 100)$$

血漿中 AUC_{tau} 推定値

$$= \text{AUC}_{\text{tau}}(\text{全血}) / (1 - \text{ヘマトクリット値}[\%] / 100)$$

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、血

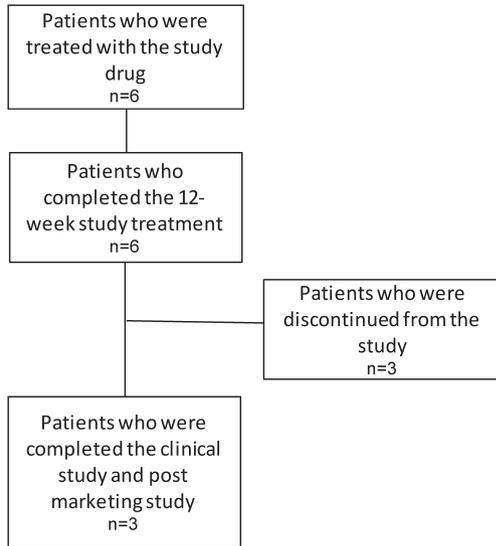


Fig. 2 Disposition of patients

圧、脈拍数、心電図、身長、体重の変化で確認した。

目標患者数は、実施可能性を勘案し、有効性評価が可能な患者として5例と設定した。有効性解析集団は治験薬が投与された全例とし、安全性評価解析集団は治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者を含めることとした。評価項目は臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかったが、補足的位置づけでWilcoxonの符号付順位検定を行った。投与12週後のベースライン値からの変動は、中央値及び平均値、それらの95%信頼区間(CI)、標準偏差、最小値及び最大値等で要約した。安全性及び忍容性の評価項目では、カテゴリカル値(定性的データ)は計数及び%頻度、連続値は中央値及び平均値、それらの95%CI、標準偏差(SD)、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。解析はすべてSAS Ver. 9.3(SAS Inc., Cary, NC, USA)により行った。

結 果

組み入れ患者は6例で、2013年6月～2014年4月に6施設(神奈川県立こども医療センター、国立循環器病研究センター、滋賀医科大学医学部附属病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、東京女子医科大学病院、東京大学医学部附属病院)で6例の患者が登録された(Fig. 2)。研究開始時の年齢中央値は5.5歳(1歳11か月～13歳2か月、平均:6.7歳)であった(Table 1)。疾患分類は特発性PAHが4例、遺伝性PAH及びCHD-PAH(手術適応ではない心房中隔欠損)が各1例であった。治験薬投与開始時点で、

Table 1 Baseline characteristics

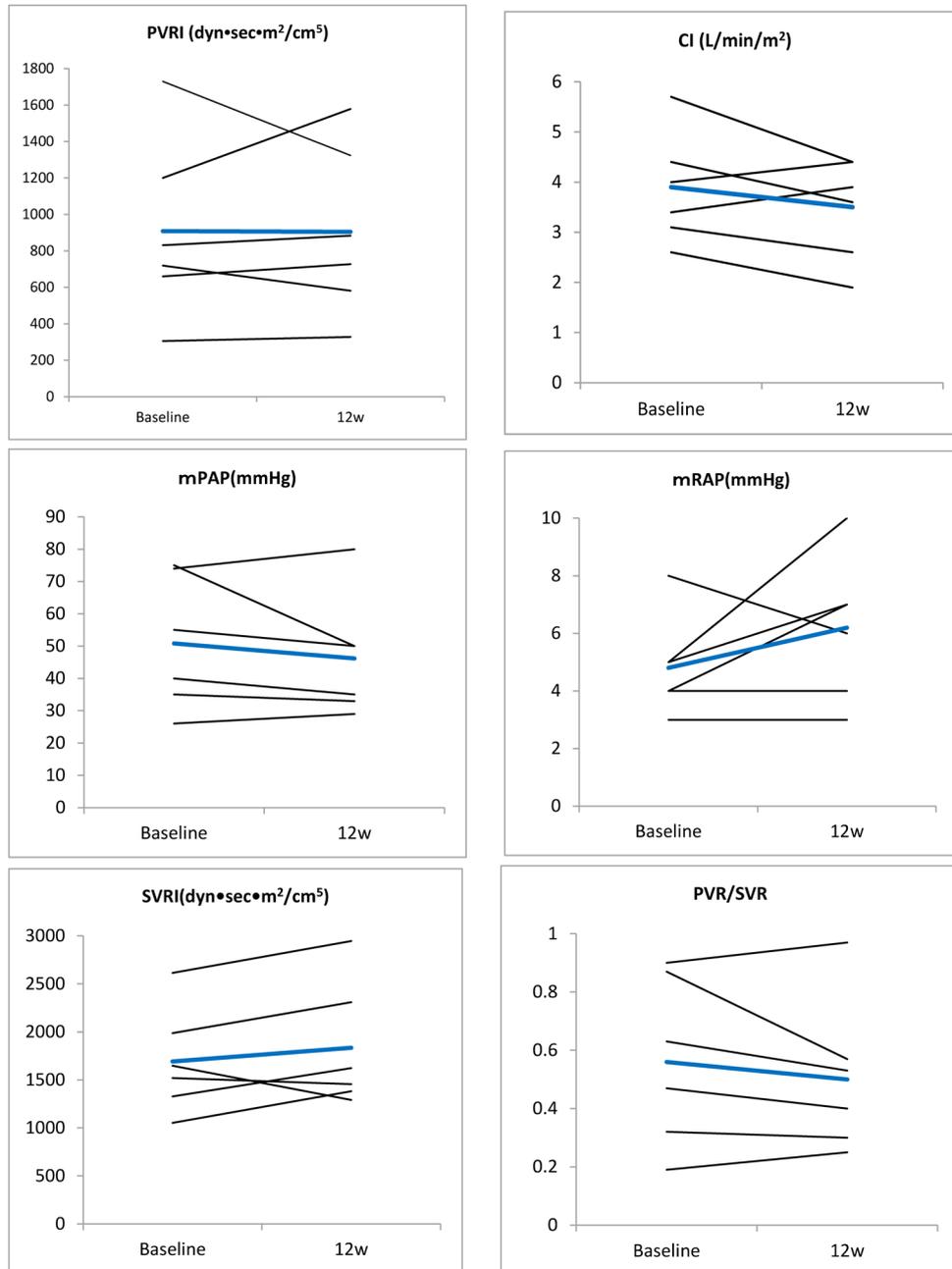
Age (year)	6.7±4.8 range: 1~13
Sex: male/female (n)	4/2
PAH etiology (n)	6
Idiopathic PAH	4
Heritable PAH	1
PAH associated with congenital heart disease	1
Medication used for PAH (n)	5
Beraprost	3
Sildenafil	2
Tadalafil	3
WHO classification (n)	4
II	4
Cardiopulmonary Hemodynamics	
PVRI (dyn·sec·m ² /cm ⁵)	907.7±494.9
mPAP (mmHg)	50.8±20.6
CI (L/min/m ²)	3.87±1.10
PVR/SVR	0.56±0.29
Height (cm)	119.2±33.1
Body Weight (kg)	23.5±13.1
mean±SD	

ベラプロスト(PGI₂)とタダラフィル(PDE5-I)が各3例、シルデナフィル(PDE5-I)が2例に使用されていた。いずれのPAH治療薬も使用されていない患者は1例であった。投与開始時に4歳以上であった4例のWHO-FCは全例IIであった。投与開始前のPVRIは907.7±494.9 dyn·sec·m²/cm⁵(平均±SD)であった。

評価期間を満了した患者は3例であった(Fig. 2)。評価期間中に投与を中止した3例の理由はそれぞれ、4週毎の来院が困難であること、PAHに対する治療強化目的で併用禁止薬として設定していたエポプロステノールの投与を検討するため、そしてベラプロスト追加投与時に肝機能検査異常を発現したためであった。

有効性

ベースラインから投与12週後の各心肺血行動態の変化量をTable 2及びFig. 3に示した。PVRIは4.0±258.6 dyn·sec·m²/cm⁵(平均±SD)低下した。補足的解析として実施したWilcoxonの符号付順位検定ではp=1.00であり、治験薬投与前後でのPVRIの変化量に統計学的有意差を認めなかった。mPAPも同様にベースラインから4.7±10.9 mmHg(平均±SD)低下したが、Wilcoxonの符号付順位検定ではp=0.56で



The blue line represents the mean value.

Fig. 3 Change from baseline to Week 12 in PVRI, CI, mPAP, mRAP, SVRI, and PVR/SVR

Table 2 Change from baseline to Week12 (n=6)

	PVRI (dyn·sec·m ² /cm ⁵)	Cardiac Index (L/min/m ²)	mPAP (mmHg)	mRAP (mmHg)	SVRI (dyn·sec·m ² /cm ⁵)	PVR/SVR
Mean±SD	-4.0±258.6	-0.40±0.71	-4.7±10.9	1.3±2.5	142.8±288.6	-0.06±0.14
Median	37.5	-0.60	-3.5	1.0	308.0	-0.05
95% CI of mean	-275.4, 267.4	-1.15, 0.35	-16.1, 6.8	-1.3, 4.0	-160.0, 445.7	-0.20, 0.08

SD, standard deviation, CI, confidence interval

あり、統計学的有意差を認めなかった。

WHO-FC は、評価した 4 例全例が投与中止・終了時点まで WHO-FC II と一定であった。このうち 1 例が投与 8 週で WHO-FC II から I へ一時改善したが、12 週の評価で II と評価された。

薬物血漿中濃度

薬物血漿中濃度測定採血前にシルデナフィルを服用した 1 例では、 AUC_{tau} 、 C_{max} 、及び t_{max} の結果は算出しなかった。投与 12 週まで反復投与した際の BOS の血漿中薬物濃度 C_{max} (推定値) の幾何平均値は 494 (95% CI: 187, 1301) ng/mL であり、血漿中薬物濃度 AUC_{tau} (推定値) の幾何平均値は 2300 (95% CI: 887, 5963) ng·h/mL であった。 t_{max} の中央値は 2 時間であった。

安全性

6 例の投与中止・終了後 30 日までのデータを集積した (Table 3)。何らかの有害事象を発現したのは 6 例中 5 例であった。そのうち、1 例で軽度の肝機能検査異常により投与中止に至った。本件は、ベラプロストを追加投与した際に発現した事象であったため、治験担当医師により治験薬の有害事象への関与を積極的に示唆する事象は見当たらないと判断された。GCP の定義に準じた重篤な有害事象は 2 例 3 件で発現した。いずれの事象も中等度であり、治験担当医師により治験薬の有害事象への関与を積極的に示唆する事象は見当たらないと判断された。その内訳は、1 例で投与 2 日目にアデノウイルス性上気道感染による入院期間の延長、及び投与 106 日目に肺炎により入院となったためであった。いずれの事象も後遺症なく回復し、BOS 新規小児用製剤の投与を継続した。他の 1 例では投与 358 日目に網膜静脈閉塞を発症した。当該患者は「永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの」と判断されたため重篤な有害事象となり、最終評

価時点で未回復と判断された。なお、治験担当医師により、併用していたタダラフィルに網膜静脈閉塞の副作用報告があることから、本事象はこれによる影響が強いと判断され、BOS 新規小児用製剤の投与を継続した。

評価期間中に発現頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎 4/6 例 (66.7%)、発熱及び皮膚乾燥が 3/6 例 (50.0%) であった。肝機能に関連する有害事象は 2 例で発現した。AST 上昇 (AST: 37 U/L) を示した 1 例では、BOS 新規小児用製剤を服用中に検査値が回復した (発症期間: 15 日間)。肝機能検査異常と報告された 1 例は先述したベラプロストを追加投与した症例であった。両事象とも、治験担当医師により治験薬の有害事象への関与を積極的に示唆する事象は見当たらないと判断された。

投与中止・終了時までの血圧、脈拍、12 誘導心電図、及び臨床検査値に大きな変化はなかった。身長及び体重は、それぞれ 8.2 ± 5.8 cm (平均 \pm SD) 及び 3.8 ± 2.1 kg (平均 \pm SD) 増加した。

考 察

BOS 新規小児用製剤は、甘味を付した薬剤であり、少量の水に分散して服用できることから、乳幼児でも服用しやすい剤形となっている。また、1 錠あたり 32 mg の BOS を含有しており、十字の割線が付されていることから、容易に 4 分割して 1 欠片あたり 8 mg の BOS 分散錠として患者の体重に合わせた投与が可能である。また、粉碎する必要がなくなり、医療現場の負担も軽減される。

BOS 既存製剤を小児 PAH 患者に投与した海外の BREATHE-3 試験では、12 週間投与した際の PVRI がベースライン値と比べ平均 $300 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ 低下しており、有効性が示されている⁵⁾。一方、本研究ではベースラインから投与 12 週の PVRI の低下が $4.0 \pm 258.6 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ と BREATHE-3 試験で得られた結果に比べて小さかったものの、小児 PAH は病態が急速に進行し予後が不良であると言われていることから³⁾、今回得られた結果は病態の進行抑制を示している可能性もある。また、本治験では 6 例中 5 例で PDE5-I や PGI₂ が既に使用されており、BOS 新規小児用製剤はこれに上乘せする形で投与されたため、本剤の有効性がマスクされた可能性も考えられる。もう一つの理由として、患者数が 6 例と少なく、PVRI 平均値の 95% CI は $-275.4, 267.4 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ とばらつきが大きかったことも原因と考えられた。

Table 3 Adverse events occurring in at least 2 patients

Adverse events	N=6 n (%)
Total patients with at least one adverse event	5 (83.3%)
Nasopharyngitis	4 (66.7%)
Pyrexia	3 (50.0%)
Dry skin	3 (50.0%)
Brain natriuretic peptide increased	2 (33.3%)
Vomiting	2 (33.3%)

本治験期間中に WHO-FC の悪化を示した患者はいなかった。さらに海外で実施された小児 PAH 患者に BOS 新規小児用製剤を投与した FUTURE-1 試験⁹⁾ 及びその継続試験である FUTURE-2 試験¹⁰⁾ では、22.7 か月 (中央値, 範囲: 1.9~59.6 か月) 投与された際の WHO-FC が改善した患者は 39.3% (11/28 例) であり, 悪化した患者はわずか 7.1% (2/28 例) であった。このことから BOS 小児用製剤投与が病状を改善または維持させる可能性があると考えられた。

血漿中薬物濃度解析では, C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値が海外小児 PAH 患者の値⁹⁾ に比べ日本人小児 PAH 患者でやや低い結果であった。その要因として, 今回は被験者数が少なく, さらに個体間のばらつきが非常に大きかったことが影響したと考えられた。

これに関しては, 日本人小児 PAH 患者 46 例に BOS 既存製剤を投与した際の報告で, 血漿中の BOS 濃度が最も低い患者と高い患者では 50 倍以上異なったとの報告と一致している¹¹⁾。また, BOS の治療域は広範囲に及ぶとの報告もある¹²⁾。なお, 人種差の視点からは, 成人でのデータではあるものの白人と日本人で BOS の血漿中薬物濃度は類似していることが確認されている^{13,14)}。今回の結果より, 小児 PAH 患者では状態維持または改善を示すだけの BOS の血漿中薬物濃度を有していたと推察され, BOS 新規小児用製剤の 2mg/kg 1 日 2 回投与は小児患者の用法用量として適切であったと考えられる。

安全性では, BOS 投与により肝機能の上昇が高頻度で発現すると報告されている²⁾。しかし, ヨーロッパで実施された BOS 既存製剤に対する市販後調査で, 12 歳未満の小児 PAH 患者を抽出した報告では, 肝機能検査値の異常を発現した患者の割合は 2.7% (4/146 例) であったとされている。また, 肝機能検査値の異常の程度は基準値の 3 倍以下が 0.7% (1/146 例), 3~5 倍以下が 2.1% (3/146 例) であり, 5 倍を超える患者はいなかった¹⁵⁾。本治験でも肝機能異常に関する報告は 2 例のみであり, 日本人小児 PAH 患者でも成人に比べ肝機能異常を発症する割合は低い可能性が示唆された。今回, 治験薬投与と中止に至った有害事象の発現は 1 例のみであり, 忍容性は良好であると思われた。

試験の限界

本研究には結果の解釈に制限をもたらす要因が認められた。まず第 1 に, 非盲検試験であったため WHO-FC の評価にバイアスがかかる可能性は否定できない。第 2 に, 単群試験であったため, 有効性指標

の改善が BOS 新規小児用製剤以外による可能性も否定しえない。これについては, 主要評価期間である最初の 12 週間は PAH の評価に影響を与えるような治療薬 (PDE5-I 及び PGI₂) の追加使用を禁止することにより, 他剤の影響は可能な限り排除した。第 3 に, 患者数が 6 例と少なく, 治験で得られたデータのばらつきが多いことであった。

結 論

日本人小児 PAH 患者に対する BOS 新規小児用製剤の安全性と忍容性が確認された。有効性の主要評価項目である平均 PVRI 及び WHO-FC の悪化はなかった。

謝 辞

治験分担医師や治験コーディネーターなどの本治験に協力して下さった皆さまに謝意を表します。

薬物血漿中濃度測定は, Actelion Pharmaceuticals Ltd. の Susanne Globig が行った。

統計解析及びメディカルライティングはアクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社が協力した。

資金源

本治験はアクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社がスポンサーとして資金を提供し実施した。

利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。

心血管病研究先端統合講座及び成人先天性心疾患病態学寄附研究部門はアクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社の寄附講座である。

Jasper Dingemans は Actelion Pharmaceuticals Ltd の社員である。また, 八田基稔と横山由希はアクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社の社員であり報酬を得ている。佐地 勉及び土井庄三郎はアクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社から講演料の支払いを受けた。

著者の貢献度

本論文作成には, 著者全員が関与した。

佐地 勉は論文作成に加え, 治験デザイン検討, プロトコル作成, データ解釈, 研究結果発表決定に関与した。治験の実施には中西敏雄, 山田 修, 土井庄三郎, 上田秀明, 犬塚 亮, 宗村純平が関与した。アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社の横山由希及び八田基稔は, 治験デザイ

ン検討, プロトコル作成, モニタリング, 監査, データ収集, データ解析及び解釈, 研究結果発表決定に関与した. Actelion Pharmaceuticals Ltd. の Jasper Dingemane は薬物血中濃度のデータ解釈に関与した.

引用文献

- 1) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 343-349
- 2) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of ESC and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; **30**: 2493-2537
- 3) Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al: Primary pulmonary hypertension in children: Clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 466-474
- 4) Lador F, Sekarski N, Beghetti M: Treating pulmonary hypertension in pediatrics. *Expert Opin Pharmacother* 2015; **16**: 711-726
- 5) Barst RJ, Ivy D, Dingemane J, et al: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; **73**: 372-382
- 6) 石川洋一: 小児製剤に求めること. *薬剤学* 2015; **75**: 28-31
- 7) Géhin M, Sidharta PN, Dingemane J: Bosentan pharmacokinetics in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension: Comparison of dried blood spot and plasma analysis. *Pharmacology* 2016; **98**: 111-114
- 8) Carter NJ, Keating GM: Bosentan: in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Paediatr Drugs* 2010; **12**: 63-73
- 9) Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al: 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**: 948-955
- 10) Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, et al: FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; **202**: 52-58
- 11) Taguchi M, Ichida F, Hirono K, et al: Pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011; **26**: 280-287
- 12) Dingemane J, van Giersbergen PL: Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* 2004; **43**: 1089-1115
- 13) Van Giersbergen PL, Dingemane J: Comparative investigation of the pharmacokinetics of bosentan in Caucasian and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; **45**: 42-47
- 14) Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, et al: Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2005; **69**: 131-137
- 15) Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, et al: Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: Results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008; **64**: 200-204