

## 肺高血圧症へのsildenafil治療に関する使用実態調査結果

日本小児循環器学会学術委員会

佐地 勉(東邦大学医療センター大森病院小児科)

同 薬事委員会

中川 雅生(滋賀医科大学小児科)

## はじめに

最近の新薬の承認・申請においては、evidenceの重要性が問題となるが、特に小児期の治療薬は極めて選択の幅が狭く、多くはoff-label薬として使用されているのが実態である。

クエン酸sildenafilは、米国FDAで2005年6月、欧州EMAでも11月に、成人の肺動脈性高血圧症(PAH)を対象として承認された。本邦でも早期の承認が望まれるが、企業主導の臨床試験は準備中であり、個々の症例報告、会議録、総説以外に高いevidenceを有する資料に乏しい。しかし、厚生労働科学研究で行われてきた「旧大西班班研究：Off-label薬の調査・研究、H16年度分科会調査品目」にも挙げられ、調査が行われてきた。

今回は、evidence収集と今後の詳細な臨床研究の基盤になるdatabase収集を目的とし、小児循環器領域でのPAHに対するクエン酸sildenafilの使用実態調査を行ったので、その結果を報告する。なおこの研究は、平成17年度日本小児循環器学会学術委員会研究委員会の研究対象課題「クエン酸sildenafilの肺動脈性高血圧症に対する適応外使用実態調査」として承認されている。

## 調査期間・方法

## 1. 調査期間

2005年8月1日～2006年1月31日までの集計。

## 2. 調査方法

日本小児肺循環研究会での発表症例と医学中央雑誌で検索し得た既発表症例の施設へ質問用紙を郵送した。

## 3. 対象施設(責任記載医師名:敬称略)症例数

以下、合計19施設から75症例が報告された。

金沢医科大学(高 永煥)3例、埼玉県立小児医療センター(金沢貴保)2例、聖マリアンナ医科大学(麻生健太郎)2例、東京女子医科大学(中西敏雄)2例、福岡市立こ

ども病院(中村 真、石川司朗)2例、日本赤十字社医療センター(土屋恵司)2例、埼玉医科大学(小林俊樹)2例、北海道大学病院(上野倫彦)2例、北海道社会保険病院(古山秀人)1例、静岡県立こども病院(満下紀恵)1例、土谷総合病院(田原昌博)1例、日本医科大学附属病院(小川俊一)1例、群馬県立小児医療センター(小林富男)1例、高知大学医学部小児科(高杉尚志)1例、富山大学医学部小児科(市田路子)1例、兵庫県立尼崎病院(坂崎尚徳)1例、国立病院機構長崎医療センター(手島秀剛)1例、筑波大学小児科(堀米仁志)1例、東邦大学医療センター大森病院(佐地 勉、中山智孝)42例。

## 対象のprofile

## 1. 症例の年齢

症例は3～12歳未満および12～18歳未満が最も多く、ともに29.7%、次いで1～3歳未満の17.6%、18歳以上の14.9%、1歳未満の8.1%となっている。男女比は、男児46.6%、女児53.4%であった。

## 2. PAHの病型分類

特発性肺動脈性高血圧(iPAH)が全体の57.0%、二次性(他疾患に合併)40.5%、肺性が2.4%であった。iPAHのうち散発性88.9%、家族性11.1%であった。また、二次性では先天性心疾患(CHD)が71.9%を占めた。そのほかは門脈性(9.4%)、新生児遷延性肺高血圧(PPHN)が6.3%などであった。

## 3. 投与状況

投与期間では1年未満が41.3%、1年以上が58.7%であった。投与量は0.1mg/kgから75mg/日(5.2mg/kg/日)×3～12歳)であった。併用薬では、ベラプロストが最も多く42.3%、次いでエポプロステノール32.0%であった。ボセンタンは17.5%、Ca拮抗薬は8.2%であった。

別刷請求先：〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

東邦大学医学部第一小児科 佐地 勉

#### 4. 有効性 (図 1)

肺血管抵抗 (PVR) は改善64.4%、不変17.8%、悪化は17.8%であった。心係数 (CI) は改善56.5%、不変23.9%、悪化19.6%。平均肺動脈圧 (mPAP) は改善56.0%、不変20.0%、悪化24.0%。6分間歩行距離 (6MWD) は改善79.5%、不変15.9%、悪化4.5%であった。

#### 5. 副作用

副作用は「なし」が78.4%で、「あり」が21.6%(16件)にみとめられた。

内容は、「頭痛」または「頭痛および顔のほてり」が10件(62.5%)を占めた。次いで「目のチカチカ・眼症状」が5件(31.3%)であった。そのほかは一時的CPK上昇が1件(6.3%)であった。

#### 6. 全体的評価

総合的な医師の判定では、「有用性高い」: 73.2%(52例)、「有用性低い」: 26.3%(19例)、「有用でない」: 1.3%(1例)であった。そのほかの評価として、SpO<sub>2</sub>改善(4件)、歩行中の胸痛改善(2件)、経口薬のみで2年間維持可能、食欲改善、呼吸機能改善、活動性増加、Flolan増量不要、運動能改善が各1件であった。

#### まとめ

今回の調査により多くの結果が得られた。2002年、本邦第1例の手嶋らの報告(長崎大学)以来、小児循環器領

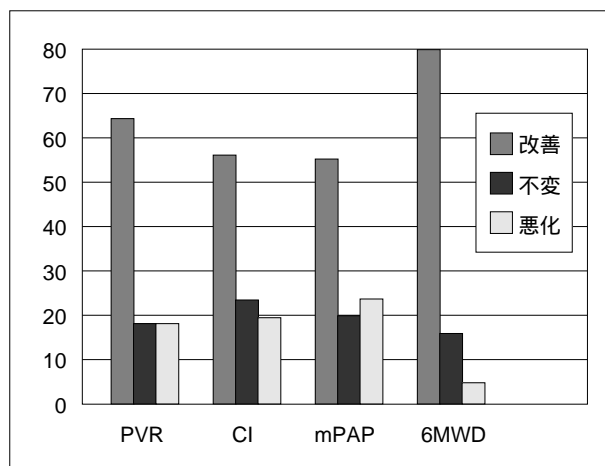


図1

域ではクエン酸sildenafilは予想を超える多くのPAH症例でoff-labelとして使用されてきた。iPAHが57%と多いにもかかわらず有効性が高く、副作用においても重篤なもの報告がなく、現在のところ安全に使用されている結果が得られた。使用期間は1年未満が41%と多いが、今後継続的に注意深く観察する必要がある。

アンケートの詳細は学会ホームページ(<http://jspccs.umin.ac.jp/>)会員専用ページの研究委員会報告をご覧ください。