

資料 3 - 3

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
バルサルタン
小児高血圧症

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	要望され	一般名：バルサルタン
		販売名：ディオバン錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 80 mg、同錠 160 mg
		会社名：ノバルティス ファーマ株式会社
要望者名	日本小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	6～16歳の小児高血圧症
	用法・用量	1日1回、1.3 mg/kg（最大 40 mg）で開始し、1.3～2.7 mg/kg（最大 40～160 mg）を投与する。錠剤が服用できない場合、又は体重調整後の用量が錠剤の用量と不一致な場合は、懸濁シロップ剤を投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	小児用量及び細粒やシロップなどの小児用製剤が要望されたが、海外において、国内に導入できる製剤が販売されていなかったため、開発要請されていない。
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性

小児の高血圧は、小児期のうちに重大な臓器障害を合併する可能性は少ないものの、動脈硬化の主要な危険因子であり、長期的には成人同様心不全等の心血管系疾患や腎不全に至る可能性のある疾患である。したがって、小児の高血圧症は不可逆的な病態をもたらす可能性のある疾患であり、早期から治療が必要であることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾患の重篤性は「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性

近年、米国では小児の高血圧症を対象とする臨床試験が相次いで実施され、バルサルタン（以下、「本薬」）を含め複数の降圧剤で、小児に対する用法・用量が承認されているが、本邦において、小児に対する用法・用量が承認されている薬剤はない。以上より、検討会議は、

医療上の有用性は「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none">● 高血圧 ディオバン（本薬）は高血圧症の治療に適応がある。単独、あるいは他の降圧薬と併用することができる。● 心不全 ディオバンは心不全（NYHA 心機能分類Ⅱ - Ⅳ）の治療に適応がある。比較対照臨床試験において、ディオバンは心不全による入院を著しく減少させた。なお、十分な量の ACE 阻害剤を用いた時に、ディオバンがさらなる有用性を与える根拠はない。● 心筋梗塞後 左室不全もしくは左室機能不全のある臨床的に安定した心筋梗塞後の患者において、ディオバンは心血管死亡率の減少に適応がある。
用法・用量	<ul style="list-style-type: none">● 成人高血圧症 体液量非依存性の患者に単剤療法として使用される場合、ディオバン（本薬）の推奨初回投与量は 80 mg もしくは 160 mg 1 日 1 回である。より強い降圧効果が必要な患者では高用量から開始することもできる。ディオバンは 1 日 1 回 80~320 mg 投与される。降圧効果はおおむね 2 週間以内に発現し、通常は 4 週間後に最大となる。初回投与量を超えてさらなる降圧効果を必要とする場合には、用量を最大 320 mg まで増量するか、あるいは利尿薬を併用することができる。利尿薬の併用は 80 mg を超えてディオバンを増量するよりも効果がある。 高齢患者、軽度あるいは中等度の腎機能障害をもつ患者、及び軽度あるいは中等度の肝機能不全患者に対する初回投与量の調整は不要である。肝機能障害あるいは重度の腎機能障害をもつ患者へのディオバンの投薬については注意を要する。 ディオバンは他の降圧薬とともに投与することができる。 ディオバンは食事の有無に関係なく投与することができる。● 6~16 歳の小児の高血圧症 錠剤が飲み込める小児に対して推奨される初回投与量は 1.3 mg/kg を 1 日 1 回（最大 40 mg）である。降圧効果を確認しながら用量の

	<p>調節を行うこと。6～16歳の小児患者において2.7 mg/kg、1日1回（最大160 mg）を超える用量で臨床試験は行われていない。</p> <p>錠剤が飲み込めない小児、又は計算された用量（mg/kg）が錠剤の含量と一致しない小児に対しては、懸濁液での投与が推奨される。懸濁液から錠剤に変更して投与するとき、本薬の用量の増量を検討する。懸濁液の本薬曝露量は錠剤の1.6倍である。</p> <p>6歳未満または糸球体濾過率（GFR）が30 mL/min/1.73 m²未満の小児へのディオバンの投与経験はないため、これらの患者へのディオバンの使用は推奨されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 心不全 ディオバンの推奨初回投与量は40 mgを1日2回である。患者の忍容性に応じて、最大用量80 mgあるいは160 mgを1日2回まで増量する。併用する利尿薬の減量を検討すること。臨床試験で使用された1日最大用量は分割投与で320 mgである。 ● 心筋梗塞後 ディオバンは早ければ心筋梗塞発症12時間後に投与することができる。ディオバンの推奨初回投与量は20 mgを1日2回である。7日以内に40 mgを1日2回に増量し、患者の忍容性に応じて、引き続き目標維持量の160 mgを1日2回まで増量することができる。症候性低血圧あるいは腎機能障害が発現した場合、減量を検討する。ディオバンは血栓溶解剤、アスピリン、β遮断薬、スタチンを含む他の標準的な心筋梗塞後治療と併用することができる。
承認年月（または米国における開発の有無）	2007年11月（6～16歳の小児の高血圧症の適応追加）
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>【錠剤】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 高血圧（40 mg） 6～18歳の小児及び青少年の高血圧の治療。 ● 高血圧（80 mg、160 mg 及び 320 mg） 成人の本態性高血圧及び6～18歳の小児及び青少年の高血圧の治療。 ● 亜急性心筋梗塞（40 mg、80 mg 及び 160 mg） 亜急性心筋梗塞（12時間～10日）後の症候性心不全又は無症候性左室収縮不全を有する臨床的に安定した成人患者の治療。 ● 心不全（40 mg、80 mg 及び 160 mg）

	<p>アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬を使用できない場合、又はβ遮断薬を使用できない場合のACE阻害薬との併用療法として、成人の症候性心不全患者の治療。</p> <p>【経口服液剤】</p> <ul style="list-style-type: none"> 6～18歳の小児及び青少年における高血圧の治療。
用法・用量	<p>【錠剤】</p> <p>用量</p> <ul style="list-style-type: none"> 高血圧（80 mg、160 mg 及び 320 mg） 本薬の推奨開始用量は80 mg 1日1回である。概ね2週間以内で降圧効果があらわれ、4週間以内に最大効果が得られる。十分な血圧コントロールが得られない患者では160 mg まで、さらに最大320 mg まで増量可能である。 本薬は、他の降圧薬と併用することもできる。高血圧患者においては、ヒドロクロロチアジドなどの利尿剤を追加することにより、さらに血圧が低下する。 亜急性心筋梗塞（40 mg、80 mg 及び 160 mg） 臨床的に安定している患者では、心筋梗塞の発症12時間後から治療を開始できる。本薬の初回用量は20 mg を1日2回であり、その後、数週間で40 mg、80 mg 及び160 mg を1日2回に漸増する。開始用量には分割可能な40 mg 錠を用いる。 目標最大用量は160 mg を1日2回である。一般に、患者の忍容性に応じ、投与開始から2週間以内に80 mg を1日2回まで増量し、3ヵ月以内に目標最大用量の160 mg を1日2回に到達することが推奨される。症候性の低血圧又は腎機能障害が発現した場合は、減量を考慮する。 本薬は、他の心筋梗塞後治療薬である血栓溶解薬、アセチルサリチル酸、β遮断薬、スタチン、利尿剤と併用することができる。ACE阻害薬との併用は推奨しない。 心筋梗塞後の患者の評価では、必ず腎機能も併せて評価する。 心不全（40 mg、80 mg 及び 160 mg） 本薬の推奨開始用量は40 mg を1日2回である。80 mg を1日2回及び160 mg を1日2回への増量は、患者の忍容性に応じ、それぞれ2週間以上の間隔を置いて最大用量まで実施する。併用する利尿薬の減量を考慮する。臨床試験で使用された1日最大用量は分割投与で320 mg である。 本薬は、他の心不全治療薬と併用することができる。しかし、ACE

阻害薬、β遮断薬及び本薬の3剤併用は推奨しない。
心不全患者の評価では、必ず腎機能も併せて評価する。

<特別な患者集団に関するその他の情報>

- 高齢者
高齢患者における用量調節は不要である。
- 腎機能障害患者
クレアチンクリアランスが 10 mL/min を上回る成人患者では、
用量調節は不要である。
- 肝機能障害患者
重度の肝機能障害、胆汁性肝硬変、及び胆汁うっ滞のある患者では本薬を禁忌とする。肝機能障害が軽度から中等度で胆汁うっ滞のない患者では、本薬の用量は 80 mg を超えてはならない。
- 小児の高血圧患者
6～18 歳の小児及び青少年：
初回用量は、体重 35 kg 未満の小児では 40 mg を 1 日 1 回、体重 35 kg 以上の小児では 80 mg を 1 日 1 回である。用量は血圧に応じて調整する。臨床試験で検討された最大用量については以下の表を参照のこと。
下記の用量を超える用量は、検討していないため推奨されない。

体重	臨床試験で検討した最大用量
18 kg 以上 35 kg 未満	80 mg
35 kg 以上 80 kg 未満	160 mg
80 kg 以上 160 kg 以下	320 mg

6 歳未満の小児：
1～6 歳の小児における本薬の安全性及び有効性は確立されていない。

- 腎機能障害のある 6～18 歳の小児患者への投与
クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満の小児患者及び透析を受けている小児患者における本薬の投与は検討していないため、これらの患者への投与は推奨しない。クレアチンクリアランスが 30 mL/min を上回る小児患者では、用量調節は不要である。腎機能及び血清カリウム値を注意深くモニターすること。
- 肝機能障害のある 6～18 歳の小児患者への投与
成人と同様に、重度の肝機能障害、胆汁性肝硬変、及び胆汁うっ滞のある小児患者では本薬を禁忌とする。軽度から中等度の肝機能障害のある小児患者における本薬の臨床使用経験は限られてい

る。これらの患者に対する本薬の用量は 80 mg を超えないこと。

- 心不全及び亜急性心筋梗塞の小児患者
18 歳未満の小児及び青少年における心不全及び亜急性心筋梗塞の治療については、本薬の安全性及び有効性に関するデータがないため推奨しない。

用法

- 本薬は食事に関係なく服用可能であり、水とともに服用すること。

【経口液剤】

用量

- 6～18 歳の小児及び青少年
錠剤を飲み込むことができない小児には、ディオバン経口液剤により本薬として最大 80 mg (27 mL に相当) までの用量を投与することが推奨される。液剤による本薬の全身曝露量及び最高血漿中濃度は錠剤と比較して高い。

ディオバン経口液剤の初回用量は、体重 35 kg 未満の小児で 20 mg (液剤 7 mL に相当) 1 日 1 回、体重 35 kg 以上の小児で 40 mg (液剤 13 mL に相当) 1 日 1 回である。用量は血圧の反応に応じて最大 80 mg (液剤 27 mL に相当) までで調節する。

ディオバン錠剤と液剤間の切り替えについては、この 2 製剤間で切り替える際の適切な用量について十分な情報がないため、臨床的に必要とならない限り推奨しない。間接的な比較から、液剤による本薬の経口バイオアベイラビリティは、錠剤の約 2 倍であることが示唆されている。

このため、ディオバン錠剤から経口液剤への切り替えが臨床的に必要不可欠と考えられる場合、本薬の用量を以下の表に従って調節し、血圧を注意深くモニターする。用量は、血圧の反応及び忍容性に応じて漸増する。

錠剤	液剤	
本薬用量	切り替え時の本薬用量	投与液量
40 mg	20 mg	7 mL
80 mg	40 mg	13 mL
160 mg	80 mg	27 mL
320 mg	液剤の大量投与が必要と考えられるため、液剤の使用は推奨しない。	該当量なし

ディオバン経口液剤から錠剤への切り替えが臨床的に必要不可欠と考えられる場合、最初は同じ用量 (mg) で投与する。その後、

	<p>過少投与の可能性を考慮して血圧を頻回にモニターし、血圧の反応及び忍容性に応じて用量を漸増する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 6歳未満の小児 1～6歳の小児における本薬の安全性及び有効性は確立されていない。 ● 腎機能障害のある6～18歳の小児患者への投与 クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満の小児患者及び透析を受けている小児患者における本薬の投与は検討していないため、これらの患者への投与は推奨しない。クレアチンクリアランスが 30 mL/min を上回る小児患者では、用量の調節は不要である。腎機能及び血清カリウム値を注意深くモニターすること。 ● 肝機能障害のある6～18歳の小児患者への投与 成人と同様に、重度の肝機能障害、胆汁性肝硬変、及び胆汁うっ滞のある小児患者では本薬を禁忌とする。軽度から中等度の肝機能障害のある小児患者における本薬の臨床使用経験は限られている。これらの患者に対する本薬の用量は 80 mg を超えないこと。 ● 心不全及び亜急性心筋梗塞の小児患者 18歳未満の小児及び青少年における心不全及び亜急性心筋梗塞の治療については、本薬の安全性及び有効性に関するデータがないため推奨しない。 <p>用法</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本薬は食事に関係なく服用可能である。
承認年月（または英国における開発の有無）	2010年5月（6～18歳の小児および青少年における高血圧の治療の適応追加）
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国に同じ
用法・用量	英国に同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	2010年5月
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国に同じ
用法・用量	英国に同じ
承認年月（または仏	2010年6月

国における開発の有無)	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業が実施した海外の臨床試験及び臨床薬物動態試験として、下表の試験がある。

有効性及び安全性試験	
小児（6歳以上）	海外 VAL489A2302、海外 VAL489K2302、海外 VAL489K2302E1
臨床薬物動態（PK）試験	
小児（1～16歳）	海外 VAL489A2305
成人	海外 VAH631B2101、海外 VAL489A2301

海外 VAL489A2302 試験

試験標題：本薬を小児の高血圧症患者に投与した際の用量反応及び安全性を評価する二重盲検ランダム化多施設共同試験及びその後の12ヵ月間の非盲検長期試験

試験目的：（主要目的）

6～16歳の小児の高血圧症患者に本薬を投与したときの用量反応を平均坐位収縮期血圧（以下、「MSSBP」）で評価する。

試験対象：（主な組み入れ基準）

- 6歳以上、16歳以下の小児
- 体重20kg以上
- ベースラインより前のトラフ時MSSBPが、年齢・性別・身長による小児の高血圧基準で95パーセンタイル値以上の既往があり、かつベースライン時のトラフ時MSSBPが、年齢・性別・身長による95パーセンタイル値以上
- 被験者全体の人口統計学的特性で、黒人の割合が40%～60%、ベースライン時の年齢が6～11歳の被験者の割合が50%以上

試験デザイン：

本試験は、以下の4期で構成された。

- スクリーニング期：単盲検、プラセボウォッシュアウト期間（最長1週間）
- 第1期：ランダム化、二重盲検、用量反応期間（2週間）
被験者を本薬低用量群（10/20mg（体重35kg未満/35kg以上への投与量、以下同様））、中用量群（40/80mg）、又は高用量群（80/160mg）に2：1：2の比でランダムに割り付けた。
第2期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照期間（最長2週間）
第1期を終了した被験者を、第1期の群ごとに、第1期の本薬用量を継続して投与

する群（本薬群）とプラセボ群に 1 : 1 の比で再度ランダムに割り付けた。

- OL 期：非盲検治療期間（52 週間）

OL 期 0 日目に本薬 40 mg を投与し、トラフ時の MSSBP に応じて漸増した。OL 期中は、本薬を 40 mg から 80 mg、160 mg、さらにヒドロクロチアジド（HCTZ）12.5 mg の併用まで漸増可能とした。

試験結果：

（有効性）

第 1 期最終評価時の MSSBP は、本薬のすべての用量群で、統計学的に有意なベースラインからの低下が認められ（対応のある t 検定、いずれの用量群でも $p < 0.0001$ ）、第 1 期最終評価時における MSSBP のベースラインからの低下量には用量反応性が認められた。

第 1 期最終評価時から第 2 期最終評価時の MSSBP に、プラセボ群では統計学的に有意な上昇がみられたのに対し、本薬群では MSSBP の上昇はわずかであった。両群の降圧作用には統計学的に有意な差が認められた（ $p = 0.0368$ ）。

投与用量別の比較では、第 1 期最終評価時点から第 2 期最終評価時点までの MSSBP の変化量の差は、第 1 期に高用量群に割り付けられた後第 2 期に本薬の用量を継続する群に割り付けられた群（高用量・高用量群、以下同様に表記）と、高用量・プラセボ群の間で、統計学的に有意な差が認められた（最小二乗平均の差 = -5.4 ; $p = 0.0034$ ）。中用量・中用量群と中用量・プラセボ群間では、最小二乗平均の差は 3.5 mmHg であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。低用量・低用量群と低用量・プラセボ群間では、MSSBP の変化量に大きな差は認められなかった。

また、本薬の降圧効果は、患者集団の人口統計学的構成（体重、年齢、性別、人種、タナ一分類（tanner stage）又は地域）による影響を受けないことが示された。

（安全性）

1 件以上の有害事象が報告された被験者の割合は、第 1 期で 40.5%（105/259 例）、第 2 期で 35.5%（87/245 例）、OL 期 91.1%（214/235 例）であった。すべての期で頭痛が最も多く報告されたが、本薬投与量と有害事象発現率との間に関連はみられなかった。発現率の高かった有害事象の種類は、二重盲検期（第 1 期及び第 2 期）と OL 期で類似していた。

試験期間を通じて死亡の報告はなかった。

第 1 期及び第 2 期において、重篤な有害事象として、第 1 期高用量群の 1 例（0.4%）に嘔吐・感染性下痢・脱水が報告されたが、治験薬との関連性は否定された。有害事象による治験中止は 4 例（1.6%）であり、内訳は、第 1 期低用量群の 1 例（発疹）、第 2 期本薬群の 1 例（低血圧）、プラセボ群の 2 例（蛋白尿 1 例、そう痒症、蕁麻疹及び咽頭腫脹 1 例）で、いずれも治験薬との関連性が疑われると判定された。

OL 期において、被験者の 18 例（7.7%）に重篤な有害事象（下痢、発熱及び胃腸炎が各 2 例、その他の重篤な有害事象は 1 例ずつ）が報告された。2 例ずつにみられた有害事象のうち、胃腸炎 1 件のみが治験薬との関連性が疑われると判定された。有害事象による中止は 4

例、重篤な有害事象による中止は3例であり、うち5例（好中球減少症、末梢性浮腫、大腸炎、血中クレアチニン増加、以上は有害事象による中止。高カリウム血症は重篤な有害事象による中止）が治験薬との関連性が疑われると判定された。このほか、片腎の腎移植被験者1例でOL期（287日目）に急性腎不全がみられたが、治験薬との関連性は否定された。

海外 VAL489K2302 試験

試験標題：6歳～17歳の高血圧症患者を対象に、本薬又はエナラプリルを12週間投与した際のMSSBPを評価する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験

試験目的：（主要目的）

6歳～17歳の高血圧症患者（慢性腎臓病（以下、「CKD」）の有無を問わず）を対象として、本薬又はエナラプリルを12週間投与した後の外来でのMSSBPのベースラインからの変化量を指標に、本薬のエナラプリルに対する非劣性を評価する。

試験対象：（主な組み入れ基準）

- 高血圧の病歴記録がある男性又は女性で、割り付け時に6歳以上17歳以下の患者
- 割り付け時の体重が18kg以上160kg以下の患者
- 割り付け時の外来でのMSSBPが、年齢・性別・身長による95パーセンタイル値以上

試験デザイン：

本試験は、以下の2期で構成された。

- 観察期：単盲検、プラセボウォッシュアウト期間（4～28日間）
- 治療期：ランダム化、二重盲検（12週間）

本薬群又はエナラプリル群に1：1の比で割り付けた。

体重	本薬群		エナラプリル群	
	week 0-1	week 2-12	week 0-1	week 2-12
18 kg 以上 35 kg 未満	40 mg	80 mg	5 mg	10 mg
35 kg 以上 80 kg 未満	80 mg	160 mg	10 mg	20 mg
80 kg 以上 160 kg 以下	160 mg	320 mg	20 mg	40mg

試験結果：

（有効性）

本薬及びエナラプリルのいずれの投与群においても、最終評価時におけるMSSBPのベースラインからの変化量に、統計学的に有意な低下が認められた。

最終評価時におけるMSSBPのベースラインからの低下量について、本薬群の最小二乗平均値が15.4 mmHgであったのに対し、エナラプリル群では14.1 mmHgであり、エナラプリルに対する本薬群の非劣性が示された。（非劣性の検証における $p < 0.0001$ ；優越性の検証における $p = 0.2981$ ）。また、本薬の有効性は、CKDの有無にかかわらず同様であった。

（安全性）

有害事象は、本薬群の60.3%及びエナラプリル群の58.1%で発現した。最も多く報告された有害事象は、頭痛、咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染及び咽頭炎であった。頭痛及び咽頭炎は、

本薬群と比較してエナラプリル群の方が発現頻度が高かった。その他の有害事象はすべて、両群とも同様の発現頻度であった。

本薬群 1 例 (0.7%) 及びエナラプリル群 2 例 (1.4%) で軽度の高カリウム血症が、有害事象として報告された。このうちの本薬群で認められた 1 例は重篤な有害事象であり、治験中止に至った。このほか、エナラプリル群 1 例 (0.7%) でカリウム高値が有害事象として報告された (軽度、治験薬との関連は否定された)。

治験期間中に報告された死亡はなかった。重篤な有害事象の発現率は本薬群 2.0% 及びエナラプリル群 1.4% であった。本薬群で報告された重篤な有害事象は、脱水、高カリウム血症 (いずれも治験薬との関連が疑われた) 及び脳損傷 (外傷による。治験薬との関連は否定された) であった。

有害事象により治験を中止した被験者は本薬群で 7 例 (4.6%) であり、エナラプリル群では有害事象による治験中止例はなかった。治験中止に至った有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、その内訳は、脱水、悪心 (2 件)、嘔吐、浮動性めまい、頭痛及び高カリウム血症 (いずれも治験薬との関連が疑われた) と、不整脈 1 件 (治験薬との関連は否定された) であった。

本治験において認められた BUN、クレアチニン及びカリウム値の軽微な変動を含む臨床検査値異常は、被験者の 1/3 近くがランダム化以前に「腎および尿路障害」の既往歴を有していたことが影響した可能性が考えられる。

バイタルサイン及び心電図所見の評価では、本薬群の被験者に臨床的に意味のある有害事象又は予測できない有害事象が発現する傾向は認められなかった。

CKD 合併の有無にかかわらず、本薬の忍容性は概ね良好であった。

海外 VAL489K2302E1 試験

試験標題 : 6 歳から 17 歳の高血圧症患者に対する本薬長期投与の安全性、忍容性、有効性についてエナラプリル 14 週間投与と比較検討するとともに、CKD を有する患者に対しては両剤を 66 週間併用投与しエナラプリル単独投与と比較検討することを目的とした VAL489K2302 試験の継続投与試験

試験目的 : (主要目的)

6~17 歳の高血圧症患者を対象として本薬とエナラプリルを長期単独投与又は両剤を長期併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験対象 : (主な組み入れ基準)

- 海外 VAL489K2302 試験を完了した被験者
- 海外 VAL489K2302 試験を血圧コントロール不良 (Visit 5 以降の MSSBP が、年齢・性別・身長による 95 パーセンタイル値の > 20% 及び < 25%) により中止した被験者のうち、本試験に移行することが妥当な被験者

試験デザイン :

- 非 CKD 患者に対しては先行試験での割付に従い、体重別に本薬 80/160/320 mg 又はエ

ナラプリル 10/20/40 mg を 14 週間追加投与した。

- 先行試験で本薬群であった全ての CKD 患者に対し体重別に本薬 80/160/320 mg 及びエナラプリル 10/20/40 mg を 14 週間継続投与及び 14 週の継続投与に続く 52 週間継続投与した。先行試験でエナラプリル群であった被験者には体重別にエナラプリル 10/20/40 mg と本薬のプラセボを投与した。
- 当初 14 週間の継続投与期間を終了した CKD 患者 26 例のうち 52 週間「長期」継続投与期間の適格被験者は 3 例のみであり、被験者数が少数であったことから有意な結論を得ることは不可能と判断され、当該 CKD 患者 3 例に対する試験が早期中止された。試験参加期間は最長で来院 13 (50 週間) までであった。

試験結果：

非 CKD 患者における有害事象発現率は本薬群で 49.5%、エナラプリル群で 48.6% と大きな差はなかった。主に認められた有害事象は、頭痛、咽頭炎、鼻咽頭炎であり、重度と判定された有害事象はほとんどなかった。CKD 患者では、いずれの投与群でも有害事象発現率が高い傾向が認められた (本薬+エナラプリル群 76.2%、エナラプリル+プラセボ群 64.7%)。最も多く認められた有害事象は高カリウム血症と頭痛であった。

死亡はなかったが、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、低血圧との関係が考えられる有害事象、生化学検査項目の異常値の発現率は、エナラプリル+プラセボ群と比較して本薬+エナラプリル群で顕著に高かった。重篤な有害事象は 10 例 (4.0%) に発現し、うち 7 例は CKD 患者の本薬+エナラプリル群であった。内訳は、3 例が高カリウム血症 (治験薬との関連あり、1 例は血清クレアチニン上昇、1 例は低血圧を伴う)、腎盂腎炎、腎移植片拒絶反応、骨癒合悪化、白血球減少が各 1 例 (治験薬との関連は否定された) であった。CKD 患者のエナラプリル+プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。非 CKD 患者における重篤な有害事象の発現率は全般的に低く、本薬群 (1.0%) とエナラプリル群 (1.8%) で同様であった。報告された重篤な有害事象は先天性副腎過形成増悪、胃腸炎、失神であり、治験薬との関連は否定された。

有害事象のために試験を中止した被験者は 13 例、うち 7 例は CKD 患者の本薬+エナラプリル群であり、1 例が低血圧、6 例が高カリウム血症であった (1 例は血清クレアチニン上昇、2 例は低血圧を伴う)。CKD 患者のエナラプリル+プラセボ群では、有害事象による中止は 2 例 (先行試験中に報告されていた CKD の増悪及び咳嗽) であった。非 CKD 患者のうち本薬群の 3 例が潮紅、クレアチニン上昇、斑状皮疹の有害事象により中止となった (程度は軽度から中等度)。エナラプリル群の有害事象による中止は貧血 (重度；先行試験中に発現) を発現した 1 例であった。

高カリウム血症は 12 例で有害事象として報告され、発現頻度は非 CKD 患者よりも CKD 患者で高かった [本薬+エナラプリル群 7 例 (33.3%)、エナラプリル+プラセボ群 2 例 (11.8%)、エナラプリル群 3 例 (2.8%)]。大部分の程度は中等度であり、治験薬との関連は否定されなかった。CKD 患者ではいずれの投与群でも注目すべき臨床検査項目 (カリウム、腎関連項目) の異常値発現率が、非 CKD 患者に比較して高かった。カリウム値上昇はすべての投与群で報

告され、非 CKD 患者では、5.5 mEq/L を超えた事象はエナラプリル群で 4 件、本薬群で 1 件 (6.0 mEq/L 超)、CKD 患者では、本薬+エナラプリル群で > 5.5 mEq/L が 8 件、うち > 6.0 mEq/L が 5 件、エナラプリル+プラセボ群で > 5.5 mEq/L が 3 件、うち > 6.0 mEq/L が 1 件であった。

ベースラインと比較して 50% 又は 100% を超える BUN の上昇、50% を超えるクレアチニンの上昇は非 CKD 患者よりも CKD 患者で発現率が高く、特に本薬+エナラプリル群で発現率が高かった。

【臨床薬物動態 (PK) 試験】

海外 VAL489A2305 試験

1 歳～16 歳の外国人高血圧症患者 26 例に経口懸濁液として投与した本薬の薬物動態が評価された。体重 40 kg 未満の被験者には 2 mg/kg、体重 40 kg 以上の被験者には 80 mg の本薬経口懸濁液が投与された。被験者は 4 つの年齢群 (グループ 1 : 1～4 歳、グループ 2 : 4～6 歳、グループ 3 : 6～12 歳、グループ 4 : 12～16 歳) に分類された。グループ 1、グループ 2、グループ 3 及びグループ 4 で、 $t_{1/2}$ の平均値は 3.79、3.95、5.33 及び 4.97 時間、体重 1 kg あたりの用量 (2 mg/kg) で補正した C_{max} の平均値は 4,275、4,848、5,113 及び 7,214 ng/mL/ (2 mg/kg)、体重 1 kg あたりの用量 (2 mg/kg) で補正した AUC_{0-inf} の平均値は 25,605、2,7000、24,514 及び 37,667 ng·hr/mL/ (2 mg/kg) であった。

海外 VAH631B2101 試験

日本人健康成人 15 例及び外国人健康成人 15 例を対象に、本薬 160 mg カプセル剤を単回経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。日本人及び外国人に単回経口投与したときの t_{max} の中央値はそれぞれ 2.5 及び 4 時間、 $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 7.7 及び 9.6 時間であり、日本人及び外国人被験者における C_{max} と AUC_{0-inf} の平均値は、それぞれ 3,305 及び 3,553 ng/mL、22,993 及び 23,837 ng·h/mL であった。

海外 VAL489A2301 試験

外国人健康成人 30 例を対象に、本薬の経口懸濁液 (4 mg/mL) 20 mL 及び 80 mg 錠 (海外錠剤) 1 錠の本薬の相対的バイオアベイラビリティが 2 群 2 期のクロスオーバー試験で評価された。

経口懸濁液及び 80 mg 錠投与時の t_{max} の平均値はそれぞれ 1.6 及び 2.7 時間であった。経口懸濁液投与時及び 80 mg 錠投与時の C_{max} の平均値は 3,128 及び 1,764 ng/mL、 AUC_{0-t} の平均値は、16,129 及び 10,769 ng·h/mL、 AUC_{0-inf} の平均値は、16,771 及び 11,627 ng·h/mL であり、経口懸濁液投与時 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、80 mg 錠投与時と比較してそれぞれ 1.93 倍及び 1.56 倍であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

「iyakuSearch」、「医中誌 Web」、「JMEDPlus」、「MEDLINE」の各データベースを用いて、以下の検索式での検索が実施された。

検索式：「バルサルタン、ディオバン」and「小児、青年期」and「高血圧」

その結果、上記 4.に記載した、無作為化比較試験が 1 試験（VAL489A2302 試験）、薬物動態試験が 1 試験（VAL489A2305 試験）以外に、下記の VAL489A2305 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の公表論文が抽出された。

Population pharmacokinetics of valsartan in pediatrics. Habtemariam B, Sallas W, Sunkara G, et al. Drug Metab. Pharmacokinet. 2009; 24(2): 145-52. 【参考文献 5-1-1】

VAL489A2305 試験で得られた外国人小児の高血圧症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析が実施された。1～16 歳の外国人高血圧症患者 26 例に、体重 40 kg 未満の被験者には 2 mg/kg、体重 40 kg 以上の被験者には 80 mg の本薬を、80 mg 錠を用いて調整された経口懸濁液により単回経口投与したときの血中濃度データを用いて allometric scaling 並びに共変量解析を行い、被験者間変動並びに年齢や体格が及ぼす影響が評価された。共変量解析の結果、年齢及び体格が本薬の薬物動態に影響することが示されたが、除脂肪体重で補正後のクリアランスに年齢の影響は認められなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Peer-reviewed journal の総説として以下の 3 報が報告されている。

Pharmacologic Treatment of Hypertension in Children and Adolescents. Flynn JT, et al. J Pediatr. 2006; 149: 746-54. 【参考文献 5-2-1】

小児において、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤は、腎不全への進行を防ぐ目的で糸球体腎炎などの腎臓病の患者に使用すべきである。糖尿病の患者で高血圧のある場合、糖尿病性腎症を防ぐ目的でアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、「ARB」）を使用すべきである。

Clinical utility of valsartan in the treatment of hypertension in children and adolescents. Baracco R, Kapur G. Patient Prefer Adherence. 2011; 5: 149-55. 【参考文献 5-2-2】

本薬や他の ARB は、ACE 阻害薬と比較して再発性の咳嗽や血管性浮腫の副作用が少ない。本薬は収縮期、拡張期共に血圧降下作用を示し忍容性も良好であることから、小児の高血圧の治療薬として適している。レニン-アンジオテンシン系の亢進は CKD 進行の寄与因子であり、本薬は高血圧、蛋白尿を伴う小児の CKD 患者の治療における良い選択肢である。

Valsartan use in pediatric hypertension. Meyers KE, Behar B. Future Cardiol. 2011; 7(2): 151-9. 【参考文献 5-2-3】

本薬は小児の高血圧症治療において有効かつ、安全性プロファイルは良好で副作用は非常に少ない。ACE 阻害薬及び ARB はいずれも、10 代の女性、腎疾患あるいは腎血管性疾患を有する小児患者、小児 CKD 患者には慎重に投与する必要がある。腎疾患あるいは腎血管性疾患を有する患者では、特に腎機能及び血清カリウム濃度を注意深くモニターすべきである。本薬は小児の高血圧症に対し収縮期、拡張期共に血圧降下作用を示し、小児における副作用発現は少なく、重篤な副作用による投与中止例はほとんど報告されていない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

Nelson Textbook of Pediatrics, 18ed, Elsevier 【参考文献 5-3-1】

ACE 阻害薬、及び ARB は小児の降圧剤として使用されている旨記載されている。

Pediatric Nephrology, 5ed, Springer 【参考文献 5-3-2】

小児の高血圧症の項で、ARB は種々の腎性高血圧の管理に推奨されている旨、本薬の用量としては、1.3 mg/kg を 1 日 1 回（最大 40 mg を 1 日 1 回）投与する旨記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2009 小児の高血圧 【参考文献 5-4-1】

小児の高血圧に対する薬物療法として「第一選択薬は ACE 阻害薬か Ca 拮抗薬である。ACE 阻害薬は、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリルなどで小児における有効性と安全性が確立しているほか、ARB も選択される。」との記述がある。

なお、合併症を有する患者に対する特殊な場合の降圧薬として「糖尿病や慢性腎疾患がある場合は腎保護作用を期待できる ACE 阻害薬か ARB を用いる。左室肥大を伴う例では、増殖性因子 (TGF- β 、アンジオテンシン II など) の作用を減弱させる目的で ACE 阻害薬や ARB を用いる。」との記述がある。

The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114: 555-76. 【参考文献 5-4-2】

小児の高血圧症における薬物療法は、ACE 阻害薬、ARB、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬及び利尿薬をいずれかの最低用量で開始し、適切な降圧効果が得られるまで徐々に増量することとされている。

Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. Lurbe E, Cifkova R, Zanchetti, et al. J Hypertens. 2009 Sep; 27(9): 1719-42. (欧州高血圧学会発行のガイドライン) 【参考文献 5-4-3】

小児の高血圧症における薬物療法は、成人と同様に ACE 阻害薬、ARB、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬及び利尿薬のいずれかを選択し、血圧の急激な低下を避けるため単剤の低用量から開始することとされている。

本薬の小児の高血圧症患者に対する初期用量は、2 mg/kg を 1 日 1 回との記述がある。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本薬の製剤が国内外で異なるため、海外臨床試験成績を利用することの妥当性を評価するための臨床試験として、日本人小児を対象とする薬物動態試験が実施された。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

日本人小児における降圧薬使用実態調査

本要望にあたり、小児の高血圧症に対するアムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、バルサルタン及びリシノプリル水和物の使用実態調査が日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会によりなされた。

調査期間は 2010 年 12 月 1 日～2011 年 6 月 30 日（各調査実施施設の調査期間は、このうちの任意の 3 ヶ月間）、調査実施施設は日本小児循環器学会又は日本小児腎臓病学会の評議員が所属する小児科施設とされ、各調査実施施設の調査担当医師によって、調査期間中に本薬を処方された 15 歳未満の全患者が調査対象とされた。調査項目は患者背景、本薬の投与理由・投与方法及び投与状況（1 日投与量・1 日投与回数）、並びに本薬投与に支障をきたした程度の有害事象とされた。なお、調査期間中に来院した患者の投与開始時の年齢、体重及び投与状況は、当該患者に本薬が初めて投与されたときの情報を遡って収集し、調査期間中の投与状況については、調査期間中に複数の来院があった場合、最終来院時点の情報が収集された。有害事象については、投与開始時点から調査期間終了までに発生した事象について情報収集された。

2010 年 12 月から 2011 年 6 月までの間に 68 施設から調査対象医薬品の小児患者への使用実態の報告がなされ、そのうち本薬の 15 歳未満の患者に対する使用実態として 22 施設から 205 例が登録され、男児が 119 例（58.0%）、女児が 86 例（42.0%）であった。205 例のうち調査期間中に 6 歳未満であった患者は 39 例（19.0%）、6 歳以上 15 歳未満であった患者は 166 例（81.0%）であった。患者の基礎疾患は、腎疾患がほとんどであり（86.8%、178/205 例）、次いで心疾患（12.2%、25/205 例）、高血圧症（1.5%、3/205 例）であった。調査期間中の投与理由は、腎保護作用が最も多く（48.8%、100/205 例）、次いで蛋白尿（40.0%、82/205 例）、高血圧症（23.4%、48/205 例）であった。

本申請の対象である 6 歳以上 15 歳未満の患者の一日投与量を下表に示す。

表 6 歳以上 15 歳未満の患者における 1 日投与量

1 日投与量	症例数 (%)					
	調査期間中			投与開始時		
	全体	35 kg 未満	35 kg 以上	全体	35 kg 未満	35 kg 以上

1日投与量にて投与	164 (98.8)	77 (98.7)	65 (98.5)	126 (99.2)	77 (100.0)	34 (100.0)
10 mg/日	19 (11.4)	13 (16.7)	3 (4.5)	21 (16.5)	18 (23.4)	1 (2.9)
20 mg/日	44 (26.5)	21 (26.9)	17 (25.8)	51 (40.2)	32 (41.6)	14 (41.2)
40 mg/日	64 (38.6)	19 (24.4)	36 (54.5)	36 (28.3)	15 (19.5)	17 (50.0)
80 mg/日	9 (5.4)	1 (1.3)	6 (9.1)	2 (1.6)	1 (1.3)	1 (2.9)
その他	28 (16.9)	23 (29.5)	3 (4.5)	16 (12.6)	11 (14.3)	1 (2.9)
体重換算にて投与	2 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平均±標準偏差 (mg/日)	29.97±17.52	23.37±14.18	36.47±17.51	24.36±13.51	21.16±12.88	31.62±13.21
最小値 (mg/日)	1.63	1.63	8	2	2	10
最大値 (mg/日)	80	80	80	80	80	80

表 6歳以上15歳未満の患者における体重別の1日投与量

体重	1日投与量 (mg/日)	
	調査期間中 平均±標準偏差	投与開始時 平均±標準偏差
5 kg 未満	—	—
5～10 kg 未満	—	—
10～15 kg 未満	8.5±3.5	5.33±3.4
15～20 kg 未満	15.33±11.04	14.5±5.07
20～25 kg 未満	22.13±9.62	17.72±9.89
25～30 kg 未満	24.66±14.82	23.57±11.56
30～35 kg 未満	27.48±16.56	30±14.83
35～40 kg 未満	38.62±18.62	32±9.8
40～45 kg 未満	30.42±16.51	35±20.18
45～50 kg 未満	34.62±16.92	33.33±9.43
50 kg 以上	42.11±15.75	27.78±11.33
全体	29.38±17.09	24.36±13.85

1日投与回数は、1日1回がほとんどであった（調査期間中；93.4%、155/166例、投与開始時；96.1%、122/127例）。

製造販売後調査における本薬の小児投与例

使用成績調査及び特定使用成績調査では、小児に対する投与例は収集されなかったが、自発報告として高血圧を使用理由とする小児症例が2例報告されていた。また、要望内容以外（ネフローゼ症候群及び心室後負荷増加）に係る副作用自発報告として各1例の報告がなされた。詳細は下表のとおりである。

	年齢	性別	使用理由	1日投与量	副作用名
1	11	女性	高血圧	40mg	胸痛(非重篤)
2	3	男性	高血圧	40mg	血圧低下(非重篤)
3	10	男性	ネフローゼ症候群	80mg	上矢状洞血栓症、脱水、インフルエンザ、ネフローゼ症候群、急性腎不全 (いずれも重篤)
4	7	男性	心室後負荷増加	12mg	低血圧(非重篤)

データベース検索による国内での本薬の小児への投与例

今回、要望内容に係る国内での本薬の臨床試験成績及び使用実態を把握する目的で、「iyakuSearch」、「医中誌 Web」、「JMEDPlus」、及び「MEDLINE」の各データベースを用いて、検索式「バルサルタン、ディオバン」and「高血圧」and「小児、青年期」で検索を行った（検索日 2011 年 8 月 8 日）。上記の検索において、以下の通り症例報告 10 報（重複報告を除く、計 10 例）で日本人小児患者に対する本薬投与が確認でき、うち 9 例（【参考文献 6-2-1～6-2-7、6-2-9、及び 6-2-10】）は降圧を目的とした投与であった。

表 症例報告の一覧

参考文献番号	年齢	性別	体重	本薬投与量 (/日)
6-2-1	6 ヶ月	男児	6.9 kg	0.4 mg/kg
6-2-2	4 歳 2 ヶ月	男児	-	-
6-2-3	8 歳	男児	-	-
6-2-4	9 歳	男児	-	-
6-2-5	12 歳	男児	29.05 kg	20 mg (0.7 mg/kg)
6-2-6	12 歳	女児	-	-
6-2-7	13 歳 3 ヶ月	女児	53 kg	40 mg
6-2-8	14 歳	女児	60.1 kg	40 mg
6-2-9	14 歳	男児	-	-
6-2-10	14 歳	女児	35.05 kg	-

- : 記載なし

日本人健康成人における薬物動態試験（国内 VAL489B1101 試験）

国内外の製剤の違いによる本薬の曝露量の差を検討するため、日本人健康被験者 24 例を対象に、国内錠剤 80 mg、海外カプセル剤 80 及び 160 mg をそれぞれ単回経口投与したときの本薬の薬物動態をクロスオーバー法により比較した。

国内錠剤 80 mg、海外カプセル剤 80 及び 160 mg 投与時の t_{max} の中央値は 3.0、4.0、及び 4.0 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は 4.6、5.3、及び 5.0 時間であった。国内錠剤 80 mg 及び海外カプセル剤 80 mg 投与時の C_{max} は 3,229 及び 1,918 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 19,438 及び 12,548 ng•h/mL であり、国内錠剤投与時の C_{max} は海外カプセル剤投与時の 1.73 倍であり、 AUC_{0-24h} は 1.58 倍であった。また、国内錠剤 80 mg 投与時の 1 mg/kg の用量に補正した C_{max} は 2,460 ng/mL/(mg/kg)、 AUC_{last} は 14,800 ng•hr/mL/ (mg/kg) であった。

日本人小児における薬物動態試験（VAL489K1101 試験、実施期間：2011 年 8 月～2011 年 10 月）

7～14 歳の日本人小児の高血圧症、CKD もしくはネフローゼ症候群を有する患者に本薬 20 又は 40 mg（国内製剤）を単回経口投与したときの本薬の薬物動態が評価された。体重が 35 kg

未満の被験者には本薬 20 mg が、35 kg 以上の被験者には本薬 40 mg が投与された。12 例の被験者（体重 35 kg 未満：6 例、35 kg 以上：6 例）が試験を完了した。12 例中 11 例は CKD を有しており、そのうち高血圧症を併発していた患者は 5 例であった。体重が 35 kg 未満及び 35 kg 以上の被験者で体重あたりの用量はそれぞれ 0.64～0.99 mg/kg 及び 0.65～1.03 mg/kg の範囲であった。

体重が 35 kg 未満の被験者に 20 mg、35 kg 以上の被験者に 40 mg の本薬を投与したときの平均血漿中濃度推移は類似しており、20 mg 投与群及び 40 mg 投与群の C_{max} は 2,450±856 及び 2,110±837 ng/mL、 AUC_{last} は 12,000±3,850 及び 11,300±6,130 ng•h/mL であった。また、1 mg/kg の用量に補正した C_{max} はそれぞれ 3,120±1,080 及び 2,460±850 ng/mL/ (mg/kg)、 AUC_{last} は 15,400±5,350 及び 13,200±6,900 ng•hr/mL/ (mg/kg) であった。両投与群で C_{max} は投与後 2 時間に認められ、消失半減期は約 5 時間であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1. 海外の小児における臨床試験成績

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載した通り、複数の海外臨床試験で、外国人の小児の高血圧症患者に対する本薬の有効性が確認されている。それらの臨床試験の結果に基づき、「3. (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について」に記載したとおり、米国、及び英国、ドイツ、フランスを含む欧州約 30 カ国で、小児の高血圧症に対する適応が承認されている。

本薬の外国人における有効性のエビデンスとして、小児（6 歳以上）の高血圧症患者を対象とした海外臨床試験 2 試験（外国 VAL489A2302 試験及び外国 VAL489K2302 試験）の有効性の結果の要約を以下に示す。

- ✓ 本薬による用量依存的な MSSBP の低下が確認され、平均坐位拡張期血圧（以下、「MSDBP」）においても同様な結果が得られた。また、同試験の二重盲検期において本薬は MSSBP 及び MSDBP に対しプラセボと比較した有意な降圧効果を示した（外国 VAL489A2302 試験）。
- ✓ 本薬は MSSBP に対しエナラプリルと同等の降圧効果を示し、MSDBP においても同様な結果が得られた（外国 VAL489K2302 試験）。
- ✓ 本薬は年齢、人種、性別、BMI、タナー分類 (tanner stage)、CKD の有無及び地域のいずれの部分集団においても降圧効果が示された（外国 VAL489A2302 試験及び外国 VAL489K2302 試験）。
- ✓ 本薬の降圧効果は概ね初回投与後 2 週間で確認された（外国 VAL489K2302 試験）。
- ✓ 本薬単独あるいはヒドロクロチアジド (HCTZ) 併用時の降圧効果は、タキフィラキシーを伴うことなく少なくとも 1 年間持続した（外国 VAL489A2302 試験）。

2. 海外の小児における臨床試験成績を利用することの妥当性について

国内外の小児の高血圧症患者並びに健康成人及び成人の高血圧症患者における本薬の薬物動態・有効性・安全性を比較した結果、外国人小児における有効性に関する試験成績を参考に、日本人小児における本薬の有効性を評価することは可能と考える。

本薬の海外小児臨床試験成績を利用することの妥当性を以下に示す。

国内外の小児の高血圧症患者集団の比較

国内外の小児の高血圧症患者集団の類似性を確認するため、小児の高血圧症の診断基準と分類、治療方法（降圧目標値、非薬物療法、薬物療法）について、国内の高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)【参考文献 5-4-1】、米国の高血圧治療ガイドライン (The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004)【参考文献 5-4-2】、及び欧州の治療ガイドライン (Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009)【参考文献 5-4-3】を比較検討した。その結果、明らかな相違は認められなかった。

国内外での成人における本薬の有効性について

過去の日本人及び外国人成人の高血圧症患者を対象とした臨床試験は、当時の国内外での臨床評価ガイドラインの差異により、投与方法（国内：漸増法、海外：固定用量）、組み入れ基準、評価項目（国内：ピーク時血圧、海外：トラフ時血圧）等の試験デザインが異なっていたことから、これらの臨床成績の厳密な比較は困難である。しかしながら、国内外で実施された軽症～中等症の本態性高血圧症患者、重症高血圧症患者等を対象とした臨床試験で、単独療法、併用療法いずれにおいても本薬の有効性が確認されている。本薬は、海外では 1996 年にドイツで最初の承認を取得して以降、米国、欧州、アジア、ラテンアメリカの国々で 1 日承認用量を 80～320 mg として承認を取得し、現在では、世界各国で高血圧治療に汎用されている。

国内外での本薬の成人における用量と薬物動態について

国内外で本薬の既承認製剤が異なっているが、同一製剤（海外カプセル剤）を日本人及び外国人健康被験者に投与したときの本薬の曝露量は、日本人と外国人で同程度であり、本薬の薬物動態に人種による影響はないことが確認された（海外 VAH631B2101 試験）。

本薬の成人での承認用量は国内外で 2 倍の差異がある（国内の 1 日承認用量：40～160 mg、米国及び欧州の 1 日承認用量：80～320 mg）。日本人健康被験者に国内錠剤及び海外カプセル剤を投与した時、国内錠剤投与時の本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）は同用量の海外カプセル剤投与時の約 1.6～1.7 倍であった（国内 VAL489B1101 試験）。また、過去の臨床試験成績か

ら、国内製剤（20、40、80、160 mg）を日本人被験者に投与したときの C_{max} 及び AUC を、海外カプセル剤（40、160、320 mg）を外国人被験者に投与したときの値と比較したところ、国内製剤 20、80 及び 160 mg 投与時の C_{max} 及び AUC は、それぞれ海外カプセル剤 40、160 及び 320 mg 投与時と同程度であり、日本人被験者に国内外の製剤を投与したときの曝露量の相違とほぼ一致していた。したがって、日本人に 40～160 mg（国内製剤及び国内承認用量）を投与したときの曝露量は外国人に 80～320 mg（海外製剤及び海外承認用量）を投与したときの曝露量と同程度であると考えられた。

国内外での本薬の小児における用量と薬物動態について

外国人小児における用量は、6 歳以上の小児の高血圧患者を対象に錠剤を用いて実施した有効性・安全性を確認する試験（A2302 試験、K2302 試験、K2302E1 試験）をもとに、外国人成人の承認用量の約半量の海外錠剤を投与する用量が承認されている。

海外懸濁液と海外錠剤のバイオアベイラビリティは異なっており、外国人成人健康被験者のデータより、海外懸濁液投与時では海外錠剤投与時に比べて約 1.6～1.9 倍の曝露量（ C_{max} 及び AUC）となる。

日本人小児の用量については、国内外の小児の高血圧症患者背景の比較、国内外での成人における本薬の有効性、国内外での本薬の成人における用量と薬物動態を踏まえ、成人と同様に日本人の用量は外国人小児の承認用量の半量（20～40 mg/日）であると推定され、使用実態調査において 6 歳以上の日本人小児で最も多く投与されていた用量と一致していた。

日本人小児患者における本薬の薬物動態について、20 及び 40 mg/日を投与する薬物動態試験（VAL489K1101 試験）が実施された。本試験で得られた日本人小児に国内錠剤を投与したときの薬物動態の結果と A2305 試験で得られた外国人小児に海外懸濁液を投与したときの薬物動態の結果と比較した結果、日本人小児と外国人小児で血漿中濃度推移は類似しており、体重あたりの用量で補正した C_{max} 及び AUC の値は同程度であった。A2305 試験で投与された海外懸濁液は国内錠剤とバイオアベイラビリティの異なる製剤であるが、成人健康被験者のデータより、国内錠剤と海外懸濁液の曝露量は、海外小児患者において本薬の有効性が確認された臨床試験に用いた海外錠剤と比べていずれも約 1.6 倍であると考えられることから、国内錠剤と海外懸濁液の相対的バイオアベイラビリティは同程度であると推定された。今回、日本人小児患者に国内錠剤を投与したときと外国人小児患者に海外懸濁液を投与したときの薬物動態の類似性が示されたことから、本薬の小児患者における薬物動態は人種による影響は受けないと考えられ、製剤差を踏まえた上で海外小児臨床試験成績を利用することは妥当であると考えられる。

海外試験成績を利用することの妥当性についてのまとめ

本薬は、国内外の成人の高血圧患者に対して有効性が確認されている。国内外の製剤に相対的バイオアベイラビリティの違いはあるものの、本薬の薬物動態自体には人種差は認められず、国内製剤の 40～160 mg（国内成人承認用量）を日本人に投与したときの曝露量は、海

外製剤 80～320 mg（海外成人承認用量）を外国人に投与したときの曝露量におおよそ相当している。7歳から14歳の日本人小児患者を対象に体重が35 kg未満の被験者には本薬 20 mg、35 kg以上の被験者には本薬 40 mgを国内製剤で投与した薬物動態試験の成績と、1歳から15歳の海外の小児患者に本薬として 2 mg/kg（最大 80 mg）を海外懸濁液で投与した薬物動態試験の成績を比較した結果、国内外の小児患者においては、用量 1 mg/kgあたりの値に換算した本薬の薬物動態パラメータは類似していた。

海外の小児における臨床試験の成績に基づき、海外の小児用量は海外の成人用量の半量で承認されており、また前述のとおり成人及び小児において本薬の薬物動態に人種差は認められない。海外の小児患者において本薬の有効性が確認された臨床試験に用いた海外錠剤と比べて、国内製剤の AUC は約 1.6 倍、 C_{max} は約 1.7 倍であることが想定される。また、海外錠剤投与時に比較し、経口懸濁液投与時の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、それぞれ 1.56 倍及び 1.93 倍であることが示されている。さらに使用実態調査においても、日本人小児に投与されている用量は、概ね日本人成人患者の半量である 20～40 mg/日であった。したがって、日本人の小児の高血圧症患者においても、推奨用量は 20～40 mg/日であると推定される。

以上より、製剤の違いを考慮すれば海外小児臨床試験成績を利用することは妥当であると考えられる。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1. 外国人におけるエビデンス

海外小児臨床試験成績

海外で実施した各臨床試験における安全性の評価については「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載のとおりである。

本薬の外国人における安全性のエビデンスとして、海外での承認申請時に用いた臨床試験成績のうち、欧州での申請に用いた臨床試験の併合データでの安全性評価を以下に示す。

欧州での承認申請資料に用いた臨床試験において、少なくとも 1 回以上本薬の投与を受けた生後 6 ヶ月から 17 歳の小児患者は 574 例であった。安全性併合データのうち、要望内容に関わる 6 歳以上の小児患者における安全性について以下に示す。

- ✓ 最も多く認められた有害事象は、頭痛、咳嗽、鼻咽頭炎及び浮動性めまいであり、これらの有害事象と成人患者において認められる有害事象に大きな違いはなかった。
- ✓ 治験薬と関連のある有害事象の発現率に用量依存性は認められなかった。また、治験薬との関連が疑われる有害事象の中で最も多く認められた事象は、頭痛であった。
- ✓ プラセボ対照期間において本薬はプラセボと比較して良好な忍容性を示した。
- ✓ 長期投与中に短期投与時と比較して新規の重要な有害事象は認められなかった。
- ✓ バイタルサイン、心電図及び神経認知機能の各評価において臨床的に意味のある有害事象は認められなかった。

外国人小児における製造販売後の安全性

海外製造販売後の情報を含む本薬の小児適応に関する直近の定期的安全性報告（Periodic Safety Update Report; PSUR）1（報告期間：2007年11月29日～2010年10月18日）が2010年12月に、PSUR 2（報告期間：2010年10月19日～2011年4月30日）が2011年6月に発行された。IMS社の処方データによると、米国におけるPSUR 1の報告期間中の18歳未満の患者の累積曝露は約45,482人年で、その内訳は6歳から18歳未満が34,852人年、0歳から6歳未満が10,630人年と推定された。

Risk Management Planにおいて、important identified riskとして高カリウム血症及び血圧低下、important potential riskとして肝機能検査値上昇、腎機能障害、血管性浮腫及び血清病を含む過敏症、ヘモグロビン量減少、ヘマトクリット値低下、過量投与を含む投薬過誤が特定されているが、PSUR 1及び2の報告期間中、いずれの事象においても新たに安全性上問題となる報告はなかった。

2. 日本人における安全性

日本人成人における安全性

国内で実施した臨床試験で認められた主な副作用は、ALT (GPT) 上昇、CK 上昇、AST (GOT) 上昇、めまい、腹痛、咳嗽等であり、いずれも海外で認められた事象で、日本人に特有なものは認められなかった。また、市販後の使用成績調査で認められた主な副作用は、めまい、貧血、頭痛、血中尿酸値上昇、 γ -GTP 上昇、BUN 上昇等であり、日本人に特有な事象は認められなかった。

2011年6月17日に発行された本薬のPSUR 14（報告期間：2009年6月1日～2011年4月30日）において、日本からの間質性肺疾患の報告が他の国や地域に比べて多い旨が記載されている。日本では、ディオバン錠の添付文書に重大な副作用として間質性肺炎を記載し安全性の注意喚起が行われている。

日本人小児における安全性

2010年12月から2011年6月までの使用実態調査で登録された本薬投与例205例のうち、6例（2.9%）で有害事象が6件報告されたが、重篤な有害事象はなかった。副作用の内訳は高カリウム血症2件、体位性めまい2件、低血圧1件、肝機能異常1件であった。投与量が増加しても副作用が明らかに増える傾向はなく、減量あるいは投与中止により回復又は軽快した。

実態調査で報告された有害事象は外国人小児、外国人成人及び日本人成人において既に報告されており、日本人小児特有の安全性上の懸念は認められなかった。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬の小児の高血圧症に対する適応は、欧米で既に承認され、標準的治療としての使用実績が集積されている。日米欧の学会のガイドライン、教科書及び総説にARBは標準的な治療

薬として位置付けられており、欧州高血圧学会が発行するガイドラインにおいて小児の高血圧症患者に対する本薬の初期用量が記載されている。また、国内外の公表論文及び国内の使用実態調査の結果で示されたように、本薬は日本人小児の高血圧症患者における使用実績がある。海外臨床試験成績については、製剤の相対的バイオアベイラビリティの差異を考慮した上で参照することは可能と考える。

以上より、検討会議は、本薬の小児の高血圧症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

日本小児腎臓病学会からの要望書においては、効能・効果の欄に小児高血圧症の記載の追加要望がされていたが、本薬は既に「高血圧症」の効能・効果を有していることから、小児の用法・用量を追加すれば、効能・効果を変更する必要はないと考える。

(2) 用法・用量について

以下に示す理由より、使用実態調査の結果及び外国人小児におけるエビデンスも踏まえ、日本人小児に対する用法・用量を「通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35 kg未満の場合、20 mgを、体重35 kg以上の場合、40 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35 kg未満の場合、40 mgとする。」と設定することが妥当と考える。

- ・ 国内使用実態調査の結果、6 (2) 項に述べたとおり、6歳以上の日本人小児に対して最も多く投与されていた用量は、体重35 kg未満では20 mg、体重35 kg以上では40 mgを1日1回であり、1日最高用量は80 mg/日であることが確認された。また、当該実態調査の結果、日本人小児特有の安全性上の懸念は認められなかった。
- ・ 使用実態調査の結果から考えられる日本人小児における臨床推奨用量は、海外と同様に成人の半量であり、欧州における錠剤の小児の承認用量の半量であった。7 (1) 項に記載した通り、成人における本薬の薬物動態に人種差はなく、国内外の製剤の違いによる曝露の差と一致して、日本人成人での承認用量は海外の半量となっている。また、VAL489K1101試験で7歳から14歳の日本人小児に対して体重が35 kg未満の被験者には本薬20 mg、35 kg以上の被験者には本薬40 mgの国内製剤を投与したときの本薬の薬物動態と、1歳から15歳の外国人小児に対して本薬として2 mg/kg (最大80 mg) の海外懸濁液剤を投与したときの本薬の1 mg/kgあたりの値に換算した薬物動態パラメータの類似性が確認された。
- ・ 海外では複数の無作為化試験において小児の高血圧症患者に対する本薬の有効性・安全性が確認されており、本薬の薬物動態に臨床的に問題となるような人種差は示されていないと考えること、国内外の小児の高血圧症患者集団の背景に差がないことから、日本

人小児の高血圧症患者に対して本薬の国内製剤を海外で承認された錠剤の用法・用量の半量で投与したときにも、海外と同様に有効性・安全性が期待できると考える。

上述のとおり本邦における小児の高血圧症に対する用法・用量を設定するにあたり、使用実態調査結果及び安全性の観点から小児への投与に際しては、成人用量を超えない旨注意喚起することが必要と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

(1) 「5 (1)」の文献

【参考文献 5-1-1】 Habtemariam B, Sallas W, Sunkara G, et al. Population pharmacokinetics of valsartan in pediatrics. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2009; 24(2): 145-52.

(2) 「5 (2)」の文献

【参考文献 5-2-1】 Flynn JT, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2006; 149: 746-54.

【参考文献 5-2-2】 Baracco R, Kapur G. Clinical utility of valsartan in the treatment of hypertension in children and adolescents. Baracco R, Kapur G. *Patient Prefer Adherence.* 2011; 5: 149-55.

【参考文献 5-2-3】 Meyers KE, Behar B. Valsartan use in pediatric hypertension. *Future Cardiol.* 2011; 7(2): 151-9.

(3) 「5 (3)」の文献

【参考文献 5-3-1】 Nelson Textbook of Pediatrics, 18ed, Elsevier.

【参考文献 5-3-2】 Pediatric Nephrology, 5ed, Springer.

(4) 「5 (4)」の文献

【参考文献 5-4-1】 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2009 小児の高血圧

【参考文献 5-4-2】 The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114: 555-76.

【参考文献 5-4-3】 Lurbe E, Cifkova R, Zanchetti, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009; Sep; 27(9):1719-42.

(5) 「6 (2)」の文献

【参考文献 6-2-1】 仁木敬夫, 鈴木浩, 笹真一, 他. 右腎動脈低形成に左腎動脈狭窄を伴った腎血管性高血圧の1例. 小児高血圧研究会誌. 2007; 4(1):40-3.

【参考文献 6-2-2】 佐野仁志, 杉浦千登勢, 呉彰, 他. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)の2小児例.小児科. 2009; 50(3): 383-7.

【参考文献 6-2-3】 津田尚也, 藤田智, 郷一知. ARBが奏功したsmall kidneyにより高血圧性心不全を呈した小児例. 2003年10月11日, 第27回北海道救急医学会総会・学術集会 [第83回北海道医学大会]. 2003; 29.

【参考文献 6-2-4】 Matsukuma E, Gotoh Y, Kuroyanagi Y, et al. A case of atypical hemolytic uremic syndrome due to anti-factor H antibody in a patient presenting with a factor X II deficiency identified two novel mutations. Clin Exp Nephrol. 2011; 15:269-74.

【参考文献 6-2-5】 平野大志, 西崎直人, 金井宏明, 他. 検診で高血圧を指摘された左低形成腎と右膀胱尿管逆流症の一男児例. 小児高血圧研究会誌. 2010; 7(1):44-8.

【参考文献 6-2-6】 永井琢人, 上村治, 山川聡, 他. RNによると思われる腎機能低下と高血圧を生じた13歳女児. 2011年2月5日, 第19回日本逆流性腎症フォーラム, 42.

【参考文献 6-2-7】 端里香, 馬谷直樹, 三浦綾乃, 他. 慢性咳嗽を初発症状とした大動脈炎症候群の1例. 小児科臨床. 2010; 63(2):329-34.

【参考文献 6-2-8】 Matsunaga A, Furuyama M, Hashimoto T, et al. Improvement of nephrotic syndrome by intensive lipid-lowering therapy in a patient with lipoprotein glomerulopathy. Clin Exp Nephrol. 2009; 13:659-62.

【参考文献 6-2-9】 中島滋郎, 平井治彦, 山藤陽子, 他. 最近経験した腎血管性高血圧の3例. 大阪小児科学会誌. 2004; 21(1):7.

【参考文献 6-2-10】 沼野藤人, 朴直樹, 長谷川聡, 他. 高血圧が診断の契機になった腹部大動脈閉塞の一例. 小児高血圧研究会誌. 2007; 4(1):44-8

