

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児腎臓病学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>第 6 位 (全 7 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>カンデサルタン シレキセチル</p>
	<p>販売名</p>	<p>ブロプレス錠 2、同 4、同 8、同 12</p>
	<p>会社名</p>	<p>武田薬品工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児循環器学会  (選定理由) 本剤の使用頻度が高い学会であるため。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>小児高血圧症</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>1 歳以上 6 歳未満の小児に対し、0.05～0.4mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。 6 歳以上の小児に対し、2～8mg を 1 日 1 回経口投与し、必要に応じ 12mg まで増量する。 ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児高血圧は、多くが本態性高血圧に該当するもので重大な臓器障害を合併する可能性は少ないものの、年齢が低いもの、血圧が高いものほど二次性高血圧の可能性が高く、その多くが腎臓に関連した高血圧である。また、高血圧を放置した場合には、成人同様腎機能の悪化や左室肥大など重大な合併症を伴う可能性があるため、薬物治療が必要となる。以上より、適応疾患の重篤性は、判断基準「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1)日本における小児高血圧の頻度、病型について 本邦の小児および思春期青年に血圧健診を行うと、小学校高学年から中学生の0.1~1%に、高校生の約3%に高血圧が発見される。これらの高血圧の多くが本態性高血圧に該当する病態であり、左室肥大の合併や成人本態性高血圧への進展が問題となる。小児の本態性高血圧は肥満に合併することが多く、小学校高学年から中学生の肥満者の3~5%が高血圧である。その一方で小児では年齢が低いほど、また血圧が高いほど二次性高血圧の頻度が高いと考えられる。小児の二次性高血圧は腎臓に関連した高血圧が60~80%を占め、なかでも膀胱尿管逆流に伴う逆流性腎症や先天性腎尿路奇形に伴う高血圧の場合には、慢性腎不全への進展が問題となる。</p> <p>(2)国内で現在承認されている小児高血圧症治療薬とその問題点について 小児高血圧症に適応を有する高血圧治療薬はフロセミドのみである。フロセミドは利尿薬であり、血管内循環血液量を減少させて血圧を下げる。多様な病態に基づく高血圧を治療するためには、作用機序の異なる降圧薬が必要である。ARBは国内外で高血圧治療の第一選択薬として広く臨床使用され、欧米では小児高血圧の標準的治療薬に位置づけられており、かつ、腎保護効果を有する降圧薬として臨床適応の要望は大きい。また、</p>
---	---

	<p>1歳～6歳未満での用法・用量が設定されている薬剤がなく、乳・幼児の患者に使用できる降圧薬の要望も大きい。</p> <p>(3)要望医薬品カンデサルタン シレキセチルについて          カンデサルタン シレキセチルは、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗剤（ARB）であり、AⅡタイプ1受容体に特異的に結合し、AⅡを介する強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性亢進作用を抑制することによって降圧作用を発揮する。また、AⅡは心臓において左室肥大の形成、冠動脈の収縮、細動脈血管のリモデリングを引き起こし、心臓疾患の発症、進展に関与し、腎臓においては、血管平滑筋やメサンギウム細胞肥大、線維芽細胞の増殖によって糸球体肥大・糸球体硬化をきたす。以上よりカンデサルタン シレキセチルは、作用機序が現在国内で承認されているフロセミドと異なっており、さらにAⅡ受容体拮抗作用による臓器・組織の保護作用も期待される。</p> <p>カンデサルタン シレキセチルを含むARBは、薬剤毎で異なるが米国、欧州において6歳以上の小児高血圧症の効能・効果が承認取得されているが、カンデサルタン シレキセチルは、米国において1歳以上の乳児も含めた小児において高血圧症の効能・効果で承認されている唯一の薬剤である。</p> <p>(4)医療上の有用性の判断基準への該当性について          以上より、要望医薬品カンデサルタン シレキセチルは医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州								
	[欧米等6か国での承認内容]								
	米国	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>Atacand（アストラゼネカ）</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>小児高血圧（1歳から17歳）</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <u>1歳以上6歳未満：</u>  <u>1日用量として、0.05から0.4mg/kgを1回あ</u>  <u>るいは2回分割にて経口投与する。初回推奨</u> </td> </tr> </table>	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		販売名（企業名）	Atacand（アストラゼネカ）	効能・効果	小児高血圧（1歳から17歳）	用法・用量
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）									
販売名（企業名）	Atacand（アストラゼネカ）								
効能・効果	小児高血圧（1歳から17歳）								
用法・用量	<u>1歳以上6歳未満：</u> <u>1日用量として、0.05から0.4mg/kgを1回あ</u> <u>るいは2回分割にて経口投与する。初回推奨</u>								

			<p>用量は 0.20mg/kg。</p> <p>6 歳以上 17 歳未満：                  体重 50kg 未満の小児では、1 日用量として、                  2 から 16mg を 1 回あるいは 2 回分割にて経                  口投与する。初回推奨用量は 4 から 8mg。</p> <p>体重 50kg 以上の小児では、1 日用量として、                  4 から 32mg を 1 回あるいは 2 回分割にて経                  口投与する。初回推奨用量は 8 から 16mg。</p>
	備考		<p>血管内体液量が減少した患者（利尿剤投与、                  腎機能障害合併など）では低用量から投与を                  開始すること。</p> <p>GFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者には投与                  しないこと。</p>
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認)	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
加国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所には下線）		
	米国	ガイドライ	—

がない適応外薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。)		ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	—
		ガイドライン の根拠論文	—
		備考	—
	英国	ガイドライ ン名	—
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	—
		ガイドライン の根拠論文	—
		備考	—
	独国	ガイドライ ン名	—
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	—
		ガイドライン の根拠論文	—
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	—
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ	—

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	—
		備考	—
	加国	ガイドライ ン名	—
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	—
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	—
		ガイドライ ンの根拠論 文	—
		備考	—
	豪州	ガイドライ ン名	—
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	—
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	—
		ガイドライ ンの根拠論 文	—
		備考	—

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国立医学図書館 NLM (National Library of Medicine)が提供する MEDLINE を用い検索した (1966~2011年)。

検索キーワードを「Candesartan」AND「hypertension」AND「child OR infant OR adolescent OR newborn」とし、小児高血圧症患者を対象とした臨床試験及び薬物動態試験の公表論文を検索した。小児高血圧症患者を対象とした二重盲検無作為化比較試験2件、オープン試験2件の計4件を抽出した。

2) 日本の JMEDPuls を用い検索した (1981~2011年)。

検索キーワードを「カンデサルタン OR candesartan OR ブロプレス OR Blopress OR アタカンド OR ATACAND OR TCV-116」AND「高血圧」AND「子供 OR 幼児 OR 青少年」とし、小児高血圧症患者を対象とした臨床試験の公表論文を検索した。

<海外における臨床試験等>

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

1) 小児高血圧症患者を対象としたカンデサルタン シレキセチルの二重盲検無作為化比較試験

(文献1; Schaefer F, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. J Hypertens 2010 May;28(5):1083-90.)

方法: 1歳以上6歳未満の小児高血圧患者に対するカンデサルタン シレキセチルの有効性、安全性、並びに用量反応性について二重盲検無作為化比較により検討し、合わせて1年間投与による有効性及び安全性並びに薬物動態について試験期間を延長する非盲検試験にて検討した。小児高血圧患者 93例 (平均年齢;  $3.1 \pm 1.4$  歳男/女比; 60/33例、腎疾患合併; 69例[74.2%]) を 0.05 mg/kg/day 群 (29例)、0.2 mg/kg/day 群 (32例)、0.4mg/kg/day 群 (32例) の3群に割り付け、4週間経口投与 (一部の患者は1年間の長期投与に移行) した。主要評価項目を4週間投与時の血圧変化量、副次評価項目を降圧効果の有効率、薬物動態、安全性と設定し比較した。

結果 (有効性): 主要評価項目の4週間投与時の血圧変化量は表 A に示す通りで、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、投与開始1週目から投与4週目まで明らかな低下がみられ、収縮期血圧の平均変化量は-6~-12mmHg で用量依存的な血圧低下がみられた。拡張期血圧の平均変化量は-5~-11mmHg で用量依存的な血圧低下がみられた。副次評価項目の1年投与された症例での有効率は投与期間を通じて 48.2%から 54.1%で推移し、年齢、性別、人種、高血圧の原因疾患により違いはみられなかった。

表 本薬における有効性評価項目

	0.05mg/kg/day 群	0.2mg/kg/day 群	0.4mg/kg/day 群
評価症例数	29	32	32
収縮期 血圧 変化量 (mmHg) *	-6.0±9.4	-8.9±9.2	-12.1±8.3
拡張期 血圧 変化量 (mmHg) *	-5.2±6.7	-7.9±12.9	-11.1±9.2

\* : 平均値±標準偏差

結果 (安全性) : 本試験において観察された主な有害事象は、上気道感染症、尿路感染症、胃腸症状であった。本試験において副作用 (腹痛、腎障害の悪化) による中止症例数は 2 例であったが、特に問題となる心電図異常や臨床検査値異常はなく、忍容性は良好であった。

結果 (薬物動態) : 0.2 mg/kg/day 群 10 例で検討し、AUC は  $1781 \pm 611 \text{ nmol} \cdot \text{h/l}$ 、Cmax は  $251 \pm 61.3 \text{ nmol/l}$ 、tmax は  $3.2 \pm 1.0 \text{ h}$ 、t1/2 は  $5.7 \pm 1.4 \text{ h}$  であり、AUC と Cmax は年齢、体重によって違いはみられなかった。

2) 小児高血圧症患者を対象としたカンデサルタン シレキセチルの二重盲検無作為化比較試験

(文献 2 ; Trachtman H. et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. J Clin Hypertens 2008 Oct;10(10):743-50.)

方法 : 6 歳以上 17 歳以下の小児高血圧患者に対するカンデサルタン シレキセチルの有効性、安全性、並びに用量反応性についてプラセボを対照とした二重盲検無作為化比較により検討し、合わせて 1 年間投与による有効性及び安全性並びに薬物動態について試験期間を延長する非盲検試験により検討した。小児高血圧患者 240 例をプラセボ群、低用量群 (体重 50kg 未満 ; 2 mg/day、50kg 以上 ; 4 mg/day)、中用量群 (体重 50kg 未満 ; 8 mg/day、50kg 以上 ; 16 mg/day)、高用量群 (体重 50kg 未満 ; 16 mg/day、50kg 以上 ; 32 mg/day) の 4 群に割り付け、4 週間経口投与 (一部の患者は 1 年間の長期投与に移行) した。主要評価項目を 4 週間投与時の血圧変化量、副次評価項目を薬物動態、安全性と設定し比較した。

結果 (有効性) : 主要評価項目 4 週間投与時の血圧変化量は表 B に示す通りで、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、すべての投与量群でプラセボと比較し有意に低下し、血圧変化量は収縮期血圧で  $-8.6 \sim -11.2 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧で  $-4.8 \sim$

-8.0mmHgであった。

副次評価項目の有効率は、4週投与時では低用量群で54%、中用量群で62%、高用量群で65%とプラセボの31%に比べ、すべての群で有意であった。また、1年投与された症例での有効率は投与期間を通じて50%から63%で推移し、1年投与終了時では52%であった。

表 B 本薬における有効性評価項目

	プラセボ群	低用量群	中用量群	高用量群
		2 mg/day ; 体重 50 kg 未満、 4 mg/day ; 体重 50kg 以上	8 mg/day ; 体重 50 kg 未満、 16 mg/day ; 体重 50kg 以上	16 mg/day ; 体重 50 kg 未満、 32 mg/day ; 体重 50kg 以上
収縮期血圧変化量(mmHg)	-3.66	-8.56	-12.1±8.3	-10.91
p value	—	P=0.0074	P=<0.0001	P=<0.0001
拡張期血圧変化量(mmHg)	-1.80	-4.78	-7.98	-6.93
p value	—	P=0.0992	P=0.0007	P=0.0048

結果（安全性）：本試験において観察された主な有害事象は、頭痛、上気道感染症、めまい、咳、咽喉炎であった。本試験において有害事象（低血圧、手の骨折、めまい、頭痛、白血球低下、腎機能障害の悪化など）による中止症例数は8例（4週間用量設定時3例、1年投与時5例）であったが、特に問題となる心電図異常や臨床検査値異常はなく、忍容性は良好であった。

結果（薬物動態）：16 mg/day 投与の22例（12歳未満12例、12歳以上10例）で検討し、AUCは2728、3060nmol\*h/l、Cmaxは334、397nmol/l、tmaxはいずれも4.3h、t1/2は6.7、5.7hと年齢で違いはなかった。

3) 小児高血圧症患者を対象としたカンデサルタン シレキセチルの単群オープン試験

(文献3; Franks AM, et al., Candesartan cilexetil effectively reduces blood pressure in hypertensive children. Ann Pharmacother.2008 Oct;42(10):1388-95.)

方法：小児高血圧症患者を対象としてカンデサルタン シレキセチルの有効性及び安全性について、診察室血圧、家庭血圧、自由行動下24時間血圧の3つの血圧測定により検討した。小児高血圧患者11例（平均年齢；14.2±3.4歳）に本薬を2週間経口投与し、血圧コントロールが不十分の場合には投与量を2倍に増量し、さらに2週間経口投与した。評価項目は診察室血圧測定、家庭血圧測定、自動行動下血圧測定（ABPM）による収縮期及び拡張期血圧のベースラ

イン値からの変化量とした。

結果（有効性）：診察室血圧測定による収縮期及び拡張期血圧のベースライン値からの変化率は、それぞれ-7.4%（ $p=0.03$ ）、-5.9%（ $p=0.01$ ）で、有意な降圧作用が確認された。ABPMにおいても同様の結果であった。家庭血圧ではカンデサルタン シレキセチル投与前後で血圧変化量に有意な違いはみられなかった。

結果（安全性）：本薬投与後に観察された主な有害事象は、頭痛、めまい、嘔気、下痢、倦怠感であり、いずれも軽度なものであった。臨床的に問題となる有害事象はみられず、忍容性は良好であった。

#### 4) 小児高血圧症患者を対象としたカンデサルタン シレキセチルの単群オープン試験

(文献 4 ; Simonetti GD, et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol.* 2006 Oct;21(10):1480-82.)

方法：高血圧症あるいは蛋白尿症の小児患者 17 例（年齢 0.5～6 歳、平均年齢；4.5 歳）に本薬を 4 ヶ月経口投与した。用量は、平均初回用量は、0.23mg/kg/day（0.16～0.28mg/kg/day）、平均最終用量は 0.35mg/kg/day（0.22～0.47mg/kg/day）であった。評価項目は収縮期及び拡張期血圧のベースライン値からの低下量、尿中アルブミン/クレアチニン比の低下量とした。

結果（有効性）：収縮期及び拡張期血圧のベースライン値からの低下量は、それぞれ 9（3-13）mmHg、9（3-18）mmHg であった。尿中アルブミン/クレアチニン比の低下量は 279（33-652）mg/mmol であった。

結果（安全性）：臨床的に問題となる副作用はみられなかったが、血清カリウムは 0.3（0.0-0.8）mmol/l の上昇がみられた。

#### <日本における臨床試験等>

上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、日本における小児高血圧症患者を対象とした臨床試験の公表論文はなかった。

小児慢性腎臓病の薬物療法の実態調査結果として、カンデサルタンの使用実態に関する公表論文を参考資料として抽出した。

#### 1) 小児慢性腎臓病に対する薬物療法の実態調査

(文献 5 ; 矢田菜穂子 他, 日本小児科学会雑誌. 2010;114(10):1631-35.)

小児腎臓病学会の小児慢性腎臓病担当施設 48 施設において、18 歳以下の慢性腎臓病ステージ 3 とステージ 4 の患者数、原疾患、治療方針についてアンケート調査を実施した。平成 20 年 3 月 31 日現在での患者総数は、ステージ 3 が

201名、ステージ4が99名の計300名であった。このうち、腎保護目的の治療として、ACE阻害薬、ARBを投与されたものが46%、球形吸着炭が8%、両方の使用が11%、無治療が35%であった。また、調査施設のうち1/4の施設ではカンデサルタン シレキセチルが使用されていた。

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

該当する報告はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Nelson Textbook of Pediatrics, 19<sup>th</sup> edition. (2011年)

薬物療法が適用となる小児高血圧症に対する治療薬剤として、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(ARB)では本薬とイルベサルタン、ロサルタンがリストされている。一般的な投与方法として、低用量から開始し、目標血圧まで降圧が得られない場合には増量するか他の降圧剤との併用療法を行うとされている。

カンデサルタン シレキセチルの開始用量は4.0 mg/day とされ、最大用量は成人と同じく32.0 mg/day とされている。

<日本における教科書等>

1) なし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 欧州高血圧学会ガイドライン

本ガイドラインでは、医薬品のエビデンスレベル及び推奨グレードは記載されていない。

小児高血圧症患者に対する薬物療法として、ACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬、β遮断薬、利尿薬が推奨されており、低用量の単剤投与から治療を開始し、降圧効果と安全性をみながら、増量あるいは薬剤の変更を行うこと、中等度から重度の高血圧では併用療法が必要となることが示されている。また、要望医薬品カンデサルタン シレキセチルの初回投与時の用法・用量として、0.16~0.5mg/kg/day、1日1回投与が推奨されている。

欧州高血圧学会からの Recommendation として、下記論文が公表されている。

Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009; 27(9):1719-1742.(文献 6)

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン 2009」

本ガイドラインでは、医薬品のエビデンスレベル及び推奨グレードは記載されていない。

小児・青年期の本態性高血圧の軽症例は、非薬物療法（食事療法、運動）を3-6か月間試みた後、薬物療法を考慮する。非薬物療法として食事療法（食塩摂取量の制限）と運動がある。二次性高血圧の場合は、基礎疾患の治療と薬物療法を行う。小児高血圧に対する薬物療法の第一選択薬として、ACE 阻害薬（カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル）、Ca 拮抗薬（ニフェジピン、アムロジピン）が提示され、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）も選択されると記載されている。特殊な場合の降圧薬として、片頭痛がある場合はβ遮断薬か Ca 拮抗薬が、糖尿病や慢性腎疾患がある場合には腎保護作用が期待できる ACE 阻害薬か ARB が推奨されている。左室肥大を伴う場合は、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 が推奨されている。

(5) 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（上記（1）以外）について

1) カンデサルタン シレキセチルの臨床使用実態調査

方法：日本小児腎臓病学会にて、日本小児腎臓病学会所属の 72 施設を対象にカンデサルタン シレキセチルの使用実態アンケート調査を行った（実施時期：2011年3月）。

結果：35 施設より回答があった（有効回答率 48.6%）。生後 4 週から 1 年未満の 2 例を含む、249 例の小児患者へカンデサルタン シレキセチルが投与されていた（図表 C）。

図表 C カンデサルタンシレキセチルの使用実態

生後 4 週～1 年	1 歳～6 歳	6 歳以上	合計
2 例	52 例	195 例	249 例

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 以下の理由から、要望効能・効果は「小児高血圧症」とした。  
欧米で実施された臨床試験の対象患者が小児高血圧症であり、米国で小児に対しても高血圧症が承認されている。
- 本邦の小児における血圧管理用の高血圧基準の収縮期血圧は、米國小児における 50パーセントイルの身長者の高血圧基準値に近似し、当該疾患の診断基準は、国内外で差がない。

<要望用法・用量について>

- 1) 要望者は、本邦でも米国と同様に本医薬品が使用できることを要望するが、本

邦の成人承認用量は、欧米承認用量と異なることから、最大用量は、本邦成人承認用量の範囲内に設定すべきと考える。現時点では、米國小児における承認用法・用量、本邦成人承認用法・用量から、「1歳以上6歳未満：1日用量として、0.05-0.4mg/kgを1日1回経口投与する。6歳以上：2-8mgを1日1回経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。」を要望する。しかしながら、本邦小児における最終的な用法・用量については、日本人小児高血圧患者を対象とした使用実績並びに臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望医薬品カンデサルタン シレキセチルは、ARBであり、AIIタイプ1受容体に特異的に結合し、AIIを介する強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性亢進作用を抑制することによって降圧作用を発揮する。また、AIIは心臓において左室肥大の形成、冠動脈の収縮、細動脈血管のリモデリングを引き起こし、心臓疾患の発症、進展に関与し、腎臓においては、血管平滑筋やメサンギウム細胞肥大、線維芽細胞の増殖によって糸球体肥大・糸球体硬化をきたす。以上よりカンデサルタン シレキセチルは、作用機序が現在国内で承認されているフロセミドと異なっており、さらにAII受容体拮抗作用による臓器・組織の保護作用も期待される。

欧州高血圧学会ガイドライン（文献1）において、小児高血圧症患者に対する薬物療法として、利尿薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBが推奨されており、要望医薬品カンデサルタン シレキセチルは、ARBとして初回投与時の用法・用量の推奨量が提示されている。

要望医薬品カンデサルタン シレキセチルは、米国において1歳以上の小児高血圧症の治療薬として承認されている唯一のARBである。

日本小児腎臓病学会が実施した、カンデサルタン シレキセチルの臨床使用実態調査結果より、乳幼児を含む小児患者に適応外使用されていることが明らかとなった。降圧作用に加え、臓器・組織の保護作用も期待されるカンデサルタン シレキセチルは、小児への適応拡大の要望は大きい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 薬物動態試験について

【必要であると判断された場合】

- ・1歳～6歳の患者集団と6歳～18歳の患者集団とでそれぞれ薬物動態を収集する。  
⇒この集団別データ集積の必要性については記載すべき事項と思われます。
- ・薬物動態学的パラメータの算出に必要な測定ポイントについては、Pre値、Cmax近辺までの2～3時点、消失相での3時点の計6～7時点が必要と考えられます。

・1～6歳では6例ぐらい（フル採血）、6歳以上では体重のバラツキも考慮し10例程度は必要と思われます。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1. chaefer F, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. J Hypertens 2010;28:1083-90.
2. Trachtman H. et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. J Clin Hypertens 200;10:743-50.
3. Franks AM, et al,. Candesartan cilexetil effectively reduces blood pressure in hypertensive children. Ann Pharmacother.2008;42:1388-95.
4. Simonetti GD, et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. Pediatr Nephrol. 2006;21:1480-82.
5. 矢田菜穂子 他, 日本小児科学会雑誌. 2010;114:1631-35.
6. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009; 27:1719-1742.