

# 資料 4 - 1

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）  
カンデサルタン シレキセチル  
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	一般名：カンデサルタン シレキセチル	
	販売名：プロプレス錠2、同錠4、同錠8及び同錠12	
	会社名：武田テバ薬品株式会社	
要望者名	① 日本小児循環器学会（II-69.1） ② 日本小児腎臓病学会（II-69.2）	
要望内容	効能・効果	小児高血圧症
	用法・用量	① 1歳以上6歳未満の小児に対し、0.05～0.4 mg/kgを1日1回経口投与する。 体重50 kg未満の6歳以上の小児に対し2～12 mgを1日1回経口投与する。体重50 kg以上の6歳以上の小児に対し、4～12 mgを1日1回経口投与する。 ② 1歳以上6歳未満の小児に対し、0.05～0.4 mg/kgを1日1回経口投与する。 6歳以上の小児に対し、2～8 mgを1日1回経口投与し、必要に応じて12 mg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、必要に応じて8 mgまで増量する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### （1）適応疾病の重篤性についての該当性

小児の高血圧症は、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が、成人と同様に動脈硬化の主要な危険因子であり、長期的には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、「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) 医療上の有用性についての該当性

カンデサルタン シレキセチル (以下、「本薬」) は、米、英、独、仏及び加国において 6 歳以上の小児の高血圧症の用法・用量が承認されており、米国では 1 歳以上 6 歳未満の小児に対する用法・用量も承認されている。また、海外ガイドライン及び教科書において、小児の高血圧症に対する薬物療法の選択肢の一つとして本薬が位置付けられていることから、検討会議は、「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」に該当すると判断した。なお、本薬と同じアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、「ARB」) であるバルサルタンが小児の高血圧症に関して公知申請に該当すると検討会議にて判断され、小児に対する用法・用量の追加が承認されているが、その対象は 6 歳以上である。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (2016 年 2 月改訂) <sup>1)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 高血圧症 ATACAND は成人及び 1 歳以上 17 歳未満の小児の高血圧症治療で血圧を下げる適応がある。
用法・用量	(該当部分抜粋) <b>【成人高血圧症】</b> 個人に合わせた用量調整が必須である。血圧反応は 2~32 mg の範囲で用量依存性がある。血管内容積の減少が見られない患者に単独で使用する場合、通常の初回推奨用量は 1 日 1 回 16 mg となる。 ATACAND は、1 日用量として 8~32 mg を、1 回あるいは 2 回に分けて投与する。これより高用量での更なる効果は認められず、投与実績も限られている。降圧効果は概ね 2 週間以内に発現し、通常 4~6 週間以内で最大となる。 肝障害の患者における使用： 中等度の肝障害患者には ATACAND は 8 mg から開始する。重度の肝障害患者では推奨用量は適用されない。 ATACAND は食事とは関係なく投与することができる。 ATACAND 単独では血圧をコントロールできない場合、利尿薬の追加投与が可能である。また、ATACAND は他の降圧薬と併用できる。 <b>【小児高血圧症】 (1 歳以上 17 歳未満)</b> <u>ATACAND は 1 日 1 回又は等量で 2 回に分けて投与する。血圧反応により用量を調整すること。血管内容積が減少している可能性のあ</u>

	<p>る患者（例：利尿薬で治療中、特に腎障害を合併している場合）については、医師の監視のもと、ATACAND での治療を開始し、低用量での投与を考慮する。</p> <p><u>1 歳以上 6 歳未満：</u></p> <p><u>1 日用量は 0.05～0.4 mg/kg とする。初回推奨用量は 0.20 mg/kg（経口懸濁液）とする。</u></p> <p><u>6 歳以上 17 歳未満：</u></p> <p><u>体重 50 kg 未満の小児では、1 日用量は 2～16 mg とする。初回推奨用量は 4～8 mg とする。</u></p> <p><u>体重 50 kg 以上の小児では、1 日用量は 4～32 mg とする。初回推奨用量は 8～16 mg とする。</u></p> <p><u>0.4 mg/kg（1 歳以上 6 歳未満）及び 32 mg（6 歳以上 17 歳未満）超の用量について、小児患者での臨床試験は行われていない。</u></p> <p><u>降圧効果は概ね 2 週間以内に発現し、通常 4 週間以内で最大となる。</u></p> <p><u>1 歳未満の小児患者に ATACAND を投与してはならない。</u></p> <p><u>糸球体濾過率（以下、「GFR」）が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の小児患者での臨床試験は行われておらず、ATACAND を投与すべきではない。</u></p>
承認年月（または米国における開発の有無）	2009 年 10 月
備考	
2) 英国（2014 年 11 月改訂） <sup>2)</sup>	
効能・効果	<p>（該当部分抜粋）</p> <p>成人本態性高血圧症</p> <p><u>6 歳以上 18 歳未満の小児及び青年における高血圧症</u></p>
用法・用量	<p>（該当部分抜粋）</p> <p><b>【高血圧症】</b></p> <p>初回推奨用量及び通常の維持用量は 1 日 1 回 8 mg となる。概ね投与開始後 4 週間以内に効果が発現する。十分な血圧コントロールができなかった場合、1 日 1 回 16～32 mg の範囲で増量できる。治療は血圧反応により調整する。</p> <p>Amias は他の降圧薬とも併用できる。ヒドロクロロチアジドの追加により、Amias のすべての用量で更なる降圧効果が得られている。</p> <p>高齢の患者：</p> <p>初回用量の調整は不要である。</p> <p>血管内容積の減少が見られる患者：</p> <p>低血圧発現のリスクのある患者（例えば、血管内容積が減少してい</p>

	<p>る可能性のある患者等) は、初回用量を 4 mg にすることを考慮する。</p> <p>腎障害のある患者： 透析患者を含む腎障害のある患者は、初回用量を 4 mg とすること。用量は反応に合わせて調整すること。非常に重度又は末期の腎障害患者 (クレアチニン (以下、「Cr」) クリアランス &lt; 15 mL/min) については、ごく限られた使用実績しかない。</p> <p>肝障害のある患者： 軽度から中等度の肝障害のある患者は、初回用量を 1 日 1 回 4 mg とすること。用量は反応に合わせて調整すること。Amias は重度の肝障害及び/又は胆汁鬱滞のある患者には禁忌となる。</p> <p>黒人患者： 非黒人患者と比較し、黒人患者のカンデサルタンの降圧効果はあまり明確になっていない。そのため、血圧コントロールにおいて増量及び併用療法が必要となる場合が多いと考えられる。</p> <p><u>小児患者：</u> <u>6 歳以上 18 歳未満の小児及び青年：</u> <u>初回推奨用量は 1 日 1 回 4 mg とする。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>体重が 50 kg 未満の患者：血圧コントロールが十分でない患者では 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。</u></li> <li>・<u>体重が 50 kg 以上の患者：血圧コントロールが十分でない患者では 1 日 1 回 8 mg まで増量でき、必要に応じて 1 日 1 回 16 mg に増量できる。</u></li> </ul> <p><u>32 mg を超える用量について、小児患者での臨床試験は行われていない。</u></p> <p><u>概ね投与開始後 4 週間以内に効果が発現する。</u></p> <p><u>血管内容積の減少 (利尿薬で治療中、特に腎障害を合併している場合) の可能性がある小児患者は、厳密な医師の監視のもと Amias 治療を開始すべきであり、通常の上記初回推奨用量より低い初回用量を考慮すべきである。</u></p> <p><u>GFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の小児患者での臨床試験は行われていない。</u></p> <p><u>黒人小児患者：</u> <u>非黒人患者と比較し、黒人患者のカンデサルタンの降圧効果は顕著に現れない。</u></p> <p><u>1 歳以上 6 歳未満の小児：</u> <u>1 歳以上 6 歳未満の小児での安全性及び有効性は確立されていない。</u></p>
--	--

	利用可能なデータはあるが、推奨用量は確立されていない。
承認年月（または英国における開発の有無）	2013年11月
備考	
3) 独国（2014年11月改訂） <sup>3)</sup>	
効能・効果	（該当部分抜粋） 成人本態性高血圧症 <u>6歳以上18歳未満の小児及び青年の高血圧症</u>
用法・用量	（該当部分抜粋） <b>【高血圧症】</b> 初回推奨用量及び通常の維持用量は1日1回8mgとなる。概ね投与開始後4週間以内に効果が発現する。十分な血圧コントロールができなかった場合、1日1回16～32mgの範囲で増量できる。治療は血圧反応により調整する。 Blopressは他の降圧薬とも併用できる。ヒドロクロロチアジドの追加により、Blopressのすべての用量で更なる降圧効果が得られている。 高齢の患者： 初回用量の調整は不要である。 血管内容積の減少が見られる患者： 低血圧発現のリスクのある患者（例えば、血管内容積が減少している可能性のある患者等）は、初回用量を4mgにすることを考慮する。 腎機能障害のある患者： 透析患者を含む腎機能障害のある患者は、初回用量を4mgとすること。用量は反応に合わせて調整すること。非常に重度又は末期の腎機能障害患者（Crクリアランス<15mL/min）については、ごく限られた使用実績しかない。 肝機能障害のある患者： 軽度から中等度の肝機能障害のある患者は、初回用量を1日1回4mgとすること。用量は反応に合わせて調整すること。Blopressは重度の肝機能障害及び/又は胆汁鬱滞のある患者には禁忌となる。 黒人患者： 非黒人患者と比較し、黒人患者のカンデサルタンの降圧効果は顕著に現れない。そのため、血圧コントロールにおいて増量及び併用療法が必要となる場合が多いと考えられる。

	<p>6歳以上18歳未満の小児及び青年患者：  <u>初回推奨用量は、1日1回4mgである。</u></p> <p>・<u>体重が50kg未満の患者の場合：血圧コントロールが十分でない患者の場合、用量を1日1回最大8mgまで増量できる。</u></p> <p>・<u>体重が50kg以上の患者の場合：血圧コントロールが十分でない患者の場合、用量を1日1回8mgに、さらに必要なときには1日1回16mgに増量できる。</u></p> <p><u>小児及び青年において、32mgを超える用量を用いた臨床試験は実施されていない。</u></p> <p><u>概ね投与開始後4週間以内に効果が発現する。</u></p> <p><u>血管内容積が減少（利尿薬で治療中、特に腎機能障害を合併している場合）の可能性のある小児患者は、Blopressによる治療は厳密な医師の監視のもと開始すべきであり、通常の上記初回推奨用量より低い初回用量を考慮すべきである。</u></p> <p><u>GFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の小児患者での臨床試験は行われていない。</u></p> <p><u>黒人小児及び黒人青年患者：</u></p> <p><u>非黒人患者と比較し、黒人患者のカンデサルタンの降圧効果は顕著に現れない。</u></p> <p><u>1歳以上6歳未満の小児患者：</u></p> <p><u>1歳以上6歳未満の小児でのBlopressの安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはあるが、推奨用量は確立されていない。</u></p> <p><u>Blopressは、1歳未満の小児には禁忌である。</u></p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	2013年12月
備考	
4) 仏国（2015年8月改訂） <sup>4)</sup>	
効能・効果	<p>（該当部分抜粋）</p> <p>成人本態性高血圧症</p> <p>6歳以上18歳未満の小児及び青年の高血圧症</p>
用法・用量	<p>（該当部分抜粋）</p> <p><b>【高血圧症】</b></p> <p>KENZENの初回推奨用量及び通常の維持用量は1日1回8mgとなる。概ね投与開始後4週間以内に効果が発現する。十分な血圧コントロールができなかった場合、1日1回16～32mgの範囲で増量で</p>

きる。治療は血圧反応により調整する。

KENZEN は他の降圧薬とも併用できる。ヒドロクロロチアジドの追加により、KENZEN のすべての用量で更なる降圧効果が得られている。

高齢の患者：  
初回用量の調整は不要である。

血管内容積の減少が見られる患者：  
低血圧発現のリスクのある患者（例えば、血管内容積が減少している可能性のある患者等）は、初回用量を 4 mg にすることを考慮する。

腎障害のある患者：  
透析患者を含む腎障害のある患者は、初回用量を 4 mg とすること。用量は反応に合わせて調整すること。非常に重度又は末期の腎障害患者（Cr クリアランス < 15 mL/min）については、ごく限られた使用実績しかない。

肝障害のある患者：  
軽度から中等度の肝障害のある患者は、初回用量を 1 日 1 回 4 mg とすること。用量は反応に合わせて調整すること。KENZEN は重度の肝障害及び/又は胆汁鬱滞のある患者には禁忌となる。

黒人患者：  
非黒人患者と比較し、黒人患者のカンデサルタンの降圧効果は顕著に現れない。そのため、血圧コントロールにおいて増量及び併用療法が必要となる場合が多いと考えられる。

6 歳以上 18 歳未満の小児及び青年患者：  
初回推奨用量は、1 日 1 回 4 mg である。

・体重 50 kg 未満の患者：血圧コントロールが十分でない患者の場合、用量を 1 日 1 回最大 8 mg まで増量できる。

・体重 50 kg 以上の患者：血圧コントロールが十分でない患者の場合、用量を 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。さらに、必要に応じて、1 日 1 回 16 mg に増量できる。

小児及び青年の患者については、32 mg を超える用量を用いた臨床試験は実施されていない。

概ね投与開始後 4 週間以内に効果が発現する。

血管内容積の減少（利尿薬で治療中、特に腎障害を合併している場合）の可能性のある小児患者は、KENZEN による治療は、厳密な医師の監視のもとに、初回推奨用量よりも少ない量から開始しなければならない。

	<p><u>GFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の小児患者での KENZEN に関する臨床試験は行われていない。</u></p> <p><u>黒人の小児及び青年患者：</u></p> <p><u>非黒人患者と比較し、黒人患者のカンデサルタンの降圧効果は顕著に現れない。</u></p> <p><u>1 歳以上 6 歳未満の小児：</u></p> <p><u>1 歳以上 6 歳未満の小児での安全性及び有効性は確立されていない。</u></p> <p><u>利用可能なデータはあるが、推奨用量は確立されていない。</u></p> <p><u>1 歳未満の患者には KENZEN を投与しないこと。</u></p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	2014 年 4 月
備考	
5) 加国（2016 年 2 月改訂） <sup>5)</sup>	
効能・効果	<p>（該当部分抜粋）</p> <p>成人高血圧症</p> <p><u>小児（6 歳以上 17 歳未満）：</u></p> <p><u>小児高血圧症</u></p> <p><u>ATACAND は 6 歳以上 17 歳未満の小児から青年期の本態性高血圧症の治療に用いられる。</u></p>
用法・用量	<p>（該当部分抜粋）</p> <p>用量の考察：</p> <p>個人に合わせた用量調整が必須である。</p> <p>推奨用量及び用量の調整：</p> <p>ATACAND は食事とは関係なく、毎日ほぼ同じ時間に 1 日 1 回投与する。</p> <p><b>【高血圧症】</b></p> <p>成人：</p> <p>治療開始にあたり、直近の降圧治療、血圧上昇の程度、塩分制限及び他の臨床的要因について検討する必要がある。他の降圧薬を ATACAND と併用する場合、その用量を調節する必要がある。血圧反応は用量反応性がある。</p> <p>ATACAND を単独で使用する場合、初回推奨用量は 1 日 1 回 16 mg となる。1 日用量として 8~32 mg とすること。32 mg を超える用量での更なる降圧効果は認められず、投与実績も限られている。降圧効果は概ね 2 週間以内に発現し、通常 4 週間で最大となる。血管内容積が減少している可能性のある患者（利尿薬で治療中、特に腎障</p>

害を合併している場合) の場合、より少ない用量から開始しなければならない。ATACAND 単独で血圧コントロールができない場合、サイアザイド系利尿薬を併用することができる。

利尿薬療法：

利尿薬を投与している患者が ATACAND による治療を併用する場合、血管内容積が減少し、低血圧が発現する可能性があるため、注意して投与を開始すること。低血圧の発現を防ぐため、可能であれば ATACAND の投与前 2～3 日間の利尿薬の投与を中止するべきである。

肝障害のある患者：

軽度又は中等度の肝障害のある患者：

用量の調整は必要ない。

重度の肝障害のある患者及び/又は胆汁鬱滞のある患者：

初回用量 4 mg よりも低い用量から開始することを検討する必要がある。

腎障害のある患者：

軽度の腎障害のある患者：

用量の調整は必要ない。

中等度又は重度の腎障害のある患者：

初回用量 4 mg よりも低い用量から開始することを検討する必要がある。

高齢者 (65 歳以上)：

用量の調整は不要である。高齢の患者の中には感受性の高い患者がいることが否定できないため、適切な注意が必要である。

小児 (6 歳以上 17 歳未満)：

- 体重 50 kg 未満の小児患者：初回推奨用量は 1 日 1 回 4 mg である。効果が不十分である場合には、1 日 1 回 8 mg まで増量できる。1 日最大用量は 8 mg とする。
- 体重 50 kg 以上の小児患者：初回推奨用量は 1 日 1 回 8 mg である。効果が不十分である場合には、1 日 1 回 16 mg まで増量できる。1 日最大用量は 16 mg とする。

用量は血圧反応により調整する。

概ね投与開始後 4 週間以内に効果が発現する。

32 mg を超える用量について、小児患者での臨床試験は行われていない。

血管内容積の減少 (利尿薬で治療中、特に腎機能障害を合併している場合) の可能性がある小児患者は、厳密な医師の監視のもとに、

	ATACAND 治療を開始すべきであり、通常の上記初回推奨用量より低い初回用量を考慮すべきである。
承認年月（または加国における開発の有無）	2014 年 4 月
備考	
6) 豪州 (2015 年 10 月改訂) <sup>6)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	要望内容に関する承認なし (2018 年 7 月現在)。
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

要望内容について、開発要請を受けた企業が実施した海外臨床試験はない。

#### 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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. (J Clin Hypertens 2008; 10: 743-50.) <sup>7)</sup>

6 歳以上 17 歳未満の高血压症患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応を検討する目的で無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。

1 週間のプラセボ投与に引き続き、プラセボ群、本薬低用量群 (体重 50 kg 未満 : 2 mg/日、体重 50 kg 以上 : 4 mg/日 (以下、同順))、中用量群 (8 mg/日、16 mg/日) 又は高用量群 (16 mg/日、32 mg/日) に 240 例が無作為に割り付けられ、1 日 1 回 4 週間投与された。なお、高用量群では投与開始後 1 週間は半量が投与された。

有効性について、ベースラインから投与 4 週間後の調整済み血圧変化量 (最小二乗平均値) は、座位収縮期血圧 (以下、「SBP」) ではプラセボ群、本薬低用量群、中用量群及び高用量群 (以下、同順) でそれぞれ -3.66、-8.56、-11.17 及び -10.91 mmHg、座位拡張期血圧 (以下、「DBP」) では -1.80、-4.78、-7.98 及び -6.93 mmHg であり、すべての本薬群の座位 SBP 並びに中用量群及び高用量群の座位 DBP でプラセボ群との間に有意差が認められた。

また、上記の無作為化比較試験を完了した又は無作為化比較試験の選択基準を満たした 6 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者を対象として、本薬を 1 年間投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で非盲検非対照試験（長期投与試験）が実施された。なお、長期投与試験の中で薬物動態及び神経認知機能に関する検討も実施された。長期投与試験には 237 例が登録され、本薬は体重 50 kg 未満の患者では 4 mg/日、体重 50 kg 以上の患者では 8 mg/日から投与が開始され、血圧の管理目標値に応じて本薬の 1 日用量を 2～32 mg の間で調節することとされた。

有効性について、本薬を 1 年間投与された症例のうち、有効率（座位 SBP 及び座位 DBP のいずれも 95 パーセントイルの範囲内となった症例の割合）は投与期間を通じて 50～63% で推移し、1 年投与終了時では 52%であった。

薬物動態の検討において、体重 25 kg 以上、かつ本薬が少なくとも 48 時間投与されていない患者を対象に本薬 16 mg が単回投与され、本薬投与前後の 24 時間にわたって血液サンプルが採取された。なお、その後、本薬による治療が再開又は開始された。

薬物動態の検討には 22 例（12 歳未満 12 例、12 歳以上 10 例）が組み入れられ、その結果、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳未満でそれぞれ、AUC の平均値は 2728 及び 3060 nmol·h/L、C<sub>max</sub> の平均値は 334 及び 397 nmol/L、T<sub>max</sub> の平均値は 4.3 及び 4.3 h、T<sub>1/2</sub> の平均値は 6.7 及び 5.7 h であった。

神経認知機能の検討として、児童向けウェスクラー式知能検査（第 4 版）が実施された。33 例の患者において、ベースラインと本薬投与 1 年後の評価がなされ、全検査知能指数（以下、「FSIQ」）の平均値（標準偏差）は、ベースラインでは 95.0（12.7）、ベースラインから試験終了時までの変化量は 2.6（6.5）であった。なお、3 例は FSIQ がベースラインから 10 以上低下したが、いずれの症例もベースライン時は「平均」とされる 100 を超えており、試験終了時も「正常」の範囲内であった。

安全性について、有害事象による中止症例は無作為化比較試験で 3 例及び長期投与試験で 5 例であり、これらの症例で認められた有害事象は低血圧、手の骨折、めまい、頭痛、白血球数減少及び腎臓の基礎疾患の進行であった。

また、本薬投与時に認められた主な有害事象は、頭痛、上気道感染症、めまい、咳嗽及び咽頭痛であった。注目すべき臨床検査値異常及び心電図異常はなく、尿中アルブミン/クレアチニン比の変化に関して一貫した傾向は認められなかった。また、52 週時点の身長及び体重について、52 週時点の Z スコアの変化量の平均値に顕著な変化は認められなかった。

2) Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. (J Hypertens 2010; 28(5):1083-90.)<sup>8)</sup>

1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応を検討する目的で無作為化二重盲検比較試験が実施された。

1 週間のプラセボ投与に引き続き、本薬 0.05 mg/kg/日群、0.2 mg/kg/日群又は 0.4 mg/kg/日群に 93 例が無作為に割り付けられ、1 日 1 回 4 週間投与された。なお、すべての群において投与開始後 1 週間は半量が投与された。

有効性について、ベースラインから投与 4 週間後の血圧変化量（平均値（標準偏差））は、座位 SBP では本薬 0.05 mg/kg/日群（29 例）、0.2 mg/kg/日群（32 例）又は 0.4 mg/kg/日群（32 例）（以下、同順）でそれぞれ、 $-6.0$  (9.4)、 $-8.9$  (9.2) 及び $-12.1$  (8.3) mmHg、座位 DBP では $-5.2$  (6.7)、 $-7.9$  (12.9) 及び $-11.1$  (9.2) mmHg であり、用量依存的な血圧の低下が認められた。

また、上記の無作為化比較試験を完了した 1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者を対象として、本薬を 1 年間投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で非盲検非対照試験（長期投与試験）が実施された。なお、長期投与試験の中で薬物動態に関する検討も実施された。長期投与試験には 85 例が登録され、本薬は 0.2 mg/kg/日から投与が開始され、必要性和忍容性を踏まえて、最大 0.4 mg/kg/日までの範囲で用量調節することとされた。

有効性について、本薬投与開始 4 週時点（無作為化比較試験終了時）、20 週時点、36 週時点及び 56 週時点における血圧の平均値（標準偏差）は、座位 SBP ではそれぞれ 103 (10.6)、103 (9.9)、102 (10.3) 及び 102 (9.7) mmHg、座位 DBP では 61.7 (8.0)、63 (8.9)、61.6 (9.2) 及び 62.5 (8.4) mmHg であり、有効率（座位 SBP 及び座位 DBP のいずれも 95 パーセントイルの範囲内となった症例の割合）はそれぞれ 51.8、48.2、51.8 及び 54.1%であった。

薬物動態の検討において、体重 11~22 kg の患者 10 例を対象に、本薬 0.2 mg/kg が単回投与され、本薬投与前後の 28 時間にわたって血液サンプルが採取された。その結果、AUC の平均値（標準偏差）は 1781 (611) nmol·h/L、 $C_{max}$  の平均値（標準偏差）は 251 (61.3) nmol/L、 $t_{max}$  の平均値（標準偏差）は 3.2 (1.0) h、 $t_{1/2}$  の平均値（標準偏差）は 5.7 (1.4) h であった。

安全性について、死亡が 1 例に認められた。当該症例は巣状糸球体硬化症による治療抵抗性のネフローゼ症候群であった 2 歳児で、本薬投与 6 カ月までは良好な血圧管理、蛋白尿の減少及び臨床症状の改善が認められていたが、急性の下痢発現 14 時間後に自宅で死亡に至った症例であり、剖検では肺水腫と脳浮腫が認められた。ARB 投与中に生じた下痢で引き起こされた循環血液量減少から慢性腎不全が急性増悪した可能性が考えられた症例であった。有害事象による中止例は 2 例（腹痛 1 例、腎機能障害の悪化 1 例）であった。主な有害事象は上気道感染症、尿路感染症及び胃腸炎症状であった。また、特に問題となる心電図異常や臨床検査値異常は認められず、血清 Cr 値及びカリウム（以下、「K」）値にも

大きな変化はなかった。

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

1) Candesartan cilexetil:in children and adolescents aged 1 to < 17 years with hypertension. (Am J Cardiovasc Drugs. 2010; 10(5): 335-42.)<sup>9)</sup>

MEDLINE 及び EMBASE に加え、独自のデータベースを用いて特定した、1 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者への本薬の使用に関する医学文献及び開発企業から提供された公表文献とされていないデータに基づく総説である。1 歳以上 17 歳未満の高血圧症治療における本薬の薬物動態、有効性及び忍容性等について、それぞれ以下の記載がなされている。

本薬の薬物動態 (AUC、 $C_{max}$ ) は、年齢、性別及び体重の影響を受けず、本薬の曝露量は、1 歳以上 6 歳未満 (0.2 mg/kg)、6 歳以上 17 歳未満 (8 mg) 及び成人 (8 mg) で類似していた。

有効性について、1 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 17 歳未満にそれぞれ本薬 0.05~0.4 mg/kg 及び 2~32 mg を投与した臨床試験において、いずれも降圧効果が得られたことが報告されている。

忍容性について、1 年間本薬が投与された臨床試験で最も多く報告された有害事象は、1 歳以上 6 歳未満で胃腸炎、気道感染症及び尿路感染症、6 歳以上 17 歳未満では咳嗽、めまい、頭痛、咽頭痛及び上気道感染症であった。

2) Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. (Cardiol Clin. 2010; 28 : 597-607.)<sup>10)</sup>

小児高血圧症の診断と管理に関する総説であり、小児高血圧症の薬物治療について、以下の記載がなされている。

- 初回治療における薬剤の選択について、小児高血圧症患者を対象とした降圧薬の臨床試験は多く実施されているが、降圧薬同士を比較した臨床試験はなく、いずれのクラスの薬剤を選択することがよりよいのかは不明である。
- 小児に使用されるほとんどの降圧薬は体重に基づいた用量範囲が受入れられており、この知見に基づき、推奨用量の下限から投与を開始し、副作用が発現しない限り、目標値での血圧管理が可能となるまで、推奨用量の上限まで増量するアプローチが採られる。なお、小児に使用される降圧薬の用量の表において、本薬の開始用量は 2~4 mg/日、最大用量は 32 mg/日、投与間隔は 1 日 1 回と記載されている。

3) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. (Arch Dis Child 2011; 96(9): 881-2.)<sup>11)</sup>

1 歳以上 5 歳以下の高血圧症患者を対象とした ARB (バルサルタン及び本薬) の試験における死亡例に関する報告であり、以下の記載がなされている。

ARB に関する 2 試験において、186 例中 3 例 (1.6%) に死亡が認められた。2 例はバル

サルタンが投与された症例であり、ウイルス性胃腸炎及び肺炎による死亡であった。1例は本薬が投与されたネフローゼ症候群の症例であった。当該症例は本薬投与開始後に血中Cr値が53  $\mu\text{mol/L}$  から97  $\mu\text{mol/L}$  に上昇したものの、本薬の投与が継続され、急性の下痢を発症した間に症状が悪化し、死亡に至っており、レニンアンジオテンシン系（以下、「RA系」）への作用と因果関係がある可能性がある。就学前の小児に対するARBによる治療で、特に血管内脱水になりやすい状況にある場合には副作用について注意深くモニタリングしなければならない。また、急性の下痢が発現した場合には投与中止を考慮すべきである。

### （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, 20<sup>th</sup> edition. (2015年)<sup>12)</sup>

小児高血圧症に対する薬物療法について、以下の記載がなされている。

- 薬物療法を開始する際は、単剤で低用量から開始すべきであり、適切な血圧値まで徐々に増量することができる。
- 小児での使用が許容される薬剤のクラスとして、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、「ACE阻害薬」）、ARB、カルシウム拮抗薬（以下、「Ca拮抗薬」）、 $\beta$ 遮断薬及び利尿薬のいずれかを選択する。

また、小児高血圧症で使用される降圧薬の推奨用量の表中に、本薬の推奨用量として、以下の記載がなされている。

- 1歳以上6歳未満は初回用量：0.2 mg/kg/日、最大用量：0.4 mg/kg/日
- 体重50 kg未満の6歳以上17歳未満は初回用量：4～8 mg/日、最大用量：16 mg/日
- 体重50 kg以上の6歳以上17歳未満は初回用量：8～16 mg/日、最大用量：32 mg/日
- 投与間隔：1日1回

<日本における教科書等>

1) 新小児薬用量 改訂第7版<sup>13)</sup>

本薬の小児用法・用量として、以下の記載がなされている。

0.03 mg/kg/日で開始（最大0.15 mg/kg/日）、分1～2

### （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

2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. (J Hypertens. 2016; 34(10):1887-920.)<sup>14)</sup>

小児高血圧症に対する薬物療法について、以下の記載がなされている。

- 小児高血圧症においては、その病態及び合併症を踏まえて薬剤を選択すべきである。  
例えば、糖尿病、ミエリン又はマイクロアルブミン症、蛋白尿を伴う慢性腎不全患者で

は ARB 又は ACE 阻害薬が第一選択薬となる。

- 肥満を伴う小児高血圧症患者に対する薬物選択としては、ACE 阻害薬又は ARB の使用に関するエビデンスが報告されており、第一選択薬となる。
- 単剤を低用量より投与開始し、副作用が発現しないよう十分な観察を行った上で、適切な血圧値になるまで又は推奨されている最大用量まで徐々に増量するべきである。例えば、ACE 阻害薬及び ARB 投与時には腎機能と K バランスの評価に関する定期的な観察が必要である。

なお、本薬については以下の記載がなされている。

- 初回推奨用量：0.16～0.5 mg/kg/日、投与間隔：1 日 1 回

## 2) 米国小児科学会ガイドライン

Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. (Pediatrics 2017;140(3).) <sup>15)</sup>

小児高血圧症に対する薬物療法について、以下の記載がなされている。

- ライフスタイルの変更では効果不十分の小児高血圧症（特に、心エコー図検査で左室肥大を有している場合、症候性の高血圧、又は例えば肥満等の変更可能な因子がないステージ 2 の高血圧）に対しては、薬物療法として ACE 阻害薬、ARB、長時間作用型 Ca 拮抗薬、β 遮断薬又は利尿薬が開始されるべきである（グレード B）。
- 薬物療法は単剤で、用量範囲の下限から開始されるべきである。

なお、本薬については以下の記載がなされている。

- 初回用量：1 歳以上 5 歳以下で 0.02 mg/kg/日（ただし最大 4 mg/日まで）、6 歳以上（体重 50 kg 未満）で 4 mg/日、6 歳以上（体重 50 kg 以上）で 8 mg/日
- 最大用量：1 歳以上 5 歳以下で 0.4 mg/kg/日（ただし最大 16 mg/日まで）、6 歳以上（体重 50 kg 未満）で 16 mg/日、6 歳以上（体重 50 kg 以上）で 32 mg/日
- 投与間隔：1 日 1 回又は 1 日 2 回

<日本におけるガイドライン等>

### 1) 日本循環器学会「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012」<sup>16)</sup>

小児高血圧症に対する薬物療法について、以下の記載がなされている。

- 薬物は単剤より開始し、血圧をみながら漸増する。最大投与量まで到達又は副作用が出現した場合は別な系統の第二選択薬を追加する。薬物は ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬、Ca 拮抗薬、利尿薬が適応となる。
- 腎性高血圧の薬物治療の実際：第一選択としては、蛋白尿減少効果や慢性腎臓病の進行抑制効果も期待できる ACE 阻害薬や ARB が挙げられる。
- 腎血管性高血圧の薬物治療の実際：RA 系によらない降圧薬（Ca 拮抗薬、β 遮断薬、利尿薬等）による治療に抵抗する事が多く、まず ACE 阻害薬や ARB が考慮される。た

だし両側性の腎血管病変がある症例においては ACE 阻害薬や ARB の使用による GFR の低下のリスクが高く、その使用は避けるべきである。

- 糖尿病に合併した高血圧の薬物治療の実際：小児の糖尿病に合併した高血圧の治療においては、糖尿病性腎症の発症や進行に対する抑制効果も期待できる ACE 阻害薬が第一選択薬として用いられてきたが、近年 ARB に関しても小児における有効性と安全が報告されてきており、今後第一選択薬の一つとなりうる。
- クッシング症候群に合併した高血圧の薬物治療の実際：ACE 阻害薬や ARB、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬等を考慮する。
- 腎機能低下により注意が必要な薬剤：動脈閉塞や重篤で広範な微小血管変化を伴う腎疾患の場合、ACE 阻害薬や ARB がアンジオテンシンの作用を阻害し血行動態を変化させることにより、突然の腎機能低下をもたらすことがある。そのため腎機能をモニターしながら少量から注意深く開始する必要がある。開始後に持続的な腎機能低下を来した場合は使用の中止が必要である。

また、小児高血圧症に使用する降圧薬のリストにおいて、本薬はクラス I、レベル B とされ、本薬の小児高血圧症（1 歳以上、Cr クリアランス $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）の用法・用量として、米国の小児の承認用法・用量が記載された上で、注意事項として、以下の内容が記載されている。

- 高 K 血症や腎機能の悪化を来すことがあるため定期的に血清 K 値や血清 Cr 値を測定すること。
- 米国の小児の承認用法・用量は国内の成人への投与量よりも多く設定されている。実際の投与に当たっては国内の成人の最大投与量を超えるべきではない。

## 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

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

### （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

<日本における臨床使用実態>

本邦小児における使用実態調査<sup>17)、18)</sup>

本要望にあたり、本邦での小児に対する本薬の使用実態調査(以下、「国内使用実態調査」)が日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会により実施された。

#### 【方法】

調査期間は 2016 年 11 月 1 日～2017 年 4 月 30 日、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又は代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、調査期間中の任意の 3 カ月間に本薬を処方された 16 歳未満の

全患者が調査対象とされた。なお、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、期間中の最終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本薬の投与に支障をきたした程度の有害事象（投与中止／中断、減量等）について情報収集された。

**【結果】**

本調査には、42施設が参加し、登録症例数 372 例全例が集計対象とされた。

性別は男性 193 例（51.9%）、女性 179 例（48.1%）であり、投与開始時及び調査期間中の年齢はそれぞれ 1 歳未満 25 例（6.7%）及び 3 例（0.8%）、1 歳以上 6 歳未満 111 例（29.8%）及び 63 例（16.9%）、6 歳以上 15 歳未満 232 例（62.4%）及び 276 例（74.2%）、15 歳以上 16 歳未満 4 例（1.1%）及び 30 例（8.1%）であった。

1 歳以上 6 歳未満の本薬 1 日投与量は投与開始時及び調査期間中（以下、同順）でそれぞれ表 1 及び 2 のとおりであり、平均値（標準偏差）は 0.10（0.07）及び 0.14（0.10）mg/kg（投与量不明の症例を除き算出）、最小値は 0.01 及び 0.02 mg/kg、最大値は 0.33 及び 0.70 mg/kg であった。

表 1 1 歳以上 6 歳未満（111 例）における体重当たりの 1 日投与量（投与開始時）

1 日投与量	内訳	
0.01 mg/kg	4 例	3.6%
0.02 mg/kg	2 例	1.8%
0.03 mg/kg	3 例	2.7%
0.04 mg/kg	8 例	7.2%
0.05 mg/kg	11 例	9.9%
0.06 mg/kg	2 例	1.8%
0.07 mg/kg	6 例	5.4%
0.08 mg/kg	4 例	3.6%
0.09 mg/kg	4 例	3.6%
0.10 mg/kg	22 例	19.8%
0.11 mg/kg 以上 0.20 mg/kg 以下	30 例	27.0%
0.21 mg/kg 以上 0.30 mg/kg 以下	3 例	2.7%
0.31 mg/kg 以上	3 例	2.7%
不明	9 例	8.1%

表 2 1 歳以上 6 歳未満（63 例）における体重当たりの 1 日投与量（調査期間中）

1 日投与量	内訳	
0.01 mg/kg	0 例	0.0%
0.02 mg/kg	2 例	3.2%
0.03 mg/kg	2 例	3.2%
0.04 mg/kg	4 例	6.3%
0.05 mg/kg	0 例	0.0%
0.06 mg/kg	5 例	7.9%
0.07 mg/kg	1 例	1.6%
0.08 mg/kg	4 例	6.3%
0.09 mg/kg	2 例	3.2%
0.10 mg/kg	8 例	12.7%
0.11 mg/kg 以上 0.20 mg/kg 以下	25 例	39.7%

0.21 mg/kg 以上 0.30 mg/kg 以下	8 例	12.7%
0.31 mg/kg 以上	2 例	3.2%
不明	0 例	0.0%

6 歳以上 15 歳未満の本薬 1 日投与量はそれぞれ表 3 及び 4 のとおりであり、平均値（標準偏差）は 2.7（1.6）及び 3.8（2.1）mg（投与量不明の症例を除き算出）、最小値は 0.1 及び 0.4 mg、最大値は 8.0 及び 12.0 mg であった。

表 3 6 歳以上 15 歳未満における体重別の 1 日投与量（投与開始時）

1 日投与量	体重 50 kg 未満 (194 例)		体重 50 kg 以上 (13 例)		体重不明 (25 例)		合計 (232 例)	
1 mg 未満	19 例	9.8%	0 例	0.0%	1 例	4.0%	20 例	8.6%
1 mg 以上 2 mg 未満	34 例	17.5%	1 例	7.7%	4 例	16.0%	39 例	16.8%
2 mg 以上 3 mg 未満 <sup>a</sup>	68 例	35.1%	4 例	30.8%	12 例	48.0%	84 例	36.2%
3 mg 以上 4 mg 未満	5 例	2.6%	0 例	0.0%	0 例	0.0%	5 例	2.2%
4 mg 以上 5 mg 未満 <sup>b</sup>	58 例	29.9%	7 例	53.8%	2 例	8.0%	67 例	28.9%
5 mg 以上 6 mg 未満	1 例	0.5%	0 例	0.0%	1 例	4.0%	2 例	0.9%
6 mg 以上 7 mg 未満	3 例	1.5%	0 例	0.0%	1 例	4.0%	4 例	1.7%
7 mg 以上 8 mg 未満	1 例	0.5%	0 例	0.0%	0 例	0.0%	1 例	0.4%
8 mg 以上 <sup>c</sup>	5 例	2.6%	1 例	7.7%	1 例	4.0%	7 例	3.0%
不明	0 例	0.0%	0 例	0.0%	3 例	12.0%	3 例	1.3%

a 体重 50 kg 未満の 6 例及び体重 50 kg 以上の 1 例を除きいずれも 2.0 mg 投与。

b 体重 50 kg 未満の 1 例を除きいずれも 4.0 mg 投与。

c 全例 8.0 mg 投与。

表 4 6 歳以上 15 歳未満における体重別の 1 日投与量（調査期間中）

1 日投与量	体重 50 kg 未満 (234 例)		体重 50 kg 以上 (30 例)		体重不明 (12 例)		合計 (276 例)	
1 mg 未満	4 例	1.7%	0 例	0.0%	0 例	0.0%	4 例	1.4%
1 mg 以上 2 mg 未満	23 例	9.8%	0 例	0.0%	0 例	0.0%	23 例	8.3%
2 mg 以上 3 mg 未満 <sup>a</sup>	64 例	27.4%	5 例	16.7%	5 例	41.7%	74 例	26.8%
3 mg 以上 4 mg 未満	16 例	6.8%	1 例	3.3%	0 例	0.0%	17 例	6.2%
4 mg 以上 5 mg 未満 <sup>b</sup>	82 例	35.0%	14 例	46.7%	4 例	33.3%	100 例	36.2%
5 mg 以上 6 mg 未満	4 例	1.7%	1 例	3.3%	1 例	8.3%	6 例	2.2%
6 mg 以上 7 mg 未満	18 例	7.7%	3 例	10.0%	1 例	8.3%	22 例	8.0%
7 mg 以上 8 mg 未満	1 例	0.4%	0 例	0.0%	0 例	0.0%	1 例	0.4%
8 mg 以上 <sup>c</sup>	22 例	9.4%	6 例	20.0%	1 例	8.3%	29 例	10.5%
不明	0 例	0.0%	0 例	0.0%	0 例	0.0%	0 例	0.0%

a 体重 50 kg 未満の 16 例及び体重不明の 1 例を除き、いずれも 2.0 mg 投与。

b 体重 50 kg 未満の 2 例を除き、いずれも 4.0 mg 投与。

c 体重 50 kg 未満の 3 例（10.0 mg 1 例及び 12.0 mg 2 例）を除き、いずれも 8.0 mg 投与。

また、1 日投与回数は、それぞれ、1 日 1 回 336 例（90.3%）及び 331 例（89.0%）、1 日 2 回 31 例（8.3%）及び 41 例（11.0%）、1 日 3 回 1 例（0.3%）及び 0 例（0.0%）、不明 4 例（1.1%）及び 0 例（0.0%）であった。

有害事象は 372 例中 23 例（6.2%）に、副作用は 18 例（4.8%）に発現した。有害事象の

発現状況は表 5 のとおりであった。

表 5 有害事象の発現状況

副作用名	例数 (%)
血清 Cr 値上昇	6 (1.6)
高 K 血症	4 (1.1)
立ちくらみ	4 (1.1)
低血圧	2 (0.5)
貧血 <sup>a</sup>	2 (0.5)
けいれん <sup>a</sup>	1 (0.3)
めまい・ふらつき	1 (0.3)
血管性浮腫 <sup>a</sup>	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)
心肺停止 <sup>a</sup>	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.3)
尿路感染症	1 (0.3)
腹痛	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)

a いずれの症例も因果関係は否定されている。

このうち、血清 Cr 値上昇 4 例 5 件及び尿路感染症 1 例 1 件は重篤と判断され、転帰は、血清 Cr 値上昇の 1 例は未回復であったが、その他はいずれも回復又は軽快であった。

## 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 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 17 歳未満の外国人高血圧症患者を対象とした臨床試験において本薬の有効性及び安全性が確認されており (5. (1) 参照)、それらの成績を基に、米国では 1 歳以上の小児の用法・用量が承認されている。また、英、独、仏及び加国においても 6 歳以上の小児の用法・用量が承認されており、海外の教科書、及びガイドラインでも小児高血圧症の治療選択肢の一つとして本薬が位置付けられている。

また、1 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 17 歳未満の外国人高血圧症患者を対象とした臨床試験において確認された本薬の薬物動態パラメータは、年齢によって本薬の薬物動態が大きく異なる可能性を示唆するものではなかった (5. (1) 参照)。なお、1 歳以上 6 歳未満の小児に本薬 0.2 mg/kg を投与した際の曝露量は成人に本薬 8 mg を投与した際の曝露量と同程度であり、6 歳以上の小児では、成人と同じ用量で同程度の曝露量であったと米国の添付文書に記載されている<sup>1)</sup>。

上記の結果及び本薬は成人の高血圧症に対しては、既に国内外で承認されていることも考慮すると、外国人小児高血圧症患者を対象とした臨床試験で認められた降圧効果は日本人小児高血圧症患者においても示されることが期待でき、国内のガイドラインでも本薬は治療選択肢の一つとして推奨されていること (5. (4) 参照) や国内使用実態調査の結果から一定の用法・用量で本邦の医療現場に広く使用されている実態があること (6. (2) 参照)

を踏まえると、日本人小児高血圧症患者への本薬投与による一定の降圧作用が示されているものと考える。

以上を踏まえると、検討会議は、日本人小児高血圧症患者に対して、本薬の有効性は、医学薬学上公知と判断できるものと考えた。

## (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) 外国人小児高血圧症患者を対象とした臨床試験 (5. (1) 参照)

1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者を対象とした臨床試験で認められた主な有害事象は上気道感染症、尿路感染症及び胃腸炎症状であり、死亡が 1 例、有害事象による中止が 2 例（腹痛 1 例、腎機能障害の悪化 1 例）に認められた。また、6 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者を対象とした臨床試験で認められた主な有害事象は頭痛、上気道感染症、めまい、咳嗽及び咽頭痛であり、有害事象による中止が 8 例（低血圧、手の骨折、めまい、頭痛、白血球減少症及び腎臓の基礎疾患の進行）に認められた。これらの臨床試験で認められた有害事象は、成人に本薬を使用した際に認められる副作用と同様と考えた。なお、1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者で認められた死亡例は、ネフローゼ症候群により血管内脱水が生じていた状況下で本薬投与後に発現した急性の下痢によって脱水が亢進し、慢性腎不全の急性増悪が引き起こされ死亡に至ったと考察されており、剖検において肺水腫及び脳浮腫が確認されたことが、この考察を支持するものと考えられる。国内ガイドラインを踏まえると、本薬に限らず ARB 投与時には脱水に注意する必要があることは広く知られていることから、ARB 投与時の一般的な注意事項が遵守されれば、本薬の安全性は管理可能なものと考えた。

### 2) 国内外の副作用報告の状況

企業が収集した 15 歳未満の患者における外国副作用報告は 19 例 33 件であり (2018 年 4 月 28 日時点)、報告された副作用の内訳は表 6 のとおりであった。転帰について、死亡は 1 件 (慢性糸球体腎炎)、未回復は 11 件 (咳嗽 2 件、血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加、易刺激性、空腹、貧血、喘鳴、脱毛症、浮動性めまい及びコントロール不良の血圧各 1 件)、不明は 5 件 (凝視、リンパ浮腫、多毛症、疲労及び糸球体腎炎各 1 件) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 6 外国副作用報告 (15 歳未満) の副作用の内訳

副作用名 [MedDRA PT (ver. 20.1)]	件数
高 K 血症	4
咳嗽	2
低血圧、頻脈、視力障害、下痢、悪心、嘔吐、空腹、血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加、血圧上昇、浮動性めまい、記憶障害、振戦、易刺激性、凝視、糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、喘鳴、脱毛症、多汗症、多毛症、全身性そう痒症、コントロール不良の血圧、リンパ浮腫、貧血、蒼白、疲労	各 1

また、企業が収集した 15 歳未満の患者における国内副作用報告は 44 例 66 件であり (2018 年 4 月 28 日時点)、報告された副作用の内訳は表 7 のとおりであった。転帰について、死亡に至った例はなく、未回復は 7 件 (血中 Cr 増加 2 件、血中 K 増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、変色便及びそう痒症各 1 件)、不明は 10 件 (急性腎障害 2 件、高クロール血性アシドーシス、振戦、C-反応性蛋白増加、低体温、倦怠感、肺炎、腎機能障害及び各種物質毒性) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 7 国内副作用報告 (15 歳未満) の副作用の内訳

副作用名 [MedDRA PT (ver. 20.1)]	件数
血中 Cr 増加	8
高 K 血症、血圧低下	各 5
腎機能障害、低血圧	各 4
傾眠、急性腎障害	各 3
悪心、嘔吐、低体温、倦怠感、尿量減少、浮動性めまい、体位性めまい	各 2
腹痛、変色便、疲労、浮腫、アナフィラキシーショック、肺炎、各種物質毒性、血中 K 増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、C-反応性蛋白増加、高クロール血性アシドーシス、低ナトリウム血症、振戦、気分変化、腎不全、ネフローゼ症候群、冷汗、そう痒症、末梢冷感	各 1

国内外のいずれかで 3 件以上集積された事象はいずれも成人での使用において本薬の副作用として発現することが知られ、添付文書で注意喚起されている事象であった。また、1 又は 2 件の集積が認められた事象のうち、成人での使用において本薬の副作用として注意喚起されていない事象も含まれたが、いずれも本薬以外の要因が示唆された症例や詳細な経過等の情報が不足している症例であり、現時点において本薬の副作用と判断できる症例はなかった。

### 3) 国内使用実態調査における安全性

国内使用実態調査において有害事象は 23 例 (6.2%)、そのうち副作用は 18 例 (4.8%) に発現したが、発現した事象のほとんどは成人での使用において本薬の副作用として注意喚起されている事象であった。現行の添付文書では注意喚起されていない事象は腹痛及び尿路感染症各 1 件であったが、これらの事象の転帰は回復及び軽快であり、小児に対して本薬を使用するにあたって、管理可能なものと考えた。

上記 1) ~3) を踏まえると、日本人及び外国人いずれにおいても、成人と比較して、小児でのみ注意すべき新たな副作用は認められていないと考える。また、日本人小児及び外国人小児において報告された有害事象又は副作用は類似しており、日本人小児において特に発現割合が高くなる事象は認められなかった。なお、海外臨床試験では本薬投与時の血管内脱水の増悪によると考えられる慢性腎不全の急性増悪が認められた死亡例が報告されているが (上記 1) 参照)、上述のとおり、本薬投与時も他の ARB 投与時と同様、脱水に注意しながら使用されるのであれば、管理可能なものと考えた。また、国内外の副作用報告

や国内使用実態調査において多く報告された高 K 血症や血中 Cr 増加について、国内外のガイドラインには、小児への ARB 投与時には血清 K や Cr を定期的に測定することが記載されているが、血清 K や Cr のモニタリングは本邦の医療現場で ARB 投与時に通常なされている対応であり、本薬を日本人小児に投与した際にも他の ARB 投与時と同様、適切な管理がなされるものと考えた。

以上より、検討会議は、日本人小児高血圧症患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用にあたって適切に管理可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

外国人小児高血圧症患者を対象とした本薬の臨床試験で、1 歳以上 6 歳未満に本薬 0.05～0.4 mg/kg/日及び 6 歳以上 17 歳未満に本薬 4～32 mg/日を投与したときの有効性及び安全性が確認されている。米国では当該試験の成績に基づいて高血圧症の効能・効果に 1 歳以上 17 歳未満の小児用量が承認されている。また、英、独、仏及び加国でも高血圧症の効能・効果に 6 歳以上の小児用量が承認されている (3. (1) 参照)。加えて、国内外の教科書及びガイドラインでは本薬が小児高血圧症の治療選択肢の一つとして位置付けられており (5. (3) 及び (4) 参照)、国内使用実態調査において、本薬の要望内容の範囲と同様の用法・用量で临床上問題なく使用されている実態が確認されている (6. (2) 参照) ことを踏まえると、日本人小児高血圧症患者への本薬の有効性は医学薬学上公知と考える (7. (1) 参照)

上記の臨床試験及び国内使用実態調査に加え、国内外の副作用報告で報告された事象を踏まえると、日本人小児高血圧症患者に本薬を投与する際に発現する副作用は臨床使用にあたって管理可能と考える (7. (2) 参照)。また、想定される有効性を考慮すると、本薬の安全性は本邦の医療現場において許容可能と考える。

以上より、検討会議は、日本人小児高血圧症に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## 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

日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会から、効能・効果に「小児高血圧症」を表記する要望がなされていたが、本薬は既に「高血圧症」の効能・効果を有していることから、検討会議は、効能・効果は変更せず、小児の用法・用量を追加することが適切と考える。

### (2) 用法・用量について

#### 1) 1 歳以上 6 歳未満の小児に対する用法・用量について

日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会から要望された用法・用量は「0.05～0.4 mg/kg/日」であり、当該年齢範囲の用量が承認されている米国の承認用量である「0.05～0.4 mg/kg、初回推奨用量 0.20 mg/kg」と用量範囲は同一であった。また、海外の教科書及びガイドラインでも米国の承認用量と概ね同一の用量が推奨されている。一方、国内の成書には「初回用量 0.03 mg/kg/日、最大用量 0.15 mg/kg/日」（年齢の記載なし）と、欧米での承認用量や教科書及びガイドラインでの推奨用量よりも低い用量が記載されている。また、国内のガイドラインには米国の承認用量が記載された上で、実際の投与にあたっては国内の成人の最大投与量を超えるべきではない旨、注意事項が記載されている。

国内使用実態調査における投与開始時の1日投与量について、49.5% (55/111例)の症例が0.10～0.30 mg/kgの範囲で投与されており、0.30 mg/kgを超える投与量が投与された症例は2.7% (3/111例)であった。一方、0.10 mg/kg未満の投与量が投与された症例は39.6% (44/111例)であり、そのうちの約60%が要望用量範囲の下限である0.05 mg/kgから0.09 mg/kgの間で投与されていた(6. (2)表1参照)。また、調査期間中の1日投与量について、52.4% (33/63例)の症例が0.11～0.30 mg/kgの範囲で投与されており、次いで、0.10 mg/kgを投与された症例が12.7% (8/63例)であり、0.30 mg/kgを超える投与量が投与された症例は2例(0.33 mg/kg及び0.7 mg/kg)であった。一方、0.10 mg/kg未満の投与量が投与された症例は31.7% (20/63例)であり、そのうちの60%が要望用量範囲の下限である0.05 mg/kgから0.09 mg/kgの間で投与されていた(6. (2)表2参照)。

以上の内容を踏まえると、1日用量の下限について、国内使用実態調査において多くの症例で米国の承認用量の下限である0.05 mg/kg以上の用量で問題なく投与されていたことを踏まえると、要望内容のとおり、通常用量の下限を米国の承認用量と同じく0.05 mg/kgとすることは妥当と考える。

一方、1日用量の上限について、要望内容は、米国の承認用量の上限と同一の0.4 mg/kgであったが、外国人小児で降圧効果が示された本薬の曝露量は、外国人成人に承認用量を投与した際の本薬の曝露量と同程度であったこと(7. (1)参照)及び本薬の成人の承認用量は米国(通常8又は16 mg、最大32 mg)と比較して日本(通常4～8 mg、最大12 mg)で低いことに加えて、国内使用実態調査において0.40 mg/kgの用量が選択された症例はなく、ほとんどの症例が0.30 mg/kg以下の用量で投与されていたことを踏まえると、上限は0.30 mg/kgとすることが妥当と考える。

## 2) 6歳以上の小児に対する用法・用量について

日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会から要望された用法・用量はそれぞれ「体重50 kg未満では2～12 mgを1日1回経口投与する。体重50 kg以上では4～12 mgを1日1回経口投与する」及び「2～8 mgを1日1回経口投与し、必要に応じ12 mgまで増量する」である。欧米等6カ国のうち、6歳以上の小児用量が承認されている5カ国における承認用量は表8のとおりであり、海外の教科書及びガイドラインでも欧米等の承認用量と概ね同一の用量が推奨されている。

表 8 6歳以上の小児に対する承認用量

米国	英国、独国及び仏国	加国
<ul style="list-style-type: none"> <li>•体重 50 kg 未満では 2~16 mg/日。初回推奨用量 4~8 mg/日。</li> <li>•体重 50 kg 以上では 4~32 mg/日。初回推奨用量 8~16 mg/日。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•初回推奨用量は 4 mg/日。</li> <li>•体重 50 kg 未満では 8 mg/日まで増量できる。</li> <li>•体重 50 kg 以上では 8 mg/日まで増量でき、さらに必要であれば 16 mg/日に増量できる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•体重 50 kg 未満では初回推奨用量 4 mg/日で、8 mg/日まで増量できる。</li> <li>•体重 50 kg 以上では初回推奨用量 8 mg/日で、16 mg/日まで増量できる。</li> </ul>

一方、国内の成書には上述のとおり、欧米での承認用量や教科書及びガイドラインでの推奨用量よりも低い用量が記載され、国内のガイドラインには米国の承認用量が記載された上で、実際の投与にあたっては国内の成人の最大用量を超えるべきではない旨、注意事項が記載されている。

国内使用実態調査における投与開始時の 1 日投与量について、36.2% (84/232 例) の症例が 2 mg 以上 3 mg 未満で投与され、次いで 4 mg 以上 5 mg 未満で投与された症例が 28.9% (67/232 例) であった。また、8 mg で投与された症例が 3.0% (7/232 例) で認められ、体重別の 1 日投与量の分布も同様の傾向であった (6. (2) 表 3 参照)。調査期間中の 1 日投与量について、36.2% (100/276 例) の症例が 4 mg 以上 5 mg 未満で投与され、次いで 2 mg 以上 3 mg 未満で投与された症例が 26.8% (74/276 例)、8 mg 以上で投与された症例が 10.5% (29/276 例) であった。最大投与量は 12 mg であり、当該用量が投与された 2 例では有害事象は報告されなかった。なお、体重別の 1 日投与量の分布も同様の傾向であった (6. (2) 表 4 参照)。

以上の内容を踏まえると、日本小児循環器学会からの要望内容や欧米等の承認用法・用量は、体重別で異なる用量範囲が設定されているが、本邦の使用実態から、本邦では体重別での用量設定の必要はないと考える。

また、1 日用量について、成人の承認用量は海外よりも国内で低いことも考慮しつつ以下のように判断した。用量の下限について、国内使用実態調査では 1 日投与量が 2 mg 未満の患者もいたものの、1 日投与量の下限について、投与開始時及び調査期間中を通じ、多くの患者において米国の承認用量の下限である 2 mg 以上の用量で問題なく使用されていることから、要望内容のとおり、通常用量の下限を米国の承認用量と同じく 2 mg と設定することは妥当である。一方、1 日用量の上限について、国内使用実態調査では多くの患者で 8 mg までの用量で問題なく使用されており、高用量側では成人での国内外の承認用量の関係がより反映されていることを踏まえ、当該年齢範囲の米国の承認用量の上限よりも低い用量である 8 mg を通常用量の上限として設定することが妥当である。なお、2 例ではあるものの、国内使用実態調査において 12 mg の投与が必要とされ、有害事象がなく、使用された症例が確認されている。これに加え、国内外の教科書やガイドラインでは、低用量から開始し忍容性が問題ない場合は、目標とする血压管理が可能となるまで増量することが推奨されていること及び成人の用量を超えない範囲で使用すべきであることが記載されている

ことを考慮すると、成人と同様、「必要に応じて 12 mg まで増量する」ことは可能と考える。

### 3) その他

腎障害を伴う患者への用法・用量について、本邦における成人の承認用法・用量を踏まえ、日本小児腎臓病学会からの要望にもあるように、「ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始する」旨、規定する必要があると考える。

なお、以上の用法・用量の規定のみでは、1 歳以上 6 歳未満の小児及び腎障害を伴う小児では成人の用量を超える可能性があるが、その場合の有効性及び安全性の情報が得られていないことから、小児において、いかなる場合でも成人用量を超えないよう規定する必要があると考えた。

1 日投与回数について、米国でのみ「1 日 1 回又は等量で 2 回に分けて投与」することが承認されているが、その他の国では 1 日 1 回投与が承認されていること、外国人小児高血圧症患者を対象に本薬の有効性及び安全性が検討された臨床試験はいずれも 1 日 1 回投与で実施されたこと並びに国内使用実態調査のほとんどの症例で 1 日 1 回投与であったことを踏まえ、要望内容のとおり、本薬の投与回数を 1 日 1 回投与とすることは妥当と考える。

以上の 1) ～3) より、検討会議は、本薬の高血圧症に対する用法・用量に、以下のような用法・用量を追加することが適切と判断する。

#### 【用法・用量】

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05 ～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じて 12 mg 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、必要に応じて 8 mg まで増量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

小児に投与する場合には、成人の用量を超えないこと。

## 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又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

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし。

#### 10. 備考

なし。

#### 11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Trachtman H, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens.* 2008;10(10):743-50.
- 8) 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;28(5):1083-90.
- 9) Hoy SM, Keating GM. Candesartan cilexetil: in children and adolescents aged 1 to <17 years with hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(5):335-42.
- 10) Kavey REW, et al. Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Cardiol Clin.* 2010;28:597-607.
- 11) Tullus K. Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Arch Dis Child.* 2011;96(9):881-2.
- 12) Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition. 2015. 2294-303
- 13) 五十嵐隆、渡辺博、木津純子編. 新 小児薬用量. 改訂第7版. 診断と治療社; 2015. 198-207
- 14) Lurbe E, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887-920.
- 15) Joseph T, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3)

- 16) 班長: 佐地勉. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 掲載: 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011 年度合同研究班報告) . 2013. p. 89-271.
- 17) 本邦小児におけるカンデサルタン シレキセチルの使用実態調査 調査報告書. 2017 年 11 月 7 日
- 18) 本邦小児におけるカンデサルタン シレキセチルの使用実態調査 調査報告書(追補). 2017 年 11 月 7 日