

資料 3 - 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） アムロジピンベシル酸塩 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：アムロジピンベシル酸塩	
	販売名：①ノルバスク錠 2.5 mg、②ノルバスク錠 5 mg、③ノルバスク OD 錠 2.5 mg、④ノルバスク OD 錠 5 mg（ファイザー株式会社） ⑤アムロジン錠 2.5 mg、⑥アムロジン錠 5 mg、⑦アムロジン OD 錠 2.5 mg、⑧アムロジン OD 錠 5 mg（大日本住友製薬株式会社）	
	会社名：①②③④ファイザー株式会社 ⑤⑥⑦⑧大日本住友製薬株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	高血圧症
	用法・用量	6～17 歳の小児に対し、1 日 1 回 2.5～5 mg 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）	特になし
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

アムロジピンについて、本邦においては、高血圧治療ガイドライン2009¹⁾にて小児の高血圧症に対する使用が記載されているものの、他のカルシウム拮抗薬を含め、本邦において高

血圧症に対する小児の用法・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

下線部：要望内容に関連する箇所

1) 米国（2010 年 3 月改訂） ²⁾	
効能・効果	<u>高血圧症</u> <u>ノルバスクは高血圧症治療の適応とする。単剤で使用する場合と他の降圧剤と併用する場合がある。</u> 冠動脈疾患（CAD） 慢性安定狭心症 本剤は慢性安定狭心症の対症療法の適応とする。本剤は単剤で使用する場合と他の狭心症治療薬と併用する場合がある。 冠攣縮狭心症（プリンツメタル（異型）狭心症） 本剤は、冠攣縮狭心症が確認された場合または冠攣縮狭心症が疑われる場合を治療の適応とする。本剤は、単剤で使用する場合と他の狭心症治療薬と併用する場合がある。 血管造影によって確認された CAD 血管造影によって CAD が最近確認された患者で、心不全がない患者または駆出率が 40%未満でない患者において、狭心症による入院リスク及び冠血行再建術のリスクを減らす目的で本剤が適応となる。
用法・用量	成人 通常、降圧治療として初期投与量 5 mg を 1 日 1 回経口投与し、1 日 1 回 10 mg まで増量することができる。 小柄な患者、虚弱患者、高齢患者または肝機能不全症患者に対しては 1 日 1 回 2.5 mg から投与を開始し、他の降圧療法に追加して本剤を投与する場合も同用量を使用する。 各患者の症状に応じ用量を適宜増減する。通常、用量の漸増は 7～14 日間かけて行い、医師は各用量に対する患者の状態を十分観察すること。しかし、臨床的に必要な場合は漸増をさらに迅速に進めることもあり、その際には患者を頻繁に観察すること。 慢性安定狭心症または冠攣縮狭心症に対する推奨用量は 5～10 mg で、高齢者及び肝機能不全症患者には、これよりも低い用量を推奨する。適切な効果を得るためには、ほとんどの患者で 10 mg の投与が必要となる。

	冠動脈疾患患者に対する推奨用量は1日1回5～10 mgである。臨床試験では大多数の患者に10 mgの投与が必要であった。 小児 <u>6～17歳の小児患者に対する降圧治療として有効な経口投与量は1日1回2.5～5 mgである。小児患者を対象とした、1日5 mgを超える用量の試験は行われていない。</u>
承認年月（または米国における開発の有無）	2004年8月（小児用量追加）
備考	
2) 英国（2010年3月改訂） ³⁾	
効能・効果	高血圧症 慢性安定狭心症の予防 心臓病専門医の診断によるプリンツメタル（異型）狭心症 高血圧症患者において、本剤は、サイアザイド系利尿薬、アルファ遮断薬、ベータアドレナリン受容体遮断薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬と併用されている。狭心症については、硝酸薬及び/又は適正用量のベータ遮断薬に治療抵抗性を示す狭心症患者に対して本剤を単剤で使用する場合と他の狭心症治療薬と併用する場合がある。心不全患者ならびに高血圧症または虚血性心疾患の病歴がある患者において本剤の忍容性は良好である。
用法・用量	高血圧症 高血圧症及び狭心症に対しては通常、初期投与量5 mgを1日1回投与し、各患者の状態に応じて10 mgまで増量することができる。 サイアザイド系利尿薬、ベータ遮断薬ならびにアンジオテンシン変換酵素阻害薬と併用する場合には本剤の用量調節は必要ない。 小児 <u>6～17歳の小児患者に対する降圧治療としての推奨経口用量は、1日1回2.5 mgを初期用量とし、4週間後に目標血圧が達成できない場合は1日1回5 mgまで漸増する。1日5 mgを超える用量については小児患者を対象とした試験は行われていない。6歳未満の小児におけるアムロジピンの血圧に対する効果は不明である。5 mg錠は2等分して投与することを目的として製造されていないため、2.5 mg用量の投与には使用できない。</u> 高齢者 高齢患者または非高齢患者に同じ用量を投与した場合、本剤の忍容性はいずれにおいても同等に良好である。したがって、標準の用量を推

	奨する。 肝機能障害のある患者 「4.4 警告及び使用上の注意」の項参照。 腎機能障害のある患者 血漿中アムロジピン濃度の変化は腎機能障害の程度と相関しないため、標準の用量を推奨する。アムロジピンは透析によって除去されない。
承認年月（または英国における開発の有無）	2010 年 1 月（小児用量追加）
備考	
3) 独国（2009 年 12 月改訂） ⁴⁾	
効能・効果	<u>本態性高血圧症</u> 、慢性安定狭心症（労作性狭心症）ならびに冠攣縮狭心症の治療
用法・用量	高血圧症 アムロジピンの通常 1 日量として 5 mg を 1 日 1 回投与する。アムロジピンの最大 1 日量は 10 mg を超えないこと。 慢性安定狭心症及び冠攣縮狭心症 アムロジピンとして 5 mg を 1 日 1 回投与する。必要に応じて 10 mg まで増量することができる。アムロジピンの最大 1 日量は 10 mg を超えないこと。現在までに実施された試験から、アムロジピンを 10 mg よりも高い用量へ増量しても治療効果の向上は得られないこと、さらには 15～20 mg の投与によって副作用が容認できない程度にまで増加する可能性があることが示されている。 肝機能障害のある患者 あらゆるカルシウム拮抗薬と同様に、肝機能障害患者においてはアムロジピンの半減期が延長する。推奨用量はまだ確立していないため、肝機能障害患者には慎重に投与すること。重度の肝機能障害患者に本剤は禁忌である。 腎機能障害のある患者 アムロジピンは大部分が不活性代謝物に代謝される。アムロジピンの約 10 %は未変化体として尿中に排泄される。血漿中アムロジピン濃度の変化は腎機能障害の程度とは相関しない。腎機能障害のある患者にはアムロジピンを標準の用量で使用できるが、透析依存性腎不全患者への投与には慎重を要する。アムロジピンは透析で除去されない。 心不全のある患者 ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類によるクラス II～IV の心不全

	を有する患者を対象とする血行力学試験及び比較臨床試験から、アムロジピンによって運動負荷試験、左室駆出率ならびに臨床症状から判定した臨床的増悪を引き起こさないことが示されている。 シクロスポリン併用中の投与 薬物動態試験から、アムロジピンはシクロスポリンの薬物動態を有意に変化させることはないとの結果が示されている。 高齢者 アムロジピンの最高血漿中濃度到達時間は高齢患者と非高齢患者で同等である。高齢患者ではアムロジピンのクリアランスが低下するため、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増大し、消失半減期が延長する。心不全患者における AUC の変化及び半減期の延長は、年齢に応じた患者集団で予測可能である。高齢患者と非高齢患者に同じ用量のアムロジピンを投与した場合、忍容性はいずれにおいても良好である。したがって、高齢患者には標準の用量を推奨する。 小児及び青年 <u>6～17 歳の小児患者に対する降圧治療としての推奨経口用量は、1 日 1 回 2.5 mg を初期用量とし、4 週間後に目標血圧が達成できない場合は 1 日 1 回 5 mg まで漸増する。1 日 5 mg を超える用量については小児患者を対象とした試験は行われていない。6 歳未満の小児におけるアムロジピンの血圧に対する効果は不明である。5 mg 錠は 2 等分して投与することを目的として製造されていないため、2.5 mg 用量の投与には使用できない。</u> ノルバスクは食事中または食間に十分な量の液体（グラス 1 杯の水など）を用いて服用すること。服用期間は主治医が決定する。
承認年月（または独 国における開発の有 無）	2009 年 12 月（小児用量追加）
備考	
4）仏国（2010 年 4 月改訂） ⁵⁾	
効能・効果	狭心症の予防的治療、安定狭心症及び安静時狭心症（プリンツメタル狭心症を含む） <u>高血圧症</u>
用法・用量	高血圧症 初期投与量は 1 日 1 回 1 カプセル（5 mg）とし、状態に応じて 1 日 1 回 10 mg まで増量することができる。 狭心症 初期投与量は 1 日 1 回 1 カプセル（5 mg）とし、状態に応じて 1 日

	1 回 10 mg まで増量することができる。最大 1 日量は 10 mg である。 高齢者 高齢患者と非高齢患者に同じ用量のアムロジピンを投与した場合、忍容性はいずれにおいても良好である。 腎機能障害のある患者 通常の推奨用量から投与を開始してよい。血漿中アムロジピン濃度の変化と腎機能障害の程度は相関しない。アムロジピンは透析で除去されない。 サイアザイド系利尿薬、ベータ遮断薬、またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬と併用する場合にはアムロジピンの用量調節は必要ない。 小児 <u>6～17 歳の小児患者に対する降圧治療としての推奨経口用量は 1 日 1 回 2.5 mg を初期用量とし、4 週間後に目標血圧が達成できない場合は 1 日 1 回 5 mg まで漸増する。1 日 5 mg を超える用量については小児患者を対象とした試験は行われていない。6 歳未満の小児におけるアムロジピンの血圧に対する効果は不明である。</u>
承認年月（または仏国における開発の有無）	2010 年 4 月（小児用量追加）
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

海外第Ⅲ相試験（A0531018試験）：The Pediatric use of Amlodipine in the Treatment of Hypertension（PATH）-1試験⁶⁾

方法：268例の小児の高血圧症患者（6～16歳、平均年齢±標準偏差：12.1±3.3歳）を対象とし、被験者をアムロジピン2.5 mg群（2.5 mgを4週間投与）と5.0 mg群（2.5 mgを2週間投与後5.0 mgに増量し2週間投与）のいずれかに無作為割り付けた。その後、二重盲検下で無作為割り付けにより薬剤投与継続又はプラセボ投与した（投与期間4週間）。

結果：有効性について、アムロジピン投与により主要評価項目である収縮期血圧の投与8週後の値は投与前と比較して有意に低下し、2.5 mg群での変化量は-6.9 mmHg（プラセボ群に対してp=0.045）、5.0 mg群での変化量は-8.7 mmHg（プラセボ群に対してp=0.005）であった。アムロジピンの降圧効果は高血圧症の原因疾患に関係なく、用量依存的であった。安全性について、副作用により投与中止となったのは6例（高血圧症の悪化3例、顔面浮腫1例、指の浮腫及び発疹1例、心室性期外収縮1例）であった。その他の副作用として、頭痛、無力症、めまい、腹痛、血管拡張、鼻出血等が発現したが、大部分は軽度～中等度のものであり、成人の高血圧症患者に見られる副作用と類似していた。検討された投与量の範囲では（～0.34

mg/kg)、単位体重あたりのアムロジピン投与量の増加に伴い副作用発現率が増加することはない。なかった。

海外第 I 相試験 (A0531023試験) : The Pediatric use of Amlodipine in the Treatment of Hypertension (PATH) -2試験⁷⁾

方法 : 小児の高血圧症患者 (1~17歳) におけるアムロジピン投与時の薬物動態の検討を主目的とした母集団薬物動態試験 (第 I 相A0531023試験、PATH-2) が米国及びカナダで実施された。アムロジピンの投与量が少なくとも4週間安定している患者が組み入れられた。

結果: 本試験には 74 例が組み入れられ、アムロジピンの投与量 (平均値±標準偏差) は 0.17±0.13 mg/kg/day (0.03~0.77 mg/kg/day)、1 日 1 回投与の患者は 82% (61/74 例) であった。母集団薬物動態の解析対象患者は、73 例 (男児 49 例、女児 24 例)、平均年齢 10.4 歳 (1~17 歳)、平均体重 51.8 kg (6~142 kg) であり、405 点の血漿中濃度を用いて 1 コンパートメントモデルを用いて解析した。モデルより、体重 45 kg の患者におけるクリアランスには性差が認められ、男児で 23.7 L/hr、女児で 17.61 L/hr、分布容積は 1,130 L と推定され、成人患者で報告されているクリアランス (24.8 L/hr) 及び分布容積 (1,120 L) と同様であった。また、6 歳未満の患者 (11 例) におけるクリアランス (17.9 L/hr) 及び分布容積 (757 L) は、他の年齢層の小児患者と比較して小さい傾向であったが、6 歳以上の患者 (62 例) におけるクリアランス及び分布容積は、6 歳以上 13 歳未満 (34 例) で 24.9 L/hr 及び 1,180 L、13 歳以上 18 歳未満 (28 例) で 27.9 L/hr 及び 1,501 L であり、成人患者におけるパラメータと同様であった。

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

海外

BIOSIS、MEDLINE、及びEMBASEでの検索結果 (2011年7月21日時点)

Amlodipine	10,108報
Child or pediatric等	248報
RCT	42報 (日本でのRCTは抽出されなかった。)

米国の小児の高血圧治療ガイドライン及び教科書に共通に引用されている3報のうち、アムロジピンの小児の高血圧症の海外承認申請資料に使用された海外第 I 相試験 (A0531023試験、PATH-2) (4項に要約記載済み) 以外の2報について、本項に記載する。

1) Amlodipine Therapy in Pediatric Patients With Hypertension. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2002;42:114-7⁸⁾

方法 : 小児の高血圧症に対するアムロジピン投与による長期的有効性及び安全性について検討した。1992 年 3 月~2000 年 6 月にアムロジピンによる高血圧症治療を受けた患児 55 例 (男

児 38 例、女児 17 例) を対象に、レトロスペクティブに検討した。

結果: アムロジピンの初期投与量の平均値±標準偏差は 0.13 ± 0.10 mg/kg/day であった。投与初期には、投与前と比較して有意な血圧低下が認められ、収縮期血圧、拡張期血圧ともにアムロジピンの治療開始とともに全般的な低下を示した。副作用は 23 例(浮動性めまい 4 例、疲労 2 例、頭痛 14 例、浮腫 3 例)に認められ、1 例を除きいずれも軽度であった。1 例は、浮腫及び疲労により投与を中止し、エナラプリルに変更した。

2) Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:631-5⁹⁾

方法: 小児の高血圧症に対するアムロジピンの長期投与の有効性と安全性を確認するために、アムロジピンが単独で長期使用(6 ヶ月以上)された小児患者 33 例に関するデータを再検討した。

結果: 高血圧の原因は臓器移植(n=19)、腎臓病(n=7)、原発性高血圧(n=6)、及び薬剤誘発(n=1)であった。アムロジピン投与開始時点の患者の平均年齢±標準偏差は 9.8 ± 4.8 歳(1.3 ~16.9 歳)であり、男児 19 例及び女児 14 例で構成されていた。アムロジピンの平均投与期間±標準偏差は 20.4 ± 11.5 ヶ月(6~48 ヶ月)であった。アムロジピンの投与期間を通して血圧は投与前と比較して低下しており、またアムロジピン投与量(1 日投与量 0.17 ± 0.12 mg/kg)は安定していた。副作用によりアムロジピンを中止した患者はいなかった。

日本

JMEDPlus (2011年7月20日時点) 及びJSTPlus (2011年7月21日時点) での検索結果

アムロジピン	4,606報
小児	109報
RCT	0報

アムロジピンと小児の高血圧症について記載された RCT は抽出されなかった。

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

海外

BIOSIS、MEDLINE、EMBASE での検索結果 (2011 年 7 月 21 日時点)

Amlodipine	10,108 報
Child or pediatric 等	248 報
Review	14 報
Meta-analysis	3 報

メタ解析 3 報のうち、小児の高血圧症についてアムロジピンの用法・用量、有効性及び安全性について記載された報告はなかった。レビュー 14 報のうち、小児の高血圧症についてアムロジピンの用法・用量、有効性及び安全性について記載された 4 報の概要を以下に述べる。

1) A review of calcium channel antagonists in the treatment of pediatric hypertension. *Pediatr*

Drugs. 2006;8 (6) :357-73¹⁰⁾ :『2.7.4 アムロジピン』

アムロジピンは錠剤が内服できない幼児や年齢の小さな小児に安定した懸濁液として使用できる長時間作用型カルシウム拮抗薬である。(中略) 血中シクロスポリン濃度に影響を与えないことから、移植患者にも使用できる。有害事象も少なく、有害事象が生じても投与量を減じることで対応が可能である。血圧コントロールが不十分な場合、投与開始後約 1 週間で増量すべきである。筆者らの施設では、高血圧に伴う緊急的な対応が不要な幼児や年齢の小さな小児に対し、カルシウム拮抗薬としてアムロジピンを選択している。初期投与量として 0.05~0.1 mg/kg/day (最高投与量 10 mg/day) から開始する。年齢の小さな小児には 1 日 2 回投与が必要である。

2) Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Pediatr Drugs*. 2005;7 (1) :27-40¹¹⁾

『3.治療、3.2 薬物療法』の項において、小児の高血圧治療で公表された推奨用量として「アムロジピン、初回投与量 0.1~0.2 mg/kg/day、最高投与量 0.6 mg/kg/day (20 mg/day まで)、投与頻度 24 時間毎」と記載されている。

また、『5.カルシウム拮抗薬』の項において、3 歳から 19 歳の小児患者 28 例へのアムロジピン使用の Pfammatter らの報告、1 歳から 18 歳の本態性高血圧と腎性高血圧 21 例へのアムロジピン使用の Tallian らの報告、6 歳から 16 歳の高血圧症小児 268 例へのアムロジピン使用の Flynn らの報告、1 歳から 19 歳の腎臓病患者 43 例へのアムロジピン使用の Von Vigier らの報告が紹介され、さらに、「アムロジピンの小児での分布容積は 25.1 L/kg と推定される。肝臓で代謝される薬剤であり、透析中も投与量を調整する必要がなく (半減期 36~45 時間)、腎不全患者での血中濃度の極端な上昇はないようである」と記載されている。

3) Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000;15:302-16¹²⁾

『小児の高血圧におけるカルシウム拮抗薬治療』の表 3. カルシウム拮抗薬の小児での推奨用量において、「アムロジピン、初回投与量 0.1~0.3 mg/kg/dose、投与頻度 1 日 1~2 回、最高投与量は 0.6 mg/kg/day で 20 mg/day まで。長時間作用型、5~7 日間隔で用量調節が必要。幼児には懸濁液投与も可能」と記載されている。

『小児の高血圧におけるカルシウム拮抗薬治療、第 2、3 世代ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬』の項において、「有効な投与量は幅広く、0.09~0.8 mg/kg/day であり、数名の医師が小児では大人の推奨用量よりも体重換算でより高い投与量のアムロジピンが必要であり、年齢が小さな小児ではさらに高い投与量が必要であると報告している。(中略) 我々は、70 例以上の小児をアムロジピンで治療した。ほとんどの患者が二次性高血圧であり、0.1~0.6 mg/kg/day の投与量で有効性と忍容性が認められた。有害事象は顔面紅潮、頭痛、下肢の浮腫、倦怠感であり、ほとんどが減量により回復した。幼児や年齢が小さな小児にはアムロジピンは粉砕投与や懸濁液投与が可能である。アムロジピンは特に小児の腎移植患者の高血圧治療に適しているようであり、それらの患者群ではカルシウム拮抗薬は腎保護作用があるよ

うである。要するに、いくつかの点でより詳細な試験を待つ必要があるが、アムロジピンは小児の高血圧の治療に当然のように使用されているようである。」と記載されている。

4) Treatment of pediatric hypertension. *Pharmacotherapy*. 2000;20 (2) :140-50¹³⁾

『薬物療法』の表 2. 小児の高血圧治療の一般的な経口降圧薬と投与量において、「アムロジピン、初回投与量は 0.5 mg/kg/dose、最高投与量は確立されていない、投与頻度 24 時間毎」と記載されている。

『薬物治療、カルシウム拮抗薬』の項において、1 歳から 18 歳の本態性高血圧と腎性高血圧患者 21 例へのアムロジピン使用の Tallian らの報告が紹介され、「試験はプラセボコントロールでも二重盲検でもなかったが、アムロジピンの小児における有効性及び安全性が示された。1 日 1 回投与が可能であり、効果で、反射性頻脈がないことから、アムロジピンは小児に対してニフェジピンを上回る明らかな利点をもっている」と記載されている。

日本

JMEDPlus (2011年7月20日時点) 及びJSTPlus (2011年7月21日時点) での検索結果

アムロジピン	4,606報
小児	109報
総説	0報
メタ解析	0報
解説記事又は会議録	20報

総説及びメタ解析の文献は抽出されなかったが、解説記事又は会議録 20 報のうち、小児の高血圧症についてアムロジピンの用法・用量、有効性及び安全性が記載された解説記事が 5 報あった。その概要を以下に述べる。

1) フローチャートでみる私の処方. *小児科臨床*. 2010;63 (4) :721-9¹⁴⁾

『V.腎・尿路疾患の処方 5.慢性腎不全 V.循環器系合併症 1.降圧剤 1) カルシウム拮抗薬』の項において、「ほとんどのカルシウム拮抗薬は肝臓で代謝され、かつ透析性がないため腎機能正常者と同量投与可能である。代謝は肝臓であり腎機能による減量の必要はない。アムロジピンを 0.1 mg/kg/day、ニフェジピンを 1 mg/kg/day で投与開始する。副作用として、顔面紅潮、頭痛、便秘、歯肉肥厚、また腹膜透析排液の白濁がある」と記載されている。

2) 小児高血圧の診断基準と治療方針. *小児科*. 2005;46 (9) :1461-7¹⁵⁾

『V.本態性高血圧の管理、3.薬物療法、a) 降圧薬の選択』の項において、「降圧薬は ACE 阻害薬か Ca 拮抗薬を第 1 選択薬とする。(中略) Ca 拮抗薬は、アムロジピン (ジヒドロピリジン系) に関する検討が多く報告されており、小児における有効性と安全性がほぼ確立している」と記載されている。

3) 小児の心血管系合併症予防. *小児PD 研究会雑誌* 2005;18:50-8¹⁶⁾

『Ⅲ小児腹膜透析患者における心血管系合併症治療の実際 4) 降圧薬の使用方法 2) 高血圧持続症例に対する降圧薬の使用方法』の項において、「Ca 拮抗薬は、病態を選ばず降圧効果が確実に得られる点が特徴である。肝排泄性であるため、小児腹膜透析患者においても使用しやすいと考えられるが、交感神経刺激作用が懸念され、長期の連用には疑問がもたれていた。しかし、長時間作用型の Ca 拮抗薬が開発され、これらの薬剤では交感神経刺激作用も弱く、急激な血圧低下をきたすことはまれであり、臨床の場合においては最も使用しやすい薬剤である」と記載されている。

『小児腹膜透析患者への降圧薬投与の目安』の項において、「Ca 拮抗薬（長時間作用薬）開始時処方例）アムロジピン 0.2 mg/kg/day 分 1、用法）①12 時間以内に効果のみられない場合には 0.2 mg/kg を追加投与、②以後 1 日 2 回投与とし、1 回投与量を増量する場合は 20～50% を目安とする」と記載されている。

4) 本態性高血圧と降圧薬. *小児科* 2002;43 別冊:106-7¹⁷⁾

『どういうときに、どのように使うか 降圧薬の選択』の項において、「降圧薬の選択は成人と同様に ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬が主体である。（中略）Ca 拮抗薬は小児科領域ではジヒドロピリジン系のニフェジピンがよく用いられている。しかし、短時間作用型のものは虚血性心疾患の死亡率を増加させる恐れがあることなどから成人では使われなくなっており、小児でも長時間作用型 Ca 拮抗薬が望ましい。アムロジピンは副作用が少なく、小児にも有用であると考えられる」と記載されている。

5) 4.腎・尿路疾患 1) 急性・慢性腎不全. *小児科臨床* 1998;51:645-52¹⁸⁾

『V.薬物療法 9) 高血圧』の項において、「高血圧の成因の 90%は過剰な水分によるため、まず Na と水分制限を行い、利尿剤フロセミド（ラシックス 1～5 mg/kg/day 分 3）を投与する。除水が間に合わず緊急に血圧を下げたい場合、ニフェジピン（セパミット細粒 0.25～0.5 mg/kg/dose 経口、あるいはアダラート 0.5～1.0 mg/kg/day 分 3 舌下）を投与する。利尿剤や透析により十分除水を行っても血圧が正常化しない場合、レニン性高血圧などを考慮する必要がある。レニン性高血圧による拡張期血圧の上昇には、カプトプリル、リシノプリルなどの ACE 阻害薬やカルシウム拮抗薬であるアムロジンを投与する」と記載されている。また、処方例として「アムロジン 0.1～0.2 mg/kg/day 分 1（max.10 mg/day）」が記載されている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

1) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition¹⁹⁾

『445 章全身性高血圧の表 445-4 降圧薬』の項において、「カルシウム拮抗薬、アムロジピン、投与量の範囲は 0.1～0.6 mg/kg/24hr（最高 5 mg/24hr）を 1 日 1 回投与、24 時間毎経口」と記載されている。

『535 章腎不全、535.1 急性腎不全、治療』の項において、長時間作用型のカルシウム拮抗

薬として「アムロジピンの投与量は 0.1～0.6 mg/kg/24hr を 1 日 1 または 2 回に分割」と記載されている。

2) Nadas' Pediatric Cardiology. Second edition²⁰⁾

『付録、小児心臓病で使用される主要な薬剤、カルシウム拮抗薬』の項において、「アムロジピン 0.1 mg/kg/dose（最高 10 mg）1 日 1～2 回」と記載されている。

3) Handbook of Pediatric Cardiovascular Drugs²¹⁾

『カルシウム拮抗薬、アムロジピン、投与量、新生児及び幼児』の項において、「経口、高血圧：6 歳から 17 歳の小児には、1 日 1 回 2.5～5 mg が推奨される。文献で報告されている初回投与量は 0.05～0.13 mg/kg/day である。投与量は通常 5～7 日毎に 25～50%増量する。文献で報告されている必要量は 0.12～0.5 mg/kg/day である。効果を得るためには若年者ではより高い投与量が必要な傾向がある。小児では 5 mg/day を超える用量での十分なデータはない」と記載されている。新生児及び幼児での明確な用法の情報はない。

（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

1) 米国の高血圧治療ガイドライン；National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2) :555-76²²⁾

『小児の高血圧の薬物療法』の表 9. 1 歳から 17 歳の小児の外来高血圧治療のための降圧薬の項において、「カルシウム拮抗薬として、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン及び徐放性ニフェジピンが推奨されており、アムロジピン投与量：6 歳から 17 歳の小児に対して、1 日 1 回 2.5～5 mg、24 時間毎」と記載されている。

2) 欧州の高血圧治療ガイドライン；Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of hypertension. *Journal of Hypertension*. 2009;27 (9) :1719-42²³⁾

『治療戦略、カルシウム拮抗薬』の項において、「ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、フェロジピン、イスラジピンの有効性と安全性は限定される。しかしながら、小児の高血圧の治療に広範囲に使用されているアムロジピンではいくつかの試験がなされている。6 歳から 16 歳の小児 268 例を対象とした大規模多施設共同試験で、アムロジピンはプラセボと比較して、収縮期血圧を下げた。投与量 0.06～0.34 mg/kg/day で顕著な用量依存性が認められた。薬物動態試験では、特に 6 歳未満の低体重の小児でのアムロジピンの薬物動態パラメータが、年齢が高く体重の大きい小児のパラメータと明らかに異なることが認められ、低年齢の小児では、（体重換算で）より高用量のアムロジピンの必要性を示唆している」と記載され

ている。

『表 7 小児の高血圧治療で選択される降圧薬の推奨開始投与量』の項において、「アムロジピン、0.06～0.3 mg/kg/day、1 日 1 回投与」と記載されている。

国内

1) 高血圧治療ガイドライン 2009³⁾

『第 10 章小児の高血圧 8.高血圧の管理 2) 薬物療法』の項において、「第一選択薬は ACE 阻害薬か Ca 拮抗薬である。(中略) Ca 拮抗薬は、ニフェジピンとアムロジピンがよく用いられる」と記載されている。

2) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009²⁴⁾

『第 17 章小児 CKD の治療 3.合併症管理 1.循環・血圧管理』の項において、「非薬物療法（生活習慣の是正）を行っても高血圧が持続する例や臓器障害合併例では薬物療法を考慮する。降圧薬は Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬が第一選択となり、小児高血圧の治療薬として使用される主なものを表 3 にまとめた。Ca 拮抗薬として、本邦で小児を対象として使用量を検討した多施設での報告は、腎疾患患児に対してニフェジピンが、米国ではアムロジピンの RCT などがある」と記載されている。『表 3.小児高血圧に対する代表的な経口降圧薬』の項において、「アムロジピン、使用量：6 歳以上 2.5～5 mg/day 分 1、最大量：5 mg/day」と記載されている。

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

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

1.使用実態調査²⁵⁾

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。

1) 方法

調査対象患者は、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において、調査期間中（2010 年 12 月～2011 年 6 月）の任意の 3 ヶ月間に上記調査対象医薬品を処方された 15 歳未満の患者とした。患者背景、投与理由・投与方法、投与状況、併用降圧薬、投与に支障を来した程度の有害事象情報（投与中止、投与中断、投与量減量等）を調査項目とした。投与状況は、調査期間中の情報に加え、投与開始時にも遡り情報を収集した。

2) 使用実態調査結果概略

調査対象医薬品のうち、アムロジピンが処方された登録患者は 100 症例であった。以下に結果概略を示す。

患者背景について、性別は、男子 62 例、女子 38 例であった。年齢（調査期間中）は、6 歳以上 15 歳未満が 72 例、6 歳未満が 28 例であった。体重（調査期間中）の測定値がある 93 例のうち、6～15 歳未満の患者で体重が 50 kg 以上は 12 例、20 kg 以上 50 kg 未満は 40 例、20 kg 未満は 14 例であった。

基礎疾患は、腎疾患が 89 例と最も多かった。中でもネフローゼ症候群が 27 例、慢性腎不全が 25 例と多く、次いで慢性糸球体腎炎 15 例、腎血管性疾患 11 例、先天性腎尿路奇形 9 例、及び腎移植後 9 例であった。基礎疾患が高血圧であったのは 12 例で、そのうち薬剤性高血圧が 10 例であり、原因薬剤はいずれも合成副腎皮質ホルモン剤（ステロイド）であった。

39 例はアムロジピン単独療法が行われ、61 例は降圧薬の併用療法が行われていた。併用療法 61 例のうち、アンジオテンシン受容体拮抗薬との併用が 33 例、アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用が 31 例であった。投与理由は、高血圧症が 95 例、腎保護作用が 10 例であった。

6 歳以上の患者における、1 日投与量及び 1 日投与回数は以下の表のとおりであった。

表 アムロジピンの 1 日投与量及び 1 日投与回数

因子	カテゴリ	症例数 (%)	
		投与開始時	調査期間中
集計対象例数	6～15 歳未満の全体	54(100)	72(100)
1 日投与量	2.5mg/日	29(53.7)	23(31.9)
	5mg/日	13(24.1)	21(29.2)
	10mg/日	0(0.0)	7(9.7)
	その他	11(20.4)	21(29.2)
	体重換算にて投与	1(1.9)	0(0.0)
	不明	0(0.0)	-
	平均±標準偏差 (mg/日)	2.94±1.3[54]	4.4±2.5[72]
	平均±標準偏差 (mg/kg/日)	0.1±0.06[51]	0.16±0.11[66]
	最小値 (mg/kg/日)	0.03	0.03
	最大値 (mg/kg/日)	0.27	0.48
1 日投与回数	1 日 1 回	43(79.6)	43(59.7)
	1 日 2 回	11(20.4)	29(40.3)
	1 日 3 回	0(0.0)	0(0.0)
	隔日	0(0.0)	0(0.0)
	その他	0(0.0)	0(0.0)
	不明	0(0.0)	-

2. 症例報告

JMEDPlus（2011年7月20日時点）及びJSTPlus（2011年7月21日時点）での検索結果

アムロジピン 4,606報
小児 109報
症例報告 41報

症例報告 41 報のうち、アムロジピンの症例報告として以下の 14 報が抽出された。(下表)

表 国内のアムロジピンの症例報告

年齢	性別	体重 kg	アムロジピン投与量	疾患	その他の 降圧薬	文献
14*	男			全身性エリテマトーデス		26)
13	男	49.3		副腎原発褐色細胞腫	メシル酸ドキサゾシン	27)
12	女	45.6	2.5 mg	両側腎動脈狭窄による腎血管性高血圧		28)
12	男	22		腹部大動脈奇形に伴う腎血管性高血圧	ベニジピン、エナラプリル	29)
12	女		1 日 5 mg (分 1) を開始。さらに 10 mg (分 1) に増量	腹膜透析患者	エナラプリル、ニフェジピン、ラベタロール、ピンドロール、メチルドパ	30)
2	女		1 日 1.0 mg (分 1) を開始。その 1 週間後から 1.5 mg、さらに 4 日後から 2.0 mg (分 1) へと増量	腹膜透析患者	エナラプリル、ニフェジピン	
10	男		2.5 mg/day	Ask-Upmark kidney	テルミサルタン	31)
9	男			Mid-aortic 症候群による腎血管性高血圧をきたした結節性硬化症患者	カンデサルタン	32)
9	女			生体部分肝移植	プロプラノロール	33)
0 歳 1 ヶ月	女			生体部分肝移植	ベータ遮断薬	
8 歳 5 ヶ月	女	34		A 群連鎖球菌性急性糸球体腎炎による高血圧性脳症合併		34)
8	女	22.4		腎血管性高血圧	プロプラノロール	35)
8	女		2 mg を開始。20 病日頃減量	血管性紫斑病		36)
6	女	14.5	4 mg を開始。入院 10 日目から 5 mg/day に増量。退院 5 ヶ月後に中止	顕微鏡的多発血管炎	リシノプリル	37)
3 歳 9 ヶ月	女		最大 2.5 mg/day (0.3 mg/kg)	腹膜透析患者	マニジピン	38)
0 歳 1 ヶ月	男	5.5		ADPKD	ニフェジピン、フロセミド、リシノプリル	39)

*腹水貯留の報告あり

表中の斜線は、公表文献中に記載がなかったことを示す。

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 成人の高血圧症患者における本剤の有効性の民族差、国内外の承認用法・用量

日本人及び外国人の高血圧症患者に対するアムロジピンの降圧効果は、アムロジピン5及び10 mgとも降圧効果に国内外差はないと考えられる⁴⁰⁾。用法は、各国とも1日1回経口投与である。用量は、日本では通常2.5～5 mgであり、高齢者に対しては2.5 mgから開始、米国では通常5 mgから開始、小柄な患者、虚弱患者、高齢患者又は肝不全患者に対しては2.5 mgから開始、英仏では通常5 mgから開始、独では通常5 mgである。また、最高用量は各国とも10 mgである（参照：3（1）項）。

以上、各国とも用法及び最高用量は同じであり、各国とも通常用量に5 mgが含まれ、日本及び米国では2.5 mgからの開始も考慮するよう規定されていることから、国内外の成人の高血圧症に対する承認用法・用量に大きな違いはないと考えられる。

② 海外の第Ⅲ相試験（A0531018試験、PATH-1）：プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験
PATH-1試験⁸⁾では、6～16歳の高血圧症小児において、アムロジピン2.5及び5 mgは用量依存性的かつプラセボに対して有意な血圧低下作用を示し、長時間にわたって降圧効果が持続した。

以上より、検討会議は、成人の高血圧症患者に対するアムロジピンの有効性に明らかな民族差がなく、承認用法・用量にも大きな違いがないこと、国内の使用実態調査において使用された6歳以上の小児におけるアムロジピンの用法・用量は海外における小児の高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（A0531018試験、PATH-1）と同様であったこと、文献検索の結果得られた情報においても有効性に関し臨床的な問題は示唆されていないことから、海外の小児の高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果に基づき、日本人小児の高血圧症患者でも海外と同様の用法・用量でアムロジピンの有効性が認められると考える。

（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

海外で実施された無作為比較試験（A0531018 試験、PATH-1）と、薬物動態試験（A0531023 試験、PATH-2）、及び国内外の他の論文等の情報によると、アムロジピンにより、めまい、紅潮、浮腫、頭痛、末梢性浮腫及び疲労感が発現しており、これらの副作用は、成人の高血圧症治療で見られる降圧剤の主作用による副作用と同様と考えられた。また、小児使用実態調査でも、本剤の投与に支障を来した程度の副作用として報告されたものは、浮動性めまいの1例であった。したがって、日本人及び外国人の成人高血圧症患者に対するアムロジピン治療で発現する主な副作用は血管拡張に由来するものであり、日本人と外国人の間で副作用に関する民族差はないと考えられることから、日本人小児と外国人小児での副作用に大きな違いはないと推察される。

以上より、検討会議は、6歳以上の日本人小児に1日2.5～5 mg投与しても、安全性に大きな問題はないと考える。しかしながら、本剤は降圧剤全般に注意すべき投与直後に見られる急激な降圧効果による立ちくらみ及びめまいに対する成人と同様の注意が必要であり、また、

本剤の成人で多く見られる末梢性浮腫についても注意が必要であると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 外国人小児の高血圧症患者を対象に実施したアムロジピンの第Ⅲ相試験（A0531018 試験、PATH-1）により、アムロジピン 1 日 2.5～5 mg の有効性及び安全性が確認された。この試験成績により、アムロジピンの外国人小児の高血圧症に対する用量が承認されている。（参照：第 4 項）
- 外国人小児の高血圧症患者（1～17 歳）を対象に、アムロジピン投与時の薬物動態の検討を主目的とした母集団薬物動態試験（第Ⅰ相 A0531023 試験、PATH-2）において検討された 6 歳以上の患者におけるクリアランス及び分布容積は、成人患者におけるパラメータと同様であった。（参照：第 4 項）
- 日本人健康成人及び外国人健康成人に、アムロジピン 10 mg を単回経口投与した薬物動態試験（既提出資料：A0531083 試験）において、日本人における血漿中濃度推移は、外国人における推移と類似し、薬物動態パラメータ（ C_{max} 、AUC、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ ）は、いずれも日本人と外国人で同様であることが認められた。
- 日本人及び外国人の高血圧症患者に対するアムロジピンの降圧効果は、アムロジピン 5 mg 及びアムロジピン 10 mg とも降圧効果に国内外差は認められていない。また、安全性においても日本人に特有な副作用は認められておらず、外国人と同様にめまい、紅潮、浮腫、頭痛、末梢性浮腫であった。（参照：第 4 項、及び第 5 項-（1）、（2））
- 国内外における成人の高血圧症に対する承認用法・用量に大きな違いはない。
- 国内外の総説、解説記事、代表的な教科書及びガイドラインに、アムロジピンによる小児の高血圧症治療に関する記載がある。（参照：第 5 項）
- 本邦の降圧薬小児実態調査において、6 歳以上 15 歳未満に対する投与量及び 1 日投与回数は、海外で承認されている用法・用量の範囲と大きな差異はないと考えられる（参照：第 6 項）。
以上より、検討会議は、アムロジピンの小児の高血圧症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知に該当すると判断した。

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

学会からの要望書においては、効能・効果の欄に「高血圧症」の記載の追加要望がされていたが、アムロジピンは既に「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

以下に示す理由から、アムロジピンの小児に対する用法・用量を外国の承認用法・用量を参考に、「通常、6 歳以上の小児には、アムロジピンとして 2.5 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。」とすることが妥当と考える。

①対象患者について

小児の高血圧症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A0531018 試験、PATH-1）では、6～16歳の小児を対象として有効性及び安全性が確認されており、6歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確認されていないことから、対象患者を「6歳以上の小児」と設定することが妥当と考えた。

②用法について

成人の高血圧症に対する承認用法は、国内外ともに「1日1回経口投与」である。また、服薬時間及び食事のタイミングは制限されていない。小児の高血圧症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A0531018 試験、PATH-1）における用法も、「1日1回経口投与」で実施され、有効性及び安全性が確認されている。また、海外第Ⅰ相試験（A0531023 試験、PATH-2）成績より、1日1回投与と1日2回投与時の血漿中アムロジピン濃度には大きな違いは認められなかった。これらの臨床試験成績に基づき、外国における小児の高血圧症に対する用法は、成人と同じ「1日1回経口投与」で承認されている。日本における小児の高血圧症に対する用法は、第7項（3）で示した理由から、外国と同じ「1日1回経口投与」と設定することが妥当と考える。

③用量について

小児の高血圧症患者を対象とした海外の無作為比較試験成績より、2.5～5 mg の範囲で血圧コントロールが可能であったことが示されたこと、海外においては、2.5 mg が初回推奨用量として設定されているから、7-（3）に記載したとおり、日本人小児の高血圧症に対する用法・用量として、1日1回2.5 mg と設定することが妥当と考える。また、海外においては効果不十分の場合5 mg まで投与可能な用法・用量が設定されていること、及び国内使用実態調査でも2.5 mg 超の用量が投与されている実態が確認されていることから、本邦における用法・用量でも、年齢、体重、症状により適宜増減する旨用法・用量に設定することが適切と考える。また、使用実態調査結果及び安全性上の観点から、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) 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (委員長: 荻原俊男) 編
- 2) 米国添付文書 (2011 年 5 月改訂版)
- 3) 英国添付文書 (2010 年 3 月改訂版)
- 4) 独国添付文書 (2010 年 8 月改訂版)
- 5) 仏国添付文書 (2010 年 12 月改訂版)
- 6) Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR et al. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr*. 2004;145:353-9
- 7) Flynn JT, Nahata MC, Mahan Jr, JD, et al. Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. *J. Clin. Pharmacol*. 2006;46:905-916
- 8) Parker ML, Robinson RF, Nahata MC, et al. Amlodipine therapy in pediatric patients with hypertension. *J. Am. Pharm. Assoc*. 2002;42:114-7
- 9) Flynn JT. Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:631-5
- 10) Shobha S. A review of calcium channel antagonists in the treatment of pediatric hypertension. *Pediatr Drugs*. 2006;8(6):357-73
- 11) Robinson RF, Nahata MC, Batisky DL, et al. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Pediatr Drugs*. 2005;7(1):27-40
- 12) Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:302-16
- 13) Temple ME, Nahata MC. Treatment of pediatric hypertension. *Pharmacotherapy* 2000;20(2):140-50
- 14) 上村治. 5.慢性腎不全. *小児科臨床* 2010;63:721-9
- 15) 内山聖. 小児高血圧の診断基準と治療方針. *小児科* 2005;46(9):1461-67
- 16) 永渕弘之. 小児の心血管系合併症予防. *小児PD研究会雑誌*. 2005;18:50-8
- 17) 内山聖. 本態性高血圧と降圧薬. *小児科*. 2002;43(別冊):106-7
- 18) 大和田葉子, 本田雅敬. 4.腎・尿路疾患1) 急性・慢性腎不全. *小児科臨床* 1998;51:645-52
- 19) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al., eds. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition. Saunders Elsevier, 2007

- 20) Keane JF, Lock JE, Fyler DC eds. Nadas' Pediatric Cardiology, Second edition. Saunders Elsevier, 2006
- 21) Munoz R, . Schmitt CG, Roth SJ, et al., eds. Handbook of Pediatric Cardiovascular Drugs. Springer, 2008
- 22) National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 (2):555-76
- 23) Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of hypertension. *Journal of Hypertension*. 2009;27(9):1719-42
- 24) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 社団法人 日本腎臓学会 編
- 25) 特定非営利活動法人日本小児循環器学会, 日本小児腎臓病学会. 本邦小児における降圧薬使用実態調査報告書. 2011.
- 26) 田村啓成, 野口篤子, 高橋郁子, ほか. アムロジピンの関与が疑われる腹水貯留を来したSLEの1例. *日本小児科学会雑誌*. 2011;115:386
- 27) 渡邊彰代, 下田孝司, 竹内宗之, ほか. 小児副腎原発褐色細胞腫の麻酔経験. *麻酔*. 2010;59:397-400
- 28) 新村文男, 岡本正二郎, 松田晋一, ほか. 両側腎動脈狭窄による腎血管性高血圧に対してステント留置を行った12歳女児例. *日本小児腎臓病学会雑誌*. 2006;19:171
- 29) 山田浩, 玉森晶子, 尾崎元, ほか. 腹部大動脈奇形に伴う腎血管性高血圧の男児例. *日本腎臓学会誌*. 2000;42(6):442
- 30) 奥川敬祥, 笠原多加幸, 冠木直之, ほか. 重症高血圧に対しアムロジピンが有効であった小児腹膜透析患者の2例. *小児科臨床*. 1999;52:353-8
- 31) 高橋辰徳, 菊池貴洋, 田邊さおり, ほか. 著明な高血圧を呈したAsk-Upmark kidneyの1男児例. *日本小児科学会雑誌*. 2010;114:228
- 32) 山藤陽子, 里村憲一, 鳥邊泰久. mid-aortic症候群による腎血管性高血圧をきたした結節性硬化症の1例. *日児腎誌*. 2011;24:134
- 33) 林泰佑, 賀藤均, 金基成, ほか. 生体部分肝移植後早期に発症した小児高血圧症の管理. *日本小児科学会雑誌*. 2009;113(2):269
- 34) 鹿間芳明, 高橋英彦, 永井由紀子, ほか. 高血圧性脳症(reversible posterior leukoencephalopathy)として発症した急性糸球体腎炎の一例. *こども医療センター医学誌*. 2004;33(4):186-9
- 35) 松村英樹, 中倉兵庫, 芦田明, ほか. 腎血管性高血圧による腎摘出後に高血圧を認めた一女児例. *小児高血圧研究会誌*. 2009;6:34
- 36) 塚本浩子, 川上智子, 井上壽茂. 尿所見が乏しいにもかかわらず明らかな高血圧を合併した血管性紫斑病の1例. *住友病院医学雑誌*. 2006;33:85
- 37) 居原田安奈, 蓮井正史, 今井雄一郎, ほか. 高血圧を呈した顕微鏡的多発血管炎の1症例. *小児高血圧研究会誌*. 2008;5(1):35-8

- 38) 木村佳代, 瀬戸真澄, 川村智行, ほか. 種々の降圧治療に抵抗した幼児CAPD患者の高血圧について -病態に関する検討-. *日本小児腎不全学会雑誌*. 1999;19:174-5.
- 39) 若木均, 池田昌弘, 幡谷浩史, ほか. 新生児期から著明な高血圧を呈したAutosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) の2例. *日腎会誌* 2004;46(7):719-23
- 40) Fujiwara T, Ii Y, Hatsuzawa J, Murase H, et al. The phase III, double-blind, parallel-group controlled study of amlodipine 10 mg once daily in Japanese patients with essential hypertension who insufficiently responded to amlodipine 5 mg once daily. *J Hum Hypertens* 2009;23:521-529.