

資料 3-2

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）
エナラプリルマレイン酸塩
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	要望され	一般名：エナラプリルマレイン酸塩
		販売名：レニベース錠 2.5、レニベース錠 5、レニベース錠 10
		会社名：MSD 株式会社
要望者名	小児腎臓病学会 日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	小児高血圧
	用法・用量	<米国> 1回 0.08～0.58 mg/kg、1日 1回経口投与する。(最大用量:40 mg) <英国><独国><仏国> 1回 2.5～5 mg、1日 1回経口投与する。(最大用量：体重 50 kg 未満では1日 20 mg、体重 50 kg 以上では1日 40 mg)
	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

エナラプリルマレイン酸塩（以下、「エナラプリル」）は、高血圧症を効能・効果として、

本邦では 1986 年 4 月に承認され、現在では成人の高血圧症に対する標準的治療薬の一つとして使用されているが、小児に対する適応は承認されていない。さらに、本邦において小児に対する用法・用量が承認されている高血圧症治療薬はない。一方、米国においては、近年小児の高血圧症患者を対象とする臨床試験が相次いで実施され、エナラプリル等の降圧剤で小児に対する用法・用量が承認された。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

下線部分：要望内容に関連する箇所

1) 米国<VASOTEC> ¹⁾	
<p>効能・効果</p>	<p>高血圧症</p> <p>VASOTEC は高血圧症の治療に適応される。</p> <p>VASOTEC は単剤投与、もしくはその他の降圧剤、特にチアジド系利尿剤との併用投与で有効である。VASOTEC とチアジド系利尿剤の降圧作用はおおむね相加的である。</p> <p>心不全</p> <p>VASOTEC は症候性うっ血性心不全の治療に、通常、利尿剤及びジギタリス製剤と併用で、適応される。VASOTEC はこれらの患者において、症状を改善し、生存率を上昇し、入院回数を減少させる。</p> <p>無症候性左室機能不全</p> <p>VASOTEC は、臨床的に安定した無症候性左室機能不全患者（駆出率 35%以下）において、顕在性心不全の発症率を減少させ、心不全による入院回数を減少させる。</p> <p>VASOTEC の使用にあたっては、別のアンジオテンシン変換酵素阻害剤「カプトプリル」投与において、特に腎機能障害又は膠原病性脈管疾患を有する患者に無顆粒球症の発現がみられること、および VASOTEC には同様のリスクがないことを示すにはデータが不十分であり、利用できないことを考慮すべきである。</p> <p>VASOTEC の使用を考慮する際は、比較対照試験において ACE 阻害薬の降圧作用が黒人患者では非黒人患者よりも低く抑えられたことに注意すべきである。また ACE 阻害薬を投与された黒人患者は非黒人患者に比べて、血管浮腫の発現率が高かったことにも注意すべきであ</p>

	る。															
用法・用量	<p>高血圧症</p> <p>利尿剤投与中の患者では、VASOTEC の初回投与後に症候性低血圧が発現する可能性がある。低血圧の可能性を抑えるために、可能であれば、VASOTEC の投与を開始する 2～3 日前に利尿剤の投与を中止すべきである。VASOTEC の単剤投与で血圧がコントロールされない場合は、利尿剤の投与を再開してもよい。</p> <p>利尿剤を中止できないときは、初回投与（2.5 mg）後に患者を少なくとも 2 時間、さらに血圧が 1 時間以上安定するまで医師の管理下に置く。</p> <p>利尿剤を併用しない患者に推奨される初回用量は 5 mg を 1 日 1 回である。用量は血圧の変化に応じて調節する。標準的な用量範囲は 10～40 mg を 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回の分割投与である。1 日 1 回投与では、一部の患者に投与間隔の終わりに降圧作用の減弱がみられる可能性がある。これらの患者については、増量又は 1 日 2 回投与を検討すべきである。</p> <p>VASOTEC の単剤投与で血圧がコントロールされない場合は、利尿剤を追加してもよい。VASOTEC とカリウム補給剤、カリウム塩製剤又はカリウム保持性利尿剤を併用すると、血清カリウム値が上昇することがある。</p> <p>腎機能障害を有する高血圧患者における用量調節</p> <p>エナラプリルの通常用量が推奨されるのは、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上（血清クレアチニンが約 3 mg/dL 以下）の患者である。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以下（血清クレアチニンが 3 mg/dL 以上）の患者は、初回用量を 2.5 mg を 1 日 1 回とする。用量は、血圧がコントロールされるまで、又は最大 1 日 40 mg に到達するまで漸増可能である。</p> <table border="1" data-bbox="491 1630 1401 1863"> <thead> <tr> <th>腎機能</th> <th>クレアチニンクリアランス mL/min</th> <th>初回用量 mg/日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎機能正常</td> <td>>80 mL/min</td> <td>5 mg/日</td> </tr> <tr> <td>軽度の機能障害</td> <td>≤80 >30 mL/min</td> <td>5 mg/日</td> </tr> <tr> <td>中等度～重度の機能障害</td> <td>≤30 mL/min.</td> <td>2.5 mg/日</td> </tr> <tr> <td>透析患者</td> <td>—</td> <td>透析日[†]は 2.5 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 非透析日は血圧反応に応じて用量を調節すること。</p> <p>心不全</p>	腎機能	クレアチニンクリアランス mL/min	初回用量 mg/日	腎機能正常	>80 mL/min	5 mg/日	軽度の機能障害	≤80 >30 mL/min	5 mg/日	中等度～重度の機能障害	≤30 mL/min.	2.5 mg/日	透析患者	—	透析日 [†] は 2.5 mg/日
腎機能	クレアチニンクリアランス mL/min	初回用量 mg/日														
腎機能正常	>80 mL/min	5 mg/日														
軽度の機能障害	≤80 >30 mL/min	5 mg/日														
中等度～重度の機能障害	≤30 mL/min.	2.5 mg/日														
透析患者	—	透析日 [†] は 2.5 mg/日														

VASOTEC は、通常は利尿剤及びジギタリス製剤と併用することで、症候性心不全の治療に適応される。生存率の改善が示されたプラセボ対照試験では、患者の忍容性に応じて本剤 40 mg を 1 日 2 回の分割投与まで漸増した。

初回推奨用量は 2.5 mg である。推奨される用量は 2.5～20 mg の 1 日 2 回投与である。用量は、患者の忍容性に応じて数日間又は数週間をかけて漸増すべきである。臨床試験における最大 1 日用量は 40 mg の分割投与であった。VASOTEC の初回投与後は、少なくとも 2 時間、さらに血圧が 1 時間以上安定するまで医師の管理下に置く。低血圧の可能性を抑えることができるので、可能であれば、併用している利尿剤を減量すべきである。VASOTEC の初回投与後に低血圧が発現したとしても、低血圧を適切に管理すれば、その後、注意深く漸増することは可能である。

無症候性左室機能不全

有効性が示された試験では、初回用量は 2.5 mg を 1 日 2 回であり、患者の忍容性に応じて 1 日用量は 20 mg（分割投与）まで漸増した。

VASOTEC の初回投与後は、少なくとも 2 時間、さらに血圧が 1 時間以上安定するまで医師の管理下に置く。低血圧の可能性を抑えることができるので、可能であれば、併用している利尿剤を減量すべきである。VASOTEC の初回投与後に低血圧が発現したとしても、低血圧を適切に管理すれば、その後、注意深く漸増することは可能である。

心不全及び腎機能障害、又は低ナトリウム血症を有する患者における用量調節

低ナトリウム血症（血清ナトリウム 130 mEq/L 未満）又は血清クレアチニン 1.6 mg/dL 以上の心不全患者の場合、初回用量 2.5 mg/日を、医師の厳重な管理下で慎重に投与する。用量は 2.5 mg を 1 日 2 回、さらに必要に応じて 5 mg を 1 日 2 回以上に増量でき、通常は用量調整時に過度の低血圧または重大な腎機能悪化がなければ、4 日間以上の間隔をあけて、増量する。最大 1 日用量は 40 mg である。

小児の高血圧症患者

通常、推奨初回用量は 0.08 mg/kg（最大 5 mg）1 日 1 回である。投与量は血圧の変化に応じて調節する。0.58 mg/kg（又は 40 mg）を上回る用量は、小児患者では検討されていない。

新生児、および糸球体ろ過率 30 mL/min/1.73 m²未満の小児患者について

	<p>てはデータがないため、本剤の投与は推奨されない。</p> <p><u>懸濁液の調製 (1.0 mg/mL懸濁液 200 mL)</u></p> <p><u>VASOTEC 20 mg錠 10 錠入りペットボトルにBicitra (登録商標 1) 50 mL</u> <u>を加え、少なくとも 2 分間振り混ぜる。濃縮液を 60 分間放置する。</u> <u>60 分間放置した後に、この濃縮液をさらに 1 分間振り混ぜる。ペット</u> <u>ボトル内の濃縮液にOra-Sweet SF (登録商標 2) 150 mLを加え、振り</u> <u>混ぜて成分を分散させ懸濁液を得る。懸濁液を冷蔵庫に入れ、2～8℃</u> <u>(36～46° F) で最長 30 日間保存可能である。使用前には、懸濁液を</u> <u>振り混ぜる。</u></p> <p><u>登録商標 1 Alza Corporation</u> <u>登録商標 2 Paddock Laboratories, Inc.</u></p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	VASOTEC 1985 年 12 月 24 日承認済み (BIOVAIL 社が販売)
備考	特になし
2) 英国<RENITEC> ²⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧症治療 ・ 症候性心不全治療 ・ 無症候性左室機能不全患者 (駆出率 35%以下) における症候性心不全予防
用法・用量	<p>本剤の吸収は、食事の影響を受けない。</p> <p>用量は、患者のプロファイルおよび血圧反応により適宜増減する。</p> <p>高血圧症</p> <p>高血圧症の重症度及び患者の状態に応じて、本剤の初回用量を 5 mg から最大 20 mg とし、1 日 1 回投与する。軽度の高血圧症患者の初回用量は、5～10 mg とすることが推奨される。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が強く活性化している患者 (腎血管性高血圧症、塩欠乏及び/又は体液減少、心代償不全、重度の高血圧症など) では、初回投与後に過度の血圧低下が発現する可能性がある。これらの患者には、初回用量として 5 mg 以下が推奨され、医師の管理下で慎重に投与を開始する。</p> <p>前治療として利尿剤を高用量で投与されていた患者は、エナラプリルの投与開始時に体液減少が発現したり、低血圧を生じたりする可能性がある。これらの患者には、初回用量は 5 mg もしくはそれ以下で開</p>

始することが推奨される。可能であれば、本剤の投与を開始する2～3日前に利尿剤の投与を中止し、腎機能及び血清カリウム値をモニタリングすること。

標準維持用量は1日20 mgであり、最大維持用量は1日40 mgとする。

心不全／無症候性左室機能不全

症候性心不全の管理においては、本剤は利尿剤や、必要に応じてジギタリス製剤又はβ遮断剤と併用する。症候性心不全患者または無症候性左室機能不全患者には、2.5 mgから医師の厳重な管理下で慎重に投与を開始し、血圧に対する初期効果を判断する。心不全に対する本剤の投与開始後に、症候性低血圧がみられない場合、または症候性低血圧が適切に管理された場合は、標準維持用量20 mg（単回投与又は2回の分割投与）まで患者の忍容性に応じて漸増する。推奨される用量漸増期間は2～4週間である。最大用量は40 mgを1日2回の分割投与である。

心不全/無症候性左室機能不全患者に推奨される本剤の用量漸増法

投与週数	用量 mg/日
1週目	1～3日目：2.5 mg/日*を単回投与 4～7日目：5 mg/日を2回の分割投与
2週目	10 mg/日を単回投与又は2回の分割投与
3及び4週目	20 mg/日を単回投与又は2回の分割投与

* 腎機能障害を有する患者又は利尿剤投与中の患者は特に注意が必要である。

低血圧、および（ごくまれに）それに伴う腎不全が報告されているため、本剤投与開始前と開始後に血圧及び腎機能の厳重なモニタリングを行うべきである。利尿剤投与中の患者は、可能であれば、本剤の投与開始前に減量する。本剤の初回投与後に低血圧が発現したとしても、長期投与中に再発することを意味するものではなく、本剤の継続投与を中止する理由にはならない。また腎機能及び血清カリウム値をモニタリングすること。

腎機能不全における用量

一般にエナラプリルの投与間隔をのばすか、又は投与量を減らすか、もしくはその両方を実施する。

クレアチンクリアランス (CrCL) mL/min	初回用量 mg/日
30<CrCL<80 mL/min	5~10 mg

	10<CrCL≤30 mL/min.	2.5 mg
	CrCL≤10 mL/min	透析日 [†] は2.5 mg
	<p>† エナラプリラート（エナラプリルの代謝活性体）は透析可能である。非透析日は血圧の変化に応じて用量を調節すること。</p> <p>高齢者への投与 高齢患者の腎機能により、用量を調節する。</p> <p>小児への投与 小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験による経験は限られている。</p> <p>錠剤を飲み込むことが可能な患者について、患者のプロファイル及び血圧反応により用量を適宜増減する。体重 20 kg以上 50 kg未満の患者に推奨される初回用量は 2.5 mgを 1 日 1 回、また体重 50 kg以上の患者は 5 mgを 1 日 1 回である。患者の必要性に応じて、体重 20 kg以上 50 kg未満の患者は最大 1 日 20 mg、体重 50 kg以上の患者は最大 1 日 40 mgまで用量調節が可能である。</p> <p>新生児、および糸球体ろ過率 30 mL/min/1.73 m²未満の小児患者についてはデータがないため、本剤の投与は推奨されない。</p>	
承認年月（または英国における開発の有無）	INNOVACE 1984 年 12 月 6 日承認済み INNOVACE MELT（口腔内速崩錠） 1997 年 8 月 14 日承認済み	
備考	特になし	
3) 独国<RENITEC> ²⁾		
効能・効果	EU は共通の添付文書のため英国の添付文書に準じる	
用法・用量	EU は共通の添付文書のため英国の添付文書に準じる	
承認年月（または独国における開発の有無）	XANEF、RACEN 1995 年 6 月 14 日承認済み	
備考	特になし	
4) 仏国<RENITEC> ²⁾		
効能・効果	EU は共通の添付文書のため英国の添付文書に準じる	
用法・用量	EU は共通の添付文書のため英国の添付文書に準じる	
承認年月（または仏国における開発の有無）	RENITEC 1984 年 3 月 22 日承認済み RENITEC WAFER（口腔内速崩錠） 1999 年 3 月 29 日承認済み	

備考	特になし
----	------

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

海外開発企業において、小児患者を対象に本剤を用いた薬物動態試験と用量反応試験の 2 試験が実施され、海外の承認申請資料として提出された。その概要は以下のとおりである。

(1) 小児の高血圧症患者を対象としたエナラプリルの薬物動態を検討するための非盲検試験 (168/172 試験)³⁾

生後 1 ヶ月～16 歳未満の高血圧症患者（糸球体濾過量（GFR）が 30 mL/min/1.73 m²以上、生後 1 ヶ月の乳児については妊娠週齢が 36 週以上）を対象として、6 歳未満及び錠剤を嚥下できない被験者にはエナラプリル 20 mg 錠をクエン酸ナトリウム緩衝液 [Bicitra (登録商標 1)] 及びシロップ [Ora-sweet SF (登録商標 2)] に溶解した懸濁液 0.15 mg/kg（I 群及び II 群）、6 歳以上で体重 28 kg 未満の被験者には 2.5 mg 錠、6 歳以上で体重 28 kg 以上の被験者には 5 mg 錠、12 歳以上の被験者には 5 mg 錠（6～10 歳は III 群、12～15 歳は IV 群）が 1 日 1 回 7 日間反復投与された。生後 1 ヶ月～16 歳未満の高血圧症患者にエナラプリルを経口投与した際の血清中濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24 hr} は全ての群で同程度であり、エナラプリラート（エナラプリルの代謝活性体）の定常状態における AUC_{0-24 hr} は 204.2～305.3 ng・hr/mL の範囲、C_{max} は 21.2～28.1 ng/mL の範囲であった。12 例の健康成人を対象に 1 日 1 回 8 日間エナラプリル 10 mg（約 0.14 mg/kg）を反復投与したときのエナラプリラートの血清中濃度の AUC_{0-24 hr} は 316 ng・hr/mL、C_{max} は 39 ng/mL であり、本試験で得られた結果と同様と考えられた。また、小児におけるエナラプリル及びエナラプリラートの血清中濃度のピークはそれぞれ投与約 1 時間後及び 3～4 時間後であり、健康成人に経口投与した際と同様であった。I 群では正確な採尿を毎回実施することが不可能であったが、II、III 及び IV 群における定常状態での平均尿中排泄率は、遊離エナラプリラートで 46.3～48.9% の範囲、総エナラプリラートで 61.8～73.9% の範囲であり、成人における約 40% 及び 60% とほぼ一致していた。また、I 群～IV 群のエナラプリルからエナラプリラートへの加水分解変換はほぼ同様であり、平均では 63.4～76.3% の範囲であり、成人における 68% とほぼ一致していた。安全性について、本試験において治験薬との因果関係ありと判定された有害事象や治験薬投与の中止に至った有害事象はなく、生後 1 ヶ月～16 歳未満の高血圧症患者において、エナラプリルの良好な忍容性が認められた。

(2) 小児の高血圧症患者を対象とし、エナラプリルの用量反応を検討する二重盲検無作為化試験 (167/169 試験)⁴⁾

本試験は 6～16 歳で体重 20 kg 以上の高血圧症患者を対象とした 14 日間の用量反応試験であり、試験期間はプラセボウォッシュアウト期間（最大 7 日間）、二重盲検期間（第 1 期）14 日間、その後の非盲検期間（第 2 期）14 日間とされた。患者は低用量群（体重 50 kg 未満：

0.625 mg、50 kg 以上：1.25 mg、以下同様)、中用量群 (2.5 mg、5 mg)、高用量群 (10→20 mg、20→40 mg) の3用量群のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボウォッシュアウト期では、エナラプリルのプラセボ懸濁液又はエナラプリルのプラセボ錠が最大7日間投与され、二重盲検期 (第1期) において、エナラプリル懸濁液 (エナラプリル 20 mg 錠を Bicitra 及び Ora-sweet SF で調製後、0.625 及び 1.25mg 投与) 又はエナラプリル 2.5、5、20、40 mg 錠が14日間投与され、20 及び 40 mg 投与群の患者は最初の2日は半量、投与3日目から全量が投与された。14日間の二重盲検期 (第1期) の後、用量群毎に第1期の用量で継続する実薬群又はプラセボ群のいずれかに患者が無作為に割り付けられ、14日間投与された。有効性について、エナラプリル1日1回投与により、第1期ではトラフ時の血圧において用量依存的な降圧効果が認められ、低用量群、中用量群及び高用量群 (体重で補正した平均投与量としてそれぞれ 0.02、0.08、0.58mg/kg) におけるトラフ時坐位拡張期血圧の平均変化量は-6.3、-8.9 及び-14.9 mmHg であり、この用量依存的な降圧効果は、すべてのサブグループ (年齢、タナーステージ、性別、人種) に関わらず同程度であった。また、第2期の低用量群ではプラセボ群との群間差がほとんどみられなかったことから、低用量群 (平均体重補正用量 0.02 mg/kg) では継続した降圧効果が得られないことが示唆された。本試験の副次目的として、プラセボに移行した場合のエナラプリルの血圧の変化が検討され、エナラプリル投与の中断により、用量依存的なトラフ時の血圧上昇が認められた。安全性について、二重盲検期間 (第1期) 及びその後の非盲検期間 (第2期) において110例中3例が臨床症状の有害事象により中止され、臨床検査値の有害事象が低用量群で3例、中用量群で2例、高用量群で2例報告された。これらのうち、副作用は低用量群の2例、中用量群の1例であった。また、重篤な臨床検査値の有害事象及び中止に至った臨床検査値の有害事象はなく、3件の重篤な有害事象 (二重盲検期で1件、その後の非盲検期で2件) が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。本試験において死亡例はなく、高用量群 (平均体重補正用量 0.58 mg/kg (最高 40 mg)) は良好な忍容性を示した。

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

小児の高血圧症に対する本薬による治療に関して、PubMed 及び医学中央雑誌刊行会の2種類のデータベースにより、国内外の公表文献・成書が検索された。

PubMed において、「enalapril」の条件で検索され、更に「Pediatric」で絞り込んで検索されたところ46件の文献が抽出され、更に「Japan」で絞り込んで検索されたところ4件の文献が抽出された (検索日：2010年5月24日)。また、医学中央雑誌刊行会に対して、「エナラプリル」の条件で検索を行い、更に「ランダム化比較試験」、「準ランダム化比較試験」及び「比較試験」で絞り込んで検索されたところ79件の文献が抽出され、更に「小児」で絞り込んで検索されたところ2件の文献が抽出された (検索日：2010年5月24日)。上記4.に記載した企業で実施された臨床試験以外に、小児の高血圧症を対象とした研究報告及び公表論文

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

海外の小児適応の申請時に提出された、公表論文の報告状況の概要は以下のとおりである。小児の高血圧及び腎疾患患者におけるエナラプリル使用に関する公表論文を検索し、小児におけるエナラプリル使用に関する報告を調査した結果、計 600 例以上の小児症例を含む 69 報の論文が引用された。これらの論文において、エナラプリル 0.05~0.15mg/kg が小児に対する開始用量として投与されていた。試験デザインが異なるため、メタ解析は実施できなかったが、発表された公表論文に対するレビューにより、小児へのエナラプリル投与は、有効であり、かつ良好な忍容性を示すことが示唆されている。⁵⁾

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

小児腎臓病学会及び日本小児循環器学会の要望書を参考に、現在までに報告されている本剤の国内外における標準的治療としての記載状況を以下に示す。

1) 高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、臨床発達心臓病学 (改訂 3 版)、中外医学社、2005 「(附) 循環器疾患治療薬の薬用量」 (p916~927) の血管拡張薬の項に、「エナラプリル 0.08mg/kg/回を 1 日 3~4 回経口投与する。副作用として、低血圧、紅斑、顆粒球減少、蛋白尿、高カリウム血症、咳がある」旨の記載がある。

2) PEDIATRIC DOSAGE HANDBOOK Including Neonatal Dosing, Drug Administration, and Extemporaneous Preparations, 2008. (p.635~639) の経口小児用量に関する記載は以下のとおりである。

通常用量：低ナトリウム血症、血液量減少症、重度慢性心不全、腎機能低下、利尿薬を投与中の患者ではリストされた初回用量より低用量を使用する。

製造者の推奨：小児の高血圧患者：経口：エナラプリル：初回：1 日 1 回 0.08 mg/kg (最高用量：5 mg)：血圧に応じて調整；0.58 mg/kg (又は 40 mg) を超えた用量では試験されていない。

可変小児用量：

新生児：経口：エナラプリル：初回：24 時間ごとに 0.1 mg/kg/day、用量及び間隔は必要に応じて数日ごとに増量する。

幼児及び小児：経口：エナラプリル：初回：0.1 mg/kg/day を 1~2 回の分割投与：増量する場合は必要に応じて 2 週間以上ごとに最高 0.5 mg/kg/day まで：39 例の小児 (生後 9 日~17 歳) に心不全の改善に必要な平均用量は 0.36 mg/kg/day：探索的に選ばれた個人では最大 0.94 mg/kg/day まで投与された。

3) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. Nelson Textbook of Pediatrics 18th

edition Saunders Elsevier, 2007.

p.1988～1995、445 章「Systemic hypertension」の表 445-4「Antihypertensive Drugs」の中の Renin-Angiotensin Inhibitors としてエナラプリルが記載されている。投与量は、小児で 0.1～0.5 mg/24 hr、思春期の患者で 2.5～5 mg/24 hr（最高 40 mg/24 hr まで）で投与とされている。また本文中には、「レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の過剰な活性に基づく高血圧に対し β 遮断薬との併用で ACE 阻害薬が有効」との記載と「腎疾患に伴う二次的な高レニン性の高血圧だけでなく、高レニン血性の本態性高血圧にも有効である」さらに「カプトプリル又はエナラプリルはこれらの患者に有効な薬剤であるが、腎機能に十分注意しなければならない」と記載されている。

p.2955～2999、716 章「Medications」の表 716-1「General Medications」の p.2973 に Angiotensin converting enzyme inhibitor として高血圧症に使用されるという記載があり、投与量は新生児に対し 0.1 mg/kg/24 hr（0.4 mg/kg/24 hr まで増量可能）を 1～2 回に分割、幼児及び小児に対し 0.1～0.5 mg/kg/24 hr を 1～2 回に分割、思春期の患者に対しては 2.5～5 mg/24 hr（最高は 40 mg/24 hr を 2 回に分割）を投与する、とされている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

小児腎臓病学会及び日本小児循環器学会の要望書を参考に、現在までに報告されている本剤の国内外のガイドラインにおける記載状況を以下に示す。

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編、高血圧治療ガイドライン 2009（以下、JSH2009）p.83～86、第 10 章 小児の高血圧 8.高血圧の管理 2) 薬物療法において、「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、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）も選択される。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 2009¹⁵⁾

『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。また、ACE 阻害薬としてはエナラプリルおよびリシノプリルの米國小児多施設 RCT があり、小児に対する使用にあたって安全性が確認されつつある。」と記載され、『表 3.小児高血圧に対する代表的な経口降圧薬』に「エナラプリル、使用量：0.08～0.6 mg/kg/日、分 1～2、最大量：40 mg/日」との記載がある。

3) 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: 555-576.

薬物療法はアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬及び利尿薬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。

小児へのACE阻害薬として、ベナジプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル及びキナプリルが推奨されている。

エナラプリルの小児投与量

初回用量：0.08mg/kg/日、5mg/日まで増量

最大投与量：0.6mg/kg/日、40mg/日まで投与可。

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、要望内容に関連す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

本邦での小児におけるエナラプリルの用量に関する臨床使用実態について、調剤レセプトデータ、大学病院での使用実態調査、小児における降圧薬使用実態調査の結果を以下に示す。

調剤レセプトデータ

外部調査機関の調剤レセプトデータを用いて、小児における体重（kg）あたりのエナラプリル使用量（mg）が算出された。

当該機関は複数の調剤薬局チェーンから月間約60万件の調剤レセプトを収集している。全国処方せん枚数（2008年9月時点での厚生労働省、日本薬剤師会の統計による）に対するカバー率は1.14%（20床以上の病院で2.68%、20床未満の診療所では0.44%）とされている。調査期間は2006年7月～2009年12月の42ヵ月で、処方時に15歳以下の小児を対象として、レニベース錠及びその後発品が対象薬剤として収集された。

なお、調剤レセプトには体重は記載されていないため、標準体重を用いた。0歳～1歳は月齢毎、2歳～5歳までは年齢毎の男女別標準体重を厚生労働省平成12年の調査の結果、また、6歳～15歳までは平成20年度の文部科学省体力・運動能力調査の結果を使用した。

調査の結果、エナラプリルの処方数は3,262件であった。

表 15歳以下の患者におけるレニベース錠及びエナラプリルの使用量 [mg/kg/day]

年齢	レニベース錠				エナラプリル			
	処方数	患者数*	平均使用量 [mg/kg/day]	SD	処方数	患者数*	平均使用量 [mg/kg/day]	SD

0	366	86	0.069	0.036	373	88	0.070	0.037
1	376	74	0.102	0.044	388	77	0.102	0.046
2	370	68	0.103	0.044	380	70	0.107	0.050
3	311	57	0.108	0.049	312	58	0.108	0.050
4	190	43	0.094	0.039	192	43	0.094	0.039
5	120	30	0.098	0.055	134	35	0.099	0.053
6	148	30	0.110	0.057	152	31	0.110	0.056
7	183	34	0.110	0.056	184	35	0.110	0.056
8	119	32	0.110	0.056	124	34	0.111	0.055
9	111	28	0.094	0.039	114	29	0.096	0.040
10	97	20	0.111	0.054	98	21	0.111	0.054
11	82	24	0.092	0.044	82	24	0.092	0.044
12	127	26	0.103	0.050	129	27	0.103	0.050
13	146	38	0.092	0.045	149	39	0.092	0.044
14	183	44	0.078	0.037	206	46	0.080	0.035
15	212	44	0.086	0.048	245	49	0.086	0.045

SD：標準偏差

*継続的に投与されている患者の場合、患者数は誕生日ごとに新しい年齢で算出されている。全体で1人の患者が最大5回カウントされている。

年齢別の体重 (kg) あたりのエナラプリルの平均使用量を検討した結果、0歳児ではやや使用量が低く (0.07 mg/kg/day)、1歳～13歳まではおよそ0.1 mg/kg/dayであった。14歳～15歳では使用量は0.08～0.09 mg/kg/dayと若干下がっていた。これは、標準体重を用いたことによる差異と考えられた。

大学病院での使用実態調査

1998年に1大学病院における、レニベース錠の使用実態調査が実施された。なお、本大学病院ではエナラプリルとしてレニベース錠のみ処方されていた。本調査の結果、外部調査機関の調査結果より年齢別の体重あたりの本剤使用量は若干低めであった。

表 15歳以下の患者におけるレニベース錠の使用量 [mg/kg/day]

年齢	処方数	患者数*	使用量 [mg/kg/day]	
			平均	SD
0	767	70	0.057	0.024
1	344	38	0.078	0.038
2	189	26	0.075	0.031
3	130	14	0.064	0.029
4	130	11	0.060	0.028
5	108	10	0.065	0.047
6	130	10	0.075	0.039
7	203	12	0.070	0.034
8	125	9	0.058	0.023
9	123	9	0.048	0.023
10	80	11	0.068	0.040
11	98	7	0.086	0.042
12	104	12	0.088	0.056
13	59	10	0.062	0.042
14	79	12	0.066	0.039
15	83	18	0.056	0.039
16	104	11	0.070	0.040

*継続的に投与されている患者の場合、患者数は誕生日ごとに新しい年齢で算出されている。全体で1人の患者が最大14回カウントされている（140例で290回カウントされている）

本邦小児における降圧薬使用実態調査⁹⁾

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。

2010年12月1日～2011年6月30日の調査期間中、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、各調査実施施設が任意で定めた3ヵ月間に、調査担当医師によって調査対象医薬品を処方された15歳未満の全患者が調査対象とされた。本調査には、実施施設として68施設が参加した。このうちエナラプリルを処方されていたのは1,250例であり、集計対象例数は1,248例、集計対象除外例数は2例で、除外理由は「調査期間中及び投与開始時の年齢が特定できないため」及び「患者背景情報が未入力、未署名のため」であった。

エナラプリルの集計対象例1,248例における投与開始時の年齢層は、6歳未満924例(74.0%)、6歳以上15歳未満262例(21.0%)、不明62例(5.0%)であった。1歳未満420例(33.7%)であり、そのうち1ヵ月未満は48例(3.8%)であった。基礎疾患としては先天性心疾患手術後の割合が最も高く、939例(75.2%)であった。調査期間中の投与理由は、術後心不全639例(51.2%)、慢性心不全533例(42.7%)、蛋白尿71例(5.7%)等であった。なお、本調査において、調査期間中に糸球体ろ過量が30 mL/min/1.73m²未満の症例はいなかった。投与方法においては、錠剤を粉砕して投与されていた患者は702例(56.2%)で、分割を含む錠剤で投与されていた患者は198例(15.9%)、後発品の細粒を投与されていた患者は348例(27.9%)であった。

表 エナラプリルの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		1248(100.0)	
1日投与量	全体	1248(100.0)	1248(100.0)
	2.5mg/日 ¹⁾	93(7.5)	188(15.1)
	5mg/日 ¹⁾	31(2.5)	92(7.4)
	10mg/日 ¹⁾	3(0.2)	11(0.9)
	その他 ¹⁾	836(67.0)	750(60.1)
	体重換算にて投与 ¹⁾	190(15.2)	207(16.6)
	不明 ¹⁾	95(7.6)	-
	平均±標準偏差 (mg/日) ²⁾	1.16±1.22[1127]	2.27±1.64[1241]
	平均±標準偏差 (mg/kg/日) ³⁾	0.09±0.07[957]	0.13±0.08[1155]
	最小値 (mg/kg/日) ³⁾	0.01	0.01

	最大値 (mg/kg/日) ³⁾	0.67	1
1日投与回数	全体	1248(100.0)	1248(100.0)
	1日1回 ¹⁾	222(17.8)	245(19.6)
	1日2回 ¹⁾	937(75.1)	986(79.0)
	1日3回 ¹⁾	17(1.4)	16(1.3)
	隔日 ¹⁾	0(0.0)	0(0.0)
	その他 ¹⁾	2(0.2)	1(0.1)
	不明 ¹⁾	70(5.6)	-

1) 全体に対する割合

2) 1日投与量算出可能例による算出、[]内は算出可能例数

3) 体重換算1日投与量算出可能例による算出、[]内は算出可能例数

本邦小児における降圧薬使用実態調査報告書 表 7-3 より抜粋 (一部改編)

表 エナラプリルの体重別1日投与量 (投与開始時、全症例) 算出可能例について集計

年齢		全年齢		6歳未満		6~15歳未満	
体重 (kg)	例数 (%)	1日投与量 (mg/day)		1日投与量 (mg/day)		1日投与量 (mg/day)	
		平均±標準偏差	中央値[範囲]	平均±標準偏差	中央値[範囲]	平均±標準偏差	中央値[範囲]
5kg未満	185(19.9)	0.29±0.28	0.2[0.02~1.5]	0.28±0.27	0.2[0.02~1.5]	1.25±0	1.25[1.25~1.25]
5~10kg未満	293(31.5)	0.72±0.5	0.6[0.04~3]	0.72±0.5	0.6[0.04~3]	-	-
10~15kg未満	173(18.6)	1.26±0.95	1[0.25~8.04]	1.24±0.96	1[0.25~8.04]	1.74±0.59	1.8[0.8~2.5]
15~20kg未満	117(12.6)	1.61±1.22	1.5[0.2~9.24]	1.63±1.3	1.25[0.45~9.24]	1.58±1.09	1.5[0.2~5]
20~25kg未満	64(6.9)	1.99±0.96	2[0.5~5]	1.93±0.74	2[0.8~3]	2±0.99	2[0.5~5]
25~30kg未満	35(3.8)	2.26±1.19	2.5[0.5~5]	1.25±0.25	1.25[1~1.5]	2.32±1.2	2.5[0.5~5]
30~35kg未満	22(2.4)	2.75±1.86	2.5[1~10]	-	-	2.75±1.86	2.5[1~10]
35~40kg未満	17(1.8)	3±1	2.5[2~5]	-	-	3±1	2.5[2~5]
40~45kg未満	9(1.0)	3.78±2.36	2.5[2.5~10]	-	-	3.78±2.36	2.5[2.5~10]
45~50kg未満	5(0.5)	4±1.22	5[2.5~5]	-	-	4±1.22	5[2.5~5]
50kg以上	11(1.2)	3.18±1.11	2.5[2.5~5]	-	-	3.18±1.11	2.5[2.5~5]
全体	931(100.0)	1.16±1.16	0.8[0.02~10]	0.83±0.83	0.6[0.02~9.24]	2.28±1.4	2.49[0.2~10]

本邦小児における降圧薬使用実態調査報告書 表 7-8

表 エナラプリルの体重別1日投与量 (調査期間中、全症例) 算出可能例について集計

年齢		全年齢		6歳未満		6~15歳未満	
体重 (kg)	例数 (%)	1日投与量 (mg/day)		1日投与量 (mg/day)		1日投与量 (mg/day)	
		平均±標準偏差	中央値[範囲]	平均±標準偏差	中央値[範囲]	平均±標準偏差	中央値[範囲]
5kg未満	34(3.0)	0.56±0.37	0.46[0.04~1.5]	0.56±0.37	0.46[0.04~1.5]	-	-
5~10kg未満	217(18.9)	1.09±0.89	0.9[0.04~7.8]	1.09±0.89	0.9[0.04~7.8]	1.25±0	1.25[1.25~1.25]
10~15kg未満	268(23.3)	1.7±0.96	1.5[0.3~9.92]	1.71±0.99	1.5[0.3~9.92]	1.58±0.54	1.45[0.8~2.96]
15~20kg未満	247(21.5)	2.41±1.24	2[0.2~9.42]	2.35±1.24	2[0.5~9.42]	2.48±1.24	2.09[0.2~7.5]
20~25kg未満	133(11.6)	2.73±1.33	2.5[0.1~7]	2.86±1.11	3[1.22~5]	2.72±1.35	2.5[0.1~7]
25~30kg未満	92(8.0)	3.27±1.62	2.5[0.5~8.07]	-	-	3.27±1.62	2.5[0.5~8.07]
30~35kg未満	54(4.7)	3.49±2.06	2.5[1~10]	-	-	3.49±2.06	2.5[1~10]
35~40kg未満	36(3.1)	3.75±2.11	3[1.25~10]	-	-	3.75±2.11	3[1.25~10]
40~45kg未満	25(2.2)	4.42±2.23	4[2.5~10]	-	-	4.42±2.23	4[2.5~10]
45~50kg未満	22(1.9)	3.9±1.21	4.92[2.5~5]	-	-	3.9±1.21	4.92[2.5~5]

50kg 以上	20(1.7)	4.88±2.43	5[2.5~10]	—	—	4.88±2.43	5[2.5~10]
全体	1148(100.0)	2.25±1.63	2[0.04~10]	1.58±1.13	1.27[0.04~9.92]	3.08±1.75	2.5[0.1~10]

本邦小児における降圧薬使用実態調査報告書 表 7-9

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

上記 4.に記載したとおり、海外で実施された薬物動態試験（168/172 試験）において、生後 1 ヶ月～16 歳未満の外国人小児の高血圧患者におけるエナラプリルの薬物動態が検討された。エナラプリル 1 日 1 回経口投与後の薬物動態は、いずれの患者においても同様であり、過去の健康成人のデータとも類似していた。

さらに、6～16 歳の外国人小児の高血圧患者対象とした用量反応試験（167/169 試験）において、以下の結果が得られている。

- (1) エナラプリルの 1 日 1 回投与によりトラフ時の血圧値が用量依存的に低下する。
- (2) エナラプリルの中断により、トラフ時の血圧値が用量依存的に上昇する。
- (3) エナラプリルの用量依存的な降圧効果は、すべてのサブグループ（年齢、タナーステージ、性別、人種）で同程度であった。
- (4) 体重補正した用量における用量反応性の評価によると、エナラプリルの開始用量として 0.08 mg/kg（最高 5 mg）1 日 1 回投与が適切である。
- (5) エナラプリル 0.02 mg/kg では一貫した降圧作用が得られない。

エナラプリルの日本人小児を対象として血圧に関する有効性を示すデータ及び公表論文はないが、国内外の小児の標準的教科書及びガイドラインにおいて、エナラプリルの小児に対する用法・用量が記載されており、その設定値は国内外で大きく異なる。さらに、6 (2)に記載したとおり、開発企業が入手した調剤レセプトデータから、エナラプリルが小児に対して 0.07～0.1 mg/kg/day で処方されていること、また「本邦小児における降圧薬使用実態調査」から投与開始時の体重換算 1 日平均用量は 0.09 mg/kg/day、調査期間中の体重換算 1 日平均用量は 0.13 mg/kg/day であったことが明らかとなっている。

以上より、検討会議は、国内における小児の高血圧患者に対してエナラプリルマレイン酸塩として 1 日 1 回 0.08 mg/kg を投与することは妥当と判断する。

(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

要望内容に係る外国人におけるエビデンスとして、1) 海外において小児の適応症を申請する際に報告された、海外の有害事象データベースからの小児に関する安全性データの概要、及び、2) 海外臨床試験成績及び最新の海外の安全性情報のまとめを以下に示す。また、3) 日

本人における安全性の情報として、現在までに日本の有害事象データベースから開発企業に報告のあった事象をもとに安全性を総合評価した。

1) 海外開発企業 有害事象データベース

海外開発企業が管理している有害事象データベース（WAES：Worldwide Adverse Experience System）で、1999年9月30日以前に海外開発企業が入手した16歳以下の患者の記録が検索された。152件の患者記録のうち36件については、本剤を誤って服用した患者に関する中毒事故管理センターからの報告であった。なお、この36件に有害事象はみられなかった。残りの116件のうち、11件は1ヵ月齢未満、23件は1ヵ月齢から2歳、44件が2歳から12歳、38件が12歳から16歳までの患者で発現した有害事象であった。

報告された有害事象には一定の傾向は認められず、エナラプリルの投与に16歳以下で有害事象を発現しやすい傾向は示されなかった。腎機能障害の報告は、おそらくレニン・アンジオテンシン系の阻害に起因する腎機能の悪化に関連していると考えられる。死亡例は9例で、主に重大な基礎心疾患のある非常に低年齢（4日～8週齢）の患者であった。

WAESデータベースに報告された有害事象は、概して（1）患者の基礎疾患、（2）エナラプリルの既知の薬理作用、（3）成人において認められており添付文書に記載されているエナラプリル安全性プロファイルと一致するものが原因であると考えられる。さらに、同データにより、エナラプリルの小児における安全性プロファイルと成人で認められたプロファイルに違いは認められなかった。

2) 海外臨床試験成績及び最新の海外の安全性情報のまとめ

上記4.に記載した薬物動態試験及び用量反応試験の結果、小児の高血圧症患者におけるエナラプリルの忍容性は概して良好であった。

エナラプリルが承認されて（1984年3月24日）から2007年3月23日まで、エナラプリルを18歳以下の患者に使用した際の有害事象は288件報告されており、このうち14件は研究報告であった。⁶⁾

これらの事象と、19歳以上の患者で同時期に報告された事象⁷⁾を比較したところ、18歳以下で報告された各有害事象の割合は19歳以上の成人とほぼ類似していた。さらに2007年3月24日から2010年3月23日までに32件が追加報告されたが、小児患者において、エナラプリルの安全性に対する特段の懸念点は認められなかった。

3) 日本 有害事象データベース

2010年の1年間に本邦で処方されたレニベース錠のうち20歳未満の患者への処方率は4.9%であったが、国内外のガイドライン及び文献等に記載されているように、高血圧症の治療目的以外に心不全又は慢性腎疾患の治療目的に本剤が投与されている患者も含まれていると考えられる。本邦でレニベース錠が承認されてから2011年7月31日までに報告された自発報告のうち、18歳以下の患者で報告された有害事象は126件であり、このうち重篤と判定された事象は

57件であった。小児で多く報告された有害事象は「急性腎不全」(28件)であり、小児で多く報告された重篤な有害事象は「急性腎不全」(24件)、「腎不全」、「高カリウム血症」(5件)であった。

また、同時期に報告された成人の有害事象は 4,055 件であり、このうち重篤と判定された事象は 444 件であった。成人で多く報告された有害事象は「咳嗽」(1,474 件)、「浮動性めまい」(106 件)、「発疹」(102 件)、「血管浮腫」(87 件)、「高カリウム血症」(79 件)であり、成人で多く報告された重篤な有害事象は「血管浮腫」(35 件)、「急性腎不全」、「高カリウム血症」(29 件)、「無顆粒球症」(13 件)、「咳嗽」(12 件)、「肝機能異常」(11 件)、「腎機能障害」、「腎不全」(各 10 件)及び「咽頭浮腫」、「間質性肺疾患」(各 9 件)であった。

以上より、検討会議は、日本人の小児の高血圧患者に対してエナラプリルマレイン酸塩として 1 日 1 回 0.08 mg/kg から投与開始しても、安全性に大きな問題はないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

エナラプリルの小児の高血圧に対する適応は、海外で実施された臨床試験成績に基づき、2010 年 5 月現在、23 カ国以上の国と地域において承認されており、エナラプリルは小児の高血圧に対して広く使用されている。また、本邦の高血圧治療ガイドライン 2009 (日本高血圧学会)においても、エナラプリルは有効性・安全性が確立された第一選択薬の一つとして位置付けられており、国内の使用実態調査で示されたような使用実績がある。以上より検討会議は、エナラプリル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、エナラプリルは既に「高血圧症」の効能・効果を有していることから、小児の用法・用量を追加する一部変更をすれば、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

以下に示す根拠から、用法・用量は次のとおり設定することが妥当と考える。

【用法・用量】

高血圧症

「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5~10 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では 2.5 mg から投与を開始することが

望ましい。

通常、生後 1 ヶ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として 0.08 mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

下線部：変更予定箇所

1. 用法・用量について

海外において 2001 年に小児の適応症が承認されるまでは、エナラプリル及びエナラプリラートの薬物動態については、小児を対象にした研究が行われていなかったため、公表された用量が様々であったが、代表的な出典で示された用量は概ね臨床経験や小規模な非対照試験に基づいており、開始用量は 0.05～0.15 mg/kg/day、通常用量は 0.04～0.46 mg/kg/day の範囲であった。^{10)～14)} また、海外で実施された臨床試験において、0.08 mg/kg (最高 5 mg) の 1 日 1 回投与での有効性が確認されており、「本邦小児における降圧薬使用実態調査」においても投与開始時の体重換算 1 日平均用量は 0.09 mg/kg/day、調査期間中の体重換算 1 日平均用量は 0.13 mg/kg/day であることが確認され、上記の設定用量 (0.08 mg/kg) と大きな差はないことが確認された。ただし、欧米においては、症状に応じて用量を調節する旨記載されていること、及び使用実態調査においても 0.08 mg/kg を超える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、症状により適宜増減する旨記載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。

2. 腎機能が低下している患者に対する注意喚起について

エナラプリルの体内からの消失は腎排泄による。腎機能の低下によってエナラプリルの全身曝露量が増加することが示されており、本邦において、腎機能の低下した成人患者においては通常用量の半量である 2.5 mg を開始用量とすることが用法・用量として設定されている。海外においても、2011 年 7 月時点、欧米の添付文書においては、小児等の適応に関する使用上の注意として、小児の重症腎機能不全患者 (糸球体ろ過量が < 30 mL/分/1.73m² の小児患者) に対しては、投与は推奨されない旨記載されている。

本邦においても、「用法・用量に関連する使用上の注意」としてクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下、又は血清クレアチニンが 3 mg/dL 以上の重篤な腎機能障害のある患者に対して、投与量を減量するか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与する旨記載されている。以上を踏まえ、腎機能が低下している小児に対しては、原則として投与は推奨されないものの、投与する場合は成人と同様に用量や投与間隔を考慮する等、慎重に投与する必要がある。今回、小児の高血圧症に対する用量を追加するにあたり、その旨添付文書にて注意喚起する必要があると考える。

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) VASOTEC- enalapril maleate tablet (米国添付文書)
- 2) RENITEC 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg Tablets (欧州添付文書) 2010年1月29日改訂
- 3) Wells T, Rippley R, Hogg R, Sakarcan A, Blowey D, Walson P, et al. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension., J Clin Pharmacol. 2001;41:1064-74.
- 4) Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. J. Clin. Pharmacol. 2002 ;(42):870-880
- 5) Use of Enalapril and Enalaprilat in Pediatric Hypertension and Renal Disease
- 6) Merck Research Laboratories Worldwide Product Safety PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR: ENALAPRIL MALEATE, MSD 24-Mar-2004 to 23-Mar-2007, page 57
- 7) Merck Research Laboratories Worldwide Product Safety PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR: ENALAPRIL MALEATE, MSD 24-Mar-2004 to 23-Mar-2007, page 58
- 8) レニベース[®]錠 副作用一覧 (2011年7月31日集計)
- 9) 本邦小児における降圧薬使用実態調査 報告書 (2011年9月14日固定)
- 10) Artman M, Graham TP. Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. Am Heart J. 1987. 113(4): 994-1005.
- 11) Sinaiko AR. Clinical pharmacology of converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and diuretics. J Hum Hypertens 1994.8(5): 389-394.
- 12) Sinaiko AR. Hypertension in children. N Engl J Med 1996. 335(26):1968-1973.
- 13) Leversha AM, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. Arch Dis Child 1994. 70(1): 35-39.

14) Miller K, Atkin B, Rodel PV Jr., Walker JF. Enalapril: a well-tolerated and efficacious agent for the pediatric hypertensive patient. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987.10(Suppl. 7): S154-S156.

15) 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