

# 資料 3 - 4

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）  
リシノプリル  
（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：リシノプリル	
	販売名： ① ゼストリル錠 5、ゼストリル錠 10、ゼストリル錠 20 ② ロンゲス錠 5 mg、ロンゲス錠 10 mg、ロンゲス錠 20 mg	
要望者名	会社名： ① アストラゼネカ株式会社 ② 塩野義製薬株式会社	
	日本小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	小児高血圧症
	用法・用量	6歳以上の小児には、1日1回 0.07 mg/kg から経口投与開始し、0.4 mg/kg 最大 20 mg/日まで経口投与する。
	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) 適応疾病の重篤性についての該当性

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の原因になる可能性のある疾患である。以上より、小児の高血圧症は不可逆的な病態をもたらす可能性のある疾患であり、早期から治療が必要であることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾患の重篤性は「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

### (2) 医療上の有用性についての該当性

リシノプリル（以下、「本薬」）について、本邦においては、教科書やガイドラインにて小児の高血圧症に対する本薬の使用が記載されているものの、他の ACE 阻害薬を含め、本邦に

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

1) 米国 <sup>1,2</sup>	
効能・効果	<p><b>高血圧症</b> 本剤は、高血圧症の治療を適応とする。初期治療として単独投与又は他のクラスの降圧剤との併用が可能である。</p> <p><b>心不全</b> 本剤は、利尿剤、ジギタリス製剤を投与しても十分な効果が認められない患者の心不全管理の補助療法として適応がある。</p> <p><b>急性心筋梗塞</b> 本剤は、急性心筋梗塞発現後24時間以内の血行動態が安定した患者の生存率を改善するための治療を適応とする。必要に応じて、血栓溶解剤、アスピリン及びβ遮断剤など標準的に推奨されている治療薬を投与すること。</p>
用法・用量	<p><b>高血圧症</b> 初回投与：合併症のない本態性高血圧症患者で利尿剤を投与中でない患者に対し推奨される初回用量は1日1回10mgである。用量は血圧の反応に応じて調整すること。通常用量範囲は、1日1回投与として1日に20～40mgである。降圧効果は、用量にかかわらず投与後に時間と共に減弱することがあり、効果の減弱は1日10mg投与時に最もよく認められる。効果の減弱は、投与直前の血圧を測定し、十分な血圧管理が24時間維持されているか否かを確認することによって評価する。十分な血圧管理が維持されていない場合、増量を考慮すること。最高80mgの投与経験があるが、作用の増強は認められていない。血圧が本剤単独では管理できない場合、低用量の利尿剤を追加することができる。ヒドロクロロチアジド12.5mg投与は相加効果をもたらすことが明らかになっている。利尿剤追加後、本剤を減量できる場合がある。</p> <p>利尿剤投与患者：利尿剤投与中の高血圧症患者では、本剤初回投与後に症候性低血圧が発現する場合がある。低血圧発現の可能性を低下させるため、可能であれば、本剤投与開始2～3日前は利尿剤を中止すること。血圧の反応に応じて本剤用量を調整すること。患者の血圧が本剤単独では管理できない場合、前述のとおり、利尿剤投与を再開することができる。</p>

利尿剤を中止できない場合、本剤を投与する際、初回用量 5mg とし、患者を医学的監視下に 2 時間以上、血圧が安定するまで更に 1 時間以上置くこと。

本剤とカリウム補給剤、カリウム含有食塩代替物、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場合がある。

腎機能障害患者に対する用量調整：クレアチニンクリアランスが 30mL/分を超える（血清クレアチニンが約 3 mg/dL 未満）患者に対しては、本剤の通常用量（10mg）を推奨する。クレアチニンクリアランスが 10 mL/分以上 30 mL/分以下（血清クレアチニンが 3 mg/dL 以上）の患者には、初回用量 5 mg 1 日 1 回投与を推奨する。クレアチニンクリアランスが 10mL/分未満の患者（通常は血液透析を実施している患者）には、初回用量 2.5 mg を推奨する。血圧が管理されるまで、又は 1 日最高 40 mg まで用量漸増が可能である。

腎機能状態	クレアチニンクリアランス mL/分	初回用量 mg/日
腎機能正常～軽度の腎機能障害	>30	10
中等度～重度の腎機能障害	≥10 ≤30	5
透析患者*	<10	2.5 **

\* 「慎重投与」の「透析膜使用中のアナフィラキシー様反応」の項参照

\*\* 用量及び投与間隔は血圧の反応に応じて調整すること。

### 6 歳以上の小児の高血圧症患者への投与

通常、推奨される初回用量は 0.07 mg/kg 1 日 1 回（最高で 5 mg）である。用量は血圧の反応に応じて調整すること。0.61 mg/kg を超える（又は 40 mg を超える）用量は、小児患者では未検討である。

本剤は、6 歳未満の小児、及び糸球体ろ過量 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の小児には推奨されない。

### 心不全

本剤は、利尿剤及び（通常は）ジギタリス製剤の補助療法として適応がある。推奨される初回用量は、1 日 1 回 5 mg である。

心不全患者に対してリシノプリルの投与を開始する場合、特に低血圧（収縮期血圧 100 mmHg 未満）の患者では、医学的監視の下で初回用量を投与すること。平均血圧が最も低下するのは、投与後 6～8 時間である。血圧が安定するまで観察を継続すること。低血圧の原因となりうる血液量減少症を最小限に抑えるために、可能であれば、併用する利尿剤の用量を減量すること。本剤初回投与後に低血圧が発現した場合でも、低血圧を効果的に管理した上で、その後の本剤の用量を慎重に漸増することは

可能である。

Zestril™（以下、【Zes】）通常、有効な用量範囲は1日1回投与として1日5～40 mgである。本剤の用量は、最大10 mg単位で最短2週間間隔にて、1日最高用量40 mgを超えない範囲で患者が忍容できるまで増量できる。用量は個々の患者の臨床反応に従って調整すること。

Prinivil™（以下、【Pri】）通常、有効な用量範囲は1日1回投与として1日5～20 mgである。

腎機能障害又は低ナトリウム血症を有する心不全患者に対する用量調整：低ナトリウム血症（血清ナトリウム130 mEq/L未満）又は中等度から重度の腎機能障害（クレアチンクリアランスが30 mL/以下、又は血清クレアチニンが3 mg/dLを超える）を有する心不全患者に対しては、厳重な医学的監視の下で1日1回2.5 mgから本剤の投与を開始すること。

#### 急性心筋梗塞

急性心筋梗塞発現後24時間以内の血行動態が安定した患者に対して、本剤初回用量として5 mg、その24時間後に5 mg、48時間後に10 mg、その後は1日1回10 mgを経口投与する。投与を6週間継続すること。必要に応じて、血栓溶解剤、アスピリン、β遮断剤などの標準的に推奨されている治療薬を投与すること。

本剤投与開始時又は梗塞発現直後の3日間に収縮期血圧が低い（120 mmHg以下）の患者に対しては、2.5 mgに減量して経口投与すること。低血圧（収縮期血圧が100 mmHg以下）を発現している場合、1日あたりの維持用量は5 mgあるいは必要であれば一時的に2.5 mgに減量できる。低血圧が持続する（収縮期血圧90 mmHg未満が1時間を超えて持続する）場合、本剤を中止すること。心不全の症状を発現した患者については、「用法・用量」の「心不全」の項参照。

腎機能障害を有する心筋梗塞患者に対する用量調整：急性心筋梗塞の患者では、腎機能障害（血清クレアチニン値が2 mg/dLを超えると定義する）を有することが明らかな患者に対して、慎重に本剤の投与を開始すること。重度の腎機能障害を有する心筋梗塞患者に対する用量調整の評価は実施していない。

#### 高齢者への投与

【Zes】本剤同等量を投与した若年患者及び高齢患者間では、臨床反応は概ね同等であった。

	<p><b>【Pri】</b> 本剤同等量を投与した若年患者及び高齢者間では、血圧の反応及び副作用は概ね同等であった。</p> <p>しかし、薬物動態研究において最高血中濃度及び血漿濃度一時間曲線下面積（AUC）が高齢者では2倍の値を示しているため、用量調整には特別に注意を要すること。</p> <p><b>懸濁液の調製（1.0mg/mL 懸濁液 200mL）</b>  精製水USP 10mLを、本剤 20mg錠 10錠を入れたポリエチレンテレフタレート（PET）製の瓶に注ぎ、1分以上振盪する。Bicitra<sup>®</sup>†希釈液 30mL、Ora-Sweet SF<sup>™</sup>‡ 160mLをPET製の瓶の中の濃縮液に加え、数秒間穏やかに振盪し、内容物を拡散させる。懸濁液は25°C（77°F）以下で保存することとし、最長4週間保存可能である。投与前に懸濁液を振盪する。</p> <p>† Alza Corporation の登録商標  ‡ Paddock Laboratories, Inc.の商標</p>
承認年月（又は米国における開発の有無）	承認日： ① 2003年7月1日（Zestril <sup>™</sup> ） ② 2003年4月1日（Prinivil <sup>™</sup> ）
備考	
2) 英国 <sup>3</sup>	
効能・効果	<p><b>高血圧症</b>  高血圧症の治療</p> <p><b>心不全</b>  症候性心不全の治療</p> <p><b>急性心筋梗塞</b>  24時間以内に急性心筋梗塞を発現し、血行動態の安定した患者に対する短期（6週間）治療</p> <p><b>糖尿病患者の腎合併症</b>  II型糖尿病及び初期の腎症を合併した高血圧患者における腎疾患の治療（「5.1 薬力学」の項参照）</p>
用法・用量	<p>1日1回リシノプリルを経口投与すること。なお、1日1回投与する治療薬全てに共通することであるが、毎日できるだけ同じ時刻に投与すること。リシノプリル錠の吸収は食事による影響を受けない。</p> <p>ただし、患者の状態及び血圧に対する反応に応じて用量を適宜調整すること。</p> <p><b>高血圧症</b>  リシノプリル単剤、又は他のクラスの高血圧治療薬と併用すること。</p> <p>初回用量</p>

高血圧患者に対して推奨される、通常の初回用量は 10 mg である。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されている（特に、腎血管性高血圧、塩分喪失及び/又は体液量減少、心代償不全、又は重度の高血圧）患者においては、初回用量投与後に、過度の血圧低下が起こる可能性がある。このような患者に対して推奨される初回用量は 2.5～5 mg とし、患者を注意深く観察しながら治療を開始すること。腎機能障害患者に対しては、初回用量を減量すること（下の表 1 を参照）。

#### 維持用量

有効と考えられる通常維持用量は 1 日 1 回 20 mg である。ただし一般に、ある用量を 2～4 週間投与しても期待される治療効果が得られないことがあり、この場合はさらに用量を増量することができる。長期比較対照臨床試験において投与された最高用量は 80 mg/日であった。

#### 利尿剤投与の患者

リシノプリルの投与開始後、症候性低血圧が発現することがある。この症候性低血圧は、利尿剤投与中の患者に認められることが多い。このような患者においては、体液量減少及び/又は塩分喪失が認められることがあるため、慎重に投与することが望ましい。なお、可能であれば、リシノプリルの投与開始 2～3 日前に、利尿剤の投与を中止すること。利尿剤の投与を中止できない高血圧患者に対しては、5 mg にて治療を開始すること。また、腎機能及び血清カリウム値の観察を行うこと。その後の用量については、血圧に対する反応に応じて用量を適宜調整すること。なお必要があれば、利尿剤の投与を再開することができる。

#### 腎機能障害患者に対する用量調整

腎機能障害患者に対する用量は、表 1 に示すとおり、クレアチニンクリアランスに基づき調整すること。

表 1 腎機能障害患者に対する用量調整

クレアチニンクリアランス (mL/分)	初回用量 (mg/日)
10 mL/分未満 (透析患者を含む)	2.5 mg *
10～30 mL/分	2.5～5 mg
31～80 mL/分	5～10 mg

\*用量及び/又は投与頻度は血圧の反応に応じて調整すること。

血圧が管理できるまで、又は 1 日最高 40 mg まで用量漸増が可能である。

#### 6～16 歳の小児の高血圧症患者への投与

体重 20 kgから 50 kg未満の患者に対し推奨される初回用量は 1 日 1 回 2.5 mg、体重 50 kg以上の患者に対し推奨される初回用量は 1 日 1 回 5 mgである。用量は、個々の患者の状態に応じて、体重 20 kgから 50 kg未満の患者に対し 1 日最高 20 mgまで、体重 50 kg以上の患者に対し 1 日最高 40 mgまで適宜調整する。小児における 0.61 mg/kg（又は 40 mg）を超える用量の投与については検討されていない。腎機能が低下している小児に対しては、より低い用量からの開始又は投与間隔の延長を考慮すること。

### 心不全

症候性心不全患者に対しては、利尿剤に対する補助療法としてリシノプリルを投与すること。また必要に応じて、ジギタリス又は  $\beta$  受容体遮断薬に対する補助療法としても投与すること。リシノプリルの初回用量は 1 日 1 回 2.5 mg とするが、血圧に対する初回効果を確認するために、患者を注意深く観察しながら投与すること。リシノプリルの用量を増量するにあたっては、以下の点を考慮する。

- ・増量の幅は 10 mg 以下とすること。
- ・投与間隔は 2 週間以上あけること。
- ・患者が忍容できる用量まで増量できるが、最高用量は 1 日 1 回 35 mg までとすること。

用量調整は、個々の患者の臨床的な反応に基づき行うこと。

症候性低血圧の危険性が高い患者（例：低ナトリウム血症の有無にかかわらず塩類欠乏患者、血液量減少患者、又は強化利尿剤療法を受けていた患者）では、可能であれば本剤投与前にこれらの状態を是正すること。腎機能と血清カリウムを観察すること。

### 急性心筋梗塞

必要に応じて、血栓溶解剤、アスピリン、及び  $\beta$  受容体遮断薬等の推奨標準療法を行うこと。また、ニトログリセリンを、静注又は経皮的にリシノプリルと併用投与することができる。

初回用量（梗塞発現後最初の 3 日間）

症状発現後 24 時間以内にリシノプリルの投与を開始することができるが、収縮期血圧が 100 mmHg 未満の場合は、投与を開始しないこと。初回投与量としてリシノプリル 5 mg を経口投与し、さらに 24 時間後に 5 mg、48 時間後に 10 mg を投与し、それ以降は 10 mg を 1 日 1 回投与すること。投与開始時又は梗塞発現後最初の 3 日間に収縮期血圧の低下（120 mmHg 以下）が認められた患者に対しては、低用量である 2.5 mg を経口投与すること。腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 80 mL/分未満）患者の場合には、患者のクレアチニンクリアランス値に応じて、リシノ

	<p>プリルの初回用量を適宜調整すること（表 1 を参照）。</p> <p><b>維持用量</b> 維持用量は 10 mg 1 日 1 回投与とする。低血圧（収縮期血圧が 100 mmHg 以下）が発現した場合は、5mg/日を維持用量とすることができるが、必要に応じて一時的に 2.5 mg まで減量すること。 低血圧が持続する場合は（収縮期血圧 90 mmHg 未満が 1 時間を超えて持続する場合）、リシノプリルの投与を中止すること。治療を 6 週間継続した後、患者の再評価を行うこと。患者が心不全の症状を発現している場合は、リシノプリルの投与を継続すること。</p> <p><b>糖尿病患者の腎合併症</b> Ⅱ型糖尿病及び初期の腎症を合併した高血圧患者に対するリシノプリルの用量は、10 mg 1 日 1 回とし、座位での拡張期血圧が 90 mmHg 未満になるように、必要に応じて 20mg 1 日 1 回まで増量できることとする。 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 80mL 分未満）患者の場合は、患者のクレアチニンクリアランス値に応じて、リシノプリルの初回用量を調整すること（表 1 を参照）。</p> <p><b>小児への投与</b> <u>年齢 6 歳以上の小児の高血圧症患者における、有効性及び安全性の情報は限られている。小児におけるその他の適応症における使用経験はない。小児における本剤の高血圧症以外の適応症での使用は推奨されない。本剤の 6 歳未満の小児等への使用、重度の腎不全を有する小児等への使用（糸球体ろ過量が 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満）は推奨されない。</u></p> <p><b>高齢者への投与</b> 臨床試験において、本剤の有効性及び安全性プロファイルには年齢に関連する変化はみられなかった。ただし、高齢化によって腎機能が低下している場合には、表 1 の指標を適用して、本剤の初回用量を決定すること。その後、用量を血圧の反応に応じて調整すること。</p> <p><b>腎移植患者への投与</b> リシノプリルを腎移植患者（最近施行された患者）に投与した使用経験はない。したがって、リシノプリルの腎移植患者に対する投与は望ましくない。</p>
承認年月（又は英国における	承認日： ①2010 年 8 月 20 日（Zestril™）

開発の有無)	
備考	
3) 独国	
効能・効果	-
用法・用量	-
承認年月（又は独国における開発の有無）	Zestril™については、2011年7月20日時点において、「小児の高血圧症」適応について承認申請中。
備考	
4) 仏国 <sup>4,5</sup>	
効能・効果	<p><b>動脈性高血圧症</b> 動脈性高血圧症の治療</p> <p><b>心不全</b> 症候性心不全の治療</p> <p><b>急性心筋梗塞</b> 安定した血液動態状態にある急性期の心筋梗塞の患者における症状発現から24時間以内の短期（6週間）治療</p> <p><b>糖尿病患者の腎合併症</b> Ⅱ型糖尿病性高血圧患者における腎症初期状態を呈する腎機能障害（「薬力学」参照）</p>
用法・用量	<p><b>動脈性高血圧症</b> リシノプリルは、1日1回経口投与する。1日1回、決まった時間に服用すること。リシノプリルの吸収は食事による影響を受けない。 用量は、患者の特性と血圧に見られる効果に応じて個々に調整すること。 PRINIVIL 5 mg錠では、用量2.5 mgを使用できない。5 mgの半量に対応する2.5 mgの用量の場合、市販されている分割可能な錠剤リシノプリル製剤5 mgを使用すること。 動脈性高血圧：リシノプリルは、単独又は他の種類の降圧剤と併用することができる。 投与開始：動脈性高血圧では、推奨初期用量は10 mg/日である。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を強く刺激すると（特に、腎血管性高血圧症、ナトリウム枯渇又は水分枯渇、心不全、重症の低血圧症の場合）、最初の投与時に過度な血圧低下が生じる場合がある。これらの患者では、注意深い医学的監視下で2.5 mgから5 mg/日の用量での投与から開始することが推奨される。腎不全の場合は、初期用量を減量すること（下の表1参照）。  維持投与：通常の維持投与は、1日1回20 mgである。</p>

一般に、投与した用量で所望の治療効果が 2 週間から 4 週間で得られない場合は用量を増量する。長期比較対照臨床試験時に使用した最高用量は 80 mg/日である。

利尿剤を投与されている患者；リシノプリルの初回投与時に症候性低血圧症が発現する場合がある。特に、すでに利尿剤を投与されている患者ではその可能性がある。これらの患者では注意深い監視が推奨される。これらの患者では、水分枯渇又はナトリウム枯渇を呈する場合があるからである。可能なかぎり、リシノプリルの投与開始の 2、3 日前に利尿剤の投与を中止すること。利尿剤を中断できない場合は、腎機能及び血中カリウム濃度を監視しながら、リシノプリルの初回用量を 5 mg/日とする。その後用量を、血圧の下がり具合に応じて調整する。必要に応じて、利尿剤の投与を再開する。

腎機能障害患者に対する用量調整：用量は、クレアチニンクリアランスに応じて調整すること（下の表 1 参照）。

表 1 腎機能障害患者に対する用量調整

クレアチニンクリアランス (mL/分)	初回用量 (mg/日)
< 10 (血液透析の患者を含む)	2.5*
10-30	2.5-5
31-80	5-10

\*用量及び/又は投与頻度は血圧の反応に応じて調整すること。用量は 40 mg/日を超えない範囲で、血圧をコントロールできるまで増量が可能である。

#### 6～16 歳の小児の高血圧症患者への投与

推奨開始用量は体重が 20 kg から 50 kg の患者では 1 日 1 回 2.5 mg、体重が 50 kg 以上の患者では 1 日 1 回 5 mg である。体重が 20 kg から 50 kg の患者に対しては、投与量は、最大 1 日 1 回 20 mg まで、体重が 50 kg 以上の患者に対しては、最大 1 日 1 回 40 mg まで、患者個々に調整されるべきである。0.61 mg/kg より高用量（あるいは 40 mg を超える用量）は小児では検討がなされていない。

腎機能が低下した小児では、より低い開始用量を検討するか、もしくは、服用の投与間隔を長くすること。

#### 心不全

症候性心不全の場合、リシノプリルは、利尿剤と、必要に応じて、ジギタリス又は  $\beta$  ブロッカーと併用すること。リシノプリルは、開始時の血圧への影響を確認するため、医学的監視下で、1 日 1 回 2.5 mg で開始してもよい。

注記；PRINIVIL 5 mg 錠は、用量 2.5 mg を使用することはできない。2.5 mg

が推奨される場合は、分割可能な市販のリシノプリル 5 mg を使用すること。リシノプリル用量は、その後の次の用量で増量することができる。

－最大 10 mg 単位で

－2 週間間隔にて

－最高用量は、1 日 1 回 35 mg を超えない範囲で、患者が忍容できるまでとする。

用量の調整は、患者の個々の臨床効果にもとづくこと。

症候性高血圧症のリスクの高い患者（低ナトリウム血症をとともなう場合、ともなわない場合を含めナトリウム枯渇の患者、血液量が減少している患者、高用量で利尿剤を投与されている患者）では、できる限り、リシノプリル投与開始前には是正すること。腎機能及び血中カリウム濃度の監視を行うこと。

### 急性心筋梗塞

心筋梗塞の急性期に対して推奨される標準的治療薬（血栓溶解剤、アスピリン、β ブロッカー）は、患者に適した推奨用量で投与すること。静注によって又は経皮的に投与される硝酸グリセリンは、リシノプリルとの併用が可能である。

投与開始（心筋梗塞発症から最初の 3 日間）：リシノプリルの投与は、症状発現から 24 時間以内に開始することができる。収縮期血圧が 100 mmHg 以下である場合は、投与を開始しないこと。用量は、第 1 用量が 5 mg、24 時間後に 5 mg、48 時間後に 10 mg とし、経口投与する。投与開始時及び心筋梗塞後 3 日間収縮期血圧が 120 mmHg 以下である場合は、用量を経口で 2.5 mg/日に減量しなければならない。

注記；PRINIVIL 5 mg 錠は、用量 2.5mg を使用することはできない。2.5 mg が推奨される場合は、分割可能な市販のリシノプリル 5mg を使用すること。腎不全の場合（クレアチニンクリアランス<80 mL/分）、リシノプリルの初期用量はクレアチニンクリアランスに応じて調整すること（表 1 参照）。

維持用量：維持用量は、1 日 1 回 10 mg である。低血圧症の場合（収縮期血圧<100 mmHg）、維持用量 5 mg/日、必要に応じて時には 2.5 mg/日に減量して投与する。長期低血圧の場合（収縮期血圧が 1 時間以上 90 mmHg である）は、リシノプリルの投与を中止すること。

投与は、6 週間継続すること。またこの期間終了後、患者の状態の再評価を行わなければならない。症候性心不全が発現した場合は、リシノプリルの投与を継続すること。

	<p><b>糖尿病患者の腎合併症</b></p> <p>腎症発症の徴候を示すⅡ型の糖尿病性高血圧の患者では、用量を1日1回10mgとし、場合によってこれを20mg/日に増量し、座位での拡張期血圧を90mmHg未満とする。</p> <p>腎不全の場合（クレアチニンクリアランス&lt;80mL/分）は、リシノプリルの初期用量は、クレアチニンクリアランスに応じて調整しなければならない（表1参照）。</p> <p><u>小児への使用:6歳を超える高血圧の小児等における安全性と有効性に関するデータは限定的であるが、その他の適応症ではデータが全くない。</u></p> <p><u>リシノプリルの服薬は、高血圧以外の小児等には推奨されない。</u></p> <p><u>リシノプリルは、6歳未満の小児等、重症腎障害（糸球体ろ過量&lt;30mL/分/1.73m<sup>2</sup>）の小児に対しては推奨されない。</u></p> <p>高齢者；臨床試験では、年齢による有効性と忍容性の変化は見られなかった。高齢者で腎機能の低下が確認された場合には、表1の推奨用量に従い、リシノプリルの初期用量を決定すること。その後用量を、血圧の下落具合により調整すること。</p> <p>腎移植：腎移植を受けた患者のデータがないため、リシノプリルの使用は推奨されない。</p>
承認年月（又は 仏国における 開発の有無）	承認日： ①2010年3月10日（Zestril™） ②2010年3月10日（Prinivil™）
備考	「効能・効果」、「用法・用量」は、Prinivil™を記載した。 なお、Zestril™については、英国の内容と同一である。

#### 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

欧米で承認を取得するために企業が実施した臨床試験として、次の3試験がある。

- **試験MK-0521 #115/116（Am J Hypertens 16: 795-800, 2003<sup>6</sup>）**

米国ほか8カ国で実施した、6～16歳の小児の高血圧症患者を対象とした本薬の無作為化二重盲検プラセボ対照の用量反応試験である。

主要な目的は、小児の高血圧症患者における、二重盲検下で本薬を14日間投与したときの用量反応性を検討することとされた。投与方法は、二重盲検治療期（I期）として、被験者を本薬3用量群（低用量：0.625/1.25mg、中用量：2.5/5.0mg、高用量：20/40mg）のいずれかに無作為割付けし、1日1回14日間経口投与した。用量は体重20kg

以上 50 kg 未満では 0.625 mg、2.5 mg、20 mg、体重 50 kg 以上では 1.25 mg、5.0 mg、40 mg とした。なお、高用量 (20/40 mg) 群に割り付けられた被験者については、10/20 mg から投与を開始し、I 期の Day 3 に 20/40 mg へ増量した。また、無作為化二重盲検プラセボ対照ウォッシュアウト期 (II 期) として、I 期終了後に、被験者をプラセボ又は実薬 (実薬については、I 期で投与した用量と同じ用量) に無作為割付けし (1 : 1)、1 日 1 回最大 14 日間経口投与した。

I 期でのトラフ時坐位拡張期血圧の平均変化量 (Day 15 における Day 1 からの変化量) は、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ -7.6、-9.3 及び -16.4 mmHg であった。II 期では、本薬投与を継続した治療群では、トラフ時坐位拡張期血圧の平均変化量 (I 期終了時から II 期最終評価時点までの変化量) は、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 1.7、-1.2 及び 1.4 mmHg、プラセボに切り替えた治療群では、トラフ時坐位拡張期血圧の平均変化量は、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 1.5、8.5 及び 10.4 mmHg であった。I 期及び II 期における有害事象の発現率は、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 51.5% (17/33 例)、62.5% (15/24 例) 及び 44.8% (26/58 例) であった。最も発現率の高かった有害事象は頭痛であり、発現率は用量群間で同様であった。また、重篤な有害事象は、I 期に高用量群で異型肺炎が 1 例、II 期に低用量群で胃腸炎が 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。

- 試験 MK-0521 #114/117 (*Pediatr Nephrol* 22 :695-701, 2007<sup>7</sup>)

米国ほか 2 カ国で実施した、小児及び乳児の高血圧症患者を対象として本薬の薬物動態を検討した非盲検試験である。

主要な目的は、生後 1 ヶ月以上 16 歳未満の小児の高血圧症患者で、定常状態における血清中本薬濃度を測定し、薬物動態パラメータ ( $AUC_{0-24hr}$ 、 $C_{max}$  及び  $T_{max}$ ) を算出することとされた。被験者を年齢により 4 群 (I 群 : 乳児及び幼児 (生後 1 ヶ月以上 2 歳未満)、II 群 : 就学前の小児 (2 歳以上 6 歳未満)、III 群 : 学童 (6 歳以上 12 歳未満)、IV 群 : 青少年 (12 歳以上 16 歳未満)) にわけ、本薬懸濁液又は錠剤を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。用量は、① 6 歳未満の幼児及び錠剤を嚥下できない小児 : 0.15 mg/kg/日の本薬懸濁液、② 6 歳以上で体重 25 kg 未満の小児 : 本薬 2.5 mg 錠/日、③ 6 歳以上で体重 25 kg 以上 45 kg 未満の小児 : 本薬 5 mg 錠/日、④ 6 歳以上で体重 45 kg 以上の小児 : 本薬 10 mg 錠/日とされた。組み入れられた被験者の例数は、52 例 (I 群 : 11 例、II 群 12 例、III 群 : 12 例、IV 群 : 17 例) であり、そのうち中止例は 1 例、完了例は 51 例であった。 $AUC_{0-24hr}$  の幾何平均値は、I 群 (311.04 ng·hr/mL) と II 群 (301.13 ng·hr/mL)、及び III 群 (570.29 ng·hr/mL) と IV 群 (549.82 ng·hr/mL) の間では同様であり、I 群及び II 群よりも III 群及び IV 群で有意に高かった。用量 1.0 mg/m<sup>2</sup> (体表面積換算) あたりに補正した  $AUC_{0-24hr}$  の幾何平均値は、いずれの群でも 83.91 ng·hr/mL (II 群) ~ 128.97 ng·hr/mL (III 群) の範囲内であり、各年齢の群間で有意な差はみられなかった。 $C_{max}$  の幾何平均値は、I 群 (22.12 ng/mL) と II 群 (21.85 ng/mL)、及び III 群 (44.70 ng/mL) と IV

群 (43.50 ng/mL) の間で同様であり、I 群及びII 群よりもIII 群及びIV 群で有意に高かった。用量 1.0 mg/m<sup>2</sup> (体表面積換算) あたりに補正したC<sub>max</sub>の幾何平均値は、I 群で 7.21 ng/mL、II 群で 6.09 ng/mL、III 群で 10.11 ng/mL、IV 群で 9.25 ng/mLであり、I 群、III 群及びIV 群の間では有意な差がみられなかった。II 群はIII 群及びIV 群よりも有意に低かったが、臨床的に重要な差ではないと考えられた。治験薬投与開始以降に発現した有害事象は 52 例中 18 例に認められた。重篤な有害事象については、鎌状赤血球貧血及び尿路感染各 1 例が認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

- 薬物動態試験 (試験MK-0521 #114/117) 及び用量反応試験 (試験MK-0521 #115/116) に続く 6 ヶ月投与非盲検継続投与試験

上記の用量反応試験 (試験 MK-0521 #115/116) 又は薬物動態試験 (試験 MK-0521 #114/117) を完了した小児及び乳児の高血圧症患者が、引き続き任意で参加した 6 ヶ月投与の非盲検継続投与試験である。主要な目的は、小児の高血圧症患者に本薬を投与したときの安全性情報の収集とされた。薬物動態試験に組み入れられた 52 例中 25 例、用量反応試験に組み入れられた 115 例中 97 例の、計 122 例が本継続投与試験に参加し、本薬が 6 ヶ月間投与された。安全性評価対象例は 122 例であった。有害事象の発現率は、59.8% (73/122 例) であった。発現率が高かった有害事象は、頭痛 (10 例、8.2%)、上気道感染 (10 例、8.2%)、咽頭炎 (9 例、7.4%)、めまい (8 例、6.6%) であり、本継続投与試験において認められた有害事象は、成人を対象とした本薬の添付文書に記載されている事象と概ね同様であった。死亡例はなかった。重篤な有害事象は 6 例に認められ、このうち 2 例が治験を中止した。重篤な有害事象については、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 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

JMEDPLUS、JAPICDOC、医中誌、MEDLINE、EMBASE 及び Derwent Drug File を用いて、以下の検索主題を用い、日本語又は英語の文献検索を実施した。なお、検索対象には学会抄録を含めた。(2011 年 6 月 24 日実施)

- A リシノプリル、LISINOPRIL、MK-521、ZESTRIL、ゼストリル、ロンゲス、LONGES
- B 子供、小児、幼児、乳児、CHILD～、INFANT～、PEDIATRIC～
- C 高血圧 (症)、HYPERTENSION
- D ガイドライン、指針、GUIDELINE、アンケート、調査、GUIDELINE、RECOMMENDATION、CONSULTATION、QUESTIONNAIRE
- E 薬物療法、薬物治療、降圧薬、降圧剤、DRUG THERAPY、ANTIHYPERTENSIVE AGENTS (DRUG)、HYPOTENSIVE AGENTS (DRUG)

検索された文献から、検索対象データベース間での重複文献を除き、要望内容に対する公知申請の科学的根拠となり得る公表文献を選択した。

### 1) 無作為化比較試験

文献検索のうち、次の文献採用基準（「A かつ B」又は「C」）に合致する無作為化比較試験の公表論文は1件であった。

- A 小児等（6～14歳）の高血圧症患者にリシノプリルを投与している
- B 安全性又は降圧効果がエンドポイントになっている
- C 米国、EUで申請に用いられた AstraZeneca 又は Merck が実施した試験の公表論文

- *Am J Hypertens* 16 :795-800 ,2003<sup>6</sup>

「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」の項に記載した小児の高血圧症患者を対象にした本薬の用量反応試験「試験MK-0521 #115/116」の成績に基づいた公表論文である。

### 2) 薬物動態試験

文献検索のうち、次の文献採用基準に合致する薬物動態試験の公表論文は1件であった。

- A 小児等（6～14歳）に本薬を投与したときの薬物動態を検討した文献

- *Pediatr Nephrol* 22: 695-701, 2007<sup>7</sup>

「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」の項に記載した小児の高血圧症患者を対象にした本薬の薬物動態試験「試験 MK-0521 #114/117」の成績に基づいた公表論文である。

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

### 1) 総説

文献検索のうち、ガイドラインに関する総説（5（4）項を参照）を除き、以下のように、文献の採用基準を定めた。

- A 小児等（6～14歳）の高血圧症患者における本薬の有効性・安全性について記載された総説
- B 小児等（6～14歳）の高血圧症患者における本薬の用法・用量について記載された、又は降圧薬として承認されていることが記載された総説

文献採用基準 A に合致する総説は6件（全て海外からの報告）、B に合致する総説は27件（国内8件、海外19件）の計33件であった。以下、本薬の有効性・安全性と用法・用量に関する総説を要約した。

#### ①総説（有効性・安全性）

文献採用基準「小児等（6～14歳）の高血圧症患者における本薬の有効性・安全性につ

いて記載された総説」に合致する 6 件の要約を以下に示した。

- *Pediatr Drugs* 7: 27-40, 2005<sup>8</sup>

本総説では、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で記載した用量反応試験 (*Am J Hypertens* 16: 795-800, 2003) 及び薬物動態試験 (*Pediatr Nephrol* 22: 695-701, 2007) の著者と同一グループによる 2002 年の報告が引用されている。

6~16 歳の小児の高血圧症患者 115 例を対象に本薬の安全性及び有効性が検討されている。本薬の降圧効果は用量依存性であり、プラセボに比べて統計学的に有意であったこと、検討された用量の中で当該年齢における本薬の開始用量としては 0.07<sup>注 1)</sup> mg/kg (最大 5 mg) 1 日 1 回が血圧コントロールには適切であったこと、また、小児での薬物動態プロファイルは成人と類似しており、有害事象の発現状況は年齢間で差異はなかったことが記載されている。

注 1) 文献中では「0.7 mg/kg (up to 5mg)」と記載されているが、明らかな誤記と判断し、「0.07 mg/kg (最大 5mg)」と記載した。

- *Clinical Pharmacol Ther*; 84: 315-9, 2008<sup>9</sup>

6~16 歳の小児の高血圧症患者を対象とした ACE 阻害薬 (ベナゼプリル、エナラプリル、fosinopril、本薬、キナプリル、ramipril) の 6 つの臨床試験の成績を用いたメタ・アナリシスである。なお、本薬の試験は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で記載した用量反応試験 (*Am J Hypertens* 16: 795-800, 2003) であった。評価に用いた 6 試験全体の被験者数は合計 848 例であった。降圧効果を人種別に検討した結果、本薬は、白人小児の高血圧症患者では坐位拡張期血圧及び収縮期血圧ともに有意に低下させたが、黒人小児の高血圧症患者では有意な降圧効果を示さなかった。エナラプリルは、白人小児の高血圧症患者では坐位拡張期血圧のみを有意に低下させ、収縮期血圧については有意な低下を示さず、黒人小児の高血圧症患者では有意な降圧効果を示さなかった。キナプリルは黒人小児の高血圧症患者の坐位収縮期血圧のみを有意に低下させ、拡張期血圧については有意な低下を示さず、白人小児の高血圧症患者では有意な降圧効果を示さなかった。他の 3 つの ACE 阻害薬は、白人又は黒人のいずれの小児の高血圧症患者でも有意な降圧効果を示さなかった。以上の結果は、成人患者で既知の ACE 阻害薬に対する反応の人種差と一致した。

- *Hypertension* 51: 834-40, 2008<sup>10</sup>

小児の高血圧症患者において用量反応性が認められた 3 試験 (エナラプリル、本薬、ロサルタン) 及び用量反応性が認められなかった 3 試験 (アムロジピン、fosinopril、イルベサルタン) の計 6 試験のデータを用いて、投与量、主要評価項目及びその他の要素が試験の成功・不成功に及ぼす影響を評価した。組入れ基準及び被験者の人口統計学的データは試験間で同様であった。6 試験のうち症例数の少ない 3 試験で用量反応性が認

められた。用量反応性が認められた3試験（エナラプリル、本薬、ロサルタン）では、低用量群と高用量群の間の用量幅が大きく（20～32倍）、用量反応性が認められなかった3試験（アムロジピン、fosinopril、イルベサルタン）では用量幅は狭かった（2～9倍）。また、用量反応性が認められた3試験では、小児用の製剤を使用しており、また、主要評価項目として拡張期血圧を採用していた。

- *Hypertension* 51: 829-33, 2008<sup>11</sup>

降圧薬の短期投与試験 10 試験（アムロジピン、ベナゼプリル、エナラプリル、フェロジピン、fosinopril、イルベサルタン、本薬、ロサルタン、キナプリル、ramipril）でのプラセボを投与された小児患者におけるリスクを評価した。なお、本薬の試験は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で記載した用量反応試験（*Am J Hypertens* 16: 795-800, 2003）であった。上記 10 試験のプラセボ対照期の期間は2～4週間であり、症例数は合計 1,707 例（各試験 85～295 例）、そのうちプラセボ投与例は 685 例、実薬投与例は 1,022 例であった。プラセボ対照期の有害事象発現例の割合は、プラセボ投与群で 38.4%（263/685 例）、実薬投与群で 39.3%（402/1,022 例）であり、プラセボ投与例と実薬投与例の間で違いはみられなかった。プラセボ対照期の MedDRA の SOC（21 カテゴリー）別の有害事象発現例の割合は、いずれのカテゴリにおいても、プラセボ投与例と実薬投与例の間で違いはみられなかった。

- *J Hypertens* 25: 2370-6, 2007<sup>12</sup>

小児の高血圧症又は蛋白尿に対する降圧薬の効果を検討した臨床試験（27 文献）の包括的レビューである。なお、本薬の試験は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で記載した用量反応試験（*Am J Hypertens* 16: 795-800, 2003）であった。降圧効果は、ACE阻害薬、ARB及びCa拮抗薬の間で臨床的に同様であった。

- *Clin Pharmacol Ther* 87: 668-71, 2010<sup>13</sup>

ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けた小児患者の「咳嗽」の発現率と患者数について、ACE 阻害薬を用いた 6 試験及び ARB を用いた 2 試験の無作為化プラセボ対照比較試験から検討した。解析対象となった 1,299 例のうち、プラセボ対照期ではプラセボ投与例が 551 例、実薬投与例が 748 例であった。実薬投与例とプラセボ投与例の間で「咳嗽」の発現率に統計学的な差はみられなかった。また、ACE 阻害薬投与例と ARB 投与例の間でも「咳嗽」の発現率に統計学的な差はみられなかった。最初の「咳嗽」発現までの期間についても実薬投与例とプラセボ投与例の間及び ACE 阻害薬投与例と ARB 投与例の間で有意差はみられなかった。

## ②総説（用法・用量）

文献採用基準 B「小児等（6～14 歳）の高血圧症患者における本薬の用法・用量について

て記載された、又は降圧薬として承認されていることが記載された総説」に合致する報告は27件（国内8件、海外19件）であった。いずれの文献においても、小児等（6～14歳）の高血圧症患者における本薬の有効性・安全性に関する詳細な記述はなく、本薬の用法・用量について記載された総説は25件（国内8件、海外17件）、降圧薬として承認されていることが記載された総説は2件（海外2件）であった。これらの文献一覧を下表に示した。

表 小児等（6～14歳）の高血圧症患者における本薬の用法・用量について記載された、又は降圧薬として承認されていることが記載された総説一覧

対象	地域	本薬1日投与量		発行年	文献No.
		初回用量	最高用量		
急性期高血圧症	日本	記載なし	記載なし	1992年	14
		1日投与量としての記載のみ： 0.2 mg/kg-0.5 mg/kg			
小児腹膜透析患者	日本	0.05 mg/kg	20-50%を目安に増量	2005年	15
腎性・腎血管性高血圧症	日本	記載なし	記載なし	2006年	16
		1日投与量としての記載のみ： 0.07 mg/kg-0.4 mg/kg			
小児の高血圧症	日本	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2008年	17
小児の高血圧症	日本	記載なし	記載なし	2009年	18
		1日投与量としての記載のみ： 0.07 mg/kg-0.4 mg/kg			
腎実質性・腎血管性高血圧症	日本	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2010年	19
小児の高血圧症	日本	記載なし	記載なし	2010年	20
		1日投与量としての記載のみ： 0.1-0.2 mg/kg			
小児の高血圧症	日本	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2011年	21
小児の高血圧症	米国	2.5 mg	20 mg	2005年	22
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2006年	23
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2006年	24
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.61 mg/kg 最大40 mg	2007年	25
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2007年	26
小児の高血圧症	米国	1日投与量として 0.07-0.6 mg/kg		2007年	27
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2009年	28
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2009年	29
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2009年	30
記載なし	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	記載なし	2010年	31
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大5 mg	0.6 mg/kg 最大40 mg	2010年	32

小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大 5 mg	0.6 mg/kg 最大 40 mg	2010 年	33
小児の高血圧症	米国	0.07 mg/kg 最大 5 mg	0.6 mg/kg 最大 40 mg	2011 年	34
慢性腎疾患の小児患者における 高血圧症	米国	記載なし 本薬が降圧薬として承認されていることが記載 された総説	記載なし	2004 年	35
小児の高血圧症	米国	記載なし 本薬が米国で一般的に処方されている ACE 阻 害薬の 1 つであることが記載された総説	記載なし	2005 年	36
小児の高血圧症	インド	記載なし 1 日投与量としての記載のみ： 0.06-0.6mg/kg	記載なし	2007 年	37
小児の高血圧症	インド	0.07 mg/kg 最大 5 mg	0.6 mg/kg 最大 40 mg	2009 年	38
小児の高血圧症	インド	0.07 mg/kg 最大 5 mg	0.6 mg/kg 最大 40 mg	2010 年	39
小児の高血圧症	ポルトガル	1 日投与量として 0.07-0.6 mg/kg	最大 40 mg	2010 年	40

## 2) メタ・アナリシス

検索された文献のうち、次の文献採用基準に合致するメタ・アナリシスの文献はなかった。

- A 小児等（6～14 歳）の高血圧症治療における本薬の有効性・安全性についてメタ・アナリシスにより検討した文献

## 3) 後ろ向き研究

検索された文献のうち、次の文献採用基準に合致する後ろ向き研究の報告としては、海外の報告が 1 件であった。

- A 小児等（6～14 歳）の高血圧症患者に本薬を投与している後ろ向き研究の報告 1 件の要約を以下に示した。

### • *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 8: 3-12, 2007<sup>41</sup>

主要な目的は、小児患者における本薬の長期投与時の降圧効果、用量、忍容性、発育への影響を検討することとされた。小児腎臓病クリニック 1 施設において、本薬にて治療された 123 例（うち高血圧症 59 例）の 9.3 年間の診療録について後ろ向きにレビューし、有害事象、血圧、臨床検査値、発育状況、用量及び併用薬を解析した。

本薬の平均投与期間は 2.0 年、最長で 7.5 年、投与開始時の年齢は生後 2 ヶ月～17.7 歳（平均 10.3 歳）であった。本薬により治療された小児患者 123 例の主たる診断の内訳は、高血圧症が 59 例、腎実質性疾患が 27 例、糖尿病が 33 例、その他が 4 例（重度の先天性心臓異常 3 例、重度のドキシソルピシン心筋症 1 例）であった。全小児患者 123 例における体重当たりの開始用量の中央値は、全年齢では 0.105 mg/kg/日、年齢層別では、1 ヶ月～2 歳未満で 0.119 mg/kg/日、2～6 歳未満で 0.125 mg/kg/日、6～12 歳未満で 0.120 mg/kg/日、12～18 歳未満で 0.088 mg/kg/日であった。投与期間中の平均最高用量

は 0.135 mg/kg/日であり、平均最終用量は 0.108 mg/kg/日と、開始用量と大きな差はなかった。

本薬が単独投与された高血圧症患者 47 例の平均収縮期及び拡張期血圧は、投与開始前で 136/90 mmHg (47 例)、初回投与後 118/75 mmHg (10 例)、投与 3 ヶ月後で 118/73 mmHg (37 例)、投与 6 ヶ月後で 116/72 mmHg (29 例) であり、高血圧症患者において、本薬は初回投与後から 6 ヶ月後まで降圧効果を示した。有害事象は全小児患者 123 例中 54 例に 129 件認められたが、いずれも成人に ACE 阻害薬を投与したときの有害事象として報告があり既知のものであった。最も発現率が高かった有害事象は低血圧であった (7 例 8 件)。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 新小児薬用量 改訂第 5 版 (五十嵐隆ら編. 診断と治療社; 2009. p.198-9) <sup>42</sup>

「降圧薬」の項に、以下の記載がある。

リシノプリル水和物 内服 0.05 mg/kg/日から開始 (0.2~0.4 mg/kg/日まで増量可)  
分 1~2

- PEDIATRIC DOSAGE HANDBOOK with INTERNATIONAL TRADE NAMES INDEX, 15th Edition (edited by Takemoto CK et al. Lexi-Comp; 2008. p.1058-61) <sup>43</sup>

高血圧症小児 (6 歳以上) に関する用法・用量について以下の記載がある。

Children ≥6 years; Initial: 0.07 mg/kg once daily; maximum initial dose: 5 mg once daily; increase dose at 1- to 2-week intervals; doses >0.61 mg/kg or >40 mg have not been evaluated.

- Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition (edited by Kliegman RM et al. Saunders; 2007. p.2213) <sup>44</sup>

「Renal Failure」の項に、以下の記載がある。用法・用量についての記載はない。

HYPERTENSION. Children with CKD may have sustained hypertension related to volume overload and/or excessive renin production related to glomerular disease. 【中略】 Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (enalapril, lisinopril) and angiotensin II blockers (losartan) are the antihypertensive medications of choice in all children with proteinuric renal disease because of their potential ability to slow the progression to ESRD. Extreme care must be taken when using these agents, however, to monitor renal function and electrolyte balance, particularly in those children with advanced CKD. Calcium channel blockers (amlodipine), β blockers (propranolol, atenolol), and centrally acting agents (clonidine) may be useful as adjunctive agents in children with CKD whose blood

pressure cannot be controlled using dietary sodium restriction, diuretics, and ACE inhibitors.
--

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### 1) 国内のガイドライン

- 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会.

高血圧治療ガイドライン 2009. 東京: 日本高血圧学会; 2009. p86<sup>45</sup>

「小児の高血圧」の「高血圧の管理 2) 薬物療法」の項に以下の記述がある。

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。

また、「高血圧の管理 3) 特殊な場合の降圧薬」の項には以下の記述がある。

片頭痛がある場合は  $\beta$  遮断薬か Ca 拮抗薬を、糖尿病や慢性腎疾患がある場合は腎保護作用を期待できる ACE 阻害薬か ARB を用いる。左心室肥大を伴う例では、増殖性因子 (TGF- $\beta$ 、アンジオテンシン II など) の作用を減弱させる目的で ACE 阻害薬や ARB を用いる。

##### 2) 海外のガイドライン

小児・思春期の高血圧症の治療について記載された海外の代表的なガイドラインには、米国の NHBPEP 作業グループによる米国第 4 次ガイドライン、及び欧州高血圧学会 (ESH) によるガイドラインがある。

- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (*Pediatrics* 114: 555-76, 2004<sup>46</sup>)

The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents.

米国の NHBPEP 作業グループによる米国第 4 次ガイドラインである。本薬は小児の高血圧症患者を対象とした無作為化比較試験 (*Am J Hypertens* 16: 795-800, 2003<sup>6</sup>) で有効性、安全性、忍容性が示されているとの記載があり、用量として初回用量 0.07 mg/kg/日 (最大 5 mg まで)、最高用量 0.6 mg/kg/日 (最大 40 mg まで) での使用を推奨している。

- Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. (*J Hypertens* 27: 1719-42, 2009<sup>47</sup>)

ESH によるガイドラインである。本薬は、プラセボ対照試験 (*Am J Hypertens*; 16: 795-800.

2003<sup>6)</sup>により有効性が示されており、薬物動態試験 (*Pediatr Nephrol*; 22: 695-701, 2007<sup>7)</sup>) が実施されていると記載されている。また、用量反応試験 (*Am J Hypertension* 16: 795-800, 2003<sup>6)</sup>) によって、最小有効量が 0.08 mg/kg/日であること及び最大 0.6 mg/kg/日まで忍容性が良好であることが示されたとの記載がある。小児及び思春期の高血圧症患者の血圧をコントロールするにあたり、本薬の初回用量として 0.08~0.6 mg/kg/日の 1 日 1 回投与を推奨している。

## 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

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

#### 1) 臨床試験

本邦において小児の高血圧症患者を対象とした本薬の臨床試験は実施されていない。

#### 2) 使用成績調査

##### 高血圧症

1991年6月28日より1997年6月27日まで実施された高血圧症におけるゼストリル錠及びロンゲス錠の使用成績調査において、20,800例が安全性集計対象症例とされたが、小児への投与例はなかった。

#### 3) 製造販売後の副作用報告

ゼストリル錠について、発売（1991年）後2010年5月末までに、ゼストリル錠の製造販売後の医薬品副作用症例報告から、6歳から14歳までの症例として2例の副作用を収集した。これらの副作用の内訳は、高BUN血症、高K血症、尿酸上昇、BUN上昇、及びCr上昇が各1件であった。

なお、ロンゲス錠では、6歳から14歳までの症例の医薬品副作用症例報告はなかった。

表 市販後使用経験に基づく副作用報告一覧

症例 No.	年齢	性別	基礎疾患	本薬 1日投与量	記載 有害事象名	重篤度	情報源	発現日	因果関係
1	9歳	NA	心不全	3 mg	高 K 血症 高 BUN 血症	Yes Yes	自発報告	1996/4/3	関連あり 関連あり
2	7歳	女	僧帽弁閉鎖 不全による 心不全	10 mg	尿酸上昇 BUN 上昇 Cr 上昇	No No No	自発報告	1994/1/13	関連あり 関連あり 関連あり

NA：情報なし、重篤度 [Yes：重篤である、No：重篤でない]

#### 4) 公表文献からの情報

##### ① 使用実態調査の報告

本邦で小児の高血圧症患者に本薬を投与している実態調査を報告した公表論文は1件であった。

- 小児高血圧研究会誌 4: 23-7, 2007<sup>48</sup>

小児の高血圧症患者における基礎疾患の内訳に関する全国調査である。本邦で2002～2004年に入院した小児の高血圧症患者80例に関して、①発見時年齢、②発見動機、③発見時血圧、④最終診断名、⑤降圧薬使用の有無及び使用量について、担当医に全国アンケート調査を実施した。発見時年齢は、生後3日から20歳（平均値8.5歳、中央値8歳）であった。基礎疾患の内訳は頻度の高い順に、糸球体腎炎22例（28%）、腎動脈狭窄症13例（16%）、本態性高血圧9例（11%）、腎不全8例（10%）、腎形態異常8例（10%）、大動脈狭窄症4例（5%）、脳血管異常2例（3%）であり、腎実質性疾患と腎血管性疾患を合わせた腎疾患による高血圧症が全体の65%を占めた。降圧薬は、80例中69例に使用されており、130処方（複数回答）であった。ACE阻害薬43処方（34%）<sup>注1)</sup>、Ca拮抗薬45処方（34%）<sup>注2)</sup>、ARB22処方（17%）、交感神経抑制薬12処方（9%）、利尿薬7処方（5%）、血管拡張薬1処方（1%）であった。降圧薬の併用状況は、単剤投与42例<sup>注3)</sup>（53%）、2剤併用22例（28%）、3剤併用12例（15%）、4剤併用4例（5%）であった。また、本薬の実際の使用量は、0.045～0.45 mg/kgであった。

注1) 文献中「43例（34%）」と記載されているが、43例に該当する割合は33（33.07）%、34%に該当する割合は44例であることから、誤記の判断がつかないため、ここでは文献どおりに記載した。

注2) 文献中「45例（34%）」と記載されているが、45例に該当する割合は35（34.61）%、34%に該当する割合は44例であること、また、降圧薬の使用例数の多い順に記載されていると考え、ACE阻害薬とCa拮抗薬の記載状況から誤記の判断がつかないため、ここでは文献どおりに記載した。

注3) 文献中「2例（53%）」と記載されているが、併用状況としてよくみられた順に記載されていると考えられること、53%に該当する例数は42例であることから、文献中の明らかな脱字と考えられるため、ここでは「42例（53%）」と記載した。

##### ② 症例報告

以下の文献採用基準（「A又はB」かつC）に合致する症例報告の文献は6件であり、7例の報告があった。7例の症例報告の要約を下表に示した。

- A 日本人小児（6～14歳）患者に本薬を投与した症例報告（具体的な副作用についての記載あり）
- B 日本人小児の高血圧症患者に本薬を投与した症例報告
- C 原著論文と抄録がある場合、原著論文を採用、同一症例についての重複報告の場合は、情報量が最も多い文献を採用する

表1 症例報告の一覧

症例 No.	年齢	性別	体重	基礎疾患	本薬 1日投与量	投与 期間	有害事象名	血圧 コントロール	文献 No.
本薬が投与された日本人小児（6～14歳）患者での副作用を含む症例報告									
1	8歳	男	34.4kg	Alport 症候群	NA	約4年	腎前性腎不全	NA	49

	(+1.3SD)				【有害事象の詳細】尿蛋白軽減の目的で本薬の内服を2003年3月より開始した。2007年2月24日朝から38°C台の発熱と3~4回の嘔吐があり、同日夕に救急受診、血液検査にて腎機能低下(BUN 37mg/dL、Cr 1.7mg/dL、UA 9.6mg/dL)を認め、急性腎不全の診断で入院した。尿/血漿尿素比の上昇(481/37=13)、FENaの低値(33%)から腎前性腎不全と診断した。輸液のみで腎機能は速やかに正常化した。2007年2月28日に退院した。			
			IgA腎症	NA	NA	高尿酸血症	NA	
2	11歳	男	NA		【有害事象の詳細】本薬、ミゾリピン等を投与中に投与前と比較し、BUN 12.3mg/dL→27.5mg/dL、Cr 0.4mg/dL→1.3mg/dL、UA 5.9mg/dL→24.3mg/dLに上昇。両剤を中止後、改善した。	50		
			Alport症候群	0.1mg/kg	NA	急性腎機能障害	NA	
3	14歳	男	NA		【有害事象の詳細】本薬(0.1mg/kg/日)内服中、腎機能の増悪を認めた：BUN 21.9mg/dL→36.3mg/dL、Cr 0.89mg/dL→2.10mg/dL。本薬投与中止により腎機能は正常化、半量(0.05mg/kg/日)で投与再開したところ、再び腎機能が悪化し、投与中止により再度腎機能は改善した。	51		
本薬が投与された日本人小児の高血圧症患者の症例報告								
			大動脈炎症候群による腎血管性高血圧	5mg	NA	なし	良好	
4	6歳	女	NA		【血圧コントロールの詳細】本薬5mg/日とARB(カンデサルタン2mg/日)を併用投与	52		
			顕微鏡的多発血管炎・PRES	2mg	約5ヵ月	なし	良好	
5	6歳	女	14.5kg (-1.8SD)		【血圧コントロールの詳細】顕微鏡的多発血管炎の入院加療(ステロイドパルス療法)後、軽快退院した。血圧140/90mmHgと高めながら頭痛などの臨床症状を認めなかったため、プレドニン1mg/kg及びエンドキサン1mg/kgにて経過観察中(退院2ヵ月後)にけいれん重積を認め入院した(入院時血圧170/110mmHg)。けいれんはジアゼパム投与で消失した。入院3日目からアムロジピン4mg/日の内服を開始(その後5mg/日に増量)するも十分な降圧が得られず、入院10日目から本薬2mg/日(その後3mg/日に増量)を併用した結果、拡張期血圧が100mmHg以下となったため、入院17日目に軽快退院し、外来での加療となった。退院1ヵ月以降は血圧100~120/60~80mmHgを維持していたため、退院5ヵ月後に降圧薬を全て中止した。	53		
			腎血管性高血圧	10mg	NA	なし	良好	
6	12歳	男	NA		【血圧コントロールの詳細】本薬10mg/日とニフェジピン徐放錠(投与量NA)を併用投与：血圧200/130mmHg→167/95mmHg→110/60mmHg程度に軽快	54		
			大動脈炎症候群による腎血管性高血圧	10mg	NA	なし	良好	
7	14歳	女	NA			52		
NA：情報なし 症例2はゼストリル <sup>®</sup> 錠、ロンゲス <sup>®</sup> 錠の投与例ではない。								
5) 本薬の使用実態調査								
本要望にあたり、小児の高血圧症に対するアムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、バルサルタン及び本薬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 <sup>55</sup> 。								
• 本邦小児における降圧薬使用実態調査								

本邦の小児における調査対象医薬品の使用実態、用法・用量の実態等を調査することが目的とされた。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、25施設において、本薬が処方された患者として315例が登録され、このうち集計対象例数は314例、集計対象除外例数は1例で、除外理由は「調査対象医薬品名以外の情報が未入力、未署名のため」であった。本薬の集計対象例314例について、基礎疾患としては腎疾患の割合が最も高く、76.4%であった。調査期間中の投与理由は蛋白尿（54.1%）、腎保護作用（48.4%）、高血圧（16.9%）等であった。

6歳以上15歳未満かつ体重20～50kg未満又は6歳以上15歳未満かつ体重50kg以上の小児の1日投与量及び投与回数は表2、6歳以上15歳未満の小児（投与開始時187例及び調査期間中255例）の投与開始時における5kg毎の体重別の集計では、表3のとおりであった。

腎疾患例における本薬の体重別1日投与量として、調査期間中に糸球体ろ過量が30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の6～15歳未満の小児について、糸球体ろ過量が15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満（4例）及び15～30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満（4例）のいずれにおいても、体重が低い小児では全体に比べて1日投与量は低かった。

表2 本薬の1日投与量及び1日投与回数

投与理由	カテゴリ	症例数 (%)			
		投与開始時		調査期間中	
		年齢6～15歳未満		年齢6～15歳未満	
		20～50kg未満	50kg以上	20～50kg未満	50kg以上
全体	集計対象例数	125 (100.0)	17 (100.0)	180 (100.0)	39 (100.0)
投与量	1日投与量にて投与	123 (98.4)	17 (100.0)	175 (97.2)	39 (100.0)
	2.5mg/日	17 (13.6)	3 (17.6)	19 (10.6)	3 (7.7)
	5mg/日	60 (48.0)	4 (23.5)	56 (31.1)	7 (17.9)
	10mg/日	18 (14.4)	8 (47.1)	43 (23.9)	16 (41.0)
	15mg/日	1 (0.8)	0 (0.0)	8 (4.4)	3 (7.7)
	20mg/日	1 (0.8)	0 (0.0)	7 (3.9)	5 (12.8)
	その他	26 (20.8)	2 (11.8)	42 (23.3)	5 (12.8)
	体重換算にて投与	2 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
	平均値 ± 標準偏差 (mg/日)	5.13 ± 2.92	6.91 ± 3.33	7.16 ± 4.26	10.24 ± 5.05
	[算出可能例数]	[125]	[17]	[180]	[39]
最小値 - 最大値 (mg/日)	1.17 - 20	1 - 10	1 - 20	2.5 - 20	
平均値 ± 標準偏差 (mg/kg/日)	0.16 ± 0.08	0.12 ± 0.06	0.22 ± 0.11	0.17 ± 0.09	
[算出可能例数]	[125]	[17]	[180]	[39]	
最小値 - 最大値 (mg/kg/日)	0.05 - 0.45	0.01 - 0.2	0.03 - 0.51	0.04 - 0.38	
投与回数	1日1回	124 (99.2)	17 (100.0)	164 (91.1)	38 (97.4)
	1日2回	1 (0.8)	0 (0.0)	16 (8.9)	1 (2.6)
	1日3回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	隔日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—

本邦小児における降圧薬使用実態調査報告書 表 14.4.1-6, 表 14.4.2-5 より抜粋 (一部改編)

表3 本薬の体重別1日投与量

体重 (kg)	1日投与量 (mg/kg/日)				
	投与開始時		調査期間中		
	年齢6～15歳未満		年齢6～15歳未満		
	平均±標準偏差	中央値 [ 範囲 ]	平均±標準偏差	中央値 [ 範囲 ]	
全体	5kg 未満	—	—	—	—
	5～10kg 未満	—	—	—	—
	10～15kg 未満	0.12±0.07	0.11[0.04～0.21]	0.16±0.01	0.16[0.14～0.17]
	15～20kg 未満	0.16±0.09	0.13[0.03～0.39]	0.19±0.12	0.16[0.01～0.65]
	20～25kg 未満	0.16±0.09	0.12[0.05～0.43]	0.23±0.1	0.21[0.06～0.45]
	25～30kg 未満	0.15±0.06	0.17[0.07～0.37]	0.24±0.1	0.2[0.09～0.41]
	30～35kg 未満	0.17±0.07	0.15[0.07～0.31]	0.2±0.11	0.16[0.03～0.44]
	35～40kg 未満	0.19±0.06	0.14[0.13～0.28]	0.19±0.11	0.14[0.05～0.51]
	40～45kg 未満	0.16±0.09	0.12[0.06～0.45]	0.22±0.13	0.21[0.06～0.47]
	45～50kg 未満	0.14±0.08	0.11[0.05～0.31]	0.22±0.11	0.21[0.05～0.44]
	50kg 以上	0.12±0.06	0.14[0.01～0.2]	0.17±0.09	0.17[0.04～0.38]
	全体	0.16±0.08	0.14[0.01～0.45]	0.21±0.11	0.19[0.01～0.65]

本邦小児における降圧薬使用実態調査報告書 表9-10, 表9-11 より抜粋 (一部改編)

## 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) 外国人におけるエビデンス：

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に示した無作為化二重盲検プラセボ対照用量反応試験 (試験MK-0521 #115/116、*Am J Hypertens* 16: 795-800, 2003) に基づいて、米国第4次ガイドライン (*Pediatrics* 114: 555-576, 2004) では小児の高血圧症に対する本薬の用量が設定されており (「5 (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項参照)、米国において小児用法・用量が承認されている。

欧州においても、欧州高血圧学会 (ESH) によるガイドライン (*J Hypertens* 27: 1719-42, 2009<sup>47</sup>) で、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に示した無作為化二重盲検プラセボ対照用量反応試験 (試験MK-0521 #115/116、*Am J Hypertens* 16: 795-800, 2003) 及び薬物動態試験 (*Pediatr Nephrol* 22: 695-701, 2007) の結果に基づいて、小児の高血圧症に対する本薬の用量が設定され、その使用が推奨されている。(「5 (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項参照)。また、前述の2試験及び成人の薬物動態試験の結果をもとに、本薬の小児用法・用量を追加する申請が行われた。6歳以上のいずれの年齢層においても本薬投与により降圧効果が認められ、本薬は病因に関わらず全ての高血圧症に有効であることが示唆されたと報告されている<sup>56</sup>。2011年7月20日現在、英、仏両国においては小児の用法・用量が承認された。

文献検索の結果得られた情報においても、上記試験の引用を中心に同様の結論が示されており、症例報告の文献を含めて、6歳以上の幼児及び小児に本薬を投与した場合の有効性

について、特に懸念は示されていない。

以上から、要望内容に係る外国人小児の高血圧症患者における本薬の有効性に関するエビデンスレベルは高く、すでに確立しているものとする。

## 2) 日本人における有効性の総合評価：

日本人小児の高血圧症患者を対象とした本薬の臨床試験は実施されていない。学会又は論文での症例報告として、種々の基礎疾患を有する日本人小児の高血圧症患者での使用経験が示されている。

これらの報告で、用法・用量が確認できた症例では、本薬は米国添付文書及び欧州添付文書に記載されている範囲を超えない用量が投与され、血圧は良好にコントロールされていたことが報告されている。

文献検索の結果、症例報告の文献を含めて 6 歳以上の幼児及び小児において本薬が有効であることが記載されていた。小児の高血圧症における本薬の有効性に関する外国人と日本人の差異について検討された論文は報告されていない。高血圧症に対する本薬の成人での初回用量は、米国、欧州及び本邦ともに 10 mg と同一であり、維持用量も欧州では本邦の通常の用量範囲と同様であることから、本薬投与により、日本人小児の高血圧症においても外国人小児の高血圧症で認められたものとほぼ同じ降圧効果が得られるものと考えられる。

なお、国内の教科書等には、小児の高血圧症の標準的治療として本薬の記載があり、ガイドラインには、日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン 2009<sup>45</sup>において、小児の高血圧症に対する本薬の使用が推奨されている。

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

### 1) 外国人におけるエビデンス：

臨床試験の安全性データ（「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」の項参照）から、長期投与の場合も含めて、小児の高血圧症患者における本薬の忍容性は良好であり、当該年齢の対象患者における安全性のプロファイルは、成人で認められているプロファイルとほぼ同じであることが示唆されている。なお、糸球体ろ過量が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>を超える小児の高血圧症患者 29 例を対象とした薬物動態試験において、本薬を 0.1~0.2 mg/kgの用量範囲で投与したときの小児におけるAUC及びC<sub>max</sub>は、成人に 10 mg (0.14 mg/kg) を投与したときに得られる推定値とほぼ同じであった。Peer-reviewed journalの総説においても、長期投与の場合も含めて、小児の高血圧症における本薬の忍容性は良好であることが記載されており、成人の場合と比べて、小児で特有な安全性の問題は認められていない。

米国第 4 次ガイドラインにおいても「小児の高血圧症におけるリシノプリルの安全性は確立されている」と記載されていることから、要望内容に係る外国人における本薬の安全性に関するエビデンスレベルは高く、すでに確立しているものとする。なお、海外におい

ては、小児の高血圧症の自発報告が収集されており、小児における本薬の安全性及び忍容性プロファイルは、成人患者のものと異なることを示すデータは得られていない。

## 2) 日本人における安全性の総合評価：

日本人小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験は実施されていない。また、高血圧症又は慢性心不全におけるゼストリル錠及びロンゲス錠の使用成績調査において、小児への投与例はなかった（「6 (2) 2) 使用成績調査」の項参照）。

アストラゼネカ株式会社及び塩野義製薬株式会社により、それぞれ2010年5月末までの間に収集された、小児の製造販売後の医薬品副作用症例報告2例5件（「6 (2) 3) 市販後使用経験に基づく副作用報告」の項参照）は、ほとんどが腎機能に関連した有害事象であり、小児特有の有害事象とは考えられなかった。また、公表文献からの情報として、使用実態調査の報告1件及び症例報告6報7例の報告が確認されたが（「6 (2) 4) 公表文献からの情報」の項参照）、いずれにおいても、本薬の安全性を懸念する記載はなかった。さらには今回実施した「6 (2) 5) 本薬の使用実態調査」の項に記載した本邦小児における降圧薬使用実態調査では、重篤な副作用にて医薬品副作用報告を行った事象は5例であったが全て腎機能に関連した事象であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

日本人小児の高血圧症における本薬の安全性データは限られているが、特に問題となる安全性の報告はないこと、また、外国人小児の高血圧症における本薬の安全性プロファイルは外国人成人高血圧症で確認されているものと類似していることから、日本人小児の高血圧症においても外国人小児の高血圧症の場合と同様に、安全性は良好であると考えられる。

なお、ガイドラインとして、日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン2009において、小児の高血圧症に対して、本薬の安全性は確立されている旨記載があり、臨床的有効性と合わせて、小児の高血圧症に対する本薬の使用が推奨されている。

## (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬の小児の高血圧症に対する適応は、欧米で既に承認されており、日米欧の学会のガイドライン及び教科書に記載されている。総説にも、本薬は、小児の高血圧症の標準的な治療薬として位置づけられており、国内外の公表論文及び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、本薬の、小児の高血圧症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

日本小児腎臓病学会からの要望書においては、効能・効果の欄に「小児高血圧症」の記載の追加要望がされていたが、リシノプリルは既に「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、成人にはリシノプリル（無水物）として 10～20 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。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では 5 mg から投与を開始することが望ましい。

通常、6 歳以上の小児には、リシノプリル（無水物）として、0.07 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：追加予定箇所

#### 1. 用法・用量について

外国での成人の高血圧症患者における本薬の開始用量は 10 mg/日である。小児及び乳児の高血圧症患者を対象とした薬物動態試験（MK-0521 #114/117）において、6 歳以上の小児患者に本薬を 0.1～0.2 mg/kg の用量範囲で投与したときの曝露量（ $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ）を、健康成人に 10 mg（0.14 mg/kg）を投与したときの推定値と比較したところ、ほぼ同じであった。このことから、6 歳以上の小児患者においては体重に基づく用量を設定することにより、成人と同程度の曝露量が得られると考えられた。体重 20 kg 以上、年齢 6～16 歳の小児の高血圧症患者を対象とした外国の用量反応試験（MK-0521 #115/116）では、体重 50 kg 未満及び体重 50 kg 以上の小児の高血圧症患者に対し、それぞれ、低用量群として 0.625 及び 1.25 mg、中用量群として 2.5 及び 5.0 mg、高用量群として 20 及び 40 mg の 3 用量が検討され、小児患者における用量依存的な降圧効果が示された。この結果をもとに、米国では小児の高血圧症に対する本薬の開始用量として 0.07 mg/kg（総量 5 mg まで）が設定され、また、欧州においては 2.5 mg（体重 20 kg 以上 50 kg 未満の患者）又は 5 mg（体重 50 kg 以上の患者）の固定開始用量が設定された。これらの用量を体重 20 kg 以上の患者に適応すると、0.125 mg/kg 以下となり、成人の体重当たりの開始用量を超えることはない。

一方、本邦においても、成人の高血圧症患者における本薬の開始用量は通常 10 mg/日である。日本人成人の標準的な体重を 65 kg と仮定すれば、0.15 mg/kg となるが、米国における小児の高血圧症患者に対する開始用量は 0.07 mg/kg（総量 5 mg まで）であることも考慮し、小児患者での安全性を十分に確保するという観点から、日本人小児の高血圧症患者における本薬の開始用量として、0.07 mg/kg と設定した。なお、本邦で実施した本薬の使用実態調査の結果、日本人の 6 歳以上 15 歳未満かつ体重 20 kg 以上の小児患者 142 例において、本薬はほぼ全例が 1 日 1 回投与された。1 日投与量（中央値[範囲]）は、投与開始時では、0.14 mg/kg/日 [0.01～0.45 mg/kg/日]、調査期間中では 0.19 mg/kg/日 [0.01～0.65 mg/kg/日] であることが確認され（「6 (2) 5 本薬の使用実態調査」の項参照）、上記の設定用量（0.07 mg/kg/日）と大きな差はないことが確認された。但し、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 0.07 mg/kg/日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

本薬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本薬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 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、米国添付文書、及び英国、仏国の SmPC においては、小児等の適応に関する使用上の注意として、小児の腎機能が低下した患者には、より低い用量からの開始又は投与間隔の延長を考慮すること、また、小児の重症腎機能不全患者（糸球体ろ過量が < 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 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、投与量を半量にするか、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り、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

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 Zestril™ 米国添付文書 2009 年 11 月改訂 (AstraZeneca)
- 2 PRINIVIL™ 米国添付文書 2010 年 2 月改訂 (Merck)
- 3 Zestril™ 英国添付文書 2010 年 9 月改訂 (AstraZeneca)
- 4 Zestril™ 仏国添付文書 2010 年 3 月改訂 (AstraZeneca) 及び翻訳版
- 5 PRINIVIL™ 仏国添付文書 2010 年 3 月改訂 (Merck) 及び翻訳版
- 6 Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16 (10) :795-800.
- 7 Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, Wells TG, Tenney F, Batsky DL, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2007;22 (5) :695-701.
- 8 Robinson RF, Nahata MC, Batsky DL, Mahan JD. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Pediatr Drugs.* 2005;7 (1) :27-40
- 9 Li JS, Baker-Smith CM, Smith PB, Hasselblad V, Murphy MD, Califf RM, et al. Racial differences in blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in children: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84 (3) :315-9. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84 (5) : 636.
- 10 Benjamin DK Jr, Smith PB, Jadhav P, Gobburu JV, Murphy MD, Hasselblad V, et al. Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range. *Hypertension.* 2008;51 (4) :834-40.
- 11 Smith PB, Li JS, Murphy MD, Califf RM, Benjamin DK Jr. Safety of placebo controls in pediatric hypertension trials. *Hypertension.* 2008;51 (4) :829-33.
- 12 Simonetti GD, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti MG. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. *J Hypertens.* 2007;25 (12) :2370-6.
- 13 Baker-Smith CM, Benjamin DK Jr, Califf RM, Murphy MD, Li JS, Smith PB. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87 (6) :668-71.
- 14 本田雅敬. 小児の治療指針 対症療法 高血圧 (急性期). *小児科診療.* 1992; 55 (Suppl) : 76-8.
- 15 永淵弘之, 服部元史. 小児の心血管系合併症予防. *小児 PD 研究会雑誌.* 2005; 18:50-8.
- 16 和田尚弘. 小児の治療指針 腎・尿路 腎性・腎血管性高血圧. *小児科診療.* 2006; 69 (Suppl) : 677-9.
- 17 山田拓司, 上村治, 藤田直也, 永井琢人, 矢田菜穂子, 幡谷浩史ら. 小児高血圧や慢性腎臓病に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果について—過去 10 年の review から—. *日本小児臨床薬理学会雑誌.* 2008; 21 (1) : 138-42.
- 18 池住洋平. 小児の高血圧. *腎.* 2009; 23: 3-10.
- 19 池住洋平. 小児の治療指針 12.腎・尿路 腎実質性高血圧・腎血管性高血圧. *小児科診療.* 2010; 73 (Suppl) : 660-2.
- 20 鈴木博 降圧薬. *小児内科.* 2010; 42 (Suppl):172-6.
- 21 内山聖. 小児の高血圧. *臨床と研究.* 2011; 88 (2) : 222-5.
- 22 Rowan S, Adroge H, Mathur A, Kamat D. Pediatric hypertension: a review for the primary care provider. *Clin Pediatr (Phila)* . 2005; 44 (4) : 289-96.
- 23 Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr.* 2006; 149 (6) : 746-54.

- 24 Mitsnefes MM. Hypertension in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53 (3) : 493-512.
- 25 Johnson MC, Schneider CJ, Beck AM. Management of systemic hypertension in children and adolescents: an update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007; 9 (5) : 381-90.
- 26 Feld LG, Corey H. Hypertension in childhood. *Pediatr Rev.* 2007; 28 (8) :283-98. Erratum in: *Pediatr Rev.* 2007; 28 (12) : 469.
- 27 Seikaly MG. Hypertension in children: an update on treatment strategies. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19 (2) :170-7.
- 28 Garin EH, Araya CE. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21 (5) : 600-4.
- 29 Lande MB, Flynn JT. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24 (10) :1939-49.
- 30 Kiessling SG, Chishti A. Management of pediatric hypertension. *Therapy.* 2009; 6 (1) :51-63.
- 31 Thompson KC. Pediatric formulations: extemporaneous formulations: comparison with labeled pediatric formulations. *American Pharmaceutical Review.* 2010; 13 (2) : 52-5.
- 32 Kavey RE, Daniels SR, Flynn JT. Management of high blood pressure in children and adolescents. *Cardiol Clin.* 2010; 28 (4) : 597-607.
- 33 Wensel TM, Williams S; Pediatric hypertension: a review of diagnosis treatment. *US pharm.* 2010; 35 (3) : 8-15.
- 34 Flynn JT, Falkner BE. Obesity hypertension in adolescents: epidemiology, evaluation, and management. *J Clin Hypertens (Greenwich)* . 2011; 13 (5) : 323-31.
- 35 Swinford RD, Portman RJ. Measurement and treatment of elevated blood pressure in the pediatric patient with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004; 11 (2) : 143-61.
- 36 ACE inhibitors and calcium channel antagonists the safest bets for paediatric hypertension. *Drugs and Therapy Perspectives.* 2005; 21 (11) : 14-7.
- 37 Bagga A, Jain R, Vijayakumar M, Kanitkar M, Ali U. Evaluation and management of hypertension. *Indian Pediatr.* 2007; 44 (2) : 103-21.
- 38 Working Group on Management of Congenital Heart Diseases in India, Saxena A, Juneja R, Ramakrishnan S. Drug therapy of cardiac diseases in children. *Indian Pediatr.* 2009; 46 (4) : 310-38.
- 39 Saxena A. Hypertension in children: approach to management. *Indian Heart Journal.* 2010; 62 (5) : 434-9.
- 40 Andrade H, Antonio N, Rodrigues D, Da Silva M, Pêgo M, Providência LA. High blood pressure in the pediatric age group. *Rev Port Cardiol.* 2010; 29 (3) : 413-32.
- 41 Raes A, Malfait F, Van Aken S, France A, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8(1):3-12
- 42 五十嵐隆, 渡辺博, 木津順子, 編. 新小児薬用量. 改訂第5版. 診断と治療社; 2009. p.198-9
- 43 Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM, editors. *PEDIATRIC DOSAGE HANDBOOK with INTERNATIONAL TRADE NAMES INDEX.* 15th ed. Lexi-Comp; 2008. p.1058-61.
- 44 Vogt BA, Avner ED. Chapter 535 Renal failure. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th Edition. Saunders; 2007. p.2213.
- 45 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京: 日本高血圧学会; 2009. p.86.
- 46 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 Suppl 4th Report) : 555-76.

- <sup>47</sup> Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al; European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009; 27 (9) : 1719-42.
- <sup>48</sup> 田中聡子, 金子一成, 伊藤雄平, 内山聖. 本邦小児の高血圧患者における基礎疾患: 全国アンケート調査による疫学的検討. 小児高血圧研究会誌. 2007; 4 (1) : 23-7.
- <sup>49</sup> 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 尾鼻美奈, 吉川徳茂. ACE 阻害薬の関与により急性腎前性腎不全を来したと考えられる Alport 症候群の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌. 2008; 28: 243.
- <sup>50</sup> 手塚優子, 千阪綾, 松田修, 手束真理, 渡部承平, 藤澤由紀. 多剤併用療法の経過中、急性胃腸炎を契機に著明な高尿酸血症を呈した IgA 腎症の 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2010; 23(1): 166.
- <sup>51</sup> 藤巻元, 日置里織, 江口広宣, 鈴木一広, 平本龍吾, 小森功夫. ACE 阻害剤 (ACE-I) 投与中に急性腎機能障害を呈した 3 症例. 第 31 回日本小児腎不全学会総会・学術集会. 2009;84
- <sup>52</sup> 寺町昌史, 笠原克明, 中山真紀子, 亀井宏一, 鈴木輝明, 大塚泰史, 飯島一誠. 著明な腎血管性高血圧を呈し、腹部大動脈に主たる病変を認めた大動脈炎症候群の 2 女児例. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2007; 20 (1 Suppl) : 120.
- <sup>53</sup> 居原田安奈, 蓮井正史, 今井雄一郎, 河崎裕英, 磯崎夕佳, 金子一成. 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.
- <sup>54</sup> 北山浩嗣, 和田尚弘, 山田昌由, 松下香子, 宮崎栄治, 漆原直人. 腎血管性高血圧に対して自家腎移植を行った一例. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005; 18 (1) : 172.
- <sup>55</sup> 中西敏雄, 本田雅敬. 本邦小児における降圧薬使用実態調査 報告書. 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. 2011 Sep. 第 1 版.
- <sup>56</sup> Rapporteur's Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC)No1901/2006, as amended. Prinivil, Zestril (Lisinopril)SE/W/002/pdWS/001 2009.