

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	武田薬品工業(株)	
要望された医薬品	要望番号	II-69.1 及び II-69.2
	成分名 (一般名)	カンデサルタン シレキセチル
	販売名	プロプレス錠2、同4、同8、同12
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	小児高血圧症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1歳以上6歳未満の小児に対し、0.05~0.4mg/kgを1日1回経口投与する。 6歳以上の小児に対し、2~8mgを1日1回経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。 ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>小児高血圧は、多くが本態性高血圧に該当するもので重大な臓器障害を合併する可能性は少ないものの、年齢が低いもの、血圧が高いものほど二次性高血圧の可能性が高く、その多くが腎臓に関連した高血圧である。また、高血圧を放置した場合には、成人同様腎機能の悪化や左室肥大など重大な合併症を伴う可能性があるため薬物治療が必要となる。</p> <p>以上より、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>カンデサルタン シレキセチルは、米国において1歳～6歳の乳幼児を含めた小児高血圧症に対する適用を有する唯一のARBである。海外での臨床試験成績から、小児での有効性が確認され、小児で特有な安全性リスクの懸念はみられていない。また、日本小児腎臓病学会が実施したカンデサルタン シレキセチルの臨床使用実態調査結果より、日本においても乳幼児を含む小児患者に適応外使用されていることが明らかになり、降圧作用に加え、臓器・組織の保護作用も期待されるカンデサルタン シレキセチルの小児への適応拡大は有用性が期待できると考えられる。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチ</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>
--------------------------------	---

<p>チェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>		
	米国	<p>販売名（企業名） ATACAND（アストラゼネカ）</p> <p>効能・効果 小児高血圧症（1～17歳未満）</p> <p>用法・用量 <u>1歳以上6歳未満：</u> <u>1日用量として、0.05から0.4mg/kgを1回あるいは2回分割にて経口投与する。</u>初回推奨用量は0.20mg/kg。 <u>6歳以上17歳未満：</u> 体重50kg未満の小児では、<u>1日用量として、2から16mgを1回あるいは2回分割にて経口投与する。</u>初回推奨用量は4～8mg。 体重50kg以上の小児では、1日用量として、<u>4から32mgを1回あるいは2回分割にて経口投与する。</u>初回推奨用量は8～16mg。</p> <p>備考</p>	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況（欧米等6か</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>	
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>	

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。）</p>	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量	

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

「MEDLINE」、「JMEDPuls」、「医中誌 Web」のデータベースを用いて、以下の検索式にて公表論文を検索した。（検索日：2011年12月27日）。

検索式：「カンデサルタン、プロプレス、アタカンド」AND「小児、新生児、未熟児、乳児、青年期」AND「高血圧」

その結果、93件抽出し、うち小児高血圧症を対象とした二重盲検無作為化比較試験が2件、一般臨床試験が3件あった。

このうち学会要望書に記載されていない小児（青年期）高血圧症患者を対象とした一般臨床試験1件について以下に記載する。

<海外における臨床試験等>

1) 大動脈縮窄症修復術後の高血圧症に対する治療管理（中間結果）

（文献1；Giordano U, et al. Mid-term results, and therapeutic management, for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic coarctation. *Cardiol Youg* 2009 Sep;19: 451-455.）

方法：

幼児期に大動脈縮窄症修復術を受けた128例（平均年齢 15.6 ± 4.3 歳、男/女比；87/41、修復術後平均 13.3 ± 6.5 年）のうち降圧治療が必要な患者を対象にカンデサルタン単独、アテノロール単独或いは両剤併用の有用性を検討した。血圧が上昇した患者のうち、運動中の心拍数が通常通りに増加した患者にはアテノロールを、通常通りに増加しなかった患者で、最大心拍数が予想値の85%未満の患者にはカンデサルタンを処方した。単独投与で効果の見られなかった場合には、両剤を併用投与した。

主要評価項目は、安静時、運動試験時及び24時間自由行動下における収縮期及び拡張期血圧であった。

結果（有効性）：

128例中、31例(24%)は既にアテノロールが投与されており、残る97例(76%)のうち5年間に1度しか受診していない患者又は腕と足に15mmHg以上の血圧差がある患者等46例を除く51例を対象とした。

2002年～2007年の5年間の観察期間を経て、2007年の時点で51例のうち21例(41%)は降圧治療が不要の正常血圧であり、30例が降圧治療が必要となっていた。（降圧治療開始は 15.4 ± 2.5 歳）。このうち5例(16%)はカンデサルタンとアテノロール併用例で、全例正常血圧となった。残る25例のうち13例がカンデサルタン単独投与、12例がアテノロール単独投与であっ

た。単独投与例のうちカンデサルタン投与例では 10/13 例、アテノロール投与例では 6/12 例が正常血圧となった。

結果（安全性）：

アテノロール投与例では、徐脈 2 例、眩暈 1 例発現したが、カンデサルタン投与例においては、副作用発現例はなかった。

<日本における臨床試験等>

- 1) 日本においては、小児高血圧症を対象とした臨床試験の実施報告はなく、症例報告があるのみで、追加情報はない。

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

- 1) 追加情報なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) 追加情報なし

<日本における教科書等>

- 1) 追加情報なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 追加情報なし

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 追加情報なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

- 1) 弊社の Safety Database に入力されているカンデサルタンの小児に関する副作用のうち、母親の妊娠中の薬物曝露に関する症例を除いたものは 19 例 35 件であった（2011 年 12 月末時点）。患者年齢は、1 歳未満が 6 例、1～4 歳が 2 例、5～9 歳が 3 例、10～14 歳が 8 例であった。また、投与目的は、高血圧が 3 例（いずれも腎疾患を合併）、腎保護 1 例、心不全 9 例、その他もしくは不明 4 例、偶発的過量投与、企図的過量投与が各 1 例であった。発現した副作用事象は、血圧低下、傾眠、悪心、急性腎不全、尿量減少等であり、症例数は多くないものの、これまで得られている情報からは、成人での安全性プロファイルと大きく異なる点はなかった。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 米国で1歳以上の小児に対する高血圧症の効能を取得していることから、日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会が要望した効能・効果「小児高血圧症」は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

- 1) 「1歳以上6歳未満：1日用量として、0.05～0.4mg/kgを1日1回傾向投与する。6歳以上：2～8mgを1日1回経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。」という要望は、米国と日本の成人用量の違いを考慮し、最大用量を国内成人での最大用量12mgに変更していること、対象患者層の年齢・体重を考慮し、米国と同様に1から6歳未満と6歳以上とでそれぞれ用法・用量を設定していること、腎障害合併患者に対する最大用量を成人と同様に8mgに制限していることより、日本における小児の用法・用量として安全性の点から大きな問題はないと考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 小児の高血圧症患者のポピュレーションが肥満や腎障害合併例であることから、副作用が少なく、臓器保護効果も期待できるARBは小児高血圧患者での第一選択薬として位置付けられる。
カンデサルタン シレキセチルは、米国において1歳以上の小児高血圧症の治療薬として承認されている唯一のARBであり、また欧州高血圧学会ガイドラインにおいては、小児高血圧症患者に対する薬物療法の1つとしてARBが推奨され、カンデサルタン シレキセチルは標準薬として記載されている。
更に日本においても、日本小児腎臓病学会による調査結果より、乳幼児を含む小児患者への使用実態が明らかになっており、要望医薬品は日本においても小児高血圧治療の中でのMedical needsがあると判断する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 安全性については、日本において小児を対象とした臨床試験は未実施であるが、既に使用実績があることが確認されており、実臨床での使用目的(適応症)や用法・用量に関する情報についても更なる使用実態調査にて確認できると考える。また、カンデサルタン シレキセチルの薬物動態に関して欧米成績(成人及び小児の薬物動態)及び国内成績(成人の薬物動態)の結果から人種差及び日本人小児患者への外挿性について評価することで、日本人小児における薬物動態データがなくとも、既存の臨床成績をもとに申請できると考える。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1 . Giordano U, et al. Mid-term results, and therapeutic management, for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic coarctation. *Cardiol Youg* 2009 Sep;19: 451-455.