

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児循環器学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	3 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ロサルタンカリウム
	販売名	ニューロタン錠 25、同 50
	会社名	MSD 株式会社
	国内関連学会	日本小児腎臓病学会 (選定理由) 日本小児腎臓病学会は、小児の腎性高血圧に関する国内最大の学術団体であるため。
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	小児高血圧症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	初期量 0.7mg/kg 1 日 1 回 (最大 50 mg/日) 投与量は症状を観察しながら 1.4mg/kg/日 (最大 100 mg/日)まで増量可能
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への	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) <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 <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>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>小児高血圧の多くは本態性高血圧に該当するものであるが、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、その多くが腎性高血圧である。高血圧を放置した場合には、成人同様に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、治療が必要となる。</p> <p>以上より、判断基準「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 欧米等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 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1)日本における小児高血圧の病型、患者数について</p> <p>小児の血圧健診では、小学校高学年から中学生の 0.1-1%に、また高校生の約 3%に高血圧が発見される。ほとんどが本態性高血圧に該当する病態であり、左室肥大を合併する率が高いほか、成人本態性高血圧に高率に進展する。一方、年齢が低いほど、血圧が高いほど二次性高血圧が考えられ、腎臓に関連した高血圧が 60~80%を占め、逆流性腎症や先天性腎尿路奇形による慢性腎不全が問題になる。</p> <p>(2)国内で現在承認されている小児高血圧症治療薬及び問題点について</p> <p>欧米において ARB は小児高血圧の標準的治療薬に位置付けられ、本邦でも日本高血圧学会が発表した「高血圧治療ガイドライン 2009」においても小児の高血圧治療での薬物治療として ARB での治療を推奨している。しかしながら、本邦における小児高血圧症に適応を有する高血圧治療薬はフロセミドのみであり、多様な病態に基づく高血圧を治療するためにはアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) の小児適応が必要である。</p> <p>(3)要望医薬品ロサルタンカリウムについて</p> <p>ロサルタンカリウムはアンジオテンシン II (A II) タイプ 1 受容体に特異的に結合し、A II を介する強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性化亢進作用を抑制することによって降圧作用を発揮する。A II は心臓において左室肥大の形成、冠動脈の収縮、細動脈血管のリモデリングを引き起こし、心臓疾患の発症・進展にも関与する。また腎臓においては、血管平滑筋やメサンギウム細胞肥大、線維芽細胞の増殖によって糸球体肥大・硬化をきたすことから、ARB には A II 受容体拮抗作用による臓器・</p>
---	--

	<p>組織の保護作用も期待される。</p> <p>本剤は EU、米国、カナダにて 6 歳から 16 歳の小児高血圧症の適用を取得している。</p> <p>(4)医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品 ロサルタンカリウムは医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	Glomerular Filtration Ratio <30ml/min/1.73m ² の小児には使用を勧められていない。

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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	Cozaar® (ZYDUS PHARMS USA INC)
		効能・効果	小児高血圧症
		用法・用量	<u>6-16 歳：初期量 0.7mg/kg 1 日 1 回 (最大 50 mg/日) 投与量は症状を観察しながら 100 mg/日まで増量可能。</u>
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Cozaar (Merck Sharp & Dohme Limited)
		効能・効果	小児高血圧症
		用法・用量	6-16 歳の体重 20-49kg の児には 25mg 錠を 1 日 1 回 1 錠。1 日 1 回 50mg まで増量可能。体重 50kg 以上の児には 50mg 錠 1 日 1 回 1 錠で開始。1 日 1 回 100mg まで増量可能。
備考		1.4mg/kg/日を超える (または 100mg/日を超える) 投与量は小児では調査されていない。	
独国	販売名 (企業名)	LORZAAR (MSD Chibropharm GmbH Postfach)	
	効能・効果	小児高血圧症	
	用法・用量	6-16 歳の体重 20-49kg の児には 25mg 錠を 1 日 1 回 1 錠。1 日 1 回 50mg まで増量可能。	

			体重 50kg 以上の児には 50mg 錠 1 日 1 回 1 錠で開始。1 日 1 回 100mg まで増量可能。	
		備考	1.4mg/kg/日を超える (または 100mg/日を超える)投与量は小児では調査されていない。	
	仏国	販売名 (企業名)	Cozaar (Merck Sharp & Dohme B.V.)	
		効能・効果	6-16 歳の体重 20-49kg の児には 25mg 錠を 1 日 1 回 1 錠。1 日 1 回 50mg まで増量可能。体重 50kg 以上の児には 50mg 錠 1 日 1 回 1 錠で開始。1 日 1 回 100mg まで増量可能。	
		用法・用量	小児高血圧症	
		備考	1.4mg/kg/日を超える (または 100mg/日を超える)投与量は小児では調査されていない。	
	加国	販売名 (企業名)	Cozaar (MERK CANADA INC)	
		効能・効果	高血圧症	
		用法・用量	6-16 歳の体重 20-49kg の児には 25mg 錠を 1 日 1 回 1 錠。1 日 1 回 50mg まで増量可能。体重 50kg 以上の児には 50mg 錠 1 日 1 回 1 錠で開始。1 日 1 回 100mg まで増量可能。	
		備考	新生児、肝機能障害、Glomerular Filtration Ratio <30ml/min/1.73m ² の小児には使用を勧めない。	
	豪国	販売名 (企業名)	なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か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。)	<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		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
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	なし
		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>

海外及び国内公表論文は、それぞれ MEDLINE 及び医中誌 Web を用いて、以下の方法で検索・抽出した。

海外発表論文

検索キーワードを"Losartan/therapeutic use" [Mesh] AND "Hypertension" [Mesh] AND "Child OR Adolescent"として検索し、小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験及び薬物動態試験の公表論文を抽出した。その結果 3 つの Open Randomized Trial が抽出された

国内発表論文

検索キーワードを((Losartan/TH or ロサルタン/AL)) and (RD=メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究) and(小児/AL))として検索し、小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験の公表論文を抽出した。その結果、小児 IgA 腎症患者を対象とした臨床試験の 1 報を抽出した。

<海外における臨床試験等>

1) Webb NJ A, et al. Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Losartan in Children with Proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol 5:41-424, 2010

1 歳から 17 歳までの小児 306 例の蛋白尿症例（早朝第一尿総蛋白/尿中クレアチニン ≥ 0.3 ）を対象にした。1 歳から 17 歳の正常血圧症例（n=366）ではコントロール、ロサルタン投与（0.7-1.4mg/kg/日）の 2 群に無作為に分けた。さらに 6 歳から 17 歳

の高血圧を伴う症例 (n=75) ではロサルタンとアムロジピン群 (0.1-0.2mg/kg/日) の 2 群に分けて、12 週にわたり経過を観察した多施設共同研究である。ロサルタン群ではコントロールやアムロジピン群に比べ有意に蛋白尿の減少を認めた。血管浮腫、高カリウム血症、腎機能障害、低血圧などの有害事象はロサルタン群 3 例、コントロール・アムロジピン群 3 例と群間に差を認めなかった。

2) Shahinfar S. et al. A Double-Blind, Dose-Response Study of Losartan in Hypertensive Children. Am J Hypertens 18:183-190 2005

6 歳から 16 歳までの小児高血圧 175 症例に対する多施設共同研究。Period 1 では体重 50kg 未満と以上に分け、低用量 (2.5/5.0mg) 中等量 (25/50mg) 高容量 (50/100mg) のいずれかの群に無作為に割り当て 3 週間の経過を観察した。Period 2 ではそれぞれの群で治療を継続するものと治療を中断するものを無作為に割り当て、さらに 2 週間の経過を観察した。Period 1 では 3 週間のロサルタン投与にて用量依存性に血圧の低下を認めた。Period 2 では中等量、高容量の群ではロサルタン中断により有意に血圧の上昇を認めたが、低用量の群では有意な血圧上昇は認めなかった。一般的なロサルタン開始量とされる 0.75mg/kg (最大 50mg) でも 3 週間以内に有意な血圧の低下を認めた。また最大投与量とされる 1.44mg/kg (最大 100mg) でも有害事象は軽度の低血圧症を 1 例認めたのみであった。

3) Ellis D, et al. Antihypertensive and Renoprotective Efficacy and Safety of Losartan: A Long-Term Study in Children With Renal Disorders. Aj J Hypertens 17:928-935 2004

慢性腎間質障害を伴う小児高血圧症 18 歳未満の小児 62 例を対象とした。ロサルタンは 0.8mg/kg から開始し、1.0mg/kg まで増量した。ロサルタン開始後、Visit I, <0.25 year, Visit II \leq 0.25 and >0.5 year, Visit III 0.5 to 1.0 year, Visit IV >1.0 year に経過を観察した。登録症例のうちにフォローが完了したのは 45 例で、高血圧のみの症例が 21 例 (H)、高血圧と蛋白尿を伴う症例は 24 例 (H+P) であった。フォローの平均は 2.42 年であった。Visit I までに有意な血圧の低下を認め、以後維持された。Visit IV には正常血圧の症例が有意に増加していた。H+P 群では Visit II 以降尿蛋白の有意な減少を認めた。GFR はロサルタン開始前に比較して若干の低下を認めたが、有意な差異は認めなかった。有害事象は 15 例に認め「めまい」が最も多かった。重大なものとして失神が 2 例、低血圧が 1 例、高カリウム血症が 1 例報告されている。ほとんどの症例では重大な有害事象を認めていない。

<日本における臨床試験等>

1) Tanaka H, et al. Combined therapy of enalapril and losartan attenuates histologic progression in immunoglobulin A nephropathy Pediatr Int

46:576-579 2004

8-15歳の2.0g/日以上¹の蛋白尿を伴う重度IgA腎症例9例の後方視的研究。全例がプレドニゾンおよびアザチオプリンの投与を受けていた。全例2回の腎生検を施行している。1回目の腎生検後、1998年以降の症例4例にエナラプリル(0.1mg/kg up to 300mg)とロサルタン(1mg/kg up to 50mg)のコンビネーション治療を24か月間実施した。1998年以前の症例5例はコンビネーション治療を施行していない。2回目の腎生検は1回目の腎生検後約1年で実施している。コンビネーション治療の有無で腎組織の変化の程度を比較した。両群間で蛋白尿、血清クレアチニン値での有意差は認められなかったが、組織像において糸球体半月帯形成、糸球体硬化像、尿細管組織変化はコンビネーション治療を受けた群で有意に低かった。コンビネーション治療による有害事象の報告は特に述べられていない。

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

1) 報告なし

(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) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition. (2011年)

薬物療法が適用となる小児高血圧症に対する薬剤として、ARBでは本薬とイルベサルタン、カンデサルタンがリストされている。一般的な投与方法として、低用量から開始し、目標血圧まで降圧が得られない場合には増量するか他の降圧剤との併用療法を行うとされている。本薬は1日1回0.75mg/kg/日で開始し、最大量は50mg/kg。最大量は1.4mg/kg/日、100mg/日。

2) Rudolph's Pediatrics, 22th edition (2011年)

記載は1) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition と全く同じである。

3) Paediatric Cardiology 3rd edition (2010年)

高血圧症および心不全に適応とされ、腎不全、腎血管障害、大動脈縮窄症、左室流出路狭窄、左室流入路狭窄には禁忌とされる。1日1回0.5mg/kgが標準投与量とされ、最大2.0mg/kg。

<日本における教科書等>

記載がある教科書は見つけることができなかった。

(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) The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents: National High Blood Pressure

Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescence Pediatrics 114(2):555-576 2004

薬物治療としてβブロッカー、利尿剤、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体阻害剤(ARB)、Ca拮抗薬などが挙げられている。できるだけ単剤で使用し、初期量から開始して徐々に増量することが勧められている。具体的なロサルタンの使用量としては1日1回0.7mg/kg/日から開始し50mg/kg/日まで増量可能であること。最大量は1.4mg/kg/日または100mg/日とされる。また、妊婦には禁忌であること、FDAとして6歳以上でCreatinine Clearanceが30ml/min/1.75m²であること、高カリウム血症に注意することが挙げられている。

<日本におけるガイドライン等>

1)「高血圧治療ガイドライン2009」日本高血圧学会

小児の高血圧に対する薬物療法として、「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、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、特殊な場合の降圧薬として、「片頭痛がある場合はβ遮断薬かCa拮抗薬を、糖尿病や慢性腎疾患がある場合には腎保護作用が期待できるACE阻害薬かARBを用いる。左室肥大を伴う例では、増殖性因子(TGF-β、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。」と記載されている。ロサルタンの具体的投与量の記載はない。

2)「小児IgA腎症治療ガイドライン1.0」日本小児腎臓病学会2007

小児IgA腎症軽症例の治療においてACE阻害剤およびARBが尿蛋白減少効果、長期の腎機能保持効果が期待できるとされている。ロサルタンの使用に関しては1日1回1mg/kg/日の投与を推奨している。

(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) 行われていない。

(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>

ARBは高血圧症に対する降圧作用、心不全に対する心筋保護作用、腎症に対する尿蛋白低下作用を有するが、海外での承認が「小児の高血圧」に限られているため、要望効能・効果は「小児高血圧症」が妥当である。

<要望用法・用量について>

初期量0.7mg/kg 1日1回(最大50mg/日) 投与量は症状を観察しながら

1.4mg/kg/日 (最大 100 mg/日)まで増量可能

<臨床的位置づけについて>

小児高血圧の多くは本態性高血圧に該当するものであるが、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、その多くが腎性高血圧である。高血圧を放置した場合には、成人同様に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、治療が必要となる。本薬を含む ARB は良好な降圧効果を示し、安全性面での良好な寛容性を有することに加え、成人を対象とした多くのエビデンスから臓器保護効果が期待される薬剤であり、薬物療法が適応となる小児高血圧症に対して第一選択薬として利用可能な薬剤として望まれる

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 血圧治療ガイドライン 2009 日本国血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集 ライフサイエンス出版
- 2) FDA Approved Drug Products :
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>
- 3) European Medicines Agency:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true
- 4) Health Canada Drugs and Health Products:
<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>
- 5) Information about prescription medicine in Australia:
<https://www.ebs.tga.gov.au/>
- 6) Webb NJ A, et al. Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Losartan in Children with Proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol 5:41-424, 2010
- 7) Shahinfar S. et al. A Double-Blind, Dose-Response Study of Losartan in Hypertensive Children. Am J Hypertens 18:183-190 2005
- 8) Ellis D, et al. Antihypertensive and Renoprotective Efficacy and Safety of Losartan: A Long-Term Study in Children With Renal Disorders. Aj J Hyprtens 17:928-935 2004

- 9) Tanaka H, et al. Combined therapy of enalapril and losartan attenuates histologic progression in immunoglobulin A nephropathy *Pediatr Int* 46:576-579 2004
- 10) The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents: National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescence *Pediatrics* 114(2):555-576 2004
- 11) 「小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0」日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会小児 IgA 腎症治療ガイドライン作成委員会 *日本小児腎臓病学会雑誌* 20(2):240-246 2007
- 12) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition. (2011 年)
- 13) Rudolph's Pediatrics, 22th edition (2011 年)
- 14) Paediatric Cardiology 3rd edition (2010 年)