

(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	2 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	武田薬品工業株式会社
	国内関連学会	日本心臓病学会 (選定理由)
	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。)	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。 体重50kg未満の6歳以上の小児に対し2~12mgを1日1回経口投与する。体重50kg以上の6歳以上の小児に対し、4~12mgを1日1回経口投与する。
	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)
「医療上の必要性に係る基	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	

<p>準」への 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><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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、成人同様人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。 以上より、適応疾患の重篤製は、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>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 小児の血圧健診で発見される高血圧は、ほとんどが本態性高血圧に該当する病態である。また、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るが、小児の二次性高血圧は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危険による慢性腎不全は問題になる。小学生高学年から中学生の肥満者の 3～5%が高血圧で、小児の高血圧と肥満はそれぞれ高率に成人の本態性高血圧や肥満に進展する。</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 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。また、1歳～6歳未満での用法・用量が設定されている薬剤がない。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ている。</p> <p>(3)要望医薬品カンデサルタン シレキセチルについて カンデサルタン シレキセチルはアンジオテンシンⅡ (AⅡ) タイプ1受容体に特異的に結合し、AⅡを介する強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性亢進作用を抑制することによって降圧作用を発揮する。また、AⅡ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、進展に関与し、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・糸球体硬化をきたすことから、ARB には AⅡ受容体拮抗作用による臓器・組織の保護作用も期待される。また、本剤は海外にて小児高血圧</p>
--	---

	<p>症の適用を有し、1歳から6歳の乳児での適応も取得している。</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 カンデサルタン シレキセチル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	

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 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>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	米国	販売名 (企業名)	Atacand (アストラゼネカ)
		効能・効果	小児高血圧 (1歳から17歳)
		用法・用量	<p>1歳以上6歳未満:</p> <p>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。初回推奨用量は0.20mg/kg。</p> <p>6歳以上17歳未満:</p> <p>体重50kg未満の小児では、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。初回推奨用量は4から8mg。</p> <p>体重50kg以上の小児では、1日用量として、4から32mgを1回あるいは2回分割にて経口投与する。初回推奨用量は8から16mg。</p>
		備考	
	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	
	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 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 [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	<u>Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JCN7)</u>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	カンデサルタン シレキセチルに関する小児高血圧での記載はない。	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	降圧薬の選択については、成人と小児で違いはないが、小児での投与量は少量かつ慎重な調整が必要である。	
	ガイドラインの根拠論文	—	
	備考	—	
英国	ガイドライ ン名	<u>National Institute for Health and NICE is the independent organisation responsible for Clinical Excellence (NICE), Clinical guidelines</u>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	カンデサルタン シレキセチルに関する小児高血圧での記載はない。	
	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>

##### 1)

海外及び国内公表論文は、それぞれMEDLINE(1966年以降の論文)及びJMEDPuls(1981年以降の論文)を、以下の方法で検索し、抽出した。

検索範囲はcandeの臨床開発開始時期から行った。

[海外公表論文]

検索キーワードを「Candesartan」AND「hypertension」AND「child OR infant OR adolescent OR newborn」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、1歳から6歳未満の高血圧症患者を対象とした二重盲検試験、6歳から17歳の高血圧症患者を対象とした二重盲検試験、小児高血圧症の患者を対象として2つのオープン試験の計4報を抽出した。

[国内公表論文]

検索キーワードを「カンデサルタン OR candesartan OR ブロプレス OR Blopress OR アタカンド OR ATACAND OR TCV-116」AND「高血圧」AND「子供 OR 幼児 OR 青少年」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、小児高血圧症患者を対象とした臨床試験の公表論文はなかったが、小児慢性腎臓病の薬物療法の実態調査結果として、カンデサルタンの使用実態に関する公表論文を参考資料として抽出した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Schaefer F, et al., Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6

years of age. *J Hypertens* 2010 May;28(5):1083-90.

1 歳から 5 歳までの小児高血圧患者 93 例に、本薬 0.05、0.2 又は 0.4mg/kg/日を 4 週間経口投与する二重盲検・用量比較試験（一部の患者は 1 年間の長期投与に移行）を実施した。SBP、DBP はいずれも用量依存的な降下作用がみられた（図表 A）。1 年投与された症例での有効率は投与期間を通じて 48.2%から 54.1%であった。安全性については、副作用（腹痛、腎障害の悪化）により中止した症例が 2 例あったが、特に問題となる心電図異常や臨床検査値異常はなく、忍容性は良好であった。薬物動態については、10 例の患者で 0.2mg/kg 投与により検討し、AUC は  $1781 \pm 611 \text{ nmol} \cdot \text{h/l}$ 、Cmax は  $251 \pm 61.3 \text{ nmol/l}$ 、tmax は  $3.2 \pm 1.0 \text{ h}$ 、t1/2 は  $5.7 \pm 1.4 \text{ h}$  であり、AUC と Cmax には年齢、体重によって違いはみられなかった。

図表 A 血圧変化量（4 週投与時）

投与量（例数）	SBP 変化量（mmHg）*	DBP 変化量（mmHg）*
0.05mg/kg（29）	-6.0±9.4	-5.2±6.7
0.2mg/kg（32）	-8.9±9.2	-7.9±12.9
0.4mg/kg（32）	-12.1±8.3	-11.1±9.2

\*：平均値±標準偏差

2) Trachtman H. et al., Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens* 2008 Oct;10(10):743-50.

6 歳から 17 歳までの小児高血圧患者 240 例に、本薬 2、8 又は 16mg/日（体重 50kg 未満）、4、16 又は 32mg/日（体重 50kg 以上）あるいはプラセボを 4 週間経口投与する二重盲検・用量比較試験（一部の患者は 1 年間の長期投与に移行）を実施した。SBP、DBP はいずれの用量もプラセボに比べ有意な降下作用がみられた（図表 B）。1 年投与された症例での有効率は 50%から 63%で推移し、1 年時では 52%であった。安全性については、有害事象（低血圧、手の骨折、めまい、頭痛、白血球低下、腎機能障害の悪化など）により中止した症例が 8 例あったが、その他で特に問題となる心電図異常や臨床検査値異常はなく、忍容性は良好であった。薬物動態については、12 歳未満 12 例、12 歳以上 10 例の患者で 16mg 投与により検討し、AUC は 2728、3060nmol\*h/l、Cmax は 334、397nmol/l、tmax はいずれも 4.3h、t1/2 は 6.7、5.7h と年齢で違いはなかった。

図表 B 血圧変化量 (4週投与時)

投与量*	SBP 変化量 (mmHg)	DBP 変化量 (mmHg)	P 値 SBP/DBP(vs. placebo)
プラセボ	-3.66	-1.80	-
2mg/4mg	-8.56	-4.78	0.0074/0.0992
8mg/16mg	-11.17	-7.98	<0.0001/0.0007
16mg/32mg/	-10.91	-6.93	<0.0001/0.0048
Candesartan 全例	-10.22	-6.56	<0.0001/0.0029

\* : 12歳未満の用量 / 12歳以上の用量

- 3) Franks AM, et al., Candesartan cilexetil effectively reduces blood pressure in hypertensive children. *Ann Pharmacother.*2008 Oct;42(10):1388-95.

小児高血圧症患者 11 例 (平均年齢 14.2 歳) に本薬 (0.13mg/kg、2 から 16mg) を 2 週間経口投与した。SBP 及び DBP のベースラインからの変化率はそれぞれ -7.4% (p=0.03)、-5.9% (p=0.01) と有意に低下し、自由行動下血圧測定 ABPM においても同様の結果であった。安全性についても臨床的に問題となる有害事象はみられず、忍容性は良好であった。

- 4) Simonetti GD, et al., Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol.* 2006 Oct;21(10):1480-82.

高血圧あるいは蛋白尿症の小児患者 17 例 (年齢 0.5~16 歳、平均年齢 4.5 歳) に本薬、初回用量 0.23mg/kg (0.16~0.28mg/kg) から投与を開始し、最終用量は 0.35mg/kg (0.22~0.47mg/kg) まで増量投与した。本薬投与後で SBP/DBP はそれぞれ 9 (3~13) mmHg/9 (3~18) mmHg 低下し、尿中アルブミン/クラチニン比は 279 (33~652) mg/mmol 減少した。臨床的に問題となる副作用はみられなかったが、血清カリウムは 0.3 (0.0 から 0.8) mmol/l の上昇がみられた。

<日本における臨床試験等>

- 1) 矢田菜穂子 他, 日本小児科学会雑誌. 2010;114(10):1631-35.

小児腎臓病学会の小児 CKD 担当の施設 48 施設に対して。18 歳以下の CKD ステージ 3 とステージ 4 の患者数、原疾患、治療方針についてアンケート調査を実施した。平成 20 年 3 月 31 日現在での患者総数は、ステージ 3 が 201 名、ステージ 4 が 99 名の計 300 名であった。このうち、腎保護目的の治療として、ACE 阻害薬、ARB を投与されたものが 46%、球形吸着炭が 8%、両方の使用が 11%、無治療が 35%であった。また、調査施設のうち 1/4 の施設ではカンデサルタンが使用されていた。



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

該当する報告なし

(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>

Nelson Textbook of Pediatrics, 19<sup>th</sup> 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、ロ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。

本薬の開始用量は 4mg/day とされ、最大用量は成人と同じく 32mg/day とされている。

<日本における教科書等>

カンデサルタンの小児適応に関する記載なし

(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>

カンデサルタンの小児適応に関する記載なし

<日本におけるガイドライン等>

カンデサルタンの小児適応に関する記載なし

日本高血圧学会が発行している「高血圧治療ガイドライン 2009」では、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、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、特殊な場合の降圧薬として、「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- $\beta$ 、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。」と記載されている。

(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

本邦で要望内容に係る開発は行われていない。

(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>

- 1) 以下の理由から、要望効能・効果は「小児高血圧症」とした。
  - ・欧米で実施された臨床試験の対象患者が高血圧症であり、米国でも小児の高血圧症が承認されている。
  - ・国内においても高血圧治療ガイドラインにおいて、小児の高血圧の診断基準並びに治療方針を示されている

<要望用法・用量について>

- 1) 降圧薬の用法・用量については、成人においても国内外で承認用量が異なることから、最大用量についても成人での承認用量を超えない用量を設定すべきと考える。なお、本邦における最終的な用法・用量については、日本人の小児患者での使用実績並びに臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 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、成人同様人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プロファイル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)