

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：マレイン酸エナルプリル 商標名：レニベース
b. 剤型	マレイン酸エナルプリルとして2.5、5、および10mg錠 米国では、医療現場において、錠剤をサスペンションとして小児に使用している。
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	乳児から小児
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	約1万人
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	万有製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 ☒ 有 ☐ 無 承認年月日 高血圧：1986年4月30日 心不全：1991年3月29日 小児での承認 ☒ 有 ☐ 無 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	Merck & Co., Inc.
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 ☒ 有 ☐ 無 承認年月日 米国：1986年、イギリス：1985年、ドイツ1984年 など世界130カ国以上で承認 小児での承認 高血圧のみ ☒ 有 ☐ 無 （米国） 2000年12月21日 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	レニベース錠 2.5、5、10
b. 効能・効果、対象疾患	1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧、 2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全（軽症～中等症）

c. 用法・用量	1. 高血圧症： 通常、成人に対しマレイン酸エナラプリルとして5～10mg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2.5mgから投与を開始することが望ましい。 2. 慢性心不全（軽症～中等症）： 本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。 通常、成人に対しマレイン酸エナラプリルとして5～10mg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、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） Ⅰ.両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 Ⅱ.高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 Ⅲ.重篤な腎機能障害のある患者〔〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕 Ⅳ.脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕 Ⅴ.高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 Ⅰ.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 Ⅱ.血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）〔高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。〕 Ⅲ.デキストラン硫酸セルロースを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕 Ⅳ.アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69(R)）を用いた血液透析施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕 Ⅴ.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
e. その他の問題点	小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。

f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	「小児等に対する安全性は確立していない」の一文が、使用を制限している。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況： 心不全に関しては成人のみ適応承認済み。小児心不全に関しては未申請・未承認。高血圧に関しては成人、小児（1ヶ月から16歳まで）共に適応取得済み。 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 高血圧の治療、心不全の治療（症状改善、及び死亡率、入院率の低下） 用法・用量 高血圧に関しては、通常5mg（利尿薬併用時は2.5）から開始し、適宜増減し、10-40mgで調整。小児高血圧は0.08mg/kg(5mgを上限)から開始し、その後適宜増減。 心不全に関しては2.5mgを初期用量とし、2.5-20mgで調節。40mgを最高用量とする。小児心不全に関しては記載なし。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 アンジオテンシン変換酵素阻害薬に過敏性を示す患者には禁忌。腎機能障害患者においては慎重投与。妊婦においては、出来る限り投与中止が望ましい。 “小児に関しては安全性は確立されていない”という記述はない。
米国以外の外国の状況	承認状況： 現在、成人の高血圧、心不全治療薬としての承認は130カ国に及ぶが、小児に関しては米国のみで高血圧の治療薬として承認を受けたのみである。現在欧州、南米、アジアにおいて小児の高血圧の適応を申請中である。 添付文書の記載内容： 小児の使用以外は米国と同様の記載である。 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 “小児に関しては安全性は確立されていない”という記述は削除される予定である。
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochran Review の評価 （全文は資料として別添）	添付資料として提出

Cochran Reviewの採用文献	(別添可) 無し (Cochrane Reviewはこの領域についての論文は網羅していない)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
今日の治療指針、第12版 医学書院(矢田純一他) P:325、2000年	うっ血性心不全で、末梢循環不全が強い時に、レニベース (Enalapril) 0.1 - 0.3 mg/kg/day, x2 食後に使用する。
MOSS & ADAMS: Heart Diseases in Infants, Children, and Adolescents P:387 - 388, 第5版 (Williams & Wilkins) 1995年	Enalapril (レニベース) は、乳幼児のうっ血性心不全および高血圧症に対して、1日に1-2回投与されるが、Captoprilよりも作用時間が長く、副作用が少ないという利点がある。
小児科学、第2版、医学書院 (白木和夫、前川喜平監修) P: 888 - 891, 2002年	小児の慢性心不全において、利尿剤とともに中心的な治療薬となっており、Captopril, Enalapril (レニベース) が使用されている。
臨床発達心臓病、第3版、 中外医学社(高尾篤良他) P: 259 & 917, 2000年	ACE (Angiotensin converting enzyme) 阻害剤は、血管拡張作用、心筋肥大抑制作用などで長期的な効果を示す。 Enalapril (レニベース) を 0.08 mg/kg/回、経口で1日3-4回用いる。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
米国添付文書	2ヶ月から16歳までの男女40人の患者に、0.07-0.14mg/kgを1日一回連続投与した。定常状態においては、半減期は14時間であり、24時間尿中排泄率は68%であった。enalaprilからenalaprilatへの変換率は63-76%であった。全体として、2ヶ月から16歳までの生における薬物動態は、他の年齢層と同様であった。
Nakamura H. et al Clin. Pharmacol. Ther. p: 160 - 168 1994	生後10日から6歳までの12例の小児心不全患者に、enalapril 0.075-0.3 mg/kgを投与し、7例の成人例と比較した。体表面積当たりで補正すると、AUCでは生後20日以上の小児例と成人例との間に有意差はなく、enalaprilからenalaprilatへの変換能は生後早期から成熟していることが示された。
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー:

Wells T. et al. J Clin Pharmacol vol. 42, p870-880, 2002	エナラプリルは、小児高血圧に有効であり忍容性も良好であった。血圧は用量依存的に低下し、高用量ほど降圧効果が強いことを示した。
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー： 無し
該当なし	該当なし
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	小児心不全は小児科領域において決して稀な疾患ではなく、重症例も多い。しかしながら現在我が国で市販されている心不全治療薬には小児への適応はなく、小児心不全の治療には多くの困難を伴う。Enalaprilは文献的には小児心不全における有効性、安全性ともに示されており、早急に我が国においても著しい制限なく使用できるようにすることが切望される。
開発が行われなかった理由	小児における薬剤の必要性は認識されているものの、小児の臨床試験や治験は倫理性、心情的な面から社会的にも受け入れが困難な状況にあった。更に、小児心不全は成人に比較すると患者数が少なく、小児心不全における臨床試験は症例数の確保、試験のデザインなど困難な点が多い。このような状況から、本薬剤の小児における臨床開発は日本では行われなかった
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
文献的考察による承認事項一部変更承認申請	Enaprilの小児心不全治療においては、外国において医療における相当の使用実績があり、国際的に信用できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または総説がある。また米国においては、小児高血圧への適応を取得したことにより、小児への使用制限はなくなった（小児への安全性は確立していない等の記述）は削除された。他の外国においても制限はなくなる予定である。
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応	
誰（どこ）が	誰（どこ）に どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
大西 分科会 小児循環器学会 代表 佐地 勉(東邦 大学大森病院 小児科 教授)	万有製薬株式会社 臨床医薬研究所 高橋 希人(所長) 小児心不全における情報の検索・収集およびそれらの情報の提出