

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	一般名：マレイン酸エナルプリル 商標名：レニベース
	関係企業	万有製薬株式会社
	剤形・規格	マレイン酸エナルプリルとして 2.5、5、および 10mg 錠
	効能・効果	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. <u>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</u> <u>慢性心不全(軽症～中等症)</u>
	用法・用量	<u>小児高血圧、心不全は 0.08mg/kg(最高用量 5mg)から開始し、その後適宜増減。</u>
	対象年齢	<u>15 歳以下 (ただし、錠剤の内服が可能なことを確認のうえ投与すること)</u>
	その他	
2. 欧米での承認状況	別添 1 の類型	1) 2) (イ) ② 3) (イ)
	承認取得国及び承認年月日	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、小児の高血圧に関しては米国、欧州で小児への使用制限が削除されている
	販売名	Vasotec
	関係企業名	Merck & Co., Inc.

	剤形・規格	マレイン酸エナルプリルとして 2.5、5、10 および 20mg 錠
	効能・効果	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)
	用法・用量	小児高血圧、心不全は 0.08mg/kg(5mg を上限)から開始し、その後適宜増減。
	対象年齢	特に制限なし
	その他	
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	米国や欧州で添付文書に使用法がかかれ、該当する。
	別添2 (ア) ②の該当性について	プラセボ対照比較試験が実施されており、該当する。

	現時点まで得られているエビデンスについて 米国メルク社において、本薬剤の小児薬物動態試験が行われている。その内容は以下のとおりである。 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 次間尿中排泄率は 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。 日本では、Nakamura H. らが (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 への変換率は生後早期から成熟していることが示されている。 これらの結果から、乳幼児のうっ血性心不全および高血圧症に対する Enalapril の投与量として、0.08 mg/kg/回を、1 日 1 – 2 回が「適当と考えられた。また、Enalapril は 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り、小児の慢性心不全において有効な治療薬と考えられる。 小児における有効性、安全性について、Wells T. らは (J Clin Pharmacol vol. 42, p870-880, 2002) プラセボ比較二重盲検比較試験を行い、小児高血圧に有効であり忍容性も良好であったことを報告している。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が示されている。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	<u>別添 2</u> (イ) ①の該当性について	該当する。
	<u>別添 2</u> (イ) ②の該当性について	該当する。
	<u>別添 2</u> (イ) ③の該当性について	該当する。

	評価理由 小児の心不全は、先天性心疾患に伴う心機能障害と心筋疾患に伴う心機能障害が多くを占める。いずれも慢性の心不全であるが、それだけでも生命予後が悪いうえに、さらに致死的な不整脈を合併しやすく、心不全に対する速やかなコントロールが必要となる。 小児心不全において prospective に生存率を評価した成績は少ない。しかし Lewis, AB らは(Pediatr Cardiol vol. 14, p9-12, 1993)、ACE 阻害薬治療を受けていなかった小児心不全患者の生存率を retrospective に評価した結果、心不全発症から六ヶ月で死亡率が 19%あり、その後、徐々に生存率が下がって行き、2年後には生存率は 70%、5年後には 64%、11年以上では 52%であったこと、ACE 阻害薬治療を受けた患者では、生存率はやや高かったことを報告した。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添 2 (ウ) ①の該当性について	該当せず
	別添 2 (ウ) ②の該当性について	該当する。ACE 阻害剤 (Enalapril, Capril) 使用により、小児心不全の予後が改善することを示唆する文献は存在する。
	別添 2 (ウ) ③の該当性について	該当する。
	評価理由 Enalapril 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。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

5. 優先度	有効成分中の 位
6. 参考情報	小児における高血圧への使用に関しては米国、欧州で小児への使用制限が削除されている 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。
7. 連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本小児循環器学会 中川雅生、佐地 勉 滋賀医科大学小児科 〒520-2192 大津市瀬田月輪 TEL 077-548-2228 FAX 077-548-2230 masao@belle.shiga-med.ac.jp