

No.	Authors	Title	Journal	Summary	評価
12	Nakamura H et al.	The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible development changes in pediatric patients with congestive heart failure.	Clin. Pharmacol. Ther. vol. 56, p160-8, 1994	小児の心不全例でのenalaprilのPKに関して成人と比較検討し有効性を示した。	A/1c
14	Eronin M. et al.	Enalapril in children with congestive heart failure.	Acta Paediatr. Scand. vol. 80, p555-8, 1991	小児の心不全(拡張型心筋症)例でのenalaprilの有効性を、左室への負荷を軽減させる面から証明している。	B/2c
29	Lloyd T.R. et al.	Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: a dose-finding study.	J Paediatr. vol. 114, p650-4, 1989	小児の心不全例でのenalaprilのPKに関して検討しているが、小児の推奨用量である0.08 mg/kg では少ない可能性を示した。	B/2c
31	Dutetre J.P. et al.	Inhibition of angiotensin-converting enzyme with enalapril maleate in infants with congestive heart failure.	Br J Clin Pharmacol. vol. 35, p528-30, 1993	小児の心不全例では成人同様、ACE活性が正常児より高く、enalaprilの心不全に関しての有効性が示唆された。	A/1b
40	Alehan D. et al.	Beneficial effects of 1-year captopril therapy in children with chronic aortic regurgitation who have no symptoms.	Am Heart J vol. 135, p598-603, 1998	enalaprilと同じACE inhibitorであるcaptoprilが、小児の無症状の大動脈弁閉鎖不全例において長期的にも有効なことを8例のVSDによる小児の心不全例で、静脈投与のenalaprilatと経口enalaprilの有効性を検討し、両方の有効性を示した。	B/2c
49	Sluysmans T. et al	Intravenous enalaprilat and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy.	Am J Cardiol vol. 70, p959-62, 1992	enalaprilはFontan手術後の血管抵抗を低下させなかった。今後Fontan手術後の病態生理に関する研究の必要性を示した。	B/2c
73	Kouatli A.A. et al.	Enalapril does not enhance capacity in patients after Fontan procedure.	Circulation vol. 96, p1507-12, 1997	enalaprilと同じACE inhibitorであるcaptoprilが、小児のうっ血性の心筋症で、かなり遠い時間で作用しうることを示した。	A/1b
75	Bengur A.R. et al.	Acute hemodynamic effects of captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy.	Circulation vol. 11, p22-8, 1990	小児の拡張型心筋症例で、ACE inhibitorを投与された群が、ACE inhibitorを投与されないで治療された群より、生存率で勝ることを初めて示した。	A/1c
78	Lewis A.B. et al.	The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy.	Pediatr Cardiol vol. 14, p9-12, 1993	小児の拡張型心筋症例で、ACE inhibitorを投与された群が、ACE inhibitorを投与されないで治療された群より、生存率で勝ることを初めて示した。	A1b
97	Silber J.H. et al.	Design and baseline characteristics for the ACE inhibitor after anthracycline (AAA) study of cardiac dysfunction in long-term pediatric cancer survivors.	Am Heart J vol. 142, p577-85, 2001	心臓毒性のあるanthracyclineを使用した小児癌患者例において、その心臓への毒性をenalaprilが軽減させる作用をプラセボを対象として初めて立証した。	A/1b
98	Grenier M.A. et al.	Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children, and adolescents: a review	Progress in Pediatric Cardiology vol. 12, p91-111, 2000	ACE inhibitorの小児心室機能不全例での大規模な文献的解析を行っている。小児では大がかりな検査ができず、症例数も非常に限られていた。しかし、enalaprilを中心に有効性、安全性については立証されたと述べている。しかし、将来、多施設共同研究が望まれる。	A/2a

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)	①ワソラン注 (塩酸ベラパミル) ②ワソラン錠 (塩酸ベラパミル)
	関係企業	エーザイ株式会社
	剤形・規格	①注射剤 (アンプル) 1 管 (2 mL) 中、塩酸ベラパミル 5 mg 含有 ②錠剤 本剤は、1 錠中に塩酸ベラパミル 40mg を含有する。
	効能・効果	①注射剤 <u>頻脈性不整脈 (発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動)</u> ②錠剤 狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患 <u>頻脈性不整脈 (発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動)</u>
	用法・用量	①注射剤 通常、成人には1回1管 (塩酸ベラパミルとして5mg) を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>小児には0.1 mg/kg を5分以上かけて希釈して静脈内投与する。</u> ②錠剤 通常成人、1回1～2錠(塩酸ベラパミルとして1回40～80mg) を、1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>不整脈に対して小児には、1回3～6 mg/kg を経口投与する。</u>
	対象年齢	15歳以下

	<p>その他</p>	<p>塩酸ベラパミルには錠剤（ワソラン錠）もあるが、現在、錠剤には、不整脈部分に効能・効果は無い。しかし、錠剤については、不整脈について適応外で使用されている実態があり、厚生労働省健康政策局研究開発振興課及び臨床薬理学会からエーザイに対して適応追加（発作性上室性頻拍、心室頻拍）を要望しており、エーザイが適応外使用されている不整脈の追加適応（発作性上室性頻拍、心室頻拍、慢性心房細動）に向けて対応中である。</p> <p>2000年には、日本小児循環器学会より「小児不整脈治療のガイドライン-薬物治療を中心に-/日本小児循環器学会小児不整脈薬物治療ガイドライン作成委員会」が出され、その中で、塩酸ベラパミルは小児の投与量として、注射剤は0.1 mg/kgを5分以上かけて希釈して静脈内投与すること、また錠剤は3~6 mg/kgを経口投与する、とまとめられている。（参考文献5）</p> <p>英国で販売されている錠剤（Securon錠）の添付文書には、「不整脈に対しては、40~120 mgを1日2~3回、経口投与する」と記載されており、小児に対しては、2歳未満は20 mgを1日2~3回、2歳以上は40~120 mgを1日2~3回、経口投与する、と記載されている。</p>
	<p>別添1の類型</p>	<p>注射剤 2) (イ) ②、 3) (イ) 米国</p> <p>錠剤 1) 2) (イ) ① 3) (イ) 英国</p>
<p>2. 欧米での承認状況</p>	<p>承認取得国及び承認年月日</p>	<p>英国（1988年2月12日） 独国（1963年1月21日） 仏国（1976年1月22日） 米国（1981年8月12日）等</p>
	<p>販売名</p>	<p>Isoptin（米国^注）、独国、仏国）、Securon（英国） ^注 米国では Isoptin は発売されておらず、Verapamil HCL tabletsとして、Watson社から販売されている。</p>
	<p>関係企業名</p>	<p>Abbott（米国、英国、独国、仏国等）、Watson（米国）</p>

剤形・規格	注射剤、5 mg/2 mL (英国、仏国、米国) 注射剤、5 mg/2 mL、50 mg/20 mL (独国)
効能・効果	英国：発作性上室性頻拍の治療、心房細動・心房粗動の心室レートの抑制 独国：発作性上室性頻拍、頻脈を伴う心房細動・心房粗動 (WPW 症候群によるものを除く)、上室性期外収縮、心筋虚血を原因とする心室性期外収縮などの頻脈性不整脈 仏国：心リズムの異常：発作性頻拍、頻脈性不整脈、期外収縮 (米国：WPW 症候群や LGL 症候群など副伝導路によるものを含む発作性上室性頻拍を速やかに洞調律に復帰させる。)
用法・用量	英国：心電図監視下で投与すること。0～1 歳は 0.1～0.2 mg/kg (0.75～2 mg)、1～15 歳は 0.1～0.3 mg/kg (2～5 mg)、必要に応じ再投与しても良い。 独国：新生児は 0.75～1 mg、乳児は 0.75～2 mg を投与する。頻脈性起因性の心不全の徴候がある場合には本剤静注投与前にジギタリスを投与しておくこと。1～5 歳の小児には 2～3 mg、6～14 歳には 2.5～5 mg を投与する。 仏国：小児の記載はない。 米国：0～1 歳は 0.1～0.2 mg/kg(0.75～2 mg)を 2 分以上かけて静注する。初回の効果が不十分なときは 30 分後に 0.1～0.2 mg/kg(0.75～2 mg)を投与する。1～15 歳は 0.1～0.3 mg/kg(2～5 mg)を 2 分以上かけて静注する。5 mg を越えて投与しないこと。初回の効果が不十分なときは 30 分後に 0.1～0.3 mg/kg(2～5 mg)を投与する。1 回量として 10 mg を超えないこと
対象年齢	英国：0～15 歳 独国：0～14 歳 仏国：記載なし 米国：0～15 歳
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	錠剤は、英国、独国、仏国で発作性上室性頻拍の効能・効果を有しており、英国及び独国では小児に対する用法・用量も持っている。 注射剤は米国で小児の適応があり、用法・用量が記載されている。
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当あり
	現時点まで得られているエビデンスについて 新生児・小児の発作性上室性頻拍を対象にしたオープン試験において、塩酸ベラパミル投与により75～90%の発作停止効果を認めており、成人と同様に高い有用性が示されている。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	該当せず
	別添2 (イ) ②の該当性について	適応疾患のうち、頻拍レートが高い場合、心不全、血圧低下、ショック症状を伴う場合、心室細動などの致死的不整脈に移行する危険性が高い場合は重篤に該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性について	重篤でない場合でも、適応疾患に伴う失神、動悸、めまいなどの症状は日常生活に著しい影響を及ぼすので、該当する。

	<p>評価理由</p> <p>上室性頻拍が持続すれば心不全になる可能性が高い。特に新生児、乳児期の症例は治療を急ぐ必要がある。新生児期に発作があった場合、新生児・乳児期は早期に心不全になる可能性がある。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
<p>4. (2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p>別添2 (ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当せず</p>
	<p>別添2 (ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する</p>
	<p>別添2 (ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する</p>

	<p>評価理由</p> <p>Shahar らは、生後 9 日～12 歳の新生児・小児で発作性上室性頻拍を起こした患者 14 名について、塩酸ベラパミルを静脈内注射 (12 名は 0.15-0.4 mg/kg、2 名は 1 mg/kg 超) したときの発作停止効果 (洞調律化) を検討し、患者 14 名の総発作回数 53 回に対して、92.4% の停止効果 (49 回) を認めたことを報告している (参考文献 1)。</p> <p>Leitner らは、生後 1 日～14 歳の新生児・小児で発作性上室性頻拍を起こした患者 23 名について、塩酸ベラパミルを静脈内注射したときの発作停止効果 (洞調律化) を検討し、患者 14 名に総発作回数 54 回に対して、76% (41 回) の停止効果を認めたことを報告した (参考文献 2)。発作停止効果は、原発性発作性上室性頻拍患者では 100% (14/14 回)、先天性心疾患では 83% (15/18 回)、WPW 症候群では 57% (12/21 回) であった。</p> <p>また、Greco らは、生後 4 日～12 歳の新生児・小児で発作性心室性頻拍を起こした患者 62 名について、塩酸ベラパミル (16～23 例)、ATP (16～20 例) またはジギタリス (14～18 例) のいずれかを静脈内注射し、発作停止効果を検討し、塩酸ベラパミルでは 91～93%、ATP では 87～90%、ジギタリスでは 61～71% の発作停止効果が認められたことを報告している (参考文献 3)。塩酸ベラパミルが小児でよく使用される ATP やジギタリス製剤より頻拍発作停止効果が高いことが示された。</p>
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>
<p>5. 優先 度</p>	<p>有効成分中の 位</p>

学会名：日本小児循環器学会

医薬品名：塩酸ベラパミル

6. 参考 情報	
	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。
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

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、 発表年	参考	文献の概要	学会見解
(例)	(社)A 学会	B注射液 C		Effect of C on Type2 diabetes	Kosei R他	New England Journal of Medicine 348 (1): 10-20, 2003		〇〇歳～〇〇歳の小児の2型糖尿病患者について、Cについての有効性をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討したもの(プラセボ群〇例〇眼、実薬群〇例〇眼)。評価項目としては、血糖降下効果、有意差があり、実薬群の改善度〇%、プラセボ群〇%であった。	D国での小児投与に関する承認の根拠となった文献。世界的に用いられている教科書Eにも参考文献として掲載されている。
1		注射液	塩酸ベラパミル	Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infants and children	Shahar E他	Journal of Pediatrics 98(2): 323-6, 1981		生後9日～12歳の新生児・小児で発作性上室性頻拍を起こした患者14名について、塩酸ベラパミルを静脈内注射(12名は0.15-0.4 mg/kg、2名は1 mg/kg超)したときの発作停止効果(洞調律化)を検討した。患者14名の総発作回数53回に對して、92.4%の停止効果(49回)を認めた。	
2		注射液	塩酸ベラパミル	Intravenous verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in children	Leitner RP 他	Australian Paediatric Journal 19(1): 40-4, 1983		生後1日～14歳の新生児・小児で発作性上室性頻拍を起こした患者23名について、塩酸ベラパミルを静脈内注射したときの発作停止効果(洞調律化)を検討した。患者14名に総発作回数54回に對して、76%(41回)の停止効果を認めた。発作停止効果は、原発性発作性上室性頻拍患者では100%(14/14回)、先天性心疾患では83%(15/18回)、WPW症候群では57%(12/21回)であった。	塩酸ベラパミルが小児でよく使用されるATPやジギタリス製剤より頻拍発作停止効果が高いことを示した論文

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、 発表年	参考	文献の概要	学会見解
3		注射薬	塩酸ベラパミル	Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infancy with Digitalis, Adenosin-5'-triphosphate, and Verapamil: A comparative study	Greco, R他	Circulation 66(3): 504-8, 1982		生後4日～12歳の新生児・小児で発作性心室性頻拍を起こした患者62名について、塩酸ベラパミル(16～23例)、ATP(16～20例)またはジギタリス(14～18例)のいずれかを静脈内注射し、発作停止効果を検討した。その結果、塩酸ベラパミルでは91～93%、ATPでは87～90%、ジギタリスでは61～71%の発作停止効果が認められた。	
4		注射薬	塩酸ベラパミル	乳幼児上室性頻拍症に対するVerapamil療法	清水秀二 他	小児科診療 50(5): 1077-82, 1987		生後0日～3歳の乳幼児で発作性上室性頻拍の患者6名について、塩酸ベラパミルを静脈内注射し、発作停止効果(洞調律化)を検討した。患者6名の総発作回数15回に対して、86.7%(13回)の停止効果を認めた。	
5	日本小児循環器学会	注射薬、 錠剤	塩酸ベラパミル	小児不整脈治療のガイドライン— ン—薬物治療を中心に—	長嶋正實、 他 日本小児循環器学会小児不整脈薬物治療ガイドライン作成委員会	日本小児循環器学会雑誌 2000;16:967-972		塩酸ベラパミルの投与量 静注0.1 mg/kgを5分以上かけて希釈して静脈内投与する。 錠剤 1回3～6 mg/kg	小児循環器学会が提唱する塩酸ベラパミルの小児の適応疾患と用法・用量、有効性を示す論文

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)	ノルバスク錠、 アムロジン錠 (ベシル酸アムロジピン)
	関係企業	ファイザー株式会社 住友製薬株式会社 の2社において共同開発ならびに販売
	剤形・規格	フィルムコート錠
	効能・効果	高血圧症
	用法・用量	高血圧症： 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減する。 <u>6-17歳の小児に対し、1日1回2.5～5mg</u>
	対象年齢	<u>6-17歳</u>
	その他	
別添1の 類型	2) (イ) ② 3) (イ)	
2. 欧米での承認状況	承認取得国 及び承認年月日	ベルギー 1989年3月1日
	販売名	ノルバスク
	関係企業名	ファイザー社 (Pfizer Inc.)
	剤形・規格	フィルムコート錠
	効能・効果	(米) 高血圧症、慢性安定狭心症・冠攣縮性狭心症 (異型狭心症)

	<p>用法・用量</p>	<p>成人： 1日1回5～10mg 肝機能異常の場合、2.5mgから投与を開始する。 高齢者と肝機能障害患者への投与は低用量を薦める。</p> <p>小児： 6-17歳の小児に対し、1日1回2.5～5mg</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 PRECAUTION要約 (P6-8) 全般：、他の末梢血管拡張薬と同様（特に大動脈弁狭窄症の患者に対し）急性低血圧症に注意する。 うっ血性心不全患者：一般的にカルシウム拮抗薬の投与には注意が必要である。ノルバスクのNYHAⅡ,Ⅲ,Ⅳ群の患者に対するプラセボ対照試験の結果から、ノルバスクは死亡率、心事故発症、運動認容性、NYHA重症度、症候、左心室駆出分画率に悪影響を与えなかった。 β遮断薬の中止：突然のβ遮断薬の中止は危険であることから、漸減することが望ましい。 肝機能不全患者：半減期が延長するため、重症の肝機能障害患者に投与する場合は注意が必要である。 小児への使用：6歳未満の小児に対する有効性は確認されていない。</p>
	<p>対象年齢</p>	<p>6歳以上</p>
	<p>その他</p>	<p>A randomised, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension, J Pediatrics, 2004; 145: 353-359 (参考文献1) 高血圧症小児に対するアムロジピンの臨床効果と安全性を無作為割り付け、二重盲検、用量比較試験で検討した。 [方法]268例の高血圧症小児(6-16歳、平均年齢12.1±3.3歳)にアムロジピン2.5mgまたは5.0mg(2.5mgより投与開始して5.0mgに増量)を4週間投与した。その後、無作為割り付けにより薬剤投与継続またはプラセボ投与とした。 [結果]アムロジピン投与により収縮期血圧は有意に低下し、2.5mg投与の低下は6.9mmHg(プラセボに対してP=0.045)、5.0mg投与の低下は8.7mmHg(プラセボに対してP=0.005)であった。アムロジピンの降圧効果は高血圧症の原因疾患に関係なく、用量依存的であった。収縮期高血圧患者の34.6%が収縮期血圧の95パーセンタイル以下となった。副作用により投与中止となったのは6例で、安全性に問題はなかった。 [考察]アムロジピンは薬剤療法が必要な高血圧症小児に対して用量依存的に血圧を低下させる効果を認めた。</p>
<p>3. 有用性を示すエビデンス</p>	<p>別添2 (ア) ①の該当性について</p>	<p>該当する</p>

について	別添2 (ア) ②の該当性 について	
<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>1. A randomised, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension, J Pediatrics, 2004; 145: 353-359 (参考文献1)</p> <p>高血圧症小児に対するアムロジピンの臨床効果と安全性を無作為割り付け、二重盲検、用量比較試験で検討した。</p> <p>[方法]268例の高血圧症小児(6-16歳、平均年齢12.1±3.3歳)にアムロジピン2.5mgまたは5.0mg(2.5mgより投与開始して5.0mgに増量)を4週間投与した。その後、無作為割り付けにより薬剤投与継続またはプラセボ投与とした。</p> <p>[結果]アムロジピン投与により収縮期血圧は有意に低下し、2.5mg投与の低下は6.9mmHg(プラセボに対してP=0.045)、5.0mg投与の低下は8.7mmHg(プラセボに対してP=0.005)であった。アムロジピンの降圧効果は高血圧症の原因疾患に関係なく、用量依存性であった。収縮期高血圧患者の34.6%が収縮期血圧の95パーセンタイル以下となった。副作用により投与中止となったのは6例で、安全性に問題はなかった。</p> <p>[考察]アムロジピンは薬剤療法が必要な高血圧症小児に対して用量依存的に血圧を低下させる効果を認めた。</p> <p>2. Amlodipine Therapy in Pediatric Patients With Hypertension, Parker Marcie L、 Journal of the American Pharmaceutical Association 42 / 1 / 114 ~ 117 / 2002 (参考文献3)</p> <p>小児高血圧症に対するアムロジピン療法の長期的有効性及び安全性について検討した。1992年3月～2000年6月、アムロジピンによる高血圧治療を受けた患児55例(男児38例、女児17例)を対象に、レトロスペクティブにレビューを行った。アムロジピンの初期投与量の平均値は0.13±0.10mg/kg/dayで、有意な血圧低下が認められた。投与量と収縮期圧(SBP)に対する効果の相関を回帰分析で求めたところ、初回フォローアップ及び最新のBP測定結果と投与量との間に正の相関を認めたが、第2回フォローアップには認めなかった。これは患児の体重増加に対して投与量設定が不適切であったためと考えられる。収縮期圧、拡張期圧ともにアムロジピンの治療開始とともに全般的な低下を示しており、血圧管理は治療期間を通して維持されていた。副作用及び機能的生物学的効果の欠除(すなわち腎及び心臓血管効果)は低率であった。アムロジピンに続発する副作用はめまい4例、疲労2例、頭痛14例、浮腫3例であり、いずれも軽度と考えられた。1例が浮腫及び疲労により投与を中止、エナラプリルに変更した。以上、アムロジピンによる高血圧患児における降圧作用が認められ、忍容性も良好であった。血圧維持のための許容範囲内での増量については、更に検討を要する。</p>		

	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。	
4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当せず
	別添2 (イ) ②の該当性 について	該当せず
	別添2 (イ) ③の該当性 について	該当する
	<p>評価理由</p> <p>小児高血圧は小児期のうちに重大な臓器障害を合併する可能性は少ないものの、動脈硬化の主要な危険因子であることは間違いない。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、早期から治療が必要である。</p>	
	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	該当する
	別添2 (ウ) ②の該当性 について	該当せず
	別添2 (ウ) ③の該当性 について	該当する

学会名：日本小児循環器学会

医薬品名：ベシル酸アムロジピン

	<p>評価理由</p> <p>小児高血圧は動脈硬化の主要な危険因子であり、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、早期から治療が必要である。小児期に治療を開始すればこれらの合併症の頻度が減少することが期待される。</p>
	<p>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。</p>
5. 優先度	有効成分中の 位
6. 参考情報	
	<p>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。</p>
7. 連絡先	<p>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</p> <p>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</p>

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
(例)	(社)A 学会	B注射薬	C	Effect of C on Type2 diabetes	Kosei R他	New England Journal of Medicine 348 (1): 10- 20, 2003		〇〇歳～〇〇歳の小児の2型糖尿病患者について、Cについての有効性をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討したものの(プラセボ群〇例〇眼、実薬群〇例〇眼)。評価項目としては、血糖低下効果を〇〇法で確認している。その結果、有意差があり、実薬群の改善度〇%、プラセボ群〇%であった。 高血圧症小児に対するアムロジピンの臨床効果と安全性を無作為に割り付け、二重盲検、用量比較試験で検討した。 [方法]268例の高血圧症小児(6-16歳、平均年齢12.1±3.3歳)にアムロジピン2.5mgまたは5.0mg(2.5mgより投与開始して5.0mgに増量)を4週間投与した。その後、無作為に割り付けにより薬剤投与を継続またはプラセボ投与とした。 [結果]アムロジピン投与により収縮期血圧は有意に低下し、2.5mg投与の低下は6.9mmHg(プラセボに対してP=0.045)、5.0mg投与の低下は8.7mmHg(プラセボに対してP=0.005)であった。アムロジピンの降圧効果は高血圧症の原因疾患に關係なく、用量依存적であった。収縮期高血圧患者の34.6%が収縮期血圧の95パーセント以下となった。副作用により投与中止となったのは6例で、安全性に問題はなかった。 [考察]アムロジピンは薬剤療法が必要な高血圧症小児に対して用量依存的に血圧を低下させる効果を確認した。	D国での小児投与に関する承認の根拠となった文献。世界的に用いられている教科書目にも参考文献として掲載されている。 米国において、ベシル酸アムロジピンが小児の高血圧に対して承認される根拠となった論文
1		ノルバス ク錠	ベシル酸アム ロジピン	A randomised, placebo- controlled trial of amlodipine in children with hypertension	Flynn JT他	J Pediatrics, 2004; 145: 353-359		[内容]腎障害の小児に対するイルベサルタンとアムロジピンの腎機能への臨床効果を無作為に割り付けオープン試験で検討した。 [方法]6.1-17歳の蛋白尿を有する未治療動脈性高血圧症患者を対象とした。体重に応じた投与量でアムロジピン(13例)またはイルベサルタン(13例)を16週間投与した。 [結果]浮腫と頭痛のためアムロジピン投与患者の2例が投与中止となった。イルベサルタンでは副作用を認めなかった。アムロジピンとイルベサルタンは同程度に血圧を低下させた(それぞれ平均12/7mmHgと13/9mmHg, P<0.01)。心拍数、血漿ナトリウム、クレアチニンに変化はなかった。イルベサルタンは血漿カリウムをわずかに増加させた(0.1mmol/Lの増加, P<0.05)。アムロジピン投与前後の血漿アルブミン、尿中アルブミンに変化はなかった。イルベサルタン投与により、血漿アルブミンは4g/L増加(P<0.03)、尿中アルブミン/クレアチニンは242mg/mmol低下(P<0.03)した。 [考察]今回の検討から、小児の蛋白尿に対してはジヒドロピリジンカルシウムチャンネル阻害剤よりアンジオテンシン阻害剤のほうが効果があると考えられた。	
2		ノルバス ク錠	ベシル酸アム ロジピン	Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood	Gartenmann AC他	J Invest Medicine 50(2):243, 2002			

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
3		ノルバスク錠	ベシル酸アムロジピン	Amlodipine Therapy in Pediatric Patients With Hypertension	Parker Marcie L	Journal of the American Pharmaceutical Association 42 / 1 / 114 ~ 117 / 2002		小児高血圧症に対するアムロジピン療法の長期的有効性及び安全性について検討した。1992年3月~2000年6月、アムロジピンによる高血圧治療を受けた患児55例(男児38例、女児17例)を対象に、レトロスペクティブにレビューを行った。アムロジピンの初期投与量の平均値は $0.13 \pm 0.10 \text{ mg/kg/day}$ で、有意な血圧低下が認められた。投与量と収縮期圧(SBP)に対する効果の相関を回帰分析で求めたところ、初回アムロジピン投与量と最新のBP測定結果と投与量との間に正の相関を認められたが、第2回アムロジピン投与量との間に正の相関を認めなかった。これは患児の体重増加に対して投与量設定が不適切であったためと考えられる。収縮期圧、拡張期圧ともにアムロジピンの治療開始とともに全般的な低下を示しており、血圧管理は治療期間を通して維持されていた。副作用及び機能的生物学的効果の欠除(すなわち腎及び心臓血管効果)は低率であった。アムロジピンに続発する副作用はめまい4例、疲労2例、頭痛14例、浮腫3例であり、いずれも軽度と考えられた。1例が浮腫及び疲労により投与を中止、エナラプリルに変更した。以上、アムロジピンによる高血圧患児における降圧作用が認められ、忍容性も良好であった。血圧維持のための許容範囲内での増量については、更に検討を要する。	
4		ノルバスク錠	ベシル酸アムロジピン	Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children.	Flynn JT他	Pediatr Nephrol. 2005 Mar 23;		子供の高血圧症に対するamlodipineの長期投与の有効性と安全性を確認するために、33人の子供でのamlodipineの長期使用(>6 カ月の)に関するデータを再検討した。すべての子供が高血圧の唯一の療法としてamlodipineを投与された。高血圧の原因は臓器移植($n=19$)、腎臓病($n=7$)、原発性高血圧($n=6$)、およびドラッグで誘発された高血圧($n=1$)であった。Amlodipine投与開始時点の患者の平均年齢 9.8 ± 4.8 歳(Range:1.3-16.9歳)であり、少年19人および少女14人を含んでいた。Amlodipineの平均投与期間は 20.4 ± 11.5 カ月(Range:6-48カ月)であった。血圧と投与量データの分析から、Amlodipine投与期間を通して血圧は低下しており、またAmlodipine投与量(有効投与量 $0.17 \pm 0.12 \text{ mg/kg}$)が安定していたことが明らかになった。副作用によるAmlodipineを中止した患者はいなかった。この小さい研究から示されたことは、小児高血圧症に対するAmlodipine長期投与がよく許容され、持続した血圧コントロールを示すことであった。カルシウムチャンネルブロッカーの長期の投与が高血圧を持つ子供の成長と発達に影響を与えるか、さらなる研究が必要である。	

要約表 (様式)

<p>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</p> <p>※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。</p>	販売名 (一般名)	アーチスト錠 (カルベジロール)
	関係企業	第一製薬株式会社
	剤形・規格	錠 1.25mg、錠 2.5mg、錠 10mg、錠 20mg (但し、錠 20mg は慢性心不全の適応なし)
	効能・効果	慢性心不全
	用法・用量	<u>1日 0.1mg/kg を 2回に分けて投与する。ただし、1日最高用量 6.25mg を超えないこと。その後、週毎に増量し、維持量として 0.8~1.0mg/kg を 2回に分けて投与する。この場合も、1日最高用量 50~60mg を超えないこと。</u>
	対象年齢	<u>15歳以下 (ただし、錠剤が内服できることを確認のうえ投与すること)</u>
	その他	現在、アメリカで小児慢性心不全の適応追加を意図とした試験が進行中である (プラセボ対照の用量設定試験)。 上記用法・用量、対象年齢はアメリカの用量設定試験デザインを参考に記述した。
	別添1の類型	1) 2) (イ) ② 3) (ア)
承認取得国及び承認年月日	該当なし	

	販売名	
	関係企業名	
	剤形・規格	
	効能・効果	
	用法・用量	
	対象年齢	
	その他	現時点で、アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスで小児の適応を有している国はない。 現在、アメリカで小児慢性心不全の適応追加を意図とした試験が進行中である。
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	該当せず
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当せず

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>国際的な教科書には本剤の小児心不全に対する記載はないが、総説においてその有効性に関する記載がある（参考文献3,4,5）。</p> <p>また、国内の小児心不全薬物治療ガイドライン（参考文献1）で、用法・用量、有効性について記載がある。</p> <p>現在、アメリカで小児慢性心不全の適応追加を意図とした試験が進行中である。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
<p>4. (1) 適応疾病 の重篤度 等</p>	<p>別添2 (イ) ①の該当性 について</p>	<p>該当する。</p>
	<p>別添2 (イ) ②の該当性 について</p>	<p>該当する。</p>
	<p>別添2 (イ) ③の該当性 について</p>	<p>該当する</p>