

## 審査報告書

平成 24 年 5 月 14 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

|           |   |
|-----------|---|
| [販 売 名]   | レニベース錠 2.5、同錠 5、同錠 10   |
| [一 般 名]   | エナラプリルマレイン酸塩  |
| [申 請 者 名] | MSD 株式会社  |
| [申請年月日]   | 平成 24 年 2 月 2 日   |
| [剤形・含量]   | 1錠中、エナラプリルマレイン酸塩2.5 mg、5 mg又は10 mgを含有する素錠   |
| [申請区分]    | 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品   |
| [特 記 事 項] | 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 1 月 27 日付 薬食審査発 0127 第 4 号) に基づく承認申請<br>「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査 |
| [審査担当部]   | 新薬審査第二部   |

## 審査結果

平成 24 年 5 月 14 日

[販 売 名] レニベース錠 2.5、同錠 5、同錠 10  
[一 般 名] エナラプリルマレイン酸塩  
[申 請 者 名] MSD 株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 2 日  
[審査結果]

平成24年1月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：エナラプリルマレイン酸塩（小児高血圧症）」に関する事前評価及び提出された資料からエナラプリルマレイン酸塩の小児における「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」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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] 1.高血圧症：  
通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10 mg 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2.5 mg から投与を開始することが望ましい。  
通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08 mg/kg 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。

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、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10 mg 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2.5 mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。

（下線部今回追加）

## 審査報告

平成 24 年 5 月 14 日

### I. 申請品目

- [販売名] レニベース錠 2.5、同錠 5、同錠 10
- [一般名] エナラプリルマレイン酸塩
- [申請者名] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 2 月 2 日
- [申請時効能・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）
- [申請時用法・用量] 1.高血圧症：  
通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10 mg 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 2.5 mg から投与を開始することが望ましい。  
通常、生後 1 ヶ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として 0.08 mg/kg 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。
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、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10 mg 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 2.5 mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。
- （下線部今回追加）

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エナラプリルマレイン酸塩（以下、「本薬」）は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって開発されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬で

あり、1984年に高血圧症に対する治療薬としてフランスで承認されたのをはじめとして、2012年1月現在、高血圧症の効能・効果で欧米主要国を含む107の国又は地域で承認されている。本邦では、本薬の錠剤（以下、「本剤」）が1986年に高血圧症を効能・効果として承認され、その後1991年に慢性心不全（軽症～中等症）の効能・効果が追加で承認されている。

小児の高血圧症は、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り、長期的には成人同様心不全等の心血管系疾患や腎不全に至る可能性のある疾患である。本薬は小児の高血圧症に対する標準的療法の一つと位置付けられており、欧米4カ国（米、英、独、仏）では小児の用法・用量が承認されているが、本邦においては、承認されていない。また、現在、本邦で小児の用法・用量が承認されている高血圧症治療薬はない。

以上の状況を踏まえ、本薬の小児の高血圧症に使用する際の用法・用量を追加する必要性が認められたため、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成23年12月22日開催の第10回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：エナラプリルマレイン酸塩（小児高血圧症）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成24年1月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の小児における「高血圧症」について、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年1月27日付 薬食審査発0127第4号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出されている。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

#### (2) 添付文書（案）について

公知申請の該当性報告書では、「使用実態調査結果及び安全性上の観点から、小児への投与に際しては、成人用量を超えない旨注意喚起することが必要と考える。」とされていること、及び「本邦小児における降圧薬使用実態調査」においても、本剤の1日10mgを超える使用実態はない

こと等を踏まえ、機構は、小児に対して本剤を投与する場合には、1日最大投与量として10 mgを超えない旨注意喚起することが適切と判断し、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「小児等に投与する場合には、1日10 mgを超えないこと」と記載するよう求め、申請者は了解した。

### (3) 小児用製剤の開発について

機構は、今般申請された小児の用法・用量は、体重あたりの用法・用量となっていること、錠剤を服用できない乳幼児等への投与も必要であることから、本剤の小児用製剤の開発予定について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の小児用製剤の開発の可能性について検討したが、これまでに、海外においても本剤の小児用製剤は開発されておらず、開発の予定もないため、現時点では小児用製剤の開発計画は未定であるものの、今後もより適切な方法にて本剤を医療現場へ提供できる可能性について、引き続き検討する。

一方で、「本邦小児における降圧薬使用実態調査」において、本薬の小児患者への投与方法を調査したところ、錠剤を粉砕して投与されていた患者は56.2%、分割を含む錠剤で投与されていた患者は15.9%、後発医薬品の細粒剤を投与されていた患者は27.9%であり、半数以上が錠剤を粉砕して投与されていた。この実態を踏まえ、本剤5 mg錠を粉砕した試料（以下、「粉砕品」）及び粉砕し乳糖水合物と混合した試料（以下、「倍散品」）を、本邦にて汎用されている分包袋（セロファン分包袋又はグラシン分包袋）に包装したものについて安定性試験を実施した。その結果、5℃（成り行き湿度）で13週間、25℃/60%RHで4週間保存した試料は、いずれも製剤の類縁物質の規格に適合し、また、含量についても開始時と比較して大きな変化は認められなかった。

この結果を踏まえ、医療機関において本剤の粉砕品及び倍散品を適切に調製及び管理し、本剤の投与が必要な小児患者が安全に服用できるよう、粉砕品及び倍散品の安定性データをインタビューフォーム等に掲載し、医療従事者へ情報提供する。

機構は、以下のように考える。今回新たに体重あたりの用法・用量が追加されること、錠剤の服用が困難な患者も存在することを踏まえると、現行製剤のみを提供し続けることは適切とはいえないものの、現在までに、錠剤を粉砕する等して使用されてきた実態があり、使用経験が集積されていることから、体重あたりの用法・用量が追加されることにより医療現場で大きな混乱が生じる可能性は低いと考える。小児用製剤の開発については、今後、臨床現場における要望があった場合に早期に開発を行えるよう引き続き検討しておくことは必要と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年1月27日付 薬食審査発0127第4号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

### Ⅳ. 総合評価

平成24年1月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関

する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本申請を承認して差し支えないと判断する。

[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]

- 1.高血圧症：  
通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10 mg 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2.5 mg から投与を開始することが望ましい。  
通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08 mg/kg 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。
- 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、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10 mg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2.5 mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。

（下線部今回追加）