

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〕	ゼストリル錠 5、同錠 10、同錠 20
〔一 般 名〕	リシノプリル水和物
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 2 月 16 日
〔剤形・含量〕	1錠中、リシノプリルとして5 mg、10 mg又は20 mgを含有する錠剤
〔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 6 号）に基づく承認申請 「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] ゼストリル錠 5、同錠 10、同錠 20
[一 般 名] リシノプリル水和物
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 16 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：リシノプリル（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リシノプリルの小児における「高血圧症」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.高血圧症
 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、成人にはリシノプリル（無水物）として 10～20 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。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では 5 mg から投与を開始することが望ましい。
 通常、6 歳以上の小児には、リシノプリル（無水物）として、0.07 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、利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。通常、成人にはリシノプリル（無水物）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。ただし、腎障害を伴う患者では初回用量として 2.5 mg 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] ゼストリル錠 5、同錠 10、同錠 20
[一 般 名] リシノプリル水和物
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 16 日
[申請時効能・効果] 1.高血圧症
 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、成人にはリシノプリル（無水物）として 10～20 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。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では 5 mg から投与を開始することが望ましい。
 通常、6 歳以上の小児には、リシノプリル（無水物）として、0.07 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、利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。通常、成人にはリシノプリル（無水物）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。ただし、腎障害を伴う患者では初回用量として 2.5 mg 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

リシノプリル水和物（以下、「本薬」）は米国 Merck 社と英国 ICI 社（現 AstraZeneca 社）により共同開発されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬である。本邦では、本薬の錠剤（以下、「本剤」）は 1991 年に高血圧症を効能・効果として承認され、その後 1995 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ヵ国（米、英、独、仏）において小児の用法・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、本薬の小児の高血圧症に対する既存の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：リシノプリル（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6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・食品衛生審議会です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20mgを超える使用実態はないこと等を踏まえ、機構は、6歳以上の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20mg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、「6歳以上の小児に投与する場合には、1日20mg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小児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。錠剤の内服が困難な小児も投与対象となること等を考慮すると、本剤の小児用製剤が販売されていない状況が好ましくないことは認識しているが、全世界において本剤の小児用製剤の承認及び製造・販売の実績はない。また、本邦で年間に必要とされる小児用製剤の供給量は極めて少ないと見積もっており、本邦のみにおける小児用製剤の製造開発の実現可能性は極めて低い状況である。なお、本邦における本薬の小児用量として申請中の用法・用量を投与する際には、市販されているゼストリル錠の粉砕が必要となる場合があると考えるが、ゼストリル錠を粉砕し、25℃/60%RH、遮光の保存条件下、4ヵ月保存したところ、外観、純度、水分及び含量に変化は認められなかった。さらに臨床現場では倍散で調剤されることが予想されるため、賦形剤として乳糖を用いて調製した200倍散について、同条件下で安定性を検討したところ、品質の経時変化はほとんど認められず、粉砕品と同等であった。以上から、ゼストリル錠の粉砕品及びその200倍散は室温、遮光条件下で4ヵ月間安定であると判断している。

以上を踏まえ、市販時に医療機関に対して粉砕時の安定性データ等の情報提供を適切に行うことを考えているが、今後、日本を含む全世界からの小児用製剤の需要状況の変化に応じて再考する。

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、使用経験が累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、検討しておくことが必要と考える。

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6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として、本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1.高血圧症

- 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、成人にはリシノプリル（無水物）として10～20 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。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5 mgから投与を開始することが望ましい。

通常、6歳以上の小児には、リシノプリル（無水物）として、0.07 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、利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。通常、成人にはリシノプリル（無水物）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。ただし、腎障害を伴う患者では初回用量として2.5 mgから投与を開始することが望ましい。

（下線部今回追加）