

# 資料 3-1

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（案）  
プロプラノロール塩酸塩  
小児不整脈

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：プロプラノロール塩酸塩	
	販売名：インデラル錠 10mg、同錠 20mg	
	会社名：アストラゼネカ株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	[小児] 不整脈
	用法・用量	[小児] 不整脈：0.25～0.5 mg/kg を1日3～4回投与。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 1. 適応疾病の重篤性

小児等（新生児（出生後4週未満）、乳児（新生児を除く0歳児）、幼児（1～6歳児）および小児（7～14歳児））の不整脈については、以下に示す理由から成人に比べて認識されることが少なかったと推定される。また、小児等では虚血性心疾患や動脈硬化など老化にともなう変化は見られないことから、小児等の患児に発現する不整脈（以下、「小児不整脈」）に関する知見は成人に比して少なかった。

- ・新生児期～乳児期は、出生児の自律神経系の発達が未熟なことから、各自律神経による調節のアンバランスのため頻脈が発現するが<sup>2)</sup>、その多くが出生後1年以内に消失すること<sup>3)</sup>。
- ・一般に小児不整脈は、心電図上で一見重篤な不整脈に見えても患児の訴えは少なく、特に基礎疾患のない不整脈では、症状が認められないことが多いこと<sup>4)</sup>。
- ・自覚症状があっても、新生児期から幼児期にかけての患児では、十分に伝えきれないことが多いと考えられること。

しかしながら、学童心臓検診の普及にともない、幼児期に一旦減少した不整脈が成長と共に再度増加し<sup>4)</sup>、中には運動制限を必要とする児や、放置すれば突然死を招く児も存在することが報告されている（学校管理下での心臓突然死例の8%に基礎疾患としての不整脈が認められた<sup>5)</sup>）。さらに、小児等には、原因不明の突然死も毎年少なからず発生しており、独立行政法人

日本スポーツ振興センターが行った平成5年から平成14年までの年度毎の統計によれば、学校管理下における突然死（人口10万人あたり幼稚園児で0.00～0.13人、小学生で0.08～0.27人、中学生で0.49～0.85人）のうち、71%が心臓突然死であり、その50%以上が基礎心疾患を指摘されていない原因不明例であるが、原因不明例の多くは何らかの致死性不整脈に伴うものと考えられる<sup>5)</sup>とされている。「心臓突然死の予知と予防法のガイドライン」<sup>6)</sup>では、小児突然死の原因疾患として乳幼児突然死症候群、先天性心疾患、肥大型心筋症、川崎病と並んで不整脈（頻脈性、徐脈性）、Commotio Cordis（心臓振蕩、致死性不整脈を惹起）が挙げられている。また、頻脈、特に上室性頻拍や心房粗動が持続すると、死亡にまで至らなくとも、全身の心行動態の異常のみならず、短時間で心不全に移行する可能性がある<sup>4)</sup>。

以上より、小児不整脈は心行動態不全を引き起こすのみならず、小児期までの児童の突然死の主たる原因の一つとも考えられることから、「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」）は、疾患の重篤性は「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する判断した。

## 2. 医療上の有用性

小児不整脈は上述のように、無治療の場合には心行動態不全を来す可能性があることから、早期から頻拍に対してレートコントロールを行う必要がある。成人においては、カテーテルアブレーションや植え込み型除細動器等の非薬物療法の発達により、多くの頻脈性不整脈の根治・コントロールが可能となっているが、小児等においては解剖学的に外科的なアプローチが困難な場合が多いため、薬物療法は重要かつ主たる治療手段となっている<sup>7)</sup>。

しかしながら、本邦において小児等での適応を有する抗不整脈薬はジギタリス製剤、フレカイニド酢酸塩及びベラパミル塩酸塩のみであり、β遮断薬は適応を有していない。特に乳児期までの患児にみられる不整脈の多くは上述のとおり、交感神経系のアンバランスによって生じるとされているため、β遮断薬の小児不整脈への適応取得は不可欠である。

プロプラノロール塩酸塩（以下、「本薬」）は非選択的交感神経系β受容体遮断薬であり、英国で既に小児不整脈に対して承認されており、国内外の小児科の代表的教科書や「小児不整脈治療のガイドライン」<sup>7)</sup>にて小児不整脈への使用が推奨されている。

以上より、検討会議は、小児不整脈患者に対する本剤の医療上の有用性は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると判断した。

## 3. 欧米4カ国の承認状況等について

### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部：要望内容に関連する箇所

1) 米国 <sup>8)</sup>	
<p>効能・効果</p>	<p><b>高血圧</b>：インデラルは、単剤または他の高血圧治療薬（特にチアジド系利尿薬）との併用で高血圧の管理に使用される。インデラルを高血圧緊急症の管理には用いないこと。</p> <p><b>冠動脈硬化症による狭心症</b>：インデラルは、狭心症患者における狭心症発作の発現頻度の減少と運動耐容能の増加を目的として使用される。</p>

	<p><b>心房細動</b>：インデラルは、心房細動を発現し、かつ心室応答の速い患者に対する心拍数のコントロールを目的として使用される。</p> <p><b>心筋梗塞</b>：インデラルは、心筋梗塞の急性期をしのぎ臨床的に安定している患者の心血管イベントによる死亡率を低下させるために使用される。</p> <p><b>片頭痛</b>：インデラルは前兆のない片頭痛の予防に使用される。片頭痛発作発現後の治療に関しては、プロプラノロールの有効性は確立していないので使用しないこと。</p> <p><b>本態性振戦</b>：インデラルは、家族性又は遺伝性本態性振戦の管理に使用される。家族性又は本態性振戦とは不随意で律動的な振動運動であり、通常上肢に限定される。安静時には発現しないが、四肢が固定された状態や重力に反した状態に置かれたとき、及び活発な運動時に発現する。インデラルは振戦の程度を軽減するが、振戦の頻度は減少させない。インデラルはパーキンソニズムに伴う振戦の治療には使用しないこと。</p> <p><b>肥大性大動脈弁下狭窄症</b>：インデラルは、症候性の肥大性大動脈弁下狭窄症の患者に対して、NYHA 心機能分類の重症度を改善する。 (NYHA: New York Heart Association, ニューヨーク心臓協会)</p> <p><b>褐色細胞腫</b>：インデラルは、<math>\alpha</math> 遮断薬との併用で、血圧のコントロールとカテコールアミン分泌性腫瘍による症状の緩和を目的として使用される。</p>
用法・用量	<p><b>一般的注意</b>：プロプラノロールのバイオアベイラビリティにはばらつきがあるため、用量は個々の患者の反応に基づき適宜調整すること。</p> <p><b>高血圧</b>：単剤か利尿剤との併用であるかにかかわらず、通常、初回用量としてインデラル 40 mg を 1 日 2 回投与する。血圧が適切にコントロールされるまで、用量を漸増することができる。通常維持用量は 1 日 120～240 mg である。症例によっては 1 日 640 mg が必要な場合もある。一定の用量に対する十分な降圧効果が得られるまでにかかる時間には幅があり、数日から数週間かかることもある。本剤は 1 日 2 回投与で効果が見られ、24 時間にわたり降圧効果を維持できるが、患者により（特に低用量を投与された患者）、12 時間毎の投与間隔の終盤に近づくにつれて緩やかな血圧上昇が見られることがある。この効果の減弱については、投与間隔の終盤に血圧の測定を行い、24 時間にわたり十分に血圧のコントロールが維持されているか否かを確認することによって、評価できる。血圧コントロールが不十分な場合は、増量するか、1 日 3 回投与によってより良いコントロールを得ることができる。</p> <p><b>狭心症</b>：インデラルの 1 日投与量 80～320 mg を 1 日 2 回から 4 回に分けて経口投与することにより、運動耐容能の増加と心電図の虚血性変化の減少が認められている。投与を中止する際には、数週間かけて徐々に減量すること（「警告」の項参照）。</p>

	<p><b>心房細動</b>：推奨用量として、インデラル 10～30 mg を 1 日 3 回または 4 回、食前と就寝前に投与する。</p> <p><b>心筋梗塞</b>：BHAT（Beta-Blocker Heart Attack Trial）試験では、初回用量は 1 日 3 回 40 mg としたが、1 か月後から漸増を開始し、忍容性が認められる限り最高 1 日 3 回 60～80 mg まで増量した。推奨される 1 日用量は 180～240 mg であり、分割投与すること。BHAT 試験における用法は 1 日 3 回であり、Norwegian Multicenter Trial における用法は 1 日 4 回であったが、1 日 3 回投与又は 1 日 2 回投与の用法に合理的な根拠がある（「薬力学及び臨床効果」の項参照）。心血管死の予防を目的とした 1 日量 240 mg を超える用量の有効性と安全性は確立していない。しかし、高血圧や狭心症等の合併症を有効に治療するためには高用量が必要な場合がある（上記の項参照）。</p> <p><b>片頭痛</b>：初回用量として、インデラル 1 日 80 mg を分割投与する。通常、有効な用量範囲は 1 日 160～240 mg であるが、最適な片頭痛の予防効果を得るために、用量を漸増することができる。最大用量に達してから 4～6 週間経っても十分な効果が得られないときには、インデラルの投与を中止すること。本剤を中止する際には、数週間かけて徐々に減量することが推奨される。</p> <p><b>本態性振戦</b>：初回用量として、インデラル 40 mg を 1 日 2 回投与する。通常、1 日 120 mg の用量で、本態性振戦の発現を最も効果的に抑える。場合によっては、1 日 240～320 mg の投与が必要な場合もある。</p> <p><b>肥大型大動脈弁下狭窄症</b>：通常用量として、インデラル 20～40 mg を 1 日 3 回又は 4 回、食前及び就寝前に投与する。</p> <p><b>褐色細胞腫</b>：通常用量として、手術の 3 日前から <math>\alpha</math> 遮断薬との併用で、インデラル 1 日 60 mg を分割投与する。手術不可能な腫瘍の管理には、<math>\alpha</math> 遮断薬との併用で、通常用量として、インデラル 1 日 30 mg を分割投与する。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	全ての効能・効果について、小児の用法・用量の承認はない。
備考	
2) 英国 <sup>9)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) 高血圧のコントロール</li> <li>b) 狭心症の管理</li> <li>c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理</li> <li>d) <u>ほとんどの型の不整脈のコントロール</u></li> <li>e) 片頭痛の予防</li> <li>f) 本態性振戦の管理</li> <li>g) 状況性及び全般性の不安症状、特に身体型症状の緩和</li> </ul>

	<p>h) 門脈圧亢進症及び食道静脈瘤患者における上部消化管出血の予防</p> <p>i) 甲状腺機能亢進症及び甲状腺クリーゼの付加的管理</p> <p>j) 閉塞性肥大型心筋症の管理</p> <p>k) (<math>\alpha</math> 遮断薬との併用により) 褐色細胞腫の周術期管理</p>
<p>用法・用量</p>	<p><b>成人</b></p> <p><b>高血圧</b>：開始用量として 80 mg を 1 日 2 回投与し、効果によって 1 週間間隔で増量することができる。通常用量の範囲は、1 日 160～320 mg である。利尿剤やその他の高血圧治療薬と併用することによって、より高い降圧効果を得ることができる。</p> <p><b>狭心症、片頭痛、本態性振戦</b>：開始用量として 40 mg を 1 日 2 回または 3 回投与し、効果によって 1 週間間隔で同じ量を増量することができる。通常、片頭痛及び本態性振戦に対する有効な用量範囲は 1 日 80～160 mg/day であり、狭心症に対する有効な用量範囲は 1 日 120～240 mg である。</p> <p><b>状況性及び全般性不安</b>：1 日 40 mg の用量で、急性不安障害を短期的に緩和することができる。全般性不安には長期投与が必要であり、通常 40 mg を 1 日 2 回、症例によっては 40 mg を 1 日 3 回投与することで適切な効果が得られる。治療は効果に応じて継続すべきである。治療開始後 6～12 ヶ月後に患者の評価を行うこと。</p> <p><b>不整脈、不安性頻脈、閉塞性肥大型心筋症、甲状腺機能亢進症</b>：通常、10～40 mg を 1 日 3 回～4 回投与することで、必要な効果が得られる。</p> <p><b>心筋梗塞後</b>：心筋梗塞後 5～21 日目から投与を開始する。開始用量として、40 mg を 1 日 4 回、2～3 日間投与する。その後は、服薬コンプライアンスを向上させるために、同じ 1 日用量で、80 mg を 1 日 2 回投与にしてもよい。</p> <p><b>門脈圧亢進症</b>：安静時心拍数が約 25%減少するよう用量を調整する。開始用量は 40 mg を 1 日 2 回とし、心拍数の変化に応じて 80 mg を 1 日 2 回まで増量する。必要な場合、最大 160 mg を 1 日 2 回まで漸増することができる。</p> <p><b>褐色細胞腫 (<math>\alpha</math> 遮断薬との併用のみ)</b>：手術前投与の推奨用量は、1 日 60 mg を 3 日間投与である。手術不可能な悪性褐色細胞腫の症例には 1 日 30 mg を投与する。</p> <p><b>高齢者</b></p> <p>血中濃度と年齢の関係に関するエビデンスには相反するものがある。インデラルを高齢者の治療に使用する際には注意が必要である。最低用量から投与開始することが推奨される。至適用量は臨床効果に応じて個々の患者ごとに決定すること。</p>

	<p>小児及び青年期</p> <p><u>不整脈：用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。</u></p> <p><u>*0.25～0.5 mg/kg を必要に応じて1日3～4回、経口投与する。最大1 mg/kg を1日4回とするが、1日160 mg を超えないこととする。</u></p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1988年2月19日
備考	
3) 独国 <sup>10)</sup>	
効能・効果	<p><b>Dociton<sup>®</sup> 10 mg：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 過動性心症候群（いわゆる機能的心疾患）</li> <li>- 甲状腺機能亢進（補充として、または特別な措置の効果が得られるまでの対症療法）</li> </ul> <p><b>この他に Dociton<sup>®</sup> 40 mg および Dociton<sup>®</sup> 80 mg：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 動脈性高血圧</li> <li>- 冠動脈疾患</li> <li>- 頻脈性心律動障害</li> <li>- 再梗塞予防</li> <li>- 原発性不安症候群の対症療法</li> <li>- 本態性振戦</li> <li>- 片頭痛予防</li> </ul>
用法・用量	<p><b>動脈性高血圧</b></p> <p>1日2～3回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を1錠で投与開始（プロプラノロール塩酸塩 80～120 mg に相当）。十分な効果が得られなければ、1日2～3回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を2錠（プロプラノロール塩酸塩 160～240 mg に相当）または1日2～3回 Dociton<sup>®</sup> 80 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 160～240 mg に相当）。必要に応じて1日2回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を4錠（プロプラノロール塩酸塩 320 mg に相当）または1日2回 Dociton<sup>®</sup> 80 mg を2錠（プロプラノロール塩酸塩 320 mg に相当）に増量できる。</p> <p><b>冠動脈疾患、頻脈性心律動障害</b></p> <p>開始量は1日3回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 120 mg に相当）。十分な効果が得られなければ、1日2～3回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を2錠（プロプラノロール塩酸塩 160～240 mg に相当）または1日2～3回 Dociton<sup>®</sup> 80 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 160～240 mg に相当）に増量。最適な維持用量を個別に確立すること。</p> <p><b>再梗塞予防</b></p> <p>心筋梗塞後5日～21日に1日3回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 120 mg に相当）2～3日間で投与を開始後、1日2回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を1～2錠（プロプラノロール塩酸塩 80～160 mg に相当）で継続</p>

	<p>できる。</p> <p><b>過動性心症候群（いわゆる機能的心疾患）</b></p> <p>1日3回 Dociton<sup>®</sup> 10 mg を1～4錠（プロプラノロール塩酸塩 30～120 mg に相当）または1日3回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 120 mg に相当）。</p> <p><b>本態性振戦、片頭痛予防、原発性不安症候群の対症療法</b></p> <p>通常の開始量は1日2～3回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 80～120 mg に相当）。</p> <p>用量および投与間隔はこの適応症の場合、個別に決定すること。</p> <p><b>甲状腺機能亢進（補足として、または特別な措置の効果が得られるまでの対症療法）</b></p> <p>1日3～4回 Dociton<sup>®</sup> 10 mg を1～4錠（プロプラノロール塩酸塩 30～160 mg に相当）または1日3～4回 Dociton<sup>®</sup> 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 120～160 mg に相当）。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	全ての効能・効果について、小児の用法・用量の承認はない*。
備考	<p>*2011年2月9日に Article 45 Regulation のレビュープロセスが終了したことから、今後、小児において以下の不整脈の用法・用量が追加される可能性がある。なお、当該レビュー結果をまとめた PAR<sup>1)</sup> は 2011年4月27日に公表されている。</p> <p>不整脈</p> <p><u>以下の指針を参考に、患者毎に決定すること：</u></p> <p>*小児及び青年期：0.25～0.5 mg/kg を必要に応じて1日3～4回、経口投与する。最大1 mg/kg を1日4回とするが、1日160 mg を超えないこととする。</p>
4) 仏国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 高血圧</li> <li>- 労作性狭心症発作の予防</li> <li>- 心筋梗塞後の長期治療</li> <li>- 上室性（頻脈、心房細動、心房粗動、接合部頻脈）あるいは心室性（心室性期外収縮、心室性頻脈）など一部の律動障害の治療</li> <li>- 甲状腺機能低下症補充治療に対する不耐性および甲状腺機能亢進症の心血管系症状</li> <li>- 閉塞性肥大型心筋症の機能徴候</li> <li>- 片頭痛および顔面痛の基本治療</li> <li>- 振戦、特に本態性振戦</li> <li>- 一過性情動状態における動悸、頻脈タイプの心気症状</li> </ul>

	<p>- 肝硬変患者における食道静脈瘤破裂による消化管出血の予防（一次予防）および再発予防（二次予防）：食道静脈瘤の初回破裂の予防は、内視鏡検査で食道静脈瘤の存在あるいは中程度の瘤型と判明している門脈圧亢進症（ステージⅡあるいはⅢ）の患者に限る。</p>
用法・用量	<p><b>高血圧、労作性狭心症発作の予防、閉塞性肥大型心筋症：</b>  平均 1 日 4 錠（160 mg）、2 回分服  治療は場合により 1 日 2 錠から開始することもできる。</p> <p><b>心筋梗塞後の長期治療：</b>  初期治療：治療は心筋梗塞の急性発症後 5 日から 21 日の間に開始すること；1 日 40 mg 錠 1 錠、4 回服用、2～3 日間。  維持治療：1 日 4 錠、2 回分服（すなわち 160 mg/day）</p> <p><b>律動障害および甲状腺機能亢進症：</b>  1 日 1～2 錠、数回に分服</p> <p><b>片頭痛、顔面痛、振戦：</b>  1 日 1～3 錠</p> <p><b>一過性情動状態における動悸、頻脈タイプの心気症状：</b>  ストレス状況の度毎に 60～90 分前に平均 40 mg</p> <p><b>静脈瘤破裂による消化管出血の一次および二次予防：</b>  一般に治療は 1 日 160 mg から開始する。その後、患者について用量を個別的に調整する。特に、心拍数の約 25%減が基本である。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>全ての効能・効果について、小児の用法・用量の承認はない*。</p>
備考	<p>*2011 年 2 月 9 日に Article 45 Regulation のレビュープロセスが終了したことから、今後、小児において以下の不整脈の用法・用量が追加される予定である。なお、当該レビュー結果をまとめた PAR<sup>1)</sup> は 2011 年 4 月 27 日に公表されている。</p> <p>不整脈</p> <p><u>以下の指針を参考に、患者毎に決定すること：</u></p> <p>*小児及び青年期：0.25～0.5 mg/kg を必要に応じて 1 日 3～4 回、経口投与する。最大 1 mg/kg を 1 日 4 回とするが、1 日 160 mg を超えないこととする。</p>

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当する試験はない。



## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

#### 欧文文献

BIOSIS、MEDLINE及びEMBASEでの検索結果（2011年1月14日時点）

プロプラノロール	173,404報
↳ 小児	8,162報
↳ 不整脈	1,618報
↳ RCT	19報
↳ 薬物動態	111報

#### RCT

検索されたRCT関連19報のうち、小児不整脈を対象とした本薬の無作為化比較試験に該当するものはなかった。

#### 薬物動態試験

検索された薬物動態関連 111 報のうち、小児不整脈患者を対象とした本薬の経口投与時の薬物動態試験に該当する文献はなかった。

#### 国内文献

JMEDPlus及びJSTPlusでの検索での検索結果（2011年1月14日時点）

プロプラノロール	16,167報
↳ 小児	823報
↳ 不整脈	377報
↳ RCT	0報
↳ 薬物動態	32報

#### RCT

本薬を用いた小児不整脈に対する無作為化比較試験に該当する文献は検索されなかった。

#### 薬物動態試験

検索された薬物動態関連の 32 報のうち、小児を対象とした本薬の薬物動態試験に該当する文献はなかった。しかし、医中誌で検索した結果、JMEDPlus 及び JSTPlus では検索されなかった文献として 28 報が検索され、そのうち、小児を対象とした本薬の薬物動態試験に該当した 2 報について、以下に概要を述べる。

医中誌での検索での検索結果（2011年5月24日時点）

プロプラノロール	2,631報
↳ 小児	285報

**真部秀治ら Propranolol の血中濃度測定 —頻拍性不整脈患児に対する検討—。日本小児循環器学会雑誌 2: 310-314, 1987<sup>14)</sup>**

1 日量 4 分割で 1 ヶ月以上本薬を継続服用中の不整脈患児 22 名 (3~16 歳、平均 9 歳 3 ヶ月、上室性頻拍症 11 名、心室性頻拍症 9 名、肥大型心筋症 2 名) を対象として、本薬の経口投与量により 1、1.5、2、2.5 及び 3 mg/kg/day の 5 群に分け、各群における本薬の血中濃度を投与直前、投与後 30、60、120 及び 180 分の時点で測定した。また、自覚症状、通常 12 誘導心電図、24 時間心電図、運動負荷心電図により頻拍発作の消失例を著効、70% 以上減少例を有効、その他の症例を無効と定義し、本薬の有効性についても併せて検討し、以下の結果を得た。

1) 経口投与量と経時的な血中濃度変動について

- 1 mg/kg/day 群 (6 例) では最高血中濃度は 10 ng/mL 前後に分布し、20 ng/mL 以上を示した症例は認められなかった。
- 1.5 mg/kg/day 群 (4 例) では最高血中濃度が 30 ng/mL 以上を示した例が 1 例あったが、10 ng/mL 以下を維持する症例もみられ、全体として低値を示した。
- 2 mg/kg/day 群 (11 例) では最高血中濃度が 20 ng/mL 以上を示した例が 73%、30 ng/mL 以上は 45%であった。
- 2.5 mg/kg/day 群 (3 例) では全症例で 20 ng/mL 以上の最高血中濃度を示した。
- 3 mg/kg/day 群 (5 例) では全症例で 30 ng/mL 以上の最高血中濃度を示した。

なお、最高血中濃度は各群とも服用後 120~180 分の時点でみられた。また投与量が多くなるに伴い、血中濃度の個人差が大きくなり、最大 5 倍の格差がみられた。

2) 本薬の有効性と血中濃度について

無効例が 12 例見られたが、このうち 8 例の最高血中濃度は 20 ng/mL 以下であり、10 ng/mL 前後の血中濃度を維持した例が多かった。しかし、残りの 4 例は 30 ng/mL 以上であった。

有効例及び著効例は 4 例及び 6 例であり、最高血中濃度は 18~42 ng/mL 及び 17~174 ng/mL であった。

3) 最高血中濃度からみた有効性について

最高血中濃度が 10 ng/mL 以下であった 3 例では有効例がみられなかった。

最高血中濃度が 10~20 ng/mL であった 7 例中 2 例 (29%) が有効であった。

最高血中濃度が 20 ng/mL 以上であった 12 例中 8 例 (67%) が有効または著効であった。

以上より、不整脈患児を本薬により管理する際には血中濃度を指標にすべきと考えられた。

**岡島 進ら ファロー四徴患児の propranolol 動態, 日本小児循環器学会雑誌 1985; 1: 452-453<sup>15)</sup>**

岡島らは、ファロー四徴症の無酸素発作に対するプロプラノロールの予防効果に関し、効果発現機序及び副作用発現を薬物動態面から検討することを目的として、プロプラノロール服用中のファロー四徴症患児の血中濃度を測定した。対象はプロプラノロール 0.94~

2.01mg/kg/日（分2～分4）を2週間以上服用したファロー四徴症の患児11例（10ヶ月から5歳8ヶ月）であった。

0.4 mg/kg/dose 以上の用量を服用した5例の服薬2時間後のプロプラノロール血中濃度は、35～150 ng/mlであり、プロプラノロールの吸収と代謝に個人差が大きいことが示唆された。0.4 mg/kg/dose 未満の用量を服用した症例の2時間後及び4時間後のプロプラノロールの血中濃度は1例を除き、27 ng/ml 以下で推移した。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 欧文文献

BIOSIS、MEDLINE及びEMBASEでの検索での検索結果（2011年1月14日時点）

プロプラノロール	173,404報
↳ 小児	8,162報
↳ 不整脈	1,618報
↳ メタ解析	10報
↳ 総説	276報
↳ レトロスペクティブ	64報
↳ 症例報告	436報

#### メタ解析

小児不整脈について本薬の用法・用量、有効性又は安全性が記載されたメタ解析は検索されなかった。

#### 総説

検索された総説276報のうち、直近の70報を対象とし、小児不整脈について本薬の用法・用量、有効性又は安全性が記載された6報の概要を以下に述べる。

#### 1) Supraventricular Tachycardia. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2009; 163: 268-274.<sup>16)</sup>

上室性頻拍の症状、疫学から利用可能な治療選択肢の進歩に注目した管理までを概説した報告の中で、小児上室性頻拍に対する Common First-Line Medication 一覧に本薬の記載がある。用量は2～4 mg/kg/day・分3～4とされている。なお、喘息に対しては禁忌であり、糖尿病には注意が必要と記載されている。

#### 2) A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Policlinico - Sezione Medica*, 2002; 109: 41-48.<sup>17)</sup>

常染色体型のカテコラミン誘発性多形性心室性頻拍を有するベドウィン族の7家族の患者13例（運動や興奮後に失神発作を再発した12例、及び無症状であったが、運動負荷試験で診断された1例）を対象とした研究である。

13 例全例（診断時年齢；15 歳未満 10 例、15 歳以上 3 例）に本薬 120±40 mg/day が経口投与され、11 例で頻拍に伴う失神発作が消失したと記載されている。残り 2 例については、頻拍の頻度は減少したが失神発作は継続し、うち 1 例（22 歳、女性）は 300 mg/day まで増量されたが、植え込み型除細動器の施術がされた。

**3) Amiodarone used alone or in combination with propranolol: A very effective therapy for tachyarrhythmias in infants and children. *Pediatr Cardiol*, 1998; 19: 445-449.<sup>19)</sup>**

致死性又は治療抵抗性の上室性/心室性頻拍に対するアミオダロン単独又は本薬との併用療法の有効性を検討した報告である。対象は 1 歳未満のグループ A（14 例、年齢幅：生後 15～90 日）と 1 歳以上のグループ B（13 例、年齢幅：2～15 歳）で、アミオダロンが効果不十分な場合、本薬 2～4 mg/kg/day（初期用量は 2 mg/kg/day）が併用された。

アミオダロン単独治療に抵抗性を示し、本薬が併用された症例について、グループ A では 10 例中 8 例、グループ B では 2 例中 2 例で効果が認められた。本薬を併用した患児 12 例中 2 例（どちらもグループ B）において、副作用として角膜沈着物 1 例及び皮膚の青色変化 1 例が認められ、アミオダロンの投与が中止された。

**4) Cardiac arrhythmias in childhood. Diagnostic considerations and treatment. *Drugs*, 1991; 42: 974-983.<sup>20)</sup>**

小児不整脈の診断と治療について概説した報告である。本薬は上室性頻拍の慢性期管理の第一選択薬としてジゴキシン、ベラパミルとともに記載されている。また、心室性頻拍に対しても慢性期薬物治療レジメにメキシレチン、アミオダロンと共に記載されている。本薬の用法・用量は 2～6 mg/kg/day・分 1 又は分 4 と報告されている。

**5) Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study. *Circulation*, 1990; 81: 1544-1549.<sup>21)</sup>**

先天性接合部異所性頻拍の新生児及び乳児（6 ヶ月未満）26 例の治療記録を検討した。心拍数は 140～370（平均 230）bpm であり、16 例で心不全を合併していた。13 例ではジゴキシン投与で明確な効果を認めず、本薬 2～20 mg/kg/day の併用投与が行われた。13 例中 4 例で心拍数が減少し、このうち 1 例で生後 3 週時に突然死を認めた。本薬の投与量は 3 mg/kg/day であった。また、本薬とジゴキシンに加え、アミオダロンを併用した 1 例で治療開始 4 ヶ月後に突然死が認められた。突発的な房室ブロックがおそらく死因であると考えられたが、原因詳細は不明である。なお、突然死の 2 例はペースメーカーの移植を受けていた。

**6) Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr*, 1978; 92: 141-144.<sup>22)</sup>**

小児不整脈 41 例を含む小児患児 64 例に本薬を経口投与した場合の有効性を検討した。用法用量は 0.5～1 mg/kg/day・分 4 を開始用量とし、4 mg/kg/day・分 4 まで増量可とした。なお、1 回あたりの投与量が 10 mg 以下もしくは錠剤が服用できない患児に対しては液剤が投与された。

不整脈を有する患児の開始年齢は液剤投与例で 8.3 ヶ月（21 例）、錠剤投与例で 11.3 歳（20 例）であった。有効性について、41 例中 31 例で改善を認め、28 症例で洞調律に復した。上室性不整脈あるいは QT 延長に関する心室性頻拍に特に効果を認め、本薬投与により不整脈が悪

化した例は認められなかった。

不整脈以外の疾患の治療目的で本薬が投与されたものも含めて、64 例中 10 例に治療を要した併発症が認められた。このうち、4 例で本薬治療が中止された。内訳は徐脈 2 例、うっ血性心不全の増悪 1 例、傾眠 1 例であった。傾眠の 1 例は痙攣性の疾患を有しており、フェノバルビタールを服用していた。本薬治療が継続された 6 例の内訳は軽度の徐脈 2 例、単発の喘鳴 1 例、軽度の傾眠 2 例、嗜眠 1 例であった。嗜眠の 1 例は高地で発現し、標高の低い所で弱まっている。低血糖は認められていない。

なお、液剤と錠剤で同様の効果が認められたと記載されている。

### レトロスペクティブ

レトロスペクティブとして検索された 64 報のうち、小児不整脈について本薬の用量が記載されている以下 6 報を選択し、表 1 に示した。

表 1 海外の本薬の小児不整脈に関するレトロスペクティブ調査

	本薬 使用目的	効果等	年齢	本薬 投与量	文 献
上 室 性 不 整 脈	上室性頻拍	Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicineにおいて1984年1月から2000年12月に上室性頻拍と診断された患児150例を対象とし、早期興奮の有無と上室性頻拍再発の関連について調査した報告の中で、本薬単独又はジゴキシン等他剤併用が80例で行われたが、43例で再発をみたとされている。再発をみた43例中28例がWPW症候群の患児であった。	胎児～乳児 平均生後42 日	維持用量 2～4.5 mg/kg/day (中央値： 3.5 mg/kg/day)	23)
心 室 性 不 整 脈	心室性頻拍	University of Miami School of Medicineにおいて心室性不整脈と診断された患児4例に対するアミオダロンの有効性について概説した総説の中で、24時間心電図で心室性期外収縮と発作性の心室性頻拍を認めた患者1名に対して本薬がキニジンとの併用で頻拍を抑制したとの記載がある。重度のアレルギー性皮膚炎のためキニジンを中止した。	11 歳	最大用量 11 mg/kg/day (血中濃度 153 ng/mL)	26)
Q T 延 長 症 候 群	QT 延長症候群に伴う頻拍予防	7カ国の医療機関でのQT延長症候群の患者287例を対象とし、ローリスク群とハイリスク群を特定した上で最適な治療法について検討した報告の中で51%の患者で本薬が使用され、本薬使用例の76%の患者で症状の改善、60%の患者で心室性不整脈の抑制が認められたと記載されている。なお、本薬と他のβ遮断薬に効果の差はなかったと記載されている。	胎児～21 歳 平均 6.8±5.6 歳  20%は生後1 ヵ月未満、 36%は9～15 歳	用法用量 記載なし	27)

### 症例報告

症例報告として検索された 436 報のうち、直近の 70 報を対象とした。このうち小児不整脈 (15 歳未満、外国人) に対する本薬の使用が明確に記載されていた 8 報 12 例について表 2 に概説した。直近の 70 報のうち、2 報は日本人小児不整脈患者 (15 歳未満) に関するものであったため、「6.本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について、(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項、表 3 に概説した。

表 2 海外の本薬の小児不整脈に関する症例報告

症例 ID	本薬 使用目的	効果等	年齢	性 別	本薬 投与量	文 献
----------	------------	-----	----	--------	-----------	--------

上室性不整脈	AB-1	多源性心房頻拍	アミオダロン、ジゴキシンとの併用で治療を受けていた。多源性心房頻拍と診断後、本薬とジゴキシンの併用を中止したところ、頻拍が減少した。	1歳	男	2 mg/kg/day・分4	29)
	AB-2	発作性上室性頻拍	頻拍発作消失。慢性期管理にはジゴキシンを併用。	新生児	男	2.5 mg/kg/day・分2	30)
	AB-3	WPW 症候群に伴う発作性上室性頻拍	血中濃度：118 ng/mL (投与2.5hr 後) 上部呼吸器感染時を除き、上室性頻拍は消失。	新生児	男	開始時 1.5 mg/kg/day 終了時 14 mg/kg/day・分4	31)
	AB-4	WPW 症候群に伴う上室性頻拍	血中濃度：150 ng/mL (投与1hr 後) ジギタリスに本薬を併用し、洞調律に復帰し、頻拍の症状を認めない。	3歳	女	血中濃度をモニターしながら増量 終了時 10 mg/kg/day	
	AB-5	発作性心房頻拍	血中濃度：120 ng/mL (ピーク時) 洞調律に復帰。頻拍症状を認めない。	11歳	男	開始時 2 mg/kg/day 終了時 9 mg/kg/day	
	AB-6	Dual AV-node に伴う上室性頻拍	血中濃度：250 ng/mL (投与1hr 後) 洞調律に復帰。	新生児	不明	開始時 1 mg/kg/day・分4 終了時 8 mg/kg/day・分4	
	AB-7	上室性頻拍	洞調律に復帰。 (血中濃度記載なし)	新生児	女	開始時 2 mg/kg/day 終了時 7 mg/kg/day	
心室性不整脈	AB-8	特発性心室頻拍	本薬、リドカイン、アミオダロンで治療するが、効果を認めず。	乳児	女	開始時 1 mg/kg/day 終了時 2 mg/kg/day	32)
	AB-9	多形性頻拍	ホルター心電図と運動テストの結果をモニターしながら増量し、120 mg/day の用量で心拍発作消失。	10歳	女	開始時 25 mg/day (0.9 mg/kg/day*) 終了時 120 mg/day(4.3 mg/kg/day*)  *：体重28kg から計算(1日用量を体重28kg で 除した) で求めた。	33)
QT 延長症候群	AB-10	QT 延長症候群に伴う頻拍発作予防	本薬を含む多剤併用にもかかわらず、頻拍発作予防できなかった症例にプロピカインによる星状節ブロックを行ったところ不整脈が消失したことが報告されている。	9歳	男	40 mg/day・分4	34)
	AB-11	QT 延長症候群に伴う多形性非持続性心室頻拍	リドカインで治療中の新生児に対し、生後3日目より本薬2 mg/kg/day を開始(無効)、翌日5 mg/kg/day に増量し、洞調律に復帰。	新生児	女	開始時 2 mg/kg/day 終了時 5 mg/kg/day	35)
	AB-12	特発性QT 延長症候群に伴う多形性頻拍	プロパフェノンの静注0.6 mg/kg/hr×2時間の後、0.3 mg/kg/hr に減量するとともに本薬の経口投与(2.4 mg/kg/day) で頻拍発作消失。24時間後、プロパフェノンの静注中止、本薬のみで管理。	新生児	男	2.4 mg/kg/day	36)

## 国内文献

JMEDPlus及びJSTPlusでの検索での検索結果 (2011年1月14日時点)

プロプラノロール

16,167報

↳ 小児	823報
↳ 不整脈	377報
↳ メタ解析	0報
↳ 総説	38報

#### メタ解析

本薬の小児不整脈に関連するメタ解析の報告は検索されなかった。

#### 総説

総説として検索された 38 報のうち、小児不整脈について本薬の有効性、安全性及び用法・用量が記載されている 12 報について、その概要を以下に述べる。

#### 1) 不整脈診療の実際:その時に役立つ知識〈発作時治療〉新生児期上室性頻拍発作 *小児内科*, 2008; 40: 1027-1031.<sup>37)</sup>

新生児期の上室性頻拍に対して、本薬は経口：1～3 mg/kg・分3～4、静注：0.05～0.1 mg/kg（希釈して5分以上かけること）の用量で有効と記載されている。なお、心機能低下例では注意が必要とされている。

#### 2) 日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策 II 新しい薬物療法 小児の不整脈. *小児科*, 2006; 47: 633-642.<sup>38)</sup>

「カテコラミン誘発上室性頻拍、心房頻拍、心室頻拍、房室回帰性頻拍、房室結節回帰性頻拍、LQT1, LQT2 などの QT 延長症候群」に有効と記載されている。用量については経口 0.5～3 mg/kg/day、静注 10～100μg/kg（10分）と記載されている。

#### 3) 小児によく使う薬,重要な薬 24.抗不整脈薬. *小児科臨床*, 2004; 57: 767-775.<sup>40)</sup>

小児不整脈に対して使用する代表的薬剤に関する記載において、頻脈性不整脈（自動能亢進の異所性心房頻拍、接合部頻拍、カテコラミン誘発性心室頻拍、乳児期の発作頻拍再発予防）、QT 延長症候群に本薬が使用されると記載されている。経口投与の場合、1～2 mg/kg/day から開始する。乳児では6時間毎に分割し、4～8 ヶ月齢以降では3分割にすることも可能。静脈内投与の場合、0.1～0.2 mg/kg を1～5分かけて行うとされている。

#### 4) 周産期の治療薬マニュアル 新生児編-各論 3.循環器系薬剤 6)抗不整脈剤. *周産期医学*, 2003; 33 増刊号: 744-749.<sup>41)</sup>

ATP、ジゴキシン、プロカインアミド、本薬、リドカイン、ベラパミルの組成、性状、規格単位、投与前準備と希釈法、保険適用疾患・病態、新生児使用の適応疾患・病態、用法・用量、薬理作用、薬物動態、薬物相互作用、副作用、使用上のポイントと注意点に関する記載において、本薬は経口投与の場合、1～3mg/kg/day・分3、静脈内投与の場合、0.02～0.1 mg/kg（20分以上かけてゆっくり行うこと）の用法・用量で新生児の上室性頻拍、心室頻拍、心室性期外収縮、QT 延長症候群に使用されると記載されている。

#### 5) 研修医のための小児薬物療法:基本と実際 II. 小児薬物療法の実際 強心薬,抗不整脈薬. *小児科診療*, 2003; 66: 821-827.<sup>42)</sup>

強心薬及び抗不整脈薬の投与の基本と実際に関する記載において、心室性頻拍症（心筋収縮力が正常に保たれている場合）、カテコラミン誘発頻拍、多形性心室頻拍、先天性のQT延長症候群に本薬1~3 mg/kg/day・分3~4の経口投与が有効であると記載されている。なお、心室性頻拍に対する予防に経口投与を行うが、抗不整脈作用を目的とした静脈内投与は行わないよう記載されている。

**6) 私の処方 2001 小児薬物治療の実際 2. 循環器疾患の処方 2 不整脈（頻脈性,徐脈性）. 小児科臨床, 2001; 54: 541-546.<sup>43)</sup>**

小児の種々の不整脈の薬物療法を中心に、具体的処方に関する記載において、本薬は上室性頻拍の予防、基礎心疾患のない心室頻拍、QT延長に伴った心室頻拍に有効であると記載されている。経口用量としては上室性頻拍の予防には0.5~1 mg/kg/dayと記載されている。基礎心疾患のない心室頻拍及びQT延長に伴った心室頻拍には0.5~1 mg/kg/dayで開始すると記載されている。表中に本薬の経口投与時の最大用量として3 mg/kg/dayの記載がある。なお、使用するに当たっては個々の症例で慎重な観察のもとに投与することが望ましいとされている。

**7) 小児の薬 抗不整脈薬 Propranolol hydrochloride. 小児科診療, 1998; 61, 増刊号: 222.<sup>44)</sup>**

洞性頻拍、期外収縮、発作性頻拍、心房細動の頻拍性不整脈治療およびQT延長症候群に本薬を経口投与する場合、1~5 mg/kg/day（6~8時間毎に）、静脈内投与する場合、0.05~0.15 mg/kg（5~10分程度かけて）の用法・用量で投与すると記載されている。経口投与の場合の血中濃度は50~150 ng/mLが治療域であると記載されている。なお、小児に対する安全性は確立されていないと記載されている。

**8) 小児の治療指針'89 心筋疾患. 小児科診療, 1989; 52, 増刊号: 381-383.<sup>45)</sup>**

肥大型心筋症に対してこれは左室拡張期充満の改善、心筋酸素消費量の減少、抗不整脈作用などを期待し、β遮断薬が広く用いられている。本薬1~3 mg/kg/dayを経口投与すると記載されている。但し、高度の左室流出路狭窄症例では不整脈や突然死の予防効果はないとされている。

**9) 小児の治療指針'89 不整脈. 小児科診療, 1989; 52, 増刊号: 365-368.<sup>46)</sup>**

非発作性上室性頻拍、運動誘発性、wideQRS又は150 BPM以上の心室性頻拍に本薬を用いると記載されている。用量については、経口投与の場合、2~3 mg/kg/day・分4、静脈内投与の場合、25~100 µg/kg/minを10分以上かけて行うと記載されている。

**10) 小児薬物治療の実際 不整脈. 小児内科, 1988; 20, 臨時増刊: 296-299.<sup>47)</sup>**

上室性不整脈、心室性不整脈に対して本薬を使用し、特に異所性自動能亢進に伴う上室性頻拍に対する使用は有効であると記載されている。異所性自動能亢進に伴う上室性頻拍に対する用法・用量については記載されていない。心室性不整脈に対する有効血中濃度は50~150 ng/mLと記載されている。

**11) 小児の薬理学 XII 抗不整脈薬. 薬局, 1988; 39: 287-293.<sup>48)</sup>**

抗不整脈薬の分類、作用と作用機序を概説し、上室性頻拍症、心房粗動、心房細動、心室性



頻拍の治療に関する記載において、上室性頻拍、心室性頻拍の慢性期発作治療に本薬を投与するとされている。上室性頻拍に対しては0.5~1.5 mg/kgを6時間毎に(2~6 mg/kg/day)、心室性頻拍に対しては1~4 mg/kg/day・3~4分服で経口投与すると記載されている。

**12) 主な疾患とよく使われる薬物療法 循環器系疾患 不整脈. 小児科臨床, 1985; 48: 1749-1752.<sup>49)</sup>**

不整脈に対する薬物療法を心室性期外収縮、心室性頻拍、心室細動と粗動、上室性頻拍、心房細動と粗動及び徐脈を伴った不整脈に関する記載において、本薬は心室性期外収縮(多源性、R on T型、QT延長症候群に伴うもの)、心室細動(DCショックによる洞調律復帰後の再発予防)、上室性頻拍(特に撃発活動によるもの)、心房細動及び粗動に対して、経口投与の場合、0.5~14 mg/kgを6時間毎に、静脈内投与の場合、0.05~0.2 mg/kgを10分以上かけて投与すると記載されている。

**(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況**

**海外の代表的な教科書**

**1) Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> edition (Kliegman RM., Behrman RE., Jenson HB., Stanton BF., eds, 2007)<sup>50)</sup>**

上室性頻拍、心室性期外収縮、QT延長症候群の治療薬として本薬が記載されており、経口投与量は6時間毎の分割処方では1~4 mg/kg/24hr、1日あたりの最大投与量は60 mgとされている。副作用としては徐脈、集中力や記憶の欠落、気管支痙攣、低血糖、低血圧、心ブロック、うつ血性心不全が記載されている。また、小児不整脈に対する投与量として6~8時間毎の分割処方では0.5~1 mg/kg/24hr、3~5日後に2~5 mg/kg/24hrに増量すると記載されている。

**2) NADAS' Pediatric Cardiology Second Edition (Keane JF., Lock JE. And Fyler DC. Eds, 2006)<sup>51)</sup>**

抗不整脈薬の作用機序に基づく分類法の一つであるVaughan Williams分類の「II群抗不整脈薬」としてナドロール、アテノロール、エスモロールとともに本薬が記載されている。II群抗不整脈薬(β遮断薬)は小児における様々なタイプの不整脈に使用されるが、中でも異常自動能又は撃発活動に伴うカテコラミンが関与した頻拍(心房性、心室性を問わない)に有効であると記載されている。II群抗不整脈薬は一般にリエントリー性の頻拍に対しては効果が期待できないと考えられるが、リエントリー回路の発端が心室性期外収縮である場合は効果が確認されている。また、房室結節での伝導がリエントリー回路に関与している場合の上室性頻拍にも効果が期待できると記載されている。多くの不整脈種に関しては本薬とアテノロールに効果の違いはないと記載されている。本薬についての要注意点としてはβ<sub>2</sub>受容体遮断作用により呼吸器系疾患を悪化させる可能性があること、β<sub>1</sub>受容体遮断作用により心筋収縮力が低下している患者では心室機能を更に低下させるおそれがあることが挙げられている。用量に関しては本薬の経口投与量として3~4回の分割処方では0.5~4 mg/kg/dayと記載されている。

**国内の代表的な教科書**

**1) 臨床発達心臓病学 改訂第3版(高尾篤良、門間和夫、中澤 誠、中西敏雄 編集、2005(第3版)、中外医学社、ISBN4-498-04584-X)<sup>52)</sup>**

胎児期から学童期までの小児不整脈に関する記載において、新生児期の心房粗動にジゴキシ

ンとの併用で有効であるとされている。また、年齢層の記載はないが、特発性非持続性心室頻拍及び QT 延長症候群には本薬が第一選択薬であると記載されている。また、本薬の適応は期外収縮（心房・心室）、発作性頻拍（心房・心室）、心房細動であり、経口投与として 1～3 mg/kg/day・分 3～6 と記載されている。

**2) 小児不整脈 診断・治療・予後・管理（長嶋正實、住友直方、牛ノ濱大也 著、2005、診断と治療社、ISBN978-4-7878-1177-6）<sup>4)</sup>**

「心房頻拍の停止、予防」として、異常自動能あるいは撃発活動が原因である場合、本薬等の β 遮断薬が有効であり、心房頻拍停止効果が認められると記載されている。また、心房頻拍による心室の頻拍の出現やその持続を抑制できない場合には、房室伝導を適度に抑制し、心室拍数をコントロールすることを目的として、β 遮断薬が単独又はベラパミル、ジギタリスとの併用で用いられると記載されている。また、「頻拍停止」として左脚ブロック＋右軸偏位型である場合、β 遮断薬の静注が行われる。右脚ブロック＋左軸偏位型の場合は Ca 拮抗薬静注で効果がない場合に β 遮断薬が使用されると記載されている。「頻拍予防」として、右脚ブロック＋左軸偏位型、左脚ブロック＋右軸偏位型、運動誘発性及び交感神経緊張時に発現する頻拍に β 遮断薬が使用され、とりわけ、右脚ブロック＋左軸偏位型のものには β 遮断薬を優先して使用すると記載されている。「頻拍予防」として左脚ブロック＋右軸偏位型、運動時や交感神経緊張時に発現する頻拍に対して β 遮断薬を使用するとの記載がある。更に「TdP (Torsade de Pointes, 多形性頻拍) の予防」として本薬が一般的に用いられると記載されている。投与量としては、経口投与量として 1～3 mg/kg/day 分 3～4 と記載されている。

**3) 今日の小児治療指針 第 14 版（大関武彦、古川 漸、横田俊一郎 編集、2006、医学書院、ISBN4-260-00090）<sup>53)</sup>**

小児不整脈に関する記載は下記の通り。

		用量(処方例) 等
期外収縮	心房期外収縮	(1)体重 20 kg の場合 インデラル 20 mg 分 3
		(2)体重 30 kg 以上ある場合 インデラル LA(60) 1cap 分 1
		基礎心疾患を有さない場合は治療の対象となる事はほとんどないが、基礎心疾患を有する場合はその治療が優先される。心拍数が 200 bpm を超えるような場合、頻脈によって心室機能の低下を認める症例は治療が必要となる。治療の第一選択は β 遮断薬。
期外収縮	心室期外収縮	体重 20 kg の場合 インデラル 20 mg 分 3 (左脚ブロック型、右脚ブロック型とも)
		心房期外収縮と同様に基礎心疾患を有する場合はその治療が優先される。単形性非持続性心室期外収縮は治療の対象とはならないが、心拍数が 150 bpm を超え、運動により誘発される心室期外収縮は治療の適応となる。
発作性頻拍	循環状態のよい narrow-QRS 頻拍	<停止目的> 0.01～0.15 mg/kg/回を 5%ブドウ糖液で希釈して 5 分程度で静注する。 <予防目的> 1～3 mg/kg/day 分 3～6

		アデホスでの治療が第一選択であるが、これで停止できない場合にインデラルを使用可。(PALS, Pediatric advanced life support では、第二選択としてアミサリンでの治療が推奨されている)
	循環状態のよい wide-QRS 頻拍	<停止目的> 0.01~0.15 mg/kg/回を 5%ブドウ糖液で希釈して 5 分程度で静注する。 <予防目的> 1~3 mg/kg/day 分 3~6 PALS ではアミサリンまたはキシロカインでの治療を推奨しているが、インデラルも使用可。運動誘発性心室頻拍ではインデラルが有効であるとの記載あり。
	WPW 症候群	<停止目的> 記載なし <予防目的> 1~3 mg/kg/day 分 3~4 慢性期の治療 (頻拍発作の予防) のためにインデラルを使用可。小学生以上の薬剤抵抗症例ではカテーテルアブレーションを実施。
	QT 延長症候群	<QT 延長に伴う多形性頻拍の治療目的> 0.1 mg/kg (静注) <QT 延長に伴う多形性頻拍の予防目的> 1~4 mg/kg/day 分 3、 60mg 分 1 遺伝子異常の型が分かっている場合はその原因遺伝子と関連のあるイオンチャネルに対応した治療薬を選択するが、原因遺伝子が KVLQT1 または HERG である場合は $\beta$ 遮断薬を使用可。また、原因遺伝子がはっきりしない場合には $\beta$ 遮断薬が第一選択となる。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### 1) 小児不整脈の診断・治療ガイドライン、住友直方編、日本小児循環器学会雑誌, Supplement September 2010.<sup>7)</sup>

小児に対する本薬の経口投与量の目安として、1~4 mg/kg/day 分 3~4 が記載されており、経口投与では 1 mg/kg/day で開始して 2~5 mg/kg/day 程度まで増量するが、上限は明確でなく、個々の症例で効果と副作用を見ながら決定されることが多いとされている。また、例外的であるが、上室性頻拍に対して 14 mg/kg/day まで<sup>31)</sup>、肥大型心筋症に対する high-dose therapy として 23 mg/kg/day まで使用した報告<sup>54)</sup>があり、本薬は投与量に関して安全域の広い薬剤であると記載されている。

なお、 $\beta$  遮断薬が有効であると記載された不整脈 (対象不整脈) と本薬の副作用・注意点は以下のとおりである。

##### $\beta$ 遮断薬の対象不整脈 (小児不整脈)

		第1選択	第2選択	備考
期外収縮	上室性期外収縮			
	治療	○		
	治療	○		心房細動、心房粗動の予防的側面が強い
	心室性期外収縮			
	治療		○	非持続性心室性頻拍として記載されている
	治療	○		
	治療	○		
	運動誘発性(交感神経緊張時)	○		
	予防	○		
	予防	○		
上室性不整脈	心房細動			
	治療	○		
	治療		○	
	心房粗動			
	治療	○		
	上室性頻拍、心房頻拍発作			
	治療	○		
	治療	○		
	予防	○		
	心室性不整脈	特発性非持続性心室頻拍		
治療			○	
治療		○		
治療		○		
運動誘発性(交感神経緊張時)		○		
予防		○		
予防		○		
特発性持続性心室頻拍				
治療			○	
治療			○	
治療		○		
予防	○			
予防	○			
多形性頻拍				
治療	○			
治療	○			
予防	○			
予防	○			

### 本薬の副作用や注意点

以下の記載がある。

心収縮能低下、房室ブロック、低血糖、気管支攣縮、中枢神経症状 など

### 2) 不整脈薬物治療に関するガイドライン(児玉逸雄、相澤義房、井上博、大江透ほか)、Circulation J., 2004; 68 Suppl. IV: 981-1053.<sup>55)</sup>

「小児不整脈治療のガイドライン (2000年版)」<sup>56)</sup>に準じた記載がある。用法に関しては静注/経口を区別して記載されてはいるものの、用量に関する明確な記載はない。

### 3) British National Formulary for Children (Martin, J ed.), 2010-2011. (以降、BNFC)<sup>57)</sup>

β遮断薬は心臓の自動能及び刺激伝導系に作用することにより心房細動時の心拍レートコントロール、上室性/心室性頻拍の管理(特に再発予防)に使用されると記載されている。一方、全般的注意事項として、心臓の陰性変時変力作用があるため、Ⅱ度、Ⅲ度の房室ブロックのある患児ではβ遮断薬は禁忌であるとされている。また、喘息を悪化させるため、喘息及び気管支攣縮の既往のある患者での使用は避けるべきであるとされている。

また、不整脈に対して、新生児では0.25~0.5 mg/kgを1日3回、生後1ヵ月~18歳では0.25~0.5 mg/kgを1日3~4回、必要に応じて増量可であるが、1回1 mg/kg、1日4回を超えない(1日量として160 mgまで)との用量に関する記載がある。

本薬は、喘息、コントロール不能な心不全、顕著な徐脈、低血圧、洞不全症候群、Ⅱ~Ⅲ

度房室ブロックの患児には禁忌であるとされている。本薬の副作用として、胃腸障害、徐脈、心不全、血圧低下、伝導障害、末梢血管収縮、気管支攣縮、呼吸困難、頭痛、易疲労感、睡眠障害、感覚異常、めまい等が記載されている。

\*本書はガイドラインではなく、医薬品集であるが、英国の複数の公的機関監修のもとに製作されたことから、本項で記載した。以降、『ガイドライン（医薬品集）』として取り扱った。

#### 4) American Hospital Formulary Service Drug Information: Propranolol Hydrochloride (以降、AHFS DI)<sup>58)</sup>

本薬は高血圧症、狭心症、不整脈（上室性/心室性頻拍）、急性心筋梗塞、本態性振戦、肥大型大動脈弁下狭窄症、褐色細胞腫、甲状腺中毒症の治療ならびに片頭痛の予防に使用されると記載されている。

不整脈に関しては、本薬は様々な不整脈種の管理に使われているが、その効用については、比較試験等によって立証されておらず、いずれの種類の不整脈に対しても第一選択薬となることはまれであるとされている。本薬はリドカイン、フェニトイン、プロカインアミド、キニジン等、他の抗不整脈薬と併用され、重篤な不整脈の治療及び予防に使われてきたが、リスクを上回る治療上のメリットがなく、他の抗不整脈薬との併用はもはや推奨されていないと記載されている。

<本薬が有効な不整脈>

- ・ 上室性頻拍：血行動態が安定している narrow-QRS 頻拍
- ・ 心室性頻拍：上室性頻拍に比べて効果が弱い。カテコラミンあるいは強心配糖体の過剰投与により誘発された頻拍に有効
- ・ 甲状腺中毒症に伴う頻拍：甲状腺中毒症の症状が強い又は緊急な場合に使用。新生児にも使用する。

<本薬の用量>

本薬については、小児では成人ほど広範で体系的な研究は行われていないが、用量に関しては一定の情報も検討されている。本薬の小児における体重補正した用量は、治療開始時の概算として使用されるものであり、患者の治療効果に応じて用量を調整する必要がある。小児の上室性頻脈の治療には1日4 mg/kg以上の経口投与量が必要と述べる臨床医がいる。通常、頻拍に対して本薬を経口投与する場合には、1日1.5~2 mg/kgで開始し、不整脈をコントロールするために必要に応じて増量するが、最大1日16 mg/kg（4回に分割投与）を超えないこと。

<小児における注意点>

小児における本薬の副作用は成人における副作用と同様である。ただし、ダウン症の患児では経口時の本薬の生物学的利用率が上昇する可能性があるためと注意喚起する製薬会社がある。

\*本書はガイドラインではなく、医薬品集であるが、米国規制当局公認のものであり、これに基づいて保険償還が行われていることから、本項に記載した。以降、『ガイドライン（医薬品集）』として取り扱った。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

小児不整脈を対象とした開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内での臨床試験成績

国内で実施された臨床試験はない。

国内での臨床使用実態

JMEDPlus及びJSTPlusでの検索での検索結果 (2011年1月14日時点)

本薬 16,167報  
 ↳ 小児 823報  
     ↳ 不整脈 377報  
         ↳ 症例報告 291報

症例報告

本薬の小児不整脈の症例報告として検索された291報のうち、直近の70報を対象とし、小児不整脈(15歳未満)について本薬の使用が確認された29報、及び欧文文献での症例報告(「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について、(2) Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項参照)として検索されたもののうち、日本人小児不整脈患者(15歳未満)に関する2報の合計31報(35症例)の概要を表3として次ページ以降に記した。

表3 国内の本薬の新生児、乳児、幼児または小児にみられた不整脈に関する症例報告

	症例ID	本薬使用目的	相当成人適応※1	効果等	年齢	性別	本薬投与量	文献
上室性不整脈	DM-1	WPW症候群 発作性上室性頻拍	B-1	ジゴキシンとの併用で発作消失。	新生児	男	開始時 0.8 mg/kg/day 終了時 1 mg/kg/day	59)
	DM-2	多源性心房性頻拍	B-1	ジゴキシンとの併用。心拍数減少。次第に頻脈発作見られなくなる。	乳児	女	2 mg/kg/day	60)
	DM-3	多源性心房性頻拍	B-1	発作停止は他剤で実施。発作予防にフレカイニドとの併用、洞調律維持。 1歳時にグレン手術施行され、術後不整脈として多源性心房性頻拍再発。多剤抵抗性につき、アミオダロン使用。(本薬中止)	乳児	女	2 mg/kg/day	
	DM-4	上室性頻拍 心室性頻拍	B-1 B-2	300bpm程度の上室性頻拍と考えられ、ジギタリス、ベラパミル、プロカインアミドの静注とATP急速静注が行われたが無効であった。心室性頻拍との診断からリドカインの静注で心拍数の減少をみたが、心室性頻拍は停止しなかった。フレカイニド、ニフェカランツの静注も効果なく、アミオダロンに変更される。アミオダロン 10 mg/kg/dayで心室性頻拍は減少したが、なお認められた。カテーテルアブレーションを試みるも奏功しなかった。その後、アミオダロン 7.5 mg/kg/dayと本薬 15 mg/dayの併用で心室性頻拍は消失している。	1歳	女	15 mg/day	61)

心室性不整脈	DM-14	心室性期外収縮及び頻拍発作	A-2 B-2	心室性期外収縮及び心室性頻拍が消失し、1歳時に内服終了。その後も認められない。	新生児	男	1 mg/kg/day	69)
	DM-15	narrowQRS 心室頻拍	B-2	頻拍停止。以後、内服継続で頻拍発作を認めない。	新生児	男	1 mg/kg/day・分4	70)
	DM-16	単形性持続性心室頻拍	B-2	右室流出路起源の撃発活動による頻拍。ATP、本薬の併用静脈内投与により頻拍停止。以後、経口投与で維持。静脈内投与の場合の用量記載なし。	新生児	女	静脈内投与後経口投与 1 mg/kg/day	71)
	DM-17	多源性多発性期外収縮（心筋炎由来）	A-2	体重 23～26kg。 血中濃度がならず（期待濃度 40～85 ng/mL のところ、16 ng/mL）。心筋抑制を認め、心不全増悪のおそれがあるため、用量増加不可能。	5歳	男	開始時 1 mg/kg/day・分3 終了時 2 mg/kg/day・分4	72)
	DM-18	多源性心室性期外収縮、非持続性心室頻拍 →Adam-Stokes 発作	B-2	一時的に頻拍を抑制したが、十分に奏効せず、他剤に変更。	5歳	女	2 mg/kg/day	73)
	DM-19	持続性心室頻拍	B-2	初期用量で一時的に頻拍停止したが、再発のため増量。頻拍消失に至らず、他剤に変更。	新生児	不明	終了時 3 mg/kg/day	74)
心室性不整脈	DM-20	カテコラミン感受性多形性頻拍	A-2 B-2	繰り返す運動後の失神発作に対してメキシレチンが投与されていたが、奏効せず、本薬に変更された。失神発作消失。 多源性心室性期外収縮が頻拍を誘発しており、運動制限を行うとともに本薬を投与し、期外収縮を抑制、頻拍は認められなくなっていたが、心室細動が発現し、突然死した。頻拍発作と心室細動の関連性は低いと考えられている。（文献公表後の情報として突然死の原因となった心室細動と本薬の関連性はないと判断されている）	11歳	男	開始時 15 mg/day 終了時 60 mg/day	75)
	DM-21	カテコラミン誘発性多形性頻拍	A-2 B-2	根治療法として植え込み型除細動器手術、心室頻拍、心室細動予防に経口投与。	13歳	女	30 mg/day	76)
	DM-22	非持続性心室頻拍	A-2 B-2	心室性期外収縮は著明に減少したが、頻拍を完全に抑制できず、ベラパミルを追加併用。その後、頻拍消失。	6歳	男	60 mg/day	77)
QT 延長症候群	DM-28	特発性 QT 延長症候群に伴う多形性頻拍、心室性期外収縮	A-2 B-3	多量を要した。 一般に 1 mg/kg/day で有効との報告が多いと考察中に記載されている。	13歳	女	開始時(無効) 1-2 mg/kg/day 終了時 4 mg/kg/day	82)
	DM-29	QT 延長症候群に伴う心室性頻拍	A-2 B-3	期外収縮の総数に変化はないが、連発は消失。その後、頻拍も停止。	乳児	男	2 mg/kg/day	83)
	DM-30	Romano-Ward 症候群に伴う心室細動による意識消失	B-3	心室細動に伴う意識消失発作に対して電気的除細動後、リドカイン（点滴静注）との併用（2.3 mg/kg/day）で頻拍停止、リドカイン中止で発作再発。メキシレチン追加併用で発作消失（本薬 3.02 mg/kg/day）。 転院後、左星状神経節ブロック処置後、本薬徐放剤（4.53 mg/kg/day）に変更される。	9歳	男	2.26（60mg/26.5kg） ～3.02 （80mg/26.5kg） mg/kg/day （徐放剤での 4.53 mg/kg/day は、他の処置後の増量であり、ここでは採用しない）	84)
	DM-31	surdo-cardiac 症候群に伴う QT 延長、意識消失、失神	B-3	意識消失発作停止。	10歳	女	30mg/day、 その後増量 40 mg/day	85)
	DM-35	Romano-Ward 症候群→QT 延長→多形性頻拍の予防（失神発作あり）	B-3	QT 間隔短縮、心室性不整脈の発作予防、失神発作の消失を目的とした左星状神経節ブロックの手術前、術中、術後の不整脈を抑制。	4歳	男	手術前経口投与 5mg	89)

※1 成人における適応のうち、

A：期外収縮（上室性：A-1、心室性 A-2）  
 B：発作性頻脈（上室性：B-1、心室性：B-2、QT 延長症候群に伴うもの：B-3）  
 C：心房細動（心房粗動を含む）  
 D：洞性頻脈

## 研究報告

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究。剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報収集・伝達方法の検討（研究代表者 石川洋一、以降、石川らの研究報告）<sup>90)</sup>

平成 20～21 年に小児薬物療法ネットワーク協力施設 21 施設で行われたアンケート調査によると、18 施設の小児 77 例（うち 50 例が 0 歳児）に本薬が投与された。そのうち、不整脈の治療又は予防目的で本薬が使用された 31 例〔期外収縮：12 例、発作性頻拍（上室性）：7 例（期外収縮との重複 1 例を含む）、発作性頻拍（心室性）：14 例（期外収縮との重複 2 例を含む）、洞性頻脈：1 例〕の概要を表 4 に記した。

なお、本研究において、本薬はインデラル錠 10 mg 等を粉砕したものが用いられたが、半数近くの症例 (28/62 例) で調剤後の乾燥剤添付や、本人及び保護者への保存に関する注意喚起等、薬剤師による製剤の安定性に対する対策が行われていた。

また、不整脈の予防又は治療目的以外での使用を含めて、本薬が投与された小児期までの患児 77 例において、副作用は認められず、本薬は安全に使用されていたと記載されている。

注：本研究報告書には個々の症例での本薬使用目的、投与量等の詳細なデータが添付されていなかったため、代表研究者にデータ開示を依頼し、入手した患者データ匿名化後の症例データの一覧をもとに企業側で別途集計を行った。

表 4 石川らの研究報告<sup>90)</sup>にみられた本薬使用症例（不整脈の治療・予防目的のもののみ抜粋）

	症例 ID	本薬 使用目的	相当 成人 適応 <sup>※1</sup>	効果等	年齢	性別	本薬 投与量 <sup>※2</sup>
期外収縮	RS-1	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	1 歳	女	頓服 0.5～1 mg
	RS-2	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	1 歳	男	頓服 0.5 mg
	RS-3	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	3 歳	女	開始時 0.45 mg/kg/day 終了時 1.36 mg/kg/day
	RS-4	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	4 歳	男	開始時 0.75 mg/kg/day 終了時 1.06 mg/kg/day
	RS-5	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	7 歳	男	開始時 0.92 mg/kg/day 最大時 2 mg/kg/day
	RS-6	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	2 歳	女	開始時 0.92 mg/kg/day 最大時 2 mg/kg/day
	RS-7	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	1 歳	男	0.94 mg/kg/day
	RS-8	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女	1.94 mg/kg/day
	RS-9	期外収縮	A-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	6 歳	男	2 mg/kg/day
上室性不整脈	RS-10	発作性上室性頻拍	B-1	不変：効果について期待した結果が得られなかった。	乳児	男	0.96 mg/kg/day
	RS-11	発作性上室性頻拍	B-1	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	女	1.15 mg/kg/day
	RS-12	発作性上室性頻拍	B-1	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	女	開始時 1.21 mg/kg/day 終了時



							不明 (1日投与量を増量しているが、体重増加を勘案しなければならぬ期間を要しており、増量後の体重が不明のため、終了時不明とした。)
上室性不整脈	RS-13	異所性上室性頻拍	B-1	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	新生児	男	開始時 1.76 mg/kg/day 終了時 不明 (1日投与量を増量しているが、体重増加を勘案しなければならぬ期間を要しており、増量後の体重が不明のため、終了時不明とした。)
	RS-14	発作性上室性頻拍	B-1	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	新生児	男	1.88 mg/kg/day
	RS-15	心房性頻拍症	B-1	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女	開始時 15mg/day 終了時 20mg/day
	RS-16	期外収縮、上室性異所性心房性頻拍	A-2 B-1	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	3歳	男	0.91 mg/kg/day (1日投与量を増量しているが、体重増加を勘案してのものであり、単位体重あたりの開始時用量のみ採用した。)
	RS-17	洞性頻脈	D	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	男	開始時 6mg/day 終了時 12mg/day
心室性不整脈	RS-18	頻脈発作、WPW症候群	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	男	開始時 0.38mg/kg/day 終了時 不明 (1日投与量を増量しているが、体重増加を勘案しなければならぬ期間を要しており、増量後の体重が不明のため、終了時不明とした。)
	RS-19	発作性頻拍の予防	B-2	不変:効果について期待した結果が得られなかった。	2歳	女	開始時 0.5mg/kg/day 終了時 2.5mg/kg/day
心室性不整脈	RS-20	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	男	0.52mg/kg/day (1日投与量を増量しているが、体重増加を勘案してのものであり、単位体重あたりの開始時用量のみ採用した。)
	RS-21	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	4歳	男	開始時 0.53mg/kg/day 終了時 1.06mg/kg/day
	RS-22	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女	開始時 0.57mg/kg/day 終了時 1.13mg/kg/day

RS-23	発作性頻拍の予防	B-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	6歳	男	0.88mg/kg/day
RS-24	発作性頻拍の予防	B-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	男	0.98mg/kg/day
RS-25	発作性頻拍の予防、WPW症候群	B-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	男	1mg/kg/day (1日投与量を増量しているが、体重増加を勘案してのものであり、単位体重あたりの開始時用量のみ採用した。)
RS-26	発作性頻拍の予防	B-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	女	開始時 1.21mg/kg/day 終了時 1.82mg/kg/day
RS-27	発作性頻拍の予防	B-2	著名改善：効果について期待以上の結果が得られた。	乳児	男	1.65mg/kg/day
RS-28	発作性頻拍の予防	B-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	1歳	女	開始時 3mg/day 終了時 9mg/day
RS-29	心室性頻拍	B-2	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	7歳	女	開始時 40mg/day 終了時 60mg/day
RS-30	期外収縮、発作性頻拍の予防	A-2 B-2	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	1歳	女	開始時 0.5mg/kg/day 終了時 2mg/kg/day
RS-31	期外収縮、発作性頻拍の予防	A-2 B-2	改善：効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女	3.05mg/kg/day

※<sup>1</sup> 成人における適応のうち、  
A：期外収縮（心室性 A-2）  
B：発作性頻脈（上室性：B-1、心室性：B-2）  
D：洞性頻脈

※<sup>2</sup> 単位体重あたりの経口投与量は1日投与量と投与開始時体重からの計算値

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外で小児不整脈を対象とした本薬の無作為化比較試験は実施されていないものの、海外の小児科領域における代表的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition<sup>50)</sup>」、「NADAS' Pediatric Cardiology Second Edition<sup>51)</sup>」、国内の代表的教科書である「臨床発達心臓病学 改訂第3版<sup>52)</sup>」において、本薬が、期外収縮（上室性/心室性）、発作性頻拍（上室性/心室性）、心房細動に対して有効である旨が記載されている。さらに英国のガイドライン（医薬品集）である BNFC<sup>57)</sup>、米国のガイドライン（医薬品集）である AHFS DI<sup>58)</sup>にも小児不整脈に対する本薬の用量が記載されている。また、国内外の症例報告から、国内外とも、各種不整脈に対して本薬が投与されており、ほとんどの症例が英国添付文書<sup>9)</sup>もしくは国内外の代表的教科書・ガイドラインに記載されている用量で投与されていることが確認された（後述の2-1項及び3-1項を参照）。以上より、本薬は、医療現場でこれらの疾患に一般的に使用され、致死性あるいは予後不良となる小児不整脈を治療する上で有効な薬剤であり、小児等に対する有効性に問題はないと判断した。

#### 1. 国内外の標準的教科書及びガイドラインでの本剤の位置づけと用量

<位置づけ>

海外の代表的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition<sup>50)</sup>」において、本薬は上室性頻拍、心室性期外収縮、QT 延長症候群の治療薬として記載されており、国内の代表的教科書である「臨床発達心臓病学 改訂第3版<sup>52)</sup>」においても期外収縮（心房・心室）、発作性頻拍（心房・心室）、心房細動に対し用いられることが記載されている。さらに、国内の「小児不整脈の診断・治療のガイドライン<sup>7)</sup>」でも、β遮断薬は、期外収縮（上室性/心室性）、上室性頻拍/心房頻拍、特発性非持続性心室頻拍、特発性持続性心室頻拍及び多形性頻拍（先天性 QT 延長症候群を含む）に対する治療薬として記載されている。

<用量>

英国添付文書<sup>9)</sup>に記載された用量及び国内外の代表的教科書・ガイドライン（医薬品集を含む）の用量のまとめを表5に示した。英国添付文書<sup>9)</sup>には「用量は以下の指針を参考に、患者ごとに決定すること。」と記載されており、指針では、通常用量上限は 0.5 mg/kg×4 回/day（2 mg/kg/day）と記載されている。海外医薬品集（BNFC<sup>57)</sup>及び AHFS DI<sup>58)</sup>でも通常用量上限は 2 mg/kg/day と記載されている。最大用量は、英国添付文書<sup>9)</sup>及び BNFC<sup>57)</sup>では 4 mg/kg/day（1 日量として 160mg を超えない）であり、AHFS DI<sup>58)</sup>では 16 mg/kg/day である。

国内外の代表的教科書及び国内ガイドライン<sup>7)</sup>では用量の上限（最大用量）として 3 mg/kg/day もしくは 4mg/kg/day と記載されている。

表5 英国添付文書<sup>9)</sup>記載の用量及び国内外の代表的教科書・ガイドラインの用量

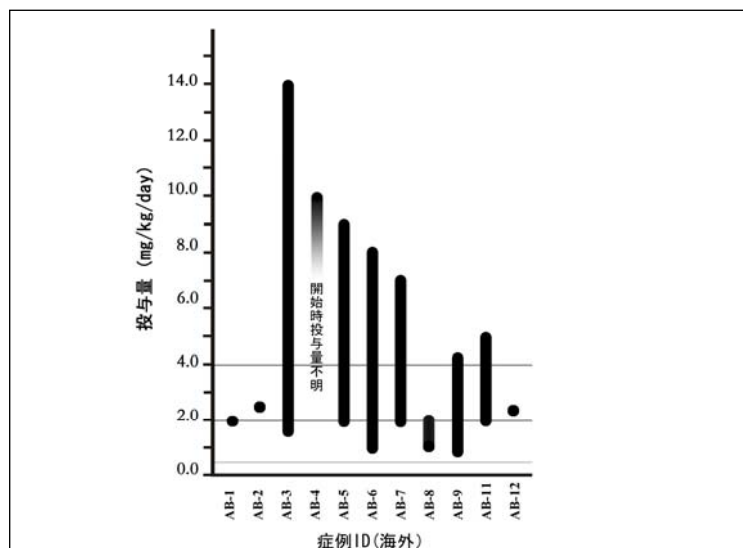
	海外				国内	
	英国添付文書 <sup>9)</sup>	代表的教科書	BNFC <sup>57)</sup>	AHFS DI <sup>58)</sup>	代表的教科書	小児不整脈ガイドライン <sup>7)</sup>
不整脈	0.75～2 mg/kg/day、最大 4 mg/kg/day まで増量可（1 日量として最大 160 mg）	0.5～1 mg/kg/day（効果不十分な場合 2～5 mg/kg/day <sup>50)</sup> 0.5～4 mg/kg/day <sup>51)</sup>	新生児 0.75～1.5 mg/kg/day 1 ヶ月～18 歳 0.75～2 mg/kg/day 効果不十分な場合、4 mg/kg/day まで増量可（1 日量として最大 160 mg）	1.5～2 mg/kg/day 効果不十分な場合、16 mg/kg/day まで増量可	1～3 mg/kg/day <sup>4)</sup>	1～4 mg/kg/day
上室性期外収縮					20kg の場合 1 mg/kg/day <sup>53)</sup> 30kg 以上の場合 2 mg/kg/day <sup>53)</sup>	
心室性期外収縮					20kg の場合 1 mg/kg/day <sup>53)</sup>	
発作性頻脈					予防目的 1～3 mg/kg/day <sup>53)</sup>	
QT 延長症候群					1～4 mg/kg/day <sup>53)</sup>	
その他 WPW 症候群					予防目的 1～3 mg/kg/day <sup>53)</sup>	

## 2. 海外の使用実態（投与量と有効性）

### 2-1. 投与量

海外症例報告 12 例（表 2）のうち、単位体重あたりの経口投与用量が判明した 11 例について、本薬の投与量を図 1 に示した。

単位体重あたりの経口投与用量が記載されていた 11 例（増量していることが確認された症例では開始用量で集計）のうち、8 例が 2 mg/kg/day（英国添付文書<sup>9)</sup>、BNFC<sup>57)</sup>、AHFS DI<sup>58)</sup>での通常用量上限）以下で投与され、全例が 4 mg/kg/day（英国添付文書<sup>9)</sup>及び BNFC<sup>57)</sup>での最大用量）以下で投与されていた。7 例が効果不十分のため 4 mg/kg/day を超えて増量されていたが、その最大投与量は 14 mg/kg/day であり、AHFS DI<sup>58)</sup>の最大用量（16 mg/kg/day）を超えていなかった。また、4 mg/kg/day を超えて投与されていた症例では、血中濃度をモニターするなど、有効性及び安全性を慎重に検討しながら増量されていた。



**図 1. 海外症例報告でのプロプラノロールの投与量**

単位体重あたりの経口投与用量が記載されていた 13 症例を対象とした。  
 バー下点：開始時用量、バー上点：終了時/最大時用量

## 2-2. 有効性

海外のレトロスペクティブ報告（表 1）のうち、有効性に関する記載があったのは以下の 3 報であった。

上室性不整脈（1 報）：上室性頻拍に対する有効率は 46.3%（37/80 例）<sup>23)</sup>であった。

QT 延長症候群における頻拍発作を含む心室性不整脈（計 2 報）：複数年にわたる経過を追跡した 1 例の報告<sup>26)</sup>及び 162 例の患児に本薬が投与され、約 60%で心室性不整脈の抑制が認められたとする報告<sup>27)</sup>があった。

なお、海外の総説 8 報のなかに、本薬の有効性について否定的な見解が示された報告はなかった。

## 3. 国内の使用実態（投与量と有効性）

### 3-1. 投与量

国内症例報告の 18 例（表 3）及び石川らの研究報告<sup>90)</sup>の 31 例（表 4）のうち、単位体重あたりの経口投与用量が判明した 37 例について本薬の投与量を図 2 に示した。

国内症例報告 18 例（表 3）のうち、単位体重あたりの経口投与量の記載があったのは 12 例であった（他の 6 例は、1 日あたりの用量のみ記載）。石川らの研究報告<sup>90)</sup>（表 4）では、31 例

に1日投与量の記載があった。そのうち25例は体重から単位体重あたりの経口投与量が算出可能であった。(他の6例のうち、4例は体重記載がなかった症例、残りの2例は1回投与量及び体重は判明したものの頓服であったため、単位体重あたりの投与量不明として取り扱った症例であった。)

単位体重あたりの経口投与用量が判明した37例のうち、34例で開始時用量が2 mg/kg/day(英国添付文書<sup>9)</sup>、BNFC<sup>57)</sup>、AHFS DI<sup>58)</sup>での通常用量上限)以下であった。効果不十分のため17例で増量が行われ、増量後の最大用量は、6例で2 mg/kg/dayを超えていた(増量されず、当初から2 mg/kg/dayを超えていた1例を含む)。しかし、4 mg/kg/day(小児不整脈の診断・治療ガイドライン<sup>7)</sup>及び本邦の代表的教科書『今日の小児治療指針 第14版』<sup>53)</sup>に記載された上限用量)を超えて投与された症例は認められなかった<sup>注1)</sup>。

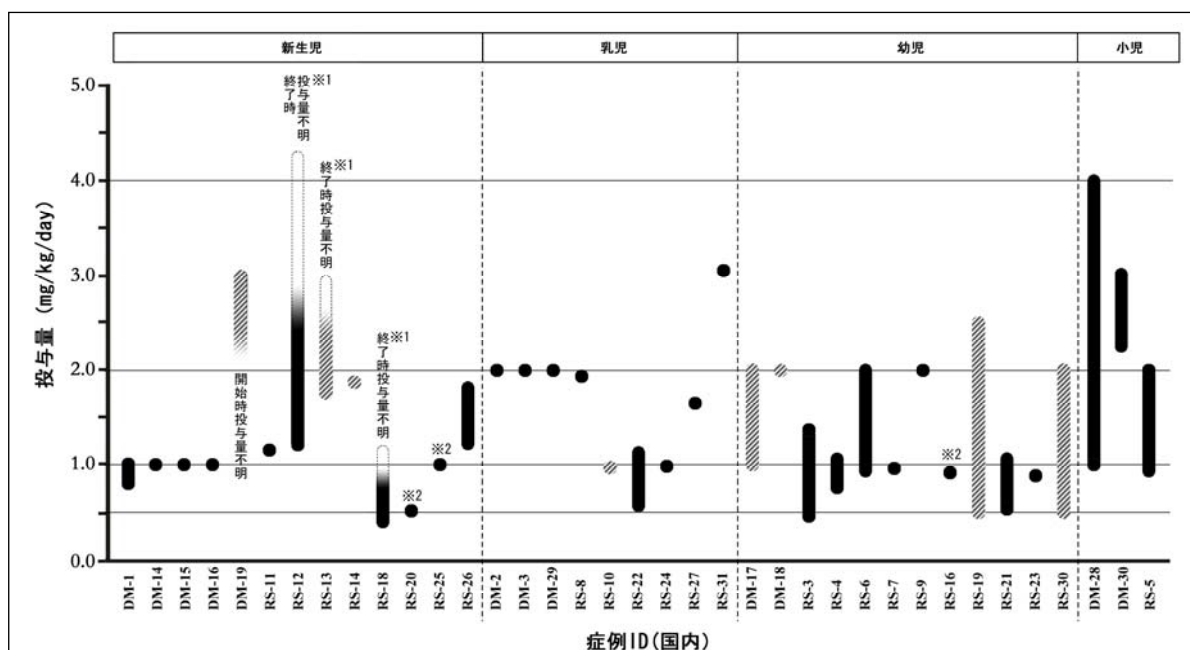


図 2. 国内症例報告及び石川らの研究報告<sup>90)</sup>でのプロプラノロールの単位体重あたりの投与量

国内症例報告及び石川らの研究報告<sup>90)</sup>から単位体重あたりの経口投与用量が記載されていたあるいは1日経口投与量と体重から単位体重あたりの経口投与量を算出し得た37症例を対象とした(国内症例報告: DM, 12例、石川らの研究報告<sup>90)</sup>: RS, 25例)。

バー下点: 開始時用量、バー上点: 終了時/最大時用量

■: プロプラノロールが有効であった患児での投与量

▨: プロプラノロールが限定的な効果しか示さなかった又は無効であった患児での投与量

※ 1: 体重増加が生じる期間をかけて増量されたものであり、終了時/最大時体重が不明のため、単位体重あたりの「終了時投与量不明」と記載した。参考までに終了時/最大時1日投与量を開始時体重で除した値を点線バー上点として示した。

※ 2: 1日投与量が増量されたものの、体重の増加を勘案したものであることが明記されていたものであり、開始時用量のみを記載した。

注1) 症例ID=RS-12は最大1日投与量が14mgであり、投与開始時体重で除すると4 mg/kg/dayを超過するが、本症例は出生後まもなく本薬投与(4 mg/day)が開始され、約3ヵ月かけて14 mg/dayまで増量されたものであり、14 mg/dayへの変更時の体重は不明(石川らの研究報告<sup>90)</sup>の全被験者の体重データは本薬投与開始時のものしか提供されていない)である。一般に出生直後から生後3~4ヵ月までに体重は約2倍になる<sup>91)</sup>ため、単純に投与開始時体重で除した値を算出すべきではないと判断し、「投与終了時投与量不明」の症例とした。同様の理由で1日投与量の増量を認めた症例のうち、RS-13及びRS-18も「投与終了時投与量不明」の症例とした。この3例を除く1日投与量の増量が確認されたものは、増量に要した期間が短く、体重増加を考慮する必要がないと判断し、終了時/最大時1日投与量を開始時体重で除したものを終了時/最大時の単位体重あたりの投与量として算出した。

国内症例報告の35例(表3)並びに石川らの研究報告<sup>90)</sup>の31例(表4)の計66例について、

年齢と投与量関係を検討した結果、各年齢層で用量に大きな違いは見られなかった [新生児が17例 (単位体重あたりの用量記載あり13例、0.38~3 mg/kg/day)、乳児が12例 (同9例、0.57~3.05 mg/kg/day)、幼児が21例 (同12例、0.45~2.5 mg/kg/day)、小児が16例 (同3例0.92~4 mg/kg/day)]。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

PAR<sup>1)</sup>に記載された本薬の安全性に関する最終結論には、「複数年にわたって収集された製造販売後の安全性情報から、プロプラノロールの小児での安全性に関する報告は成人で知られている安全性プロファイルと同様であり、その他の新たな安全上の問題は見出されなかった。」と記載されている。海外の総説8報及びレトロスペクティブ報告6報において、安全性に関する特段の懸念は示されていなかった。また、以下に示すとおり、国内の総説、国内症例報告・研究報告及び国内安全性情報でも、新生児期~小児期の患児に特有の副作用は見られなかった。なお、国内症例報告において肥大型心筋症患児で血漿中BNP濃度の上昇 (BNP悪化) が認められているため、成人同様に心臓の器質的な疾患を有する場合は注意が必要と考えられた。

### 1. 国内外の総説

国内外の総説 (海外のレトロスペクティブ調査報告を含む) 28報のうち、海外の総説1報で2例の突然死が報告<sup>2)</sup>された。このうち1例は生後3週間の新生児であり、接合部回帰性頻拍に対して本薬3 mg/kg/dayが使用され、頻拍は停止していた。他の1例は、接合部回帰性頻拍に対して本薬が使用され、心拍数は低下したものの、治療開始より4ヵ月後に突然死となった症例である。どちらも房室ブロックの発現が死因と考えられているが、詳細は不明である。

以上のように、国内外の総説において、突然死の報告があったものの、安全性に関して小児期までの患児に特有の注意喚起を行う必要があると述べたものはなかった。

### 2. 国内外の教科書、ガイドライン

国内外の教科書、ガイドライン9編のうち、AHFS DI<sup>58)</sup>に「ダウン症の患児では経口時の本薬の生物学的利用率が上昇する可能性がある」と注意喚起する製薬会社がある。」との記載があったが、生物学的利用率が上昇することについてのエビデンスは示されておらず、同ガイドラインに記載されている引用文献 (米国添付文書) まで確認したが、根拠は明確にならなかった。

上記以外で小児期までの患児に特有の注意喚起が必要である旨の記載はいずれの教科書、ガイドラインにもなかった。

### 3. 国内の症例報告及び研究報告

国内の症例報告35例 (表3) において報告された副作用は5例 (突然死1例、心筋抑制1例、BNP悪化1例、血管性紫斑病1例、悪心・易疲労感1例) であった。

「突然死」に関しては、カテコラミン感受性多形性頻拍の既往がある患児に対して頻拍発作予防の目的で本薬が投与され、頻拍発作自体は抑制されていた。突然死の原因となった心室細動と既存不整脈との関連並びに本薬との因果関係は低いと考えられた<sup>75)</sup>。

「心筋抑制」<sup>72)</sup>については本薬に起因すると考えられ、本薬の投与を中止したとの記載がある。「心筋抑制」の発現と本薬との因果関係については、β遮断作用に起因するものと考えられた。

「BNP悪化」<sup>78)</sup>、「血管性紫斑病」<sup>79)</sup>及び「悪心・易疲労感」<sup>63)</sup>については、いずれも添付文書に本薬の重大な副作用〔うっ血性心不全（又はその悪化）：0.1～5%未満、紫斑病：0.1%未満〕及びその他の副作用（悪心：0.1～5%未満、疲労感：0.1～5%未満）として既に記載されている副作用に関連する事象であった。

以上のように、国内症例報告において、新生児を含む小児期までの患児に特有の副作用が発現したとの報告は見あたらなかった。

なお、国内の研究報告（石川らの研究報告<sup>90)</sup>）では、不整脈の予防又は治療目的以外での使用を含めて本薬が投与された小児期までの患児の全77例（50例の0歳児を含む）で、副作用は認められなかったと報告されている。

#### 4. 国内安全性情報

2000年6月～2010年5月の期間に収集されたインデラル<sup>®</sup>錠の国内安全性情報（薬剤名不明を含む）によると、小児期までの患児19例に26件の副作用が報告されている（表8）。これらは、0歳児の前立腺癌に使用された際に発現した中毒疹を除き、β遮断作用に基づく副作用又は既に添付文書に記載されている副作用であった。

表8 インデラル<sup>®</sup>錠（薬剤名不明を含む）が投与された小児期までの患児で報告された国内安全性情報〔副作用26件+因果関係が否定された有害事象3件（グレー網掛け）〕

年齢	投与量	使用理由	有害事象名	重篤性 <sup>*7</sup>	程度 <sup>*8</sup>	因果関係 <sup>*9</sup>
0	3.8 mg/day	前立腺癌	中毒疹	重篤でない <sup>B</sup>	軽微でない <sup>B</sup>	可能性あり <sup>B</sup>
0	5.01 mg/day	先天性 QT 延長症候群	低血糖	重篤でない <sup>A</sup>	不明	可能性あり <sup>B</sup>
0	2.7～5 mg/day	不整脈	肝障害	重篤 <sup>A</sup>	不明	関連ないともいえない/ 否定できない <sup>C</sup>
0	10 mg/day	チアノーゼ予防	喘鳴	不明	不明	不明
0	不明	頻脈	心不全の悪化	重篤 <sup>A</sup>	不明	可能性あり <sup>A</sup>
0	不明	不明	ブロック	重篤でない <sup>A</sup>	不明	関連なし <sup>C</sup>
1	不明	不明	血糖値低下	重篤でない <sup>A</sup>	不明	可能性あり <sup>C</sup>
2	30 mg/day	不明	よだれ	重篤でない <sup>A</sup>	不明	判定困難/情報不足 <sup>C</sup>
3	20 mg/day	不明	低血糖	重篤でない <sup>A</sup>	軽微でない <sup>A</sup>	あり <sup>C</sup>
3	不明	ファロー四徴	気管支痙攣	重篤でない <sup>A</sup>	軽微でない <sup>B</sup>	あり <sup>C</sup>
4	不明	不明	低血糖 インスリン高値	重篤でない <sup>A</sup> 重篤でない <sup>A</sup>	不明 不明	可能性あり <sup>A</sup> 可能性あり <sup>A</sup>
5	1mg/kg/day	心室性期外収縮	心筋抑制 <sup>*1</sup>	重篤 <sup>A</sup>	不明	可能性あり <sup>A</sup>
6	10～85 mg/day	不明	低血圧 徐脈	重篤 <sup>A</sup> 重篤 <sup>A</sup>	不明 不明	あり <sup>C</sup> あり <sup>C</sup>
7	不明	不整脈	手のしびれ 不眠 脱力感 唇の腫脹	不明 不明 不明 不明	不明 不明 不明 不明	可能性あり <sup>B</sup> 可能性あり <sup>B</sup> 可能性あり <sup>B</sup> 可能性あり <sup>B</sup>
8	不明	QT 延長症候群	トルサド・ド・ポアン	不明	不明	不明
9	不明	不明	悪心 <sup>*2</sup> 易疲労感 <sup>*2</sup>	重篤でない <sup>A</sup> 重篤でない <sup>A</sup>	不明 不明	可能性あり <sup>A</sup> 可能性あり <sup>A</sup>
10	20 mg/day	不明	血管性紫斑病 <sup>*3</sup>	重篤 <sup>A</sup>	軽微でない <sup>B</sup>	可能性あり <sup>B</sup>

10	不明	不明	抜毛(脱毛)	重篤でない <sup>A</sup>	不明	判定困難/情報不足 <sup>C</sup>
11	不明	不明	BNP悪化 <sup>*4</sup>	重篤でない <sup>A</sup>	不明	可能性あり <sup>A</sup>
13	30~80 mg/day	不明	肝機能障害 蕁麻疹	重篤でない <sup>A</sup> 重篤でない <sup>A</sup>	軽微である <sup>A</sup> 軽微である <sup>A</sup>	あり <sup>C</sup> あり <sup>C</sup>
13	不明	不明	意識消失 <sup>*5</sup>	重篤 <sup>A</sup>	不明	関連なし <sup>A</sup>
13	15~60 mg/day	不明	心室細動 <sup>*6</sup>	重篤 <sup>A</sup>	不明	なし <sup>C</sup>

<sup>\*1</sup>: 本見解書に記載した国内症例報告(文献72)で確認された副作用と同一のもの  
<sup>\*2</sup>: 本見解書に記載した国内症例報告(文献63)で確認された副作用と同一のもの  
<sup>\*3</sup>: 本見解書に記載した国内症例報告(文献79)で確認された副作用と同一のもの  
<sup>\*4</sup>: 本見解書に記載した国内症例報告(文献78)で確認された副作用と同一のもの  
<sup>\*5</sup>: 本見解書に記載した国内症例報告(文献87)に記載された有害事象と同一のもの  
<sup>\*6</sup>: 本見解書に記載した国内症例報告(文献75)に記載された副作用と同一のもの(その後の調査で因果関係が否定され「因果関係:なし」となっている)  
<sup>\*7</sup>: 重篤性は基本的には企業見解を記載したが、未判定、後日判断等、確定していない場合は医師見解を記載した。  
<sup>A</sup>企業見解、<sup>B</sup>医師見解、どちらも記載のないものは不明と記載した。  
<sup>\*8</sup>: 程度は基本的には企業見解を記載したが、未判定、後日判断等、確定していない場合は医師見解を記載した。  
<sup>A</sup>企業見解、<sup>B</sup>医師見解、どちらも記載のないものは不明と記載した。  
<sup>\*9</sup>: 因果関係は基本的には最終評価結果を記載したが、未判定等、確定していない場合は企業見解、医師見解の順に記載した。  
<sup>A</sup>企業見解、<sup>B</sup>医師見解、<sup>C</sup>最終評価結果、いずれも記載のないものは不明と記載した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、小児不整脈の適応で英国にて承認されており、国内外のガイドラインにその有用性が記載されている。また、英国の添付文書、海外ガイドライン及び海外の代表的教科書に、小児不整脈に対する用法・用量が記載されており、その用量は国内のガイドライン及び標準的教科書に記載されている用量と大きな差はない。さらに、国内症例報告等からも、ほぼ同様の用量で本薬が小児不整脈に対して使用され、有効性及び安全性が確認されていることが示された。

以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

以下の理由から、本剤の効能・効果は、成人の不整脈の適応に合わせ、新生児、乳児、幼児及び小児における「期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防」とすることが適切と考える。

1. 本剤は頻脈性不整脈に対して使用されており、要望に記載された「小児における不整脈」では徐脈性不整脈にも使用できるとの解釈が可能となることから適切ではないこと。
2. 国内症例報告及び国内研究報告から、本剤は新生児、乳児、幼児及び小児に対して成人と同じ適応(期外収縮、発作性頻拍の予防、心房細動、洞性頻脈)で使用されていることが確認されたこと(「6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について、(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」、「7. 公知申請の妥当性について、(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)。また、これらの適応に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたこと(「7. 公知申請の妥当性について」の項参照)。

### (2) 用法・用量について



以下の理由から、本邦における本剤の用法・用量は、国内における使用実態、英国添付文書<sup>9)</sup>、及び医薬品集 (BNFC<sup>57)</sup>及び AHFS DI<sup>58)</sup> に記載されている用法・用量を参考に、「通常、新生児、乳児、幼児及び小児にはプロプラノロール塩酸塩として 0.5~2 mg/kg を、低用量から開始し、1 日 3~4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には 1 日 4 mg/kg まで増量することができるが、1 日投与量として 90 mg を超えないこと。」と設定することが妥当と考える。

#### ① 対象患者について

国内症例報告 (表 3) 及び研究報告 (表 4) から、小児期までの患児に対する本薬の有効性及び安全性は確認されているものと考え (「7. 公知申請の妥当性について」の項参照)。したがって、「新生児、乳児、幼児及び小児」に対する用法・用量を設定することは妥当と考えた。

#### ② 用法・用量について

##### 1. 通常用量

国内症例報告 (表 3) 及び石川らの研究報告<sup>90)</sup> (表 4) のうち単位体重あたりの投与量が算出された 37 例中 30 例 (81.0%) で、本薬は 2 mg/kg/day (英国承認用量<sup>9)</sup>、BNFC<sup>57)</sup>および AHFS DI<sup>58)</sup>の通常用量上限) 以下で使用されていた (図 2)。また、年齢層で用量に大きな違いは見られなかった。

よって、本邦での本剤の通常用量上限を 2 mg/kg/day とすることが妥当であると考え。

英国添付文書<sup>9)</sup>には、小児不整脈に対する用法・用量は患者毎に決定されるべきであるとの記載がある。また本邦の成人不整脈の用法・用量に「年齢、症状により適宜増減する」と記載されている。本薬の薬物動態及び薬力学については、米国添付文書に「プロプラノロールのバイオアベイラビリティにはばらつきがある」<sup>8)</sup>と記載されており、本邦においても小児不整脈患者を対象とした国内での薬物動態試験の報告において、本薬を経口投与した場合の血中濃度にばらつきが認められ<sup>14)、15)</sup>、そのばらつきは本薬の投与量が多くなるに伴い増大し、最大 5 倍の格差がみられた<sup>14)</sup>と記載されている。

また、石川らの研究報告<sup>90)</sup>においては、単位体重あたりの経口投与量を算出できた 25 例のうち、7 例の開始時用量が 0.5 mg/kg/day 付近であった (表 4 及び図 2)。このうち、当該用量で有効であったと報告された症例は 1 例のみ (他の 6 例は効果不十分で増量された症例) であったが、国内症例報告も含め、単位体重あたりの経口投与量が算出できた 37 例のうち 7 例 (19%) の患児で 0.5 mg/kg/day が開始時用量として選択されていた。

以上より、本薬は安全性に配慮して低用量から開始することが望ましいと考えることから、国内での使用実態を踏まえ、通常用量下限は 0.5 mg/kg/day とすることが妥当であると考え。また、個々の患者の病態、効果、副作用を勘案して、適宜増減する必要があると考え、低用量から開始すること、及び年齢、症状により適宜増減することを、用法・用量に記載する必要がある。

あると考える。

## 2. 最大用量

英国添付文書<sup>9)</sup>では、単位体重あたりの最大投与量と1日最大投与量が設定されている。本邦でも小児期後半の患児では成人と同程度の体格を示す場合もあることから、単位体重あたりの最大投与量と1日最大投与量の両方を設定する必要があると考える。

単位体重あたりの最大投与量については、国内症例報告及び石川らの研究報告<sup>90)</sup>(表4)で単位体重あたりの投与量が算出された37例中7例(19%)で2 mg/kg/dayを超えて投与されていたが、4 mg/kg/dayを超えて投与された症例は認められなかったこと、英国添付文書における単位体重あたりの最大投与量は4 mg/kg/dayであること、並びに国内小児不整脈の診断・治療ガイドライン<sup>7)</sup>では上限用量が4 mg/kg/dayと記載されていることから、単位体重あたりの最大投与量は「4 mg/kg/day」と設定することが妥当であると考えられる。

1日最大投与量については、英国添付文書<sup>9)</sup>では、成人不整脈の1日最大用量である「160 mg/day」を小児不整脈の1日最大投与量として設定している。本邦での成人不整脈の1日最大用量は、英国より低用量の「90 mg/day」であるため(表9)、本邦での小児不整脈に対する1日最大投与量は「90 mg/day」とすることが妥当と考える。

表9. 英国及び日本の不整脈における効能・効果及び用法・用量

英国		日本	
効能・効果	用法・用量	効能・効果	用法・用量
<成人> (ほとんどの型の)不整脈、不安性頻脈	通常: 30~160mg/day(分3~4)	<成人> 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻脈の予防、頻脈性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防	開始時: 30mg/day(分3) 効果不十分時: 60~90mg/dayと漸増
<小児> 不整脈	通常: 0.75~2 mg/kg/day(分3~4) 最大: 4mg/kg/day(分4)。 ただし、160mg/dayを超えない。*	<新生児、乳児、幼児及び小児(案)> 日本の成人と同じ	通常: 0.5~2 mg/kg/day(分3~4) 最大: 4mg/kg/day。 ただし、90mg/dayを超えない

\*指針として示されている用量を記載

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

特になし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内

## 容について

特になし

## (3) その他, 製造販売後における留意点について

特になし

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

- 1) Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. FR/W/013/pdWS/001. 2011.
- 2) 渡辺 弘司, 森 忠三. 特集-実地医家のための不整脈学 小児の不整脈. 月刊臨床と研究.1991;68:2649-53.
- 3) Weindling SN, Saul JP, Walsh EP. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants. American Heart Journal. 1996;131:66-72.
- 4) 長嶋 正實、住友 直方、牛ノ濱 大也. 小児不整脈 診断・治療・予後・管理. 東京: 診断と治療社; 2005. p.2-3, p.18-24.
- 5) 独立行政法人日本スポーツ振興センター. 学校における突然死の予防必携. 突然死の予防に向けて. 2003. p.1-21.
- 6) 相澤 義房 (班長) ら. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003-2004 年度 合同研究班報告) 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン Guidelines for Risks and Prevention of Sudden Cardiac Death (JSC2005). Circulation J. 2005;69 Suppl IV:1209-52.
- 7) 住友 直方 編. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌. 2010; Supplement September 2010. p.1 (I章)、p.1-29 (II章)、p.36-37 (III章のプロプラノロールの項)
- 8) 米国添付文書 (INDERAL – propranolol hydrochloride tablet)
- 9) 英国添付文書 (Inderal Tablets 10mg)
- 10) 独国添付文書 (Dociton® 10mg/-40mg/-80mg Filmtabletten)
- 11) 仏国添付文書 (AVLOCARDYL 40mg)
- 12) Donald A. Riopel et al. Kinetic and clinical observations in cyanotic children on propranolol therapy. Clin Pharmacol Ther. 1980;28:743-50.
- 13) Shand DG, et al. Plasma propranolol levels in adults with observations in four children. Clin Pharmacol Ther. 1970;11:112-20.
- 14) 真部 秀治ら. Propranolol の血中濃度測定 —頻拍性不整脈患児に対する検討—. 日本

- 小児循環器学会雑誌. 1987;2:310-14.
- 15) 岡島 進ら. ファロー四徴患児の propranolol 動態. 日本小児循環器学会雑誌. 1985;1:452-3
  - 16) Salerno JC, Seslar SP. Supraventricular Tachycardia. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2009;163:268-74.
  - 17) Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. Policlinico - Sezione Medica. 2002;109:41-8.
  - 18) Khongphatthanayothin A, Chotivitayatarakorn P, Lertsupcharoen P, Muangmingsuk S, Thisyakorn C. Atrial tachycardia from enhanced automaticity in children: diagnosis and initial management. Journal of the Medical Association of Thailand. 2001;84:1321-8.
  - 19) Drago F, Mazza A, Guccione P, Maffrici A, Di Liso G, Ragonese, P. Amiodaone used alone or in combination with propranolol: A very effective therapy for tachyarrhythmias in infants and children. Pediatr Cardiol. 1998;19:445-9.
  - 20) Strasburger JF. Cardiac arrhythmias in childhood. Diagnostic considerations and treatment. Drugs. 1991;42:974-83.
  - 21) Villain E, Vetter VL, Garcia JM, Herre J, Cifarelli A, Garson A Jr. Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study. Circulation. 1990;81:1544-9.
  - 22) Gillette P, Garson A Jr, Eterovic E, Niches W, Mullins C, McNamara DG. Oral propranolol treatment in infants and children. J Pediatr. 1978;92:141-4.
  - 23) Tortoriello TA, Snyder CS, Smith EO, Fenrich AL Jr, Friedman RA, Kertesz NJ. Frequency of recurrence among infants with supraventricular tachycardia and comparison of recurrence rates among those with and without preexcitation and among those with and without response to digoxin and/or propranolol therapy. The American journal of cardiology. 2003;92:1045-9.
  - 24) Case CL, Gillette PC, Oslizlok PC, Knick BJ, Blair HL. Radiofrequency catheter ablation of incessant, medically resistant supraventricular tachycardia in infants and small children. Journal of the American College of Cardiology. 1992;20:1405-10.
  - 25) Trippel DL, Gillette PC. Atenolol in children with supraventricular tachycardia. American Journal of Cardiology. 1989;64:233-236.
  - 26) Pickoff AS, Singh S, Flinn CJ, Wolff GS, Gelband H. Use of amiodarone in the therapy of primary ventricular arrhythmias in children. Developmental pharmacology and therapeutics. 1983;6:73-82.
  - 27) Garson A Jr, Dick M 2<sup>nd</sup>, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, van Hare GF 3<sup>rd</sup>, Vetter V, Vick GW 3<sup>rd</sup>. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. Circulation. 1993;87:1866-72.
  - 28) Kertesz NJ, Towbin JA, Clunie S, Fenrich AL, Friedman RA, Kearney DL, et al. Long-term

- follow-up of arrhythmias in pediatric orthotopic heart transplant recipients: incidence and correlation with rejection. The Journal of heart and lung transplantation. 2003;22:889-93.
- 29) Hsieh MY, Lee PC, Hwang B, Meng CCL. Multifocal atrial tachycardia in 2 children. Journal of the Chinese Medical Association. 2006;69:439-43.
- 30) Gulati SK, Kabra SK, Kothari SS. Propranolol in supraventricular tachycardia. Indian Pediatrics. 1995;32:244-245.
- 31) Pickoff AS, Zies L, Ferrer PL, Tamer D, Wolff G, Garcia O, et al. High-dose propranolol therapy in the management of supraventricular tachycardia. The Journal of pediatrics. 1979;94:144-6.
- 32) Wang JD, Fu YC, Jan SL, Chi CS. Verapamil sensitive idiopathic ventricular tachycardia in an infant. Japanese Heart Journal. 2003;44:667-71.
- 33) De Paola AAV, Horowitz LN, Marques FBR, Vattimo AC, Terzian AB, Ferreira DF, et al. Control of multiform ventricular tachycardia by propranolol in a child with no identifiable cardiac disease and sudden death. American Heart Journal. 1990;119:1429-32.
- 34) Mesa A, Kaplan RF. Dysrhythmias controlled with stellate ganglion block in a child with diabetes and a variant of long QT syndrome. Regional Anesthesia. 1993;18:60-2.
- 35) Newstadt M, Villafane J. Polymorphous ventricular tachycardia in a newborn with the long QT interval. Southern Medical Journal. 1992;85:663-4.
- 36) Mache CJ, Beitzke A, Haidvogel Jr. M, Gamillscheg A, Suppan C, Stein J-I. Perinatal manifestations of idiopathic long QT syndrome. Pediatric Cardiology. 1996;17:118-21.
- 37) 佐藤 誠一. 不整脈診療の実際:その時に役立つ知識〈発作時治療〉新生児期上室性頻拍発作. 小児内科. 2008;40:1027-1031.
- 38) 住友 直方. 日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策 II 新しい薬物療法 小児の不整脈. 小児科. 2006;47:633-42.
- 39) 中村 好秀. 研修医のためのよくみる疾患 ABC II.おもな疾患の診断と治療 不整脈. 小児科診療. 2004;67:823-8.
- 40) 中村 好秀. 和文標題:小児によく使う薬,重要な薬 24.抗不整脈薬. 小児科臨床. 2004;57:767-75.
- 41) 脇 研自. 周産期の治療薬マニュアル 新生児編-各論 3.循環器系薬剤 6)抗不整脈剤. 周産期医学. 2003;33 増刊号:744-9.
- 42) 賀藤 均. 研修医のための小児薬物療法:基本と実際 II. 小児薬物療法の実例 強心薬,抗不整脈薬. 小児科診療. 2003;66:821-7.
- 43) 泉田 直己. 私の処方 2001 小児薬物治療の実際 2. 循環器疾患の処方 2 不整脈(頻脈性,徐脈性). 小児科臨床. 2001;54:541-6.
- 44) 中村 好秀, 福原 仁雄. 小児の薬 抗不整脈薬 Propranolol hydrochloride. 小児科診療. 1998;61 増刊号:222.
- 45) 森川 良行, 小佐野 満. 小児の治療指針'89 心筋疾患. 小児科診療. 1989;52 増刊

- 号:381-3.
- 46) 長嶋 正実. 小児の治療指針'89 不整脈. 小児科診療. 1989;52 増刊号:365-8.
  - 47) 森川 良行, 小佐野 満. 小児薬物療法の実際 不整脈. 小児内科. 1988;20 臨増:296-9.
  - 48) 藤田 昂. 小児の薬理学 XII 抗不整脈薬. 薬局. 1988;39:287-93.
  - 49) 森川 良行. 主な疾患とよく使われる薬物療法 循環器系疾患 不整脈. 小児科診療. 1985;48:1749-52.
  - 50) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2007. p.1943, p.2992.
  - 51) Keane JF, Lock JE, Fyler DC, editors. NADAS' Pediatric Cardiology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2006. p.508-509, p.908
  - 52) 高尾 篤良、門間 和夫、中澤 誠、中西 敏雄 編集. 臨床発達心臓病学. 第3版2刷. 東京: 中外医学社; 2005. p.858-906.
  - 53) 大関 武彦、古川 漸、横田 俊一郎 編集. 今日の小児治療指針. 第14版. 東京: 医学書院; 2006. p.393-400.
  - 54) Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. J Am Coll cardiol. 1999;34:1813-22.
  - 55) 児玉 逸雄、相澤 義房、井上 博、大江 透ほか. 不整脈薬物治療に関するガイドライン. Circulation J. 2004;68 Suppl. IV:981-1053.
  - 56) 長島 正實, 相羽 純, 牛ノ濱 大也, 柴田 利満, 住友 直方, 中村 好秀. 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雑誌. 2000;16(6):967-72.
  - 57) Martin J, editor. British National Formulary for Children. 2010-2011. p.114-7.
  - 58) American Hospital Formulary Service (AHFS). Drug Information [Internet]. Propranolol Hydrochloride. (Online update, as of February 2010). Downloaded from <http://www.ahfsdruginformation.com/>
  - 59) 垣内 辰雄, 井上 和彦, 服部 さがの, 東保 大海, 村山 康郎, 古賀 寛史ほか. 多発性心臓腫瘍に WPW 症候群を合併した一例. 大分県立病院医学雑誌. 2006;35:59-62.
  - 60) 阪田 美穂, 森 一博, 早淵 康信, 中川 竜二, 香美 祥二, 田口 義行. 循環器・川崎病多源性心房性頻拍症の2乳児例. 小児科臨床. 2006;59:2135-41.
  - 61) 松岡 優, 伊勢 正夫, 山上 貴司, 久保 賢倫, 山下 和子, 松浦 里ほか. 小児に対するアミオダロンの使用自験例および小児報告例の検討. Prog Med. 2005;25,臨時増刊号:1530-35.
  - 62) 豊原 啓子, 坂口 平馬, 田里 寛, 福原 仁雄, 中村 好秀, 木下 義久. 胎児期から頻拍を認めた permanent junctional reciprocating tachycardia の1例. 日本小児循環器学会雑誌. 2003;19:597-8.
  - 63) 豊田 彰史ら. 発作性心房頻拍と房室結節回帰性頻拍を合併した2例. 日本小児循環器学会雑誌. 2002;18:351.

- 64) 藤田 修平, 橋田 暢子, 石崎 颯子, 山崎 治幸, 中村 奈美, 武井 健吉ほか. コントロールに苦慮した発作性上室性頻拍症の1乳児例. 小児科臨床. 2007;60:1725-30.
- 65) 杉安 愛子, 野上 昭彦, 坂巻 美穂子, 小和瀬 晋弥, 荻ノ沢 泰司, 窪田 彰一ほか. 多源性心房頻拍のアブレーション後に顕在化したカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の1例. 臨床心臓電気生理. 2009;32:249-56.
- 66) Shinohara T, Nakamura Y. Tachycardia-induced left ventricular dysfunction in children. *Pediatrics International*. 2002;44:310-3.
- 67) 佐藤 工, 高橋 徹, 佐藤 啓, 上田 知美, 米坂 勸, 佐藤 澄人ほか. 循環器疾患 頻脈性上室性不整脈で発見された先天性巨大右房りゅうの1幼児例. 小児科臨床. 2003;56:1675-81.
- 68) 山崎 嘉久, 田内 宣生, 長谷川 誠一, 市川 孝行, 河野 秀俊, 二木 良夫. 第7回東海不整脈研究会 I 生後4カ月で自然発症した Junctional Ectopic Tachycardia(JET)の女児例. *Ther Res*. 1989;10:3347-50.
- 69) 川越 信, 萩原 教文, 鈴木 晴郎, 小林 茂俊, 星 順, 脇田 傑ほか. 持続性心室頻拍に対して $\beta$ 遮断薬が有効であった2症例. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2008;21:143-6.
- 70) 三宅 俊治, 中村 好秀, 横山 達郎, 玉田 育子. 房室解離を認めなかった新生児期の narrow QRS 心室頻拍の1例. 日本新生児学会雑誌. 1999;35:574-8.
- 71) Sugiyama H, Yanai J, Komai T, Tan T, Komori S, Nakazawa S. Neonatal catecholaminergic ventricular tachycardia--a case report. *Japanese Circulation Journal*. 1999;63:727-8.
- 72) 山中 龍宏, 渡辺 博. 幼児の多源性多発性期外収縮に対する各種抗不整脈剤の治療効果と血中濃度. 小児科臨床. 1989;42:479-85.
- 73) 瀬口 正史, 横山 岳彦, 西尾 公男, 西川 俊郎. 心筋病変を有した心室頻拍の女児. 呼吸と循環. 1999;47:523-6.
- 74) 田村 明子, 山本 裕子, 長田 郁夫, 神崎 晋. プロパフェノンが著効した胎児期発症の心室頻拍の一例. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2001;13:380.
- 75) 林 英守, 小田倉 弘典, 滑川 明男, 桜井 薫, 石田 明彦, 大友 潔ほか.  $\beta$ 遮断剤投与中に突然死を来した,若年者カテコラミン感受性多形性心室頻拍の1例. 心臓特別号. 2002;34Suppl.3:9-14.
- 76) 宮地 浩太郎, 西崎 光弘, 山分 規義, 田中 泰章, 林 達哉, 仁木 沙織ほか. 心肺停止にて発症したカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の1女児例. 心電図. 2006;26:750-7.
- 77) 新村 一郎. 抗不整脈薬の功罪 小児期に使用する場合 Propranolol と Verapamil の長期間服用の経験より. *Ther Res*. 1988;9:287-93.
- 78) 田中 祐吉, 田中 水緒, 上田 秀明. 失神発作をともなった肥大型心筋症. こども医療センター医学誌. 2004;33:181-5.
- 79) 森本 将敬, 竹本 靖彦, 小林 由季, 中村 浩, 桑原 尚志, 桑原 直樹ほか. 塩酸プロプラノロールによると考えられた血管性紫斑病の1例. 日本小児科学会雑誌. 2001;105:154-5.

- 80) 清水 伸泰, 権東 雅弘, 舟木 尚美, 中山 豊明, 萩原 教文, 大石 昌也ほか. 新生児期持続性単源性心室頻拍を呈した1例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104:1045.
- 81) 小倉 良介, 田中 宏, 兼子 哲一, 田中 明彦, 大須賀 明子, 矢崎 雄彦. 各種抗不整脈薬による心室性期外収縮連結期などの変化 小児例での検討. Ther Res. 1987;6:1645-1648.
- 82) 藤山 純一, 近岡 秀郎, 斉藤 徹, 渡辺 真史, 饗場 智, 池田 博行. 脳波異常を合併したQT延長症候群の1例. 小児科臨床. 1990;43:574-9.
- 83) 池端 正美, 富田 英, 布施 茂登, 池田 和男, 千葉 峻三, 奈良 理. QT延長症候群にもとづく心室性頻拍による Apparent life threatening event の乳児例. 臨床小児医学. 1997;45:121-125.
- 84) 広田 滋, 兵頭 多津男, 近藤 忠亮, かい谷 鞠子, 高口 浩一, 斎藤 大治ほか. Mexiletine と Propranolol の併用が有効であった Romano-Ward 症候群の1例. Ther Res. 1990;11:419-22.
- 85) 田村 英子, 塚田 一郎, 大江 国雄. 自然分娩を経過した surdo-cardiac syndrome の1例. 周産期医学. 1989;19:993-7.
- 86) 有馬 正貴, 後藤 建次郎, 水野 将徳, 都築 慶光, 麻生 健太郎, 栗原 八千代ほか. Torsade de pointes を来した先天性 QT 延長症候群の新生児例. 日本小児循環器学会雑誌. 2008;24:447.
- 87) 西沢 崇, 岩本 真理, 瀧間 浄宏, 赤池 徹. 内服生活管理を行っていたにもかかわらず突然死した家族性 QT 延長症候群(KVLQT1)の1例. 日本小児循環器学会雑誌. 2005;21:394.
- 88) 須藤 章, 太田 八千雄, 内田 雅也, 三浦 正次, 服部 哲夫, 南部 春生. 塩酸 carteolol 服用中に低血糖によるけいれんを来した3症例. 小児科臨床. 1998;51:2335-8.
- 89) 中谷 俊彦, 斉藤 洋司, 田中 章生, 佐倉 伸一, 小坂 義弘. Romano-Ward 症候群の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌. 1992;12:266-9.
- 90) 石川 洋一 (研究代表者). 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業 小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究. 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 2010. p.27-35, p.37-38, p.46-51.
- 91) 森川 昭廣監修、内山 聖、原 寿郎、高橋 孝雄編集. 標準小児科学. 第7版, 東京: 医学書院; 2009. p.4.
- 92) 文部科学省. 平成 20 年度学校保健統計調査速報 2 調査結果の概要. 2008. ([http://www.mext.go.jp/b\\_menu/toukei/001/003/20/08120114/002.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/003/20/08120114/002.htm))
- 93) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局. 平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書. II. 調査結果の概要. 2001. (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1024-4b.html>)