

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-202
	成分名 (一般名)	プロプラノロール塩酸塩
	販売名	インデラル錠 10 mg、インデラル錠 20 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	本態性振戦
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	経口、10mg～30mg/日。1日に2～3回に分割投与する。なお、年齢、症状によって適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

<p>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>(上記に分類した根拠) 手の震えにより署名が出来ないなど、社会的な不利益が著しい。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠) 現在国内ではアロチノロール (アルマール®) のみが採用となっているが、β遮断薬として欧米文献上 evidence level が A となっている薬剤はプロプラノロールである。本態性振戦の患者にとって、使用可能な有効な薬剤が身近にありながら、医療保険上使えない不利益を解消する必要があると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州																	
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="408 1400 1378 1444">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1444 504 1825" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1444 1378 1489">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="504 1444 1378 1489">Inderal (Akrimax Pharmaceuticals, LLC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1489 1378 1534">効能・効果</td> <td data-bbox="504 1489 1378 1534">本態性振戦</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1534 1378 1780">用法・用量</td> <td data-bbox="504 1534 1378 1780">初回用量として、本剤 40mg を 1 日 2 回投与する。通常、1 日 120mg 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 240~320mg の投与が必要な場合もある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1780 1378 1825">備考</td> <td data-bbox="504 1780 1378 1825"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1825 504 2009" rowspan="3">英国</td> <td data-bbox="504 1825 1378 1915">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="504 1825 1378 1915">Half Inderal LA 80mg (AstraZeneca UK Limited)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1915 1378 1960">効能・効果</td> <td data-bbox="504 1915 1378 1960">本態性振戦</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1960 1378 2009">用法・用量</td> <td data-bbox="504 1960 1378 2009">開始用量として 40mg を 1 日 2 回または 3 回</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	Inderal (Akrimax Pharmaceuticals, LLC)	効能・効果	本態性振戦	用法・用量	初回用量として、本剤 40mg を 1 日 2 回投与する。通常、1 日 120mg 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 240~320mg の投与が必要な場合もある。	備考		英国	販売名 (企業名)	Half Inderal LA 80mg (AstraZeneca UK Limited)	効能・効果	本態性振戦	用法・用量	開始用量として 40mg を 1 日 2 回または 3 回
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																		
米国	販売名 (企業名)	Inderal (Akrimax Pharmaceuticals, LLC)																
	効能・効果	本態性振戦																
	用法・用量	初回用量として、本剤 40mg を 1 日 2 回投与する。通常、1 日 120mg 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 240~320mg の投与が必要な場合もある。																
	備考																	
英国	販売名 (企業名)	Half Inderal LA 80mg (AstraZeneca UK Limited)																
	効能・効果	本態性振戦																
	用法・用量	開始用量として 40mg 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、本態性振戦に対する有効な用量範囲は1日80~160 mg/dayである。	
		備考		
	独国	販売名（企業名）	Doction® (mibe GmbH)	
		効能・効果	本態性振戦	
		用法・用量	通常の開始量は1日2~3回 Dociton® 40 mgを1錠（塩酸プロプラノロール80~120 mgに相当）。 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。	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	AVLOCARDYL (AstraZeneca)	
		効能・効果	本態性振戦	
		用法・用量	1日1~3錠（1錠40 mg）	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	INDERAL (Pfizer Canada)	
		効能・効果	本態性振戦	
		用法・用量	不明	
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	INDERAL (AstraZeneca)	
		効能・効果	本態性振戦（家族性振戦、老人性振戦を含む）	
		用法・用量	40 mgを1日2~3回投与し、効果によって1週間の間隔をあけて同量ずつを増量する。通常、本態性振戦では、1日80 mgから160 mgの投与で、狭心症では1日120~320 mgの投与により十分な適切な効果がみられる。	
		備考		
	欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
	用法・用量			

記載する。)		(または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	仏国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	加国	ガイドライ		

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

検索主題：本態性振戦に対するプロプラノロールの適用

1. 国外文献データベースPubMedでの検索（2011年12月5日実施）

検索方法：

- ① 検索式：("propranolol"[MeSH Terms] OR "propranolol"[All Fields]) AND ("essential tremor"[MeSH Terms] OR ("essential"[All Fields] AND "tremor"[All Fields]) OR "essential tremor"[All Fields])
- ② 検索範囲：～2011年12月5日
- ③ 絞り込み：以上の検索結果に対して、PubMedのLimits機能を用いてRandomized Controlled Trial (RCT) を抽出した（なお、中国語、ロシア語、ノルウェー語、スペイン語等の文献が散見されたため、Limits機能を用いて「英語又は日本語の文献」かつ「ヒトを対象とした文献」を抽出した）。

検索結果：

- ・「本態性振戦とプロプラノロール」の該当文献数は174件であった。

- RCTの該当文献数は27件であった。
- 薬物動態試験に該当する文献は1件であった。
- 本態性振戦の治療を目的とした他の薬剤（例：zonisamide、olanzapine、levetiracetam、arotinolol、clonidine、gabapentin、theophylline、nicardipine、ICI-118.551、nadolol、metoprolol）の各臨床研究において、プロプラノロールが対照薬として設定されていた文献数は11件であった。

2. 国内文献データベース医学中央雑誌での検索（2011年12月5日実施）

検索方法：

- ① 検索式：{(Propranolol/TH or プロプラノロール) or (Propranolol/TH or Propranolol/AL) } and {(振戦-本態性/TH or 本態性振戦/AL) or 本態性振せん/AL) }
- ② 検索範囲：1983年～2011年12月5日
- ③ 絞り込み：抽出件数が18件と少なかったため、それ以上の絞り込み検索は行わず、全件を出力し、タイトル等から内容を把握した。

検索結果：

- 「本態性振戦（又は本態性しんせん）とプロプラノロール」の該当文献数は18件であった。
- RCTの該当文献数は0件であった。非RCTの臨床医主導研究として「本態性振戦及びパーキンソン病の振戦に対するpropranololの有効性、安全性及び至適用量の検討」（高橋昭ら、1989）が1件抽出された。
- 加えて、医学中央雑誌の文献情報収集年下限（1983年）を逸脱する臨床医主導研究として「本態性振戦に対するpropranolol（Inderal[®]）の治療効果 - open trial及び二重盲検法による検討 - 薬理と治療。」（渡辺靖之ら、1980年）が、文献検索以外に（収集資料の引用文献から）非RCTとして1件検出された。

要望内容に対して公知申請するに際し、本態性振戦患者におけるプロプラノロールの有効性、安全性、至適用量及び本態性振戦患者における血中プロプラノロール濃度と有効性の関係に関する重要情報を供するため、上記文献のうち重要文献を選択し、以下に要約した。

<海外における臨床試験等>（PubMed検索文献）

無作為化比較試験

- 1) Cleeves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:379-84.^[1]

本態性振戦患者15例を対象に、プロプラノロール製剤（80 mg/回、1日3回経口投与）及びプロプラノロール徐放性製剤（160、240又は320 mg/回を1日1回経口投与）の有効性をプラセボ対照、クロスオーバー投与、ランダム化、二重盲検試験

により比較した。その結果、加速度計による客観的評価で、プラセボ群と比較して、実薬群はすべて統計学的に振戦症状の有意な改善を示した ($p < 0.02$)。また、従来製剤と徐放性製剤との比較では同様の有効性が確認された。副作用は、プロプラノロール製剤群で2例 (頭痛、悪心、不動性めまい)、プロプラノロール徐放性製剤160 mg群で4例 (息切れ、疲労、下痢、腕のピリピリ感)、240 mg群で5例 (頭痛、不動性めまい、疲労、下痢)、320 mg群で5例 (息切れ、頭痛、不動性めまい、疲労、うつ病、ほてり)、プラセボ群で3例 (息切れ、不動性めまい、動悸) 報告された。

2) Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:64-8.^[2]

本態性振戦患者14例を対象に、プロプラノロール (20~40 mg/回、1日3回経口投与) 及びプリミドンの有効性をプラセボ対照、クロスオーバー投与、ランダム化、二重盲検試験により比較した。加速度計及びスペクトル解析により振戦を客観的に評価した。プロプラノロール ($p < 0.01$) 及びプリミドン ($p < 0.01$) とともに振戦を統計学的に有意に改善した。改善の程度に関して、両薬剤間で有意な差は認めなかった。

3) Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology*. 1984;34:1077-9.^[3]

本態性振戦患者18例を対象に、プロプラノロール (80 mg/日から開始し、1週間ごとに160 mg/日、320 mg/日まで増量) の有効性をプラセボ対照により検討した。その結果、加速度計による客観的評価で、プロプラノロール160 mg/日及び320 mg/日はベースラインに比べて振戦の臨床的スコア及び程度を有意に改善した ($p < 0.05$) が、プラセボとプロプラノロール80 mg/日では効果はみられなかった。3例が副作用 (脈拍数45~50拍/分: 1例、一過性のめまい: 2例 [うち1例はプロプラノロール投与中に頭痛を発現]) のため320 mg/日に増量されなかったが、投与中止にはいたらなかった。

薬物動態試験

1) Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. Relationship between plasma propranolol concentration and relief of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:831-7.^[4]

本態性振戦患者11例を対象に、プロプラノロール (ラセミ体) 製剤30~640 mg/日を経口投与し、血漿中プロプラノロール濃度と症状改善との関連性を検討した。その結果、プロプラノロールは全例の客観的症候スコアを改善した ($p < 0.001$)。血漿中プロプラノロール濃度と有効性との間に直接的な関連性は認めなかった。振戦の最適な抑制は、血漿中プロプラノロール濃度20 ng/mL

(0.077 $\mu\text{mol/L}$) 以下で7例、40 ng/mL (0.154 $\mu\text{mol/L}$) 以下で3例に得られた。結論として、比較的低い血漿中濃度 (用量換算では1日120~240 mg経口投与に相当) で本態性振戦の改善効果は最高となった。

<日本における臨床試験等> (医学中央雑誌検索文献)

臨床試験

1) 渡辺靖之, 松本昭久, 田代邦雄. 本態性振戦に対するpropranolol (Inderal®) の治療効果 - open trialおよび二重盲検法による検討 - .薬理と治療. 1980;8:3769-74.^[5]

本態性振戦患者36例を対象に、オープン試験法によりプロプラノロール10 mg/回、1日3回、経口投与より開始し、副作用を観察しながら十分な効果が得られるまで2週間ごとに30 mg/日ずつ180 mg/日まで増量し、有効性及び安全性を評価した。さらに、90 mg/日投与で特別な副作用がみられなかったため、同意を得た7例を対象とし、プロプラノロール90 mg/日と対照薬 (プラセボ) をクロスオーバー投与 (2週間×2期) し、二重盲検法により改善効果を比較した。その結果、オープン試験では77.8% (28/36例) が有効又は著効と判定された。クロスオーバー・二重盲検試験では、90 mg/日群で7例中4例が効果ありと判定され、プラセボのみが有効と判定された患者は認めなかった。患者により有効量に大きな差が認められ、30~90 mg/日でも十分な治療効果が期待できると考えた。

2) 高橋昭, 岡本進, 山本續子, 印東利勝. 本態性振戦およびパーキンソン病の振戦に対するpropranololの有効性、安全性および至適用量の検討. 神経内科治療. 1989;6:69-76.^[6]

本態性振戦患者70例 (及び抗パーキンソン病薬投与中になお残存するパーキンソン病の振戦30例) を対象に、1~2週間のプラセボ投与期に続き、オープン試験法で治療期 (通算8週間) にプロプラノロールを漸増法で10、20、30及び最大40 mg/回、1日3回、経口投与し、自覚症状、他覚所見を総合して、有効性、安全性及び至適用量を検討した。その結果、累積総合改善度が「やや有効以上」は、本態性振戦患者では30 mg/日群で52.5%、60 mg/日群で77.0%、90 mg/日以上群で83.6%であった。本態性振戦患者での副作用発現割合は11.4% (8/70例) であり、内訳は30 mg/日群1例、60 mg/日群3例、90 mg/日群2例及び120 mg/日群2例であった。症状別の内訳は、めまい感2例、悪心、食欲不振、腹部膨満感、倦怠感が4例、徐脈1例、第1度A-Vブロックが1例であった。重篤なものはなく、軽度のものが多く、大部分は減量により消失した。至適用量は、本態性振戦患者では30 mg/日から漸増し、副作用を勘案しつつ90 mg/日以下とすることが望ましいと考えた。

薬物動態試験

本邦において、血中プロプラノロールの薬物動態や薬力学を検討目的とした臨床文献は、文献検索の結果検出されなかった。

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

<海外における総説又はメタ・アナリシス文献等>

検索主題：総説及びメタ・アナリシスに関する文献

1. 国外文献データベース PubMed での検索 (2011年12月5日実施)

検索方法：

- ① 検索式：("propranolol"[MeSH Terms] OR "propranolol"[All Fields]) AND ("essential tremor"[MeSH Terms] OR ("essential"[All Fields] AND "tremor"[All Fields]) OR "essential tremor"[All Fields])
- ② 検索範囲：～2011年12月5日
- ③ 絞り込み：以上の検索結果に対して、PubMed の Limits 機能を用いて Review 又は Meta-Analysis に属する文献を抽出した。

検索結果：

- ・「Review又はMeta-Analysis」の該当文献数は44件であった。
- ・このうち、「Meta-Analysis」を検討目的とした該当文献数は0件であった。なお、Cochran共同計画による「本態性振戦治療薬としてのβ遮断薬」に関する評価作業が進行中である。Cochran共同計画における評価プロトコール^[7]を参考資料として別添した。

2. 国内文献データベース医学中央雑誌での検索 (2011年12月5日実施)

検索方法：

- ① 検索式：{(Propranolol/TH or プロプラノロール) or (Propranolol/TH or Propranolol/AL) } and {(振戦-本態性/TH or 本態性振戦/AL) or 本態性振せん/AL) }
- ② 検索範囲：1983年～2011年12月5日
- ③ 絞り込み：抽出件数が18件と少なかったため、それ以上の絞り込み検索は行わず、全件を出力しタイトルから内容を把握した。

検索結果：

- ・総説に該当する文献数は1件（総説）であった。
- ・このうち、「Meta-Analysis」の該当文献数は0件であった。

以下に国外及び国内文献データベースで抽出された総説文献のうち、重要文献を選択し要約した。

<海外における総説等>

1) Sadeghi R, Ondo WG. Pharmacological management of essential tremor. *Drugs*.2010;70:2215-28.^[8]

Sadeghi らは、現時点の本態性振戦の標準的治療薬として、プロプラノロール及びプリミドンを挙げている。プロプラノロールの推奨投与量は、「10～320 mg/回を1日2～3回経口投与」としている。また、有効性に関しては用量反応性があり、機会服用可能としている。安全性に関して、疲労、低血圧、徐脈、潜在性の低

血糖症 (masked hypoglycaemia) の発現がみられることを報告している。

- 2) Lyons KE, Pahwa R. Pharmacotherapy of essential tremor: an overview of existing and upcoming agents. *CNS Drugs*. 2008;22:1037-45.^[9]

Lyons らは、本態性振戦の治療薬として最も一般的に用いられ、一般に最も有効性が高いものとして、プロプラノロール及びプリミドンの単剤又は併用を挙げている。複数の臨床試験を統合すると、プロプラノロールの 60～320 mg/日経口投与により、振戦症状が 50～60%改善した。ただし、プロプラノロールにより改善がみられた患者は約 50%であった。プロプラノロールに関する多くの臨床研究は、四肢の振戦症状に対する有効性について言及しているが、頭部の振戦に対する有効性も認められている。プロプラノロール経口投与時の有害事象は概して軽度かつ忍容可能なものであり、よくみられる症状として、悪心、嘔吐、徐脈、下痢、低血圧、催眠状態、疲労、頭部ふらふら感、脱力及び錯感覚が挙げられる。

<日本における総説等>

- 1) 中島健二. Treatment of essential tremor. *MDSJ Letters*. 2009;2:4-7.^[10]

内容は「Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology」の解説であった (同ガイドラインの詳細は後述の<海外におけるガイドライン等>を参照)。

なお、医学中央雑誌では「解説」として分類されていたものの、国内でのプロプラノロールによる本態性振戦治療に関して有用な情報をレビューしていた文献として、以下を挙げる。

- 1) 古和久典, 山脇-池田美香, 中島健二. 本態性振戦の疫学・症候・治療. *神経内科*. 2009;71:458-66.^[11]

古和らは、2009年時点での本態性振戦の治療指針として、American Academy of Neurologyが2005年に報告した「Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology」(詳細後述)において、プロプラノロール(及びプリミドン)が第一選択薬として推奨されていること、及びPractice parameter以後の薬物療法として、遮断薬であるレベチラセタム、オキシカルバゼピン、プレガバリン等の有効性に言及している。以上を総括した2009年時点での治療の実際として、プロプラノロール又はプリミドンを用い、効果が得られなければ他方の薬剤に変更するか、又は両薬剤の併用を推奨している。

- 2) 藤原豊博. 本態性振戦(1). *薬事*. 2009;51:287-95.^[12]

藤原は、 β 遮断薬が本態性振戦に用いられる端緒となった1965年のOwenらの

報告^[13]から、ソタロール、アテノロール、メトプロロール、プラセボを対照薬とした各二重盲検試験の結果をレビューし、プロプラノロールの有効性及び安全性を総括している。また、高橋らの臨床試験の結果から、国内での至適用量が 30～90 mg/日と推定されるとしている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Rowland LP, Pedley TA editors. Merritt's Neurology 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.749-50.^[14]

欧米の神経内科学の標準的な教科書である The Merritt's Neurology では、本態性振戦の薬物療法として、プロプラノロール又はプリミドンの各単剤及び両薬剤の併用が薬理学上、最も効果的な治療法であるとしている。経口投与での最大用量として、プロプラノロールは360 mg/日、プリミドンは1500 mg/日であるが、低用量でも有効性が得られるとしている。

- 1) The Merck Manual 19th ed. [homepage on the Internet]: Merck Sharp & Dohme Corp. [updated 2010 February]. Available from:

<http://www.merckmanuals.com/professional/index.html> ^[15]

メルクマニュアルの本態性振戦の項において、推奨される薬物療法として「プロプラノロール 20～80 mg/回、1日4回経口投与（および他のβ遮断薬）、プリミドン 50～250 mg/回、1日3回経口投与がしばしば有効である」との記載がある。

<日本における教科書等>

- 1) 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 editors. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 3rd ed. 東京: Medical View;2010. p.446-60.^[16]

本態性振戦の薬物療法として、「β遮断薬が有効であり、プロプラノロール 30～90 mg/日を経口投与する。プロプラノロールは抑うつ状態を誘発することがあるので注意すること」との記載がある。

- 1) 端和夫 editor. 脳神経外科臨床マニュアル 3. 4th ed. 東京: Springer;2010. p.1240-1.^[17]

本態性振戦の治療のポイントとして、「治療の基本は薬物治療でβ遮断薬を用いるが保険適応となっているアルマル[®]の効果は一般に乏しく、インデラル[®]の方が効果的である。インデラル[®]は1日30 mgから開始し90 mg程度まで漸増して効果をみる。これによい場合にはインデラル LA[®]（60 mg）を1日1～2カプセルで維持する。β遮断薬であるので、喘息や心不全のある場合には禁忌、糖尿病の場合にも注意を要する。高齢者では息切れや咳等が問題となる場合があり、あらかじめ十分説明しておく。インデラル[®]の効果がなかったり副作用が問

題となる場合にはクロナゼパムを用いる。1日 0.5 mg から始め、眠気やふらつきが問題とならない量まで漸増する。このような副作用がみられない場合には 1日 3～6 mg 投与してもよい。」との記述がある。

2) 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 editors. 今日の治療指針 2011 年版. 東京: 医学書院; 2011. p.814.^[18]

本態性振戦の治療方針として、「薬物による対症療法が主体であり、エビデンスレベルが高い処方例は、①インデラル錠 (10 mg) 3～6 錠を分 3 投与と②プリミドン錠 (250 mg) 1～2 錠分 1～2 投与」との記述がある。

3) 水野美邦 editor. 神経内科ハンドブック 4th ed. 東京: 医学書院; 2011. p.984.^[19]

本態性振戦の治療方針として、「β 遮断薬が有効である。わが国で、二重盲検試験で効果が証明されたものはアロチノロール (アルマール[®]) のみであるが、プロプラノロール (インデラル[®]) も世界的に広く使用されている。前者では 1日 10～30 mg、後者では 1日 30～90 mg を使用する。徐脈、洞房ブロック、低血圧、心不全、気管支喘息などの発生に注意する」との記述がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, Jr. et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011;77:1752-5.^[20]

米国神経学アカデミー小委員会は、MEDLINE、EMBASE、Science Citation Index、CINAHL を文献データベースとして採用し、2004 年～2010 年 4 月に公表された臨床試験文献をエビデンスのレベルにより分類し、本態性振戦の治療ガイドライン (2005 年版) を改訂した。その結果、薬物療法ではプロプラノロールとプリミドンはレベル A (effective)、アルプラゾラム、アテノロール、ガバペンチン (単剤療法)、ソタロール及びトピラメートはレベル B (probably effective)、ナドロール、ニモジピン、クロナゼパム、ボツリヌス毒素 A はレベル C (possibly effective) となった (抜粋)。

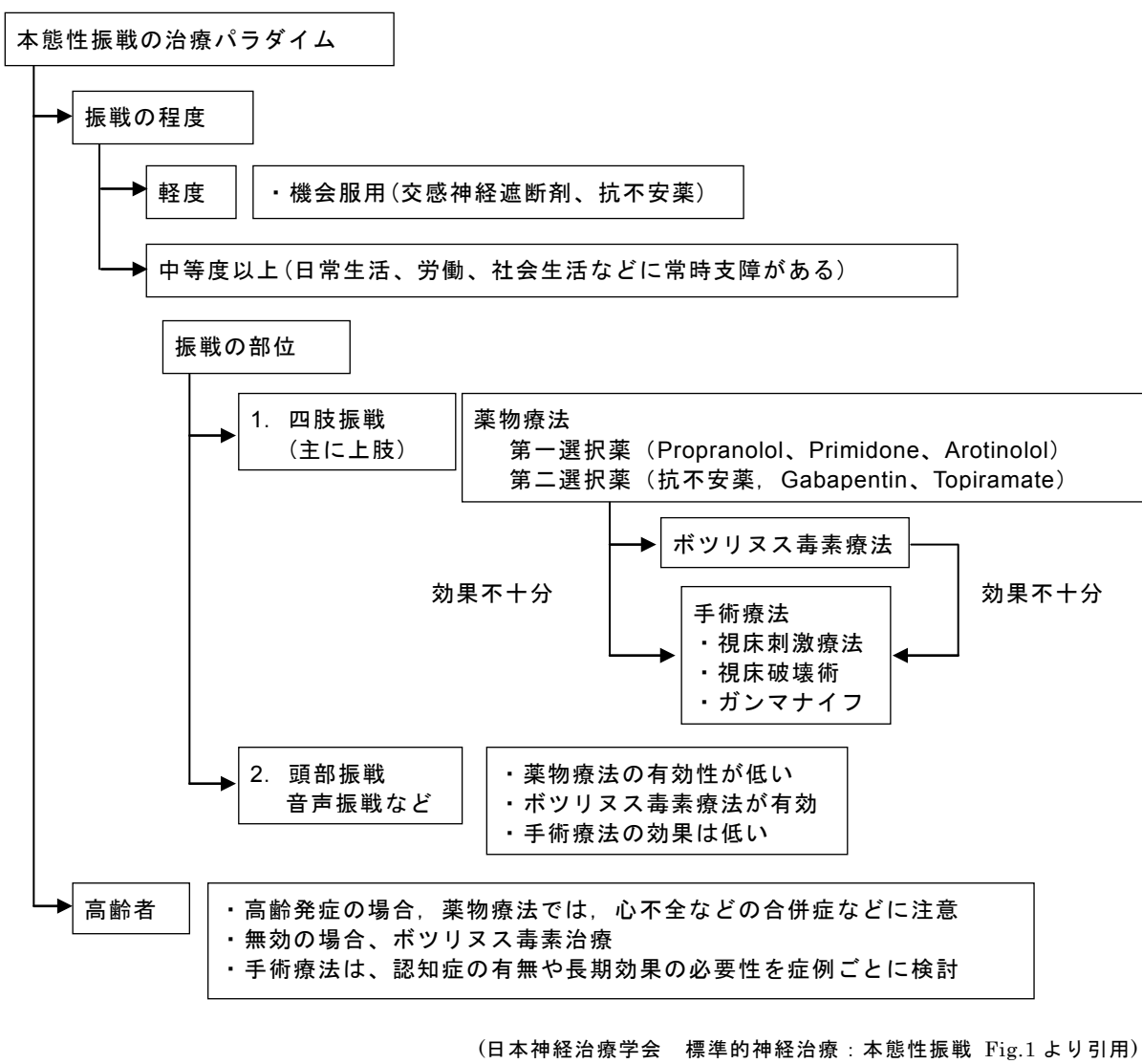
<日本におけるガイドライン等>

1) 中島健二, 花島律子, 宇川義一, 近藤智善, 中村雄作, 永井将弘 et al. 標準的神経治療:本態性振戦. 神経治療.2011;28:297-325.^[21]

日本神経治療学会治療指針作成委員会は、本態性振戦の標準的治療指針を 2011 年に発表した。治療パラダイムは下図に要約される。

薬物療法では、振戦が軽症から中等症の場合、交感神経遮断薬であるプロプラ

ノロール、プロプラノロール LA 及び抗てんかん薬のプリミドン及びアロチノロールが第一選択薬となる。プロプラノロール投与により、振戦の振幅が加速度計で約 50%に減少し、50～70%の患者で臨床症状の改善が得られる。副作用として、12～66%の患者に頭痛、疲労感、インポテンツや徐脈がみられた。また、うつ状態など精神作用が報告されている。また、推奨レベル A でのプロプラノロールの用量は 60～320 mg/日としている。加えて、プロプラノロールとプリミドンのどちらの薬剤を最初に投与すべきかについて、「振戦への効果は同等であるが、短期（投与初期）の副作用発現割合はプリミドンの方が高く、長期ではプロプラノロールの方が高い点を考慮して選択する」よう推奨している。また、プロプラノロール、プロプラノロール-LA、プリミドン等の第一選択薬の振戦への効果が不十分な場合、「プロプラノロールとプリミドンの併用がより効果的と考えられるが、報告数は十分ではない」としている。



(5) 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（上記（1）以

外) について

臨床試験：1980年代の渡辺ら、高橋らによる臨床医主導研究を除いて、国内では、企業による本態性振戦患者を対象としたプロプラノロールの臨床試験は実施されていない。

なお、国内における本態性振戦の治療実態を、日本神経治療学会では2009年2月に同学会員2027名を対象にアンケート調査した^[22]。その結果、アロチノロールが最も多く使用され、2位のクロナゼパムとともに3/4以上の回答で使用が報告された。

使用成績調査：該当しない。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

・本態性振戦

第2項に示したとおり、プロプラノロールは米国、英国、独国、仏国等において「本態性振戦」の効能・効果で承認されている。本態性振戦の治療指針に関して、海外では米国神経学アカデミー小委員会による「Practice parameter (2011年改訂版)」において、プロプラノロールによる振戦治療をエビデンスレベルAとして推奨している。国内では日本神経治療学会治療指針作成委員会による「標準的神経治療：本態性振戦(2011年)」において、プロプラノロールが本態性振戦に対する第一選択薬として公知化されている。また、海外での神経内科学の標準的教科書である「Merritt's Neurology」や治療指針である「The Merck Manual」、国内では「EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針」において、プロプラノロールが本態性振戦の標準的薬物療法として紹介されている。以上のとおり、プロプラノロールの本態性振戦治療に対する標準的治療としての公知性は国内外とも確立されていると考える。

さらに、第3項(1)に示したとおり、プロプラノロールは本態性振戦治療の標準薬として、他の治験薬の無作為化比較試験における対照薬として頻繁に選択されている。また、国内においても、本態性振戦を伴う日本人患者に対するプロプラノロールの治療効果が二重盲検試験を含む複数の臨床医主導研究により検討され、その有効性、並びに海外での推奨用量との相違及び安全性について考察・確認がされている。

以上の知見を勘案し、要望内容に係る「本態性振戦患者におけるプロプラノロール適用の有用性」に関するエビデンスレベルは高く、国内外ともすでに公知化され確立されているものとする。結論として、日本神経学会からの要望効能・効果である「本態性振戦」は妥当であるとする。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量を「通常成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日10mg～

30 mg より投与をはじめ、効果不十分な場合には 90 mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状によって適宜増減する。」とする。

設定理由として、

- ・日本神経治療学会の「標準的神経治療：本態性振戦」では推奨用量範囲を明確に規定していないものの、「本邦での高血圧症に対するプロプラノロール標準用量が 30～60 mg、最大用量が 120 mg であることを考慮すると、120 mg/日以上は高用量であり使用しにくい。現実的には低用量から開始して、振戦の程度を指標として漸増、維持量の決定を行う。またその際には徐脈など前述した副作用発現に注意する」としている。
- ・日本人本態性振戦患者を対象とした臨床医主導研究（渡辺ほか、1980 年）において、オープン試験期では 30～180 mg/日を 1 日 3 回分割経口投与、クロスオーバー・二重盲検試験期では 90 mg/日を 1 日 3 回分割経口投与した。その結果、患者間で有効量に大きな差が認められ、30～90 mg/日でも十分な治療効果が期待できるといえる。
- ・日本人本態性振戦患者におけるプロプラノロールの至適用量を検討した臨床医主導研究（高橋ほか、1989 年）では、30、60、90 及び最大 120 mg/日を 1 日 3 回分割経口投与した。その結果、累積総合改善度が「やや有効以上」は、30 mg/日群で 52.5%、60 mg/日群で 77.0%、90 mg/日以上の群で 83.6%であった。安全性に関して重篤な副作用はなく、軽度のもものが多く、大部分は減量により消失した。高橋らは、以上の結果と渡辺らの推奨用量、並びに海外臨床研究における用量設定方法の問題及び欧米人との体重・人種差を考慮したうえで、日本人患者における本態性振戦に関するプロプラノロールの至適用量を「30 mg/日から漸増し、副作用を勘案しつつ 90 mg/日以下とすることが望ましい」としている。

以上の知見を整理すると、本邦における推奨用法・用量の推定の際に考慮すべき重要なエビデンスは、以下のとおりとなる。

- ① 日本神経治療学会の「標準的神経治療：本態性振戦」の本邦での推奨用量：「低用量から開始して、振戦の程度を指標として漸増、維持する。加えて、高血圧症の標準用量を勘案した場合、具体的には開始用量の上限の目安は標準用量である 30（～60）mg/日を超えないこと、最大用量の目安は（60～）120 mg/日を超えないことに相当する」と推察した。
- ② 渡辺ら及び高橋らによる日本人でのエビデンスを基にした推奨用量：「30 mg/日から漸増し、副作用を勘案しつつ 90 mg/日以下とすることが望ましい。」

これらの両条件を充たす用法・用量を勘案すると、日本人本態性振戦患者におけるプロプラノロールの推奨用法・用量は「1 日 10 mg～30 mg より投与をはじめ、効果不十分な場合には 90 mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与」とす

るのが、①及び②のエビデンスをともに逸脱しないことから妥当と考えた。また、海外承認用法・用量と異なるものの、①及び②のエビデンス並びに体格の異なる日本人患者への安全性に配慮すると、海外用法・用量と同一とする場合と比較した際に、より妥当な設定と考えた。

<臨床的位置づけについて>

アロチノロールとプロプラノロールの両者が临床上使用可能となることによって、アロチノロールに効果不十分な場合にあっても、患者への選択肢が増えることが期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

第3項(6)に記載したとおり、日本神経学会からの要望効能・効果及び用法・用量は国内外における論文から妥当であると考えられることから、さらなる臨床試験を実施する必要性はないと判断した。

5. 備考

<その他>

該当なし。

6. 参考文献一覧

- [1] Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:379-84.
- [2] Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:64-8.
- [3] Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology*. 1984;34:1077-9.
- [4] Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. Relationship between plasma propranolol concentration and relief of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:831-7.
- [5] 渡辺靖之, 松本昭久, 田代邦雄. 本態性振戦に対する propranolol(Inderal[®]) の治療効果 - open trial および二重盲検法による検討 -. *薬理と治療*. 1980;8:3769-74.
- [6] 高橋昭, 岡本進, 山本纈子, 印東利勝. 本態性振戦およびパーキンソン病の振戦に対する propranolol の有効性、安全性および至適用量の検討. *神経内科治療*. 1989;6:69-76.
- [7] Cochrane Summaries [homepage on the Internet]: The Cochrane Collaboration. [updated 2009 October]. Available from: <http://summaries.cochrane.org/CD008083/beta-blockers-for-essential-tremor>

- [8] Sadeghi R, Ondo WG. Pharmacological management of essential tremor. *Drugs*.2010;70:2215-28.
- [9] Lyons KE, Pahwa R. Pharmacotherapy of essential tremor: an overview of existing and upcoming agents.*CNS Drugs*. 2008;22:1037-45.
- [10] 中島健二. Treatment of essential tremor. *MDSJ Letters*. 2009;2:4-7.
- [11] 古和久典, 山脇-池田美香, 中島健二. 本態性振戦の疫学・症候・治療. *神経内科*. 2009;71:458-66.
- [12] 藤原豊博. 本態性振戦(1). *薬事*. 2009;51:287-95.
- [13] Owen DAL, Marsden CD. Effect of adrenergic β -blockade on parkinsonian tremor. *Lancet*. 1965:1259-62.
- [14] Rowland LP, Pedley TA editors. *Merritt's Neurology* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.749-50.
- [15] The Merck Manual 19th ed. [homepage on the Internet]: Merck Sharp & Dohme Corp. [updated 2010 February]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>
- [16] 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 editors. *EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針* 3rd ed. 東京: Medical View;2010. p.446-60.
- [17] 端和夫 editor. *脳神経外科臨床マニュアル* 3. 4th ed. 東京: Springer;2010. p.1240-1.
- [18] 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 editors. *今日の治療指針* 2011 年版. 東京:医学書院 ; 2011. p.814.
- [19] 水野美邦 editor. *神経内科ハンドブック* 4th ed. 東京:医学書院;2011. p.984.
- [20] Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, Jr. et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77:1752-5.
- [21] 中島健二, 花島律子, 宇川義一, 近藤智善, 中村雄作, 永井将弘 et al. 標準的神経治療:本態性振戦. *神経治療*.2011;28:297-325.
- [22] 古和久典, 山脇-池田美香, 中島健二. 本邦における本態性振戦の治療実態 - 会員へのアンケート調査結果報告 -. *神経治療*. 2010;27(2):229-37.