

(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-203 |
| | 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。) | ファロー四徴症 |
| | 用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。) | ファロー四徴症：1 mg/kg までの用量を 1 日 3-4 回投与。 |
| | 備考 (該当する場合はチェックする。) | <input checked="" 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) 特になし | |
| 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 checked="" 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 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) ファロー四徴症に伴っておこる低酸素発作は、放置したり、至適治療を行わなかったりした場合、低酸素血症の進行、ショック状態となり、致命的となる、極めて重篤な病態である。</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) ファロー四徴症の低酸素発作予防することができれば、至適時期に心内修復術が可能となり、手術後の心機能回復に重要であることは明らかであり、低酸素発作を予防することは医療上極めて有用である。</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> | <p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1444 1388 2007"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">英国¹⁾</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Inderal (AstraZeneca)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>a) 高血圧のコントロール b) 狭心症の管理 c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理 d) ほとんどの型の不整脈のコントロール e) 片頭痛の予防</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に下線) | | 米国 | 販売名 (企業名) | | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | 承認なし | 英国 ¹⁾ | 販売名 (企業名) | Inderal (AstraZeneca) | 効能・効果 | a) 高血圧のコントロール b) 狭心症の管理 c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理 d) ほとんどの型の不整脈のコントロール e) 片頭痛の予防 |
|---|--|--|--|----|-----------|--|-------|--|-------|--|----|------|------------------|-----------|-----------------------|-------|--|
| 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 米国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | |
| 英国 ¹⁾ | 販売名 (企業名) | Inderal (AstraZeneca) | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | a) 高血圧のコントロール b) 狭心症の管理 c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理 d) ほとんどの型の不整脈のコントロール e) 片頭痛の予防 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <p>f) 本態性振戦の管理 g) 状況性及び全般性の不安症状、特に身体型症状の緩和 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 i) 甲状腺機能亢進症及び甲状腺クリーゼの付加的管理 j) 閉塞性肥大型心筋症の管理 k) (α 遮断薬との併用で) 褐色細胞腫の周術期管理</p> | |
| | | <p>用法・用量</p> | <p>成人 高血圧：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。 狭心症、片頭痛、本態性振戦：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。 状況性及び全般性不安：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。 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：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。 心筋梗塞後：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</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>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>門脈圧亢進症: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>褐色細胞腫 (α遮断薬との併用のみ):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>高齢者 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 不整脈、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症:用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。 0.25~0.5 mg/kg を必要に応じて1日3~4回、経口投与する。</p> <p>片頭痛:12歳未満には、20 mg を1日2回~3回経口投与する。12歳以上には、成人と同じ用量を経口投与する。</p> <p>ファロー四徴症:<u>本剤のこの疾患への効果は、主として右心室流出路狭窄による症状の緩和に限定される。本剤は、随伴して発現する不整脈や狭心症の治療にも有用である。用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。最大1 mg/kg までを必要に応じて1日3回~4回、反復経口投与する。</u></p> <p>下線部：要望内容に関連する箇所</p> |
|--|--|--|--|

| | | | |
|------------------|--|----------|---|
| | | 備考 | |
| 独国 | | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | 承認なし |
| 仏国 | | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | 承認なし |
| 加国 | | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | 不明（後発品メーカーのみが販売） |
| 豪国 ²⁾ | | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | <p>効能・効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 狭心症 ● 高血圧 ● 片頭痛の予防 ● 不整脈：頻脈性不整脈、甲状腺中毒症によって誘発される不整脈、不安に伴う頻脈、薬剤誘発性不整脈（例：ジギタリス又はアドレナリンの過量投与による頻脈） ● 本態性振戦（家族性振戦、老人性振戦を含む） ● 褐色細胞腫（α遮断薬との併用の場合のみ） ● 肥大性大動脈弁下狭窄 ● 確定診断された心筋梗塞または心筋梗塞の疑い ● <u>ファロー四徴症</u> <p>下線部：要望内容に関連する箇所</p> |
| | | 用法・用量 | <p>注：食前又は食後に錠剤を服用すること。</p> <p>成人</p> <p>高血圧</p> <p>通常の開始用量として 40 mg を 1 日 2 回投与し、効果によって 1 週間の間隔をあけて同量</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>ずつ増量する。通常、1日 120 mgから 320 mg の投与により十分な効果がみられる。更に高用量の投与が必要と考えられる場合もあり、またすでに使用された症例もあるが、1日 320 mgを超える投与に関する効果及び安全性については確立していない。</p> <p>狭心症および本態性振戦</p> <p>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増量する。通常、本態性振戦では、1日 80mg から 160mg の投与で、狭心症では1日 120～320mg の投与により十分な効果がみられる。</p> <p>片頭痛</p> <p>通常、開始用量として 40 mgを1日 2回投与する。通常1日 80mg から 160mg の用量範囲内で、3カ月以内に効果がみられる。</p> <p>不整脈、不安に伴う頻脈、甲状腺中毒症によって誘発される不整脈、肥大性大動脈弁下狭窄</p> <p>10～40 mgを1日 3～4回投与することにより、ほとんどの患者において効果がみられる。</p> <p>褐色細胞腫</p> <p>患者に投与する際には同時に α 受容体遮断薬を併用すること。</p> <p>術前：3日間 1日 60mg のインデラルを分割投与する。</p> <p>維持療法：1日 30mg のインデラルを分割投与する。</p> <p>心筋梗塞</p> <p>投与開始から 2～3日間は 40 mgを1日 4回投与すること。以降、服薬率の改善のために1日の投与量の総量を変えず、80mg を1日 2回投与してもよい。</p> <p>小児</p> <p>インデラルの投与は常に患者の心臓の状態</p> |
|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|--|---|--------------------------------|--|----|-------------|--|--|
| | | | <p>や治療環境に基づき決定すべきである。用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。</p> <p>不整脈，褐色細胞腫 甲状腺中毒症 0.25mg～0.5mg/kg を 1 日 3～4 回必要に応じて投与する。</p> <p>ファロー四徴症 ファロー四徴症におけるインデラルの効果は主に右室流出路閉塞の負担軽減である。また、関連する律動異常や狭心症の治療にも有用である。 用量は以下の指針を参考に、症状により個別に決定されるべきである。 最大 1mg/kg を 1 日 3～4 回必要に応じて投与する。</p> <p>注 小児及び成人の片頭痛治療において、発作の頻度が大幅に減少するようであれば、緩解の状態を維持可能な患者もいるため、徐々に投与量を減らし中止を考慮すること。</p> <p>高齢者 本薬の血中濃度と年齢との関係について、一貫したエビデンスは得られていない。高齢者に投与する場合は、臨床症状に応じて患者毎に最適な用量を決定すること。</p> <p>下線部：要望内容に関連する箇所</p> | | | | | | |
| <p>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</p> | <p>備考</p> | <p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1872 1382 2018"> <tr> <td data-bbox="406 1872 507 1921"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1872 1382 1921">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1921 507 2018">米国</td> <td data-bbox="507 1921 715 2018">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1921 1382 2018"></td> </tr> </table> | | 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線) | | 米国 | ガイドライ ン名 | | |
| | 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線) | | | | | | | | |
| 米国 | ガイドライ ン名 | | | | | | | | |

| | | | |
|--|----|---------------------------------------|--|
| み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。) | | 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 | |
| | 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>

JMEDPLUS、JAPICDOC、医中誌、MEDLINE、EMBASE 及び DRUG FILE での検索結果 (2011 年 11 月 21 日時点)

検索条件：ファロー四徴症×プロプラノロール

検索結果：135 報 (ヒト) 国内 44 報、海外 91 報 (英)

<海外における臨床試験等>

無作為化比較試験

検索された 91 報のうち、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 91 報のうち、チアノーゼ合併小児及びファロー四徴症患者を対象とした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。

1) Riopel DA et al. Kinetic and clinical observations in cyanotic children on propranolol therapy. Clinical pharmacology and therapeutics. 1980;28:743-50³⁾

チアノーゼ合併小児 5 例 (ファロー四徴症 4 例、三尖弁閉鎖 1 例、生後 9 カ月～6 年) において、長期投与時及び投与中断時のプロプラノロールとその代謝物 4-hydroxypropranolol の血漿中濃度、心拍数及び血圧を測定した。プロプラノロールの 1 日用量は 2.4～4.4 mg/kg (6 時間毎に 4 分割投与) であった。

定常状態における平均血漿中プロプラノロール濃度 (16.5～114 ng/mL) には、1.8 mg/kg/日を閾値とする投与量との直線関係が示唆された ($r=0.93$; $p<0.02$)。血漿中プロプラノロール濃度と心拍数減少 (Δ HR、14～27.5 拍/分) に高い関連性を認め ($r=0.96$; $p=0.01$)、プロプラノロール 80～100 ng/mL の濃度で最大の心拍数変化を認めることが示唆された。

4-hydroxypropranolol の血漿中濃度は、投与量の増加に伴って減少した。長期投与中のプロプラノロールを投与中断した後においても、心拍数の減少効果が 36 時間持続した。プロプラノロールの半減期 ($t_{1/2}$) は 3.9～6.4 時間であり、ヘモグロビン値との間に関連性が示唆された。4-hydroxypropranolol の半減期 ($t_{1/2}$) は 5.2～7.5 時間であった。プロプラノロールの投与中断による血圧値の変化はわずかであった。

2) Shand DG et al. Plasma propranolol levels in adults with observations in four children. Clinical pharmacology and therapeutics. 1970;11:112-20⁴⁾

肥大型心筋症患者 1 例 (生後 8 週) 及びファロー四徴症患者 3 例 (生後 8 カ月～3 年) にプロプラノロール液 (1 mg/mL) を投与し、血漿中プロプラノロ

ール濃度を測定した。検討用量は成人（体重 70 kg、体表面積 1.73 m²と仮定、いずれも平均的な白人健常成人男性のモデル数値）にプロプラノロール 40 mg を投与した用量に相当する 0.57 mg/kg 及び 25 mg/m² の 2 用量とし、投与後 0、1.5 及び 3 時間に採血した。比較のため、成人の 0.57 mg/kg 投与群（6 例）及び 40 mg 投与群（12 例）も設けた。

小児の場合、用量は体表面積から求めた方が大きく、体重あたりから求めた用量の 2～2.5 倍となった。その結果、血漿中プロプラノロール濃度は投与量が大きい方が高くなった。少数例の検討であったが、小児における血漿中濃度の個体値は成人の値が分布する範囲内の値を示し、体重から求めた用量を投与した場合は成人の平均値よりも低く、体表面積から求めた用量を投与した場合は成人の平均値よりも高かった。

<日本における臨床試験等>

無作為化比較試験

検索された 44 報のうち、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 44 報のうち、ファロー四徴症患児を対象とした薬物動態試験に該当した 1 報について、以下に概要を述べる。当文献に含まれる有効性の結果は、(5) 項の「国内での臨床使用実態」の項に記載した。

1) 岡島 進ら. ファロー四徴患児の血中 propranolol 動態. 日本小児循環器学会雑誌. 1985;1:452-3⁵⁾

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の側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漿中濃度を測定した。対象はプロプラノロール 0.94～2.01 mg/kg/日（分 2～4）を 2 週間以上投与したファロー四徴症の患児 11 例（生後 10 カ月～5 年 8 カ月）であった。11 例中 5 例でプロプラノロール服用前に無酸素発作が認められたが、プロプラノロール投与により無酸素発作は消失した。

0.4 mg/kg/dose 以上の用量を服用した 5 例の投与 2 時間後のプロプラノロール血漿中濃度は 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患児の 2 時間後及び 4 時間後のプロプラノロールの血漿中濃度は、1 例を除いて 27 ng/mL 以下で推移した。投与後に無酸素発作が消失した 5 例の検討で、投与前及び投与 2 時間後の血漿中プロプラノロール濃度が 18 ng/mL 以上であれば無酸素発作が予防できると結論された。

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

JMEDPLUS、JAPICDOC、医中誌、MEDLINE、EMBASE 及び DRUG FILE での検索結果（2011年11月21日時点）

検索条件：ファロー四徴症×プロプラノロール

検索結果：135報（ヒト）国内44報、海外91報（英）

<海外における報告状況>

メタ・アナリシス

検索された91報のうち、メタ・アナリシスに該当するものはなかった。

Peer-reviewed journal の総説

検索された91報のうち、Peer-reviewed journal の総説に該当する主要な3報について、以下に概要を述べる。

1) Viles PH et al. Recent advances in the treatment of congenital heart disease. Southern medical journal. 1974;67:723-7⁶⁾

著者の経験（未発表）と前置きした上で、ファロー四徴症患者 32例に1~2 mg/kg/日を分4で経口投与した結果、副作用はほとんどみられなかったとしている。

2) Loggie JM et al. The autonomic nervous system and some aspects of the use of autonomic drugs in children. II. Journal of pediatrics. 1972;81:432-45⁷⁾

ファロー四徴症患者 65例中、急性期発作時のプロプラノロール静脈内投与で肺血流量増加がみられた10例を対象に、発作予防に対するプロプラノロールの長期投与時（4~15カ月間1 mg/kgを1日3又は4回経口投与）の有効性を検討した。その結果、プロプラノロール投与期間中にチアノーゼ発作を発現した患者はなく、プロプラノロールと因果関係のある副作用の発現もなかった。

一般に、プロプラノロール投与で最も注意すべき副作用はうっ血性心不全で、他の副作用として悪心、嘔吐、疝痛、不眠症及び皮疹、稀な副作用として血小板非減少性紫斑病及び血小板減少性紫斑病が挙げられるとしている。

3) Garson A et al. Propranolol : The preferred palliation for tetralogy of fallot. The American journal of cardiology. 1981;47:1098-104⁸⁾

低酸素発作の予防目的にプロプラノロールを投与したファロー四徴症患者 35例の記録を再検討し、有効性及び安全性を評価した。その結果、28例（80%）で低酸素発作が3カ月間以上減少した。非奏効例では有意に用量が少なく（1.2 mg/kg 対 2.6 mg/kg, $p<0.01$ ）、またプロプラノロール投与開始年齢が有意に低かった（生後 6.1 カ月対 11.3 カ月, $p<0.05$ ）。追加解析の結果、投与開始

年齢よりも用量の方が強力な影響因子であることが判明した。全患児で行った心臓血管造影により、プロプラノロールの奏効の有無が右室漏斗部や肺動脈の解剖所見と関連するか検討したところ、近位右肺大動脈径がプロプラノロール非奏効例で小さかった以外に大きな違いを認めなかった。プロプラノロール奏効例では手術を 13.1 カ月間遅らすことができた。副作用は 4.0 mg/kg/日を投与した 1 例（生後 18 カ月、プロプラノロール奏効例）でうっ血性心不全を認めただのみであった。手術当日の朝までプロプラノロールが投与されていた 16 例で心内修復術が行われ、術中死が 2 例あったが、プロプラノロールとの関連性は否定されている。

ファロー四徴症患児における緩和治療の推奨開始用量として、1 mg/kg/日を 6 時間毎に分割経口投与し、治療開始後 1 週間を経過しても効果不十分の場合には、24 時間毎に 1 mg/kg/日ずつ漸増し、5 mg/kg/日まで増量する。再発が認められる場合には最大 10～15 mg/kg/日まで徐々に増量しても良いが、心拍数、心臓径、心収縮能を慎重にモニターする旨が記載されている。

<日本における報告状況>

メタ・アナリシス

検索された 44 報のうち、メタ・アナリシスに該当するものはなかった。

Peer-reviewed journal の総説

検索された 44 報のうち、Peer-reviewed journal の総説に該当する主要な 7 報について、以下に概要を述べる。

1) 上田 秀明. 小児の薬の使い方 III. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 C.循環器疾患 低酸素発作. 小児内科. 2010;42:432-34⁹⁾

低酸素発作を認める疾患としてファロー四徴症があり、低酸素発作の予防として、1) 貧血の是正、2) β ブロッカーの導入、3) 早期の外科的治療の介入が挙げられている。 β ブロッカーの導入の項では、「プロプラノロール 2～3 mg/kg/日又はカルテオロール 0.1～0.3 mg/kg/日から予防投与を開始する。喘息合併例ではテノーミンを 0.5～2 mg/kg/日を選択する」旨が記載されている。

なお、以前は 2、3 歳前後で根治術が行われていたが、近年は低酸素発作の出現を契機に乳児期早期であればシャント手術を、生後 6 カ月以降であれば根治術を選択するようになってきている旨が記載されている。

2) 賀藤 均. 小児の治療指針 6.循環器 Fallot 四徴. 小児科診療. 2010;73:Suppl.335-7¹⁰⁾

ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防目的で、プロプラノロール 1～3 mg/kg/日 分 3～4 を経口投与する旨が記載されている。

3) 阿波 彰一. 小児疾患診療のための病態生理 2 III. 循環器疾患 4 無酸素発作. 小児内科 1997;29:247-50 ¹¹⁾

ファロー四徴症患児の哺乳時や排便時などの息切れ、青色症等の前兆がある場合には、低酸素発作の予防目的でプロプラノロールを経口投与することが推奨され、開始用量として 0.3~0.5 mg を頓用で用い、上記症状の軽減がみられる場合は 1~2 mg/kg/日を分 3~4 で経口投与する旨が記載されている。

4) 河村司. 小児疾患診療のための病態生理 2 III. 循環器疾患 ファロー四徴症. 小児内科. 1990;22:268-72 ¹²⁾

Knee chest position 程度の処置で自然回復するような軽度の低酸素発作には、プロプラノロール 1~5 mg/kg/日を分 3~4 で経口投与する旨が記載されている。

5) 阿波彰一. 小児薬物療法の実際 無酸素発作. 小児内科. 1988;20:300-2 ¹³⁾

無酸素発作を起こす可能性が高いと思われる患児、又は時期、あるいは第 1 回発作がコントロールされた患児では、プロプラノロール 1~2 mg/kg/日を分 3~4 (ときに 3 mg/kg/日まで増量) やカルテオロール 0.4~0.8 mg/kg/日を経口投与する旨が記載されている。

6) 門間和夫ら. 小児科の治療ガイド 先天性心疾患. 小児科臨床. 1986;39:3523-6 ¹⁴⁾

ファロー四徴症のチアノーゼ発作予防として、食事で鉄分を補うこと、並びにプロプラノロール 1~4 mg/kg/日を分 1~4 で経口投与する旨が記載されている。

7) 佐地勉. 先天性心疾患のチアノーゼ発作の治療法. 小児科. 1986;27:573-9 ¹⁵⁾

プロプラノロールはファロー四徴症のチアノーゼ発作に対する姑息的手段として最も広く用いられている治療法であり、1~3 mg/kg/日 (0.1~0.4 mg/kg × 4 回/日) を経口投与する旨が記載されている。

また、心拡大、徐脈、心不全、気管支攣縮、低血糖等の副作用に注意する旨が記載されている。

その他、検索された 44 報に含まれていない文献であるが、ファロー四徴症の低酸素発作に対するプロプラノロールの予防的投与について記載された 1 報を見出したので、以下に概要を述べる。

8) 宇佐美 等. 小児疾患診療のための病態生理 III. 循環器疾患 3 低酸素発作. 小児内科. 2002;34:170-1 ¹⁶⁾

ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防目的で投与される薬剤の一例として、プロプラノロール 1~3 mg/kg を分 3~4 で経口投与する旨が記載されている。

(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. 18th edition. (Kliegman RM et al editors. 2007. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER. p.1906-12) ¹⁷⁾**

1910 ページの「チアノーゼ性先天性心疾患：肺血流量減少性障害のファロー四徴症の治療」の項に、ファロー四徴症のチアノーゼ発作の頻度及び重篤性を軽減する目的で、以前は経口プロプラノロール (0.5~1.0 mg/kg、6 時間毎) が汎用されていたが、優れた手術が開発された現在では発作発現後直ちに外科的療法を選択する旨が記載されている。

2) **NADAS' Pediatric Cardiology. 2nd edition. (Keane JF et al editors. 2006. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER. p.570, p.908 ¹⁸⁾**

570 ページに、プロプラノロールがチアノーゼ発作歴を有する患児や手術待機中の患児の発作再発予防に使用されることが記載されている。

また、908 ページの「小児に使用される主要な循環器治療薬」の表中に、プロプラノロールの投与量として、0.5~4 mg/kg を分 3 又は分 4 にて経口投与の記載がある。

3) **Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents, including the fetus and young adult. 7th edition. (Allen HD et al editors. 2008. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. p.900-1 ¹⁹⁾**

900~901 ページに、ファロー四徴症の治療でプロプラノロール経口投与はチアノーゼ発作頻度を減少させ、手術待機中の患児あるいは手術適応困難な患児に適切な治療となることが記載されている。

4) **Pediatric dosage handbook 17th edition (Taketomo CK et al. 2010. Lexi-Comp. p.1175-8) ²⁰⁾**

1178 ページに、経口プロプラノロールはファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防目的に使用され、開始用量として 0.25 mg/kg を 6 時間毎に経口投与 (1 mg/kg/日) し、治療開始後 1 週間を経過しても効果不十分の場合には、24 時間毎に 1 mg/kg/日ずつ漸増し、5 mg/kg/日まで増量する。再発が認められる場合には最大 10~15 mg/kg/日まで徐々に増量しても良いが、心拍数、心臓径、

心収縮能を慎重にモニターする旨が記載されている。

また、開始用量 0.5~1.0 mg/kg、通常 1~2 mg/kg を 6 時間毎に経口投与する場合もあると記載されている。

5) Drug therapy in infants and children with cardiovascular diseases (Schneeweiss A editor. 1986. Lea & Febiger. p.189-218) ²¹⁾

195 ページに、ファロー四徴症の低酸素発作予防に効果があり、手術を遅らせることができる旨が記載されている。また、211 ページに、用法・用量として、新生児及び小児に 1~3 mg/kg/日 (ときに 0.5~4 mg/kg/日) を分 3~4 にて経口投与の記載がある。また、プロプラノロール奏効例における本剤の平均投与量は 2.6 mg/kg/日であったとの記載がある。

<日本における教科書等>

1) 臨床発達心臓病学 改訂 3 版 (高尾 篤良ら 編集、2001、中外医学社、p.491、p.493、p.920) ²²⁾

24 章のファロー四徴症の「5.血行動態」の項に、プロプラノロール等の β 遮断薬は漏斗部の収縮を抑制してファロー四徴症に伴うチアノーゼを軽減する旨が記載がある。

「13.治療と外科手術」の項には、ファロー四徴症の乳児及び幼児においてチアノーゼ発作に対する予防と治療が必要で、プロプラノロール又はカルテオロール (ミケラン) 等の β 遮断薬を用いる旨が記載されている。

920 ページの「循環器疾患治療薬の薬用量」の表では、プロプラノロールが低酸素発作の予防目的で、1~2~(4) mg/kg/日を分 3 又は分 4 にて経口投与、副作用として血圧低下、心ブロック、徐脈、低血糖、気管支攣縮の記載がある。

2) 標準小児科学. 第 7 版 (森川 昭廣 監修、内山 聖ら 編集、2009、医学書院、p.439) ²³⁾

439 ページの「低酸素発作の治療」の項において、低酸素発作の再発予防には主として β 遮断薬が使用され、プロプラノロール 1~2 mg/kg/日の経口投与を行う (フェノバルビタールを併用する場合もある) 旨が記載されている。また、発作を繰り返す場合は手術が必要との記載がある。

3) 今日の小児治療指針 第 14 版 (大関 武彦ら 編集、2006、医学書院、p.369 ²⁴⁾

14 章の循環器疾患の「低酸素発作」の項で、発作予防には β 遮断薬の経口投与が用いられ、処方例として経口プロプラノロール 1~2 mg/kg/日、分 3 が記載されている。

また、 β 遮断薬は稀に低血糖を起こすことがあるので、発作との鑑別が必要となる旨が記載されている。

なお、プロプラノロールは作用持続時間が短く、朝の内服前に低酸素発作を起こす場合があるので、編者は主としてテノーミンを好んで処方しているとの記載もある。

4) 小児科学 改訂第10版 (五十嵐 隆 編集、2011、文光堂、p.685) ²⁵⁾

685 ページの「b 低酸素発作」の中の「2) 発作予防」の項で、ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防に対して、プロプラノロール等の β 遮断薬の経口投与を行うとの記載がある。

(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) British National Formulary for Children (Martin J editor. 2010-2011. p.116-7) (以降、BNFC) ²⁶⁾

【本書は厳密に言えば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ものであり、以降、『ガイドライン (医薬品集)』として取り扱う。】

116 ページの「Beta-adrenoceptor blocking drugs」の「Other uses」の項で、エスモールやプロプラノロールはファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の急性期治療に静脈内投与され、チアノーゼ発作の予防目的で経口投与される旨が記載されている。

同ページの「Propranolol Hydrochloride」の項で、ファロー四徴症の新生児にはプロプラノロール 0.25~1 mg/kg を 1 日 2~3 回、最大 2 mg/kg を 1 日 3 回経口投与、生後 1 カ月~12 歳の患児には 0.25~1 mg/kg を 1 日 3~4 回、最大 5 mg/kg/日を経口投与の記載がある。

プロプラノロールは、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 度房室ブロックなどが投与禁忌とされ、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、気管支痙攣、呼吸困難、頭痛、易疲労感、睡眠障害、感覚異常、めまい等が挙げられている。

2) American Hospital Formulary Service Drug Information: Propranolol Hydrochloride (2010. p.9) (以降、AHFS DI) ²⁷⁾

【本書 (WEB 版) は厳密に言えば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、以降、『ガイドライン (医薬品集)』として取り扱う。】

9 ページの「Other uses」の項で、プロプラノロールはファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作、統合失調症の急性増悪、不安状態、肝硬変に伴う消化管再出血等の管理目的で投与される旨が記載されている。投与量と治療効果は患者毎で異なることから、患者の反応を確認しながら慎重に投与量を決定すべきと

記載されている。

3) DRUGDEX Information System (p.7-8) (以下、DRUGDEX)²⁸⁾

【本書 (WEB 版) は厳密に言えば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、以降、『ガイドライン (医薬品集)』として取り扱う。】

7～8 ページのファロー四徴症の小児用量の項で、ファロー四徴症幼児における推奨開始用量として 1 mg/kg/日を 6 時間毎に分割経口投与し、治療開始後 1 週間を経過しても効果不十分の場合には、24 時間毎に 1 mg/kg/日ずつ漸増し、5 mg/kg/日まで増量する。再発が認められる場合には最大 10～15 mg/kg/日まで徐々に増量しても良いが、心拍数、心臓径、心収縮能を慎重にモニターする旨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 石川 司朗 編. 小児心不全薬物治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌. 2001;17:501-12)²⁹⁾

507 ページの「B-2 低酸素血症」の項に、ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防に β 遮断薬 (プロプラノロール、カルテオロール) が用いられる旨が記載されている。また、510 ページの表 2 心不全治療薬の小児用量に、プロプラノロールの処方例 (2 種類) 及び使用上の注意点として以下の記載がある。

処方例

処方例 A : 3～5 mg/kg/日を分 3 にて経口投与

処方例 B : 1～2 (～4) mg/kg/日を分 3～4 にて経口投与

使用上の注意点

血圧低下、心ブロック、徐脈、低血糖、気管支攣縮、喘息の増悪

(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

国内での臨床試験成績

検索された 44 報のうち、国内での臨床試験成績に該当する主要な 2 報について、以下に概要を述べる。

1) 長嶋 正実ら. 小児科領域における β -受容体遮断剤 Carteolol の臨床治験 -第三報-. 小児科臨床. 1983;36:415-24³⁰⁾

心疾患患児 66 例を対象にカルテオロールの無酸素発作に対する有効性及び安全性を検討した研究報告で、プロプラノロールが投与されたファロー四徴症

患児 13 例におけるプロプラノロール投与時の用法・用量、並びに無酸素発作に対するプロプラノロールの有効性及び安全性が検討されている。

プロプラノロールが投与されたファロー四徴症患児 13 例中、著効 2 例（プロプラノロールの 1 日用量 0.98～1.0 mg/kg/日）、有効 5 例（同 0.67～1.5 mg/kg/日）、無効 6 例（同 0.90～2.30 mg/kg/日）であった（表 1）。プロプラノロール投与時に下痢・腹痛等の胃腸障害が 1 例（FDM-1）で認められたが、カルテオロールに変更後消失した。

表 1 ファロー四徴症に対するプロプラノロールの臨床使用実態（長嶋らの報告）

| 症例 ID | 年齢 | | 性別 | 体重 kg | 1 日投与量(評価時) | | 無酸素発作の重症度* | | 有効性 医師判断 |
|--------|----|----|----|----------|-------------|---------|------------|-------|-------------|
| | 歳 | 月 | | | mg/日 | mg/kg/日 | 投与前 | 投与後 | |
| FDM-1 | 9 | 0 | 男 | 16.5 | 15.0 | 0.90 | I | I | 無効 |
| FDM-2 | 5 | 2 | 男 | 15.2 | 10.0 | 0.67 | I | 0 → I | 有効 |
| FDM-3 | 1 | 5 | 女 | 9.6 | 10.0 | 1.04 | I | I | 無効 |
| FDM-4 | 1 | 4 | 男 | 8.2 | 8.0 | 0.98 | III | 0 | 著効 |
| FDM-5 | 4 | 5 | 女 | 14.0 | 20.0 | 1.40 | II/III | II | 無効 |
| FDM-6 | 1 | 2 | 男 | 9.3 | 10.0 | 1.10 | II | I | 有効 |
| FDM-7 | 0 | 10 | 男 | 8.6 | 20.0 | 2.30 | III | III | 無効 |
| FDM-8 | 0 | 9 | 女 | 5.1 | 6.0 | 1.18 | III | I～III | 無効 |
| FDM-9 | 2 | 4 | 男 | 8.8 | 10.0 | 1.10 | I | 0～I | 無効 |
| FDM-10 | 1 | 4 | 男 | 9.0 | 10.0 | 1.11 | II | I | 有効 |
| FDM-11 | 1 | 1 | 女 | 8.0 | 12.0 | 1.50 | II | I～II | 有効 |
| FDM-12 | 2 | 6 | 女 | 10.0 | 10.0 | 1.00 | III | I | 著効 |
| FDM-13 | 0 | 10 | 女 | 7.0 | 8.0 | 1.14 | III | II | 有効 |

→：早期に dose up したもの

*：無酸素発作の重症度

III度：発作がほとんど毎日ある。意識消失を伴う発作もあり、入院を要したこともある

II度：週 1～2 回の発作がある。

I度：午前中にチアノーゼが増強し苦しむことが多く、また天候によりチアノーゼが増強し機嫌が悪くなる。

0度：発作は全くない。

2) 岡島 進ら. ファロー四徴患児の血中 propranolol 動態. 日本小児循環器学会雑誌. 1985;1:452-3⁵⁾

当文献は上記（1）項で日本における薬物動態試験に該当する報告として記載した文献 1) 岡島らの報告と同一である。本項では有効性の結果の概要を述べる。

岡島らは、プロプラノロール 0.94～2.01 mg/kg/日（分 2～4）を 2 週間以上投与したファロー四徴症患児 11 例（生後 10 カ月から 5 年 8 カ月）を対象に、無酸素発作に対するプロプラノロールの予防効果を検討した。その結果、プロプラノロール投与前では 11 例中 5 例で無酸素発作がみられていたが、プロプラノロール投与後では 5 例全例で消失した（表 2）。

表 2 ファロー四徴症に対するプロプラノロールの臨床使用実態（岡島らの報告）

| 症例 ID | 年齢 | | 性別 | 体重 kg | 1日投与量 mg/kg/日 | 無酸素発作 | | 副作用 |
|--------|----|----|----|----------|------------------|-------|-----|------|
| | 歳 | 月 | | | | 投与前 | 投与後 | |
| FDM-14 | 1 | 6 | 不明 | 10.5 | 0.95 | 有り | なし | 記載なし |
| FDM-15 | 1 | 0 | 不明 | 6.4 | 1.56 | 有り | なし | 記載なし |
| FDM-16 | 1 | 7 | 不明 | 9.9 | 1.50 | 有り | なし | 記載なし |
| FDM-17 | 0 | 10 | 不明 | 7.7 | 1.17 | なし | なし | 記載なし |
| FDM-18 | 5 | 8 | 不明 | 16.9 | 0.94 | なし | なし | 記載なし |
| FDM-19 | 1 | 3 | 不明 | 7.0 | 2.01 | なし | なし | 記載なし |
| FDM-20 | 1 | 9 | 不明 | 9.0 | 1.11 | なし | なし | 記載なし |
| FDM-21 | 3 | 4 | 不明 | 9.2 | 1.63 | 有り | なし | 記載なし |
| FDM-22 | 2 | 6 | 不明 | 10.4 | 0.96 | なし | なし | 記載なし |
| FDM-23 | 1 | 2 | 不明 | 10.0 | 1.00 | なし | なし | 記載なし |
| FDM-24 | 1 | 9 | 不明 | 8.5 | 1.18 | 有り | なし | 記載なし |

国内での臨床使用実態

ファロー四徴症に対するプロプラノロールの国内での臨床使用実態について記載された 1 報を見出したので、以下に概要を述べる。

- 1) 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、2010）³¹⁾

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の結果、18 施設の小児 77 例（うち 50 例が 0 歳児）にプロプラノロールが投与された。そのうち使用理由がファロー四徴症（12 例）又は低酸素発作の予防（10 例）とされた 22 例について検討を行った。

なお、本研究において、プロプラノロールはインデラル錠 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など、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、プロプラノロールが投与された小児期までの患児 77 例で粉砕投与に起因するものも含めて副作用は認められず、プロプラノロール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患児でのプロプラノロール使用目的、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、入手した患児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。終了時の体重が収集されていなかったため、開始時の体重を外挿して終了時の体重あたりの用量（mg/kg/日）を計算した。

患児の年齢は生後 1～15 カ月、性別は男児 13 例及び女児 9 例、開始用量は 0.24～5.41 mg/kg/日、維持用量は 0.76～2.50 mg/kg/日であった。

有効性は判定不明の 1 例を除き、81.0% (17/21 例) で改善以上と医師は判断した。副作用は特に報告されていない (表 3)。

表 3 プロプラノロールのフェロー四徴症に対する国内臨床研究報告 (石川らの報告)

| 症例 ID | 年齢 | | 性別 | 体重 ^{*2} kg | 1 日投与量 (開始時) | | 1 日投与量 (評価時) | | 有効性 医師判断 ^{*4} | 副作用 |
|--------|----|-----------------|----|------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------------------------|-----|
| | 歳 | 月 ^{*1} | | | mg | mg/kg ^{*3} | mg | mg/kg ^{*3} | | |
| FRS-1 | 0 | 4 | 女 | 5.5 | 5.5 | 1.00 | 11.0 | 2.00 | 改善 | なし |
| FRS-2 | 0 | 2 | 女 | 3.0 | 1.5 | 0.50 | 3.0 | 1.00 | やや改善 | なし |
| FRS-3 | 0 | 7 | 女 | 6.0 | 6.0 | 1.00 | 15.0 | 2.50 | やや改善 | なし |
| FRS-4 | 1 | 3 | 男 | 8.3 | 15.0 | 1.81 | 8.0 | 不明 | 改善 | なし |
| FRS-5 | 0 | 1 | 男 | 2.8 | 3.0 | 1.07 | 12.0 | 不明 | 改善 | なし |
| FRS-6 | 1 | 3 | 女 | 11.8 | 28.0 | 2.37 | 16.0 | 不明 | 著明改善 | なし |
| FRS-7 | 0 | 1 | 男 | 3.0 | 3.0 | 1.00 | 3.0 | 1.0 | やや改善 | なし |
| FRS-8 | 0 | 2 | 女 | 2.1 | 2.0 | 0.95 | 4.0 | 不明 | やや改善 | なし |
| FRS-9 | 0 | <1 | 女 | 5.8 | 12.0 | 2.07 | 13.0 | 不明 | 改善 | なし |
| FRS-10 | 0 | 3 | 男 | 4.1 | 3.0 | 0.73 | 6.0 | 不明 | 改善 | なし |
| FRS-11 | 0 | 4 | 女 | 8.3 | 2.0 | 0.24 | 6.0 | 不明 | 改善 | なし |
| FRS-12 | 0 | 9 | 女 | 9.7 | 10.0 | 1.03 | 10.0 | 1.03 | 改善 | なし |
| FRS-13 | 1 | 2 | 男 | 10.2 | 20.0 | 1.96 | 20.0 | 1.96 | 改善 | なし |
| FRS-14 | 1 | 1 | 男 | 8.3 | 8.0 | 0.96 | 8.0 | 0.96 | 改善 | なし |
| FRS-15 | 0 | 5 | 男 | 9.3 | 10.0 | 1.08 | 10.0 | 1.08 | 改善 | なし |
| FRS-16 | 0 | 4 | 女 | 7.4 | 40.0 | 5.41 | 20.0 | 2.07 | 改善 | なし |
| FRS-17 | 0 | 10 | 男 | 6.5 | 8.0 | 1.23 | 8.0 | 1.23 | 改善 | なし |
| FRS-18 | 0 | 1 | 男 | 6.6 | 7.5 | 1.14 | 5.0 | 0.76 | 改善 | なし |
| FRS-19 | 0 | 4 | 男 | 6.7 | 12.0 | 1.79 | 15.0 | 2.24 | 改善 | なし |
| FRS-20 | 0 | 2 | 男 | 3.0 | 2.0 | 0.67 | 欠損 | 欠損 | 判定不能 | なし |
| FRS-21 | 0 | 1 | 男 | 3.1 | 1.0 | 0.32 | 3.0 | 0.97 | 改善 | なし |
| FRS-22 | 0 | 2 | 男 | 4.6 | 9.0 | 1.96 | 10.0 | 2.17 | 改善 | なし |

網掛：プロプラノロールの使用目的が「フェロー四徴症」とのみ記載されている症例

*1: 月暦は満年 (月) 齢で表示。各患児の利用可能な生年月 (日を除く) から算出した。

*2: 投与開始時体重

*3: 単位体重あたりの用量 (mg/kg/日) は、1 日投与量を体重で割ることにより算出した。なお、終了時の体重は不明であるが、終了時の 1 日投与量の開始日が以下に示す期間内である場合には、開始時体重を外挿して単位体重あたりの用量 (mg/kg/日) を求めた。

新生児：増減量時期が初回投与開始日の 14 日以内

乳児：増減量時期が初回投与開始日の 28 日以内

幼児：増減量時期が初回投与開始日の 3 カ月以内

*4: 有効性評価 (医師判断) の定義は以下のとおり

著明改善：効果について期待以上の結果が得られた

改善：効果について期待通りの結果が得られた

やや改善：効果について期待した効果ではないが、改善傾向の結果は得られた

不変：効果について期待した結果が得られなかった

悪化：状態の悪化が認められた

(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>

以下の理由から、本剤の効能・効果は、「ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防」とすることが妥当と考えられる。

- 1) ファロー四徴症は心室中隔欠損と漏斗部の狭窄を認め、しばしば肺動脈弁の二弁症、弁狭窄症を合併する疾患である。β遮断薬である本剤は、漏斗部の収縮を抑制することにより、ファロー四徴症に伴うチアノーゼを予防することが期待できる。
- 2) 国内外の標準的教科書及び日本小児循環器学会が作成した小児心不全薬物治療ガイドライン²⁹⁾に、経口プロプラノロールがファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防効果を有することが記載されている。
β遮断薬のカルテオロールも国内標準的教科書やガイドラインにファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防効果を有することが記載されており、小児用ミケラン細粒 0.2% (カルテオロール) は「ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作」の効能効果で既に承認を受けている。

<要望用法・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、「通常、乳幼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、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。」が妥当と考える。

1) 対象患者について

国内外の教科書や総説より、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防を目的としてプロプラノロールが使用されるのは主として手術待機中の患児であり、ファロー四徴症の手術適応年齢は乳幼児期と考えられた。

また、同じくβ遮断薬であるカルテオロール (小児用ミケラン細粒 0.2%) の添付文書³²⁾においても、対象患者は乳幼児となっている。

さらに、プロプラノロールの国内での臨床使用実態から、46例中 44例が乳幼児 (生後 4週~6年) であり、新生児 (出生後 4週間未満) 及び小児 (年齢 7~14歳) はそれぞれ 1例のみであった。

以上のことから、対象患者を「乳幼児」と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

国内外の教科書や総説、並びに学会又は組織等の診療ガイドラインより、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防目的で経口投与されるプロプラノ

ロールの用法・用量は、概して海外では0.5～5.0 mg/kg/日で、国内では1.0～2.0 mg/kg/日（4.0 mg/kg/日を最大用量）である。

国内での臨床試験成績（長嶋らの報告³⁰⁾、岡島らの報告⁵⁾）及び国内での臨床使用実態（石川らの報告³¹⁾）より、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防目的で経口投与されたプロプラノロールの用量は、全46例のうち有効性評価時又は投与終了時の体重あたりの経口投与量を算出できた39例中30例（76.9%）で2 mg/kg/日以下で、うち25例（83.3%）は有効例であった。以上のことから、通常用量上限を2 mg/kg/日とすることは妥当と考えられる。

また、有効性評価時又は投与終了時に0.5～1 mg/kg/日の用量を投与されていた患児は39例中7例で、うち6例は有効例であった。以上のことから、少ないサンプル数ながら0.5～1 mg/kg/日の用量でも有効例が存在していることから、通常用量下限は国内の診療ガイドラインより低い0.5 mg/kg/日とすることが妥当と考えられる。

英国添付文書¹⁾のファロー四徴症の用法・用量には指針としての用量の記載があるものの、患者ごとに決定されるべきであるとの記載がある。プロプラノロールの薬物動態学と薬力学については、米国添付文書³³⁾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⁵⁾でプロプラノロールを経口投与した場合の血中濃度にばらつきが認められたと記載されている。さらにAHFS DI²⁷⁾にダウン症の患児では経口時のプロプラノロールの生物学的利用率が上昇する可能性について注意喚起するメーカーがあるとの記載がある。以上のことから、安全性に配慮して低用量から開始することが望ましく、また、個々の患児の病態、効果、副作用を勘案して、適宜増減する必要があると考え、「なお、低用量から開始し、症状により適宜増減する」を記載した。

2. 最大用量

国内の教科書や総説、並びに日本小児循環器学会が作成した小児心不全薬物治療ガイドライン²⁹⁾より、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防目的で経口投与されるプロプラノロールの最大用量は4.0 mg/kg/日である。

また、国内での臨床試験成績（長嶋らの報告³⁰⁾、岡島らの報告⁵⁾）及び国内での臨床使用実態（石川らの報告³¹⁾）より、ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作の予防目的で経口投与されたプロプラノロールの最大用量は、有効性評価時又は投与終了時の体重あたりの経口投与量を算出できた39例全例で、同ガイドライン²⁹⁾で掲載されている最大用量（4.0 mg/kg/日）以下であった。

以上のことから、最大用量を4 mg/kg/日とすることは妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

ファロー四徴症に伴う低酸素発作を放置した場合、致命的な状態を招く恐れ

があり、ファロー四徴症は極めて重篤な疾患といえる。経口プロプラノロールは、このような生命に危機を及ぼす低酸素発作を予防する薬剤として非常に重要と考えられる。

ファロー四徴症に伴う低酸素発作を予防する薬剤として、同じくβ遮断薬であるカルテオロール（小児用ミケラン細粒 0.2%）が既に国内で承認されているが、これにプロプラノロールが新たに加わることによって治療選択肢が増え、ファロー四徴症患者における発作コントロールにより寄与できるものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<その他>

1) 特になし

6. 参考文献一覧

- 1) 英国添付文書（Inderal Tablets 10 mg）
- 2) 豪国添付文書（Inderal）
- 3) Riopel DA, Walle T. Kinetic and clinical observations in cyanotic children on propranolol therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1980;28:743-50
- 4) Shand DG, Nuckolls EM, Oates JA. Plasma propranolol levels in adults with observations in four children. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1970;11:112-20
- 5) 岡島 進、神谷 哲郎、内藤泰顕. ファロー四徴患者の血中 propranolol 動態. *日本小児循環器学会雑誌*. 1985;1:452-3
- 6) Viles PH, Manning JA. Recent advances in the treatment of congenital heart disease. *Southern medical journal*. 1974;67:723-7
- 7) Loggie JM, Van Maanen EF. The autonomic nervous system and some aspects of the use of autonomic drugs in children. II. *Journal of pediatrics*. 1972;81:432-45
- 8) Garson A, Gillette PC, McNamara DG. Propranolol : The preferred palliation for tetralogy of fallot. *The American journal of cardiology*. 1981;47:1098-104
- 9) 上田 秀明. 小児の薬の使い方 III. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 C.循環器疾患 低酸素発作. *小児内科* 2010;42:432-4
- 10) 賀藤 均. 小児の治療指針 6.循環器 Fallot 四徴. *小児科診療*.

- 2010;73:Suppl.335-7
- 11) 阿波 彰一. 小児疾患診療のための病態生理 2 III. 循環器疾患 4 無酸素発作. 小児内科 1997;29:247-50
 - 12) 河村司. 小児疾患診療のための病態生理 2 III. 循環器疾患 ファロー四徴症. 小児内科. 1990;22:268-72
 - 13) 阿波彰一. 小児薬物療法の実際 無酸素発作. 小児内科. 1988;20:300-2
 - 14) 門間和夫、高尾篤良. 小児科の治療ガイド 先天性心疾患. 小児科臨床. 1986;39:3523-6
 - 15) 佐地勉. 先天性心疾患のチアノーゼ発作の治療法. 小児科. 1986;27:573-9
 - 16) 宇佐美 等. 小児疾患診療のための病態生理 III. 循環器疾患 3 低酸素発作 小児内科 2002;34:170-1
 - 17) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2007. p.1906-12
 - 18) Keane JF, Lock JE, Fyler DC, editors. NADAS' Pediatric Cardiology. 2nd edition. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2006. p.570, p.908
 - 19) Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents, including the fetus and young adult. 7th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p.900-1
 - 20) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Lexi-Comp's Pediatric Dosage Handbook: Including Neonatal Dosing, Drug Administration, and Extemporaneous Preparations. 17th edition. Lexi-Comp; 2010. p.1175-8
 - 21) Schneeweiss A editor. Drug therapy in infants and children with cardiovascular diseases. Lea & Febiger; 1986. p.189-218
 - 22) 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. 改訂 3 版. 東京: 中外医学社; 2001. p.491, p.493, p.920
 - 23) 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.439
 - 24) 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.369
 - 25) 五十嵐 隆 編集. 小児科学 改訂第 10 版. 東京: 文光堂; 2011. p.685
 - 26) Martin J, editor. British National Formulary for Children. 2010-2011. p.116-7
 - 27) American Hospital Formulary Service (AHFS). Drug Information [Internet]. Propranolol Hydrochloride. (Online update, as of February 2010. p.9). Downloaded from <http://www.ahfsdruginformation.com/>
 - 28) DRUGDEX Information System. p.7-8

- 29) 石川 司朗 編. 小児心不全薬物治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌. 2001;17:501-12
- 30) 長嶋 正実、大須賀 明子、松島 正気、田中 明彦、牧 貴子、田内 宣生. 小児科領域における β -受容体遮断剤 **Carteolol** の臨床治験-第三報-. 小児科臨床. 1983;36:415-24
- 31) 石川 洋一 (研究代表者). 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等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
- 32) 小児用ミケラン細粒 0.2% 添付文書
- 33) 米国添付文書 (INDERAL[®] - propranolol hydrochloride tablet)