

(別添様式 1 - 1)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本神経学会、日本神経治療学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
要望する医薬品	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 10mg
	会社名	太陽ファルマ株式会社
	国内関連学会	日本神経学会 日本神経治療学会 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (選定理由) 本態性振戦に関連する学会である
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	本態性振戦
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	経口、10mg～30mg/日。1日に1～3回に分割投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日投与量として60mgを超えないこと。
	備考	(特記事項等) 2011年の第2回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集において、日本神経学会から提出した内容(No. II-202) <sup>1)</sup> の用法・用量を見直し、再度要望するものである。見直しを行った内容については、第3項(6)要望の妥当性に記載した。 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 250～1,250 万人 (有病率に基づく推計)</p> <p>&lt;推定方法&gt; 有病率は報告によってばらつきがみられるが、およそ人口の 2.5～10%とされていることから<sup>2)</sup>、日本人人口 (令和 5 年 3 月概算値: 約 1 億 2500 万人) に基づき、上記の通り計算した。本推計患者数より、希少疾病医薬品には該当しないと考える。</p> <p>一方、厚生労働省「患者調査」データに基づき患者数推移を掲載している市場調査レポート<sup>3)</sup>では、2016 年度版として当該疾患の患者数は約 1.4 万人とされている。また、本態性振戦 (Essential tremor: ET) の効能・効果を有するアロチノロール塩酸塩の、2023 年販売数量データから推計される患者数は約 9 万人となる。</p> <p>以上から、有病率に基づく患者数は多いものの、治療対象となる患者数は約 1.4～9 万人程度と想定される。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>&lt;効能・効果&gt; 本態性高血圧症 (軽症～中等症) 狭心症 褐色細胞腫手術時 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 片頭痛発作の発症抑制 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制</p> <p>&lt;用法・用量&gt; <b>1. 本態性高血圧症 (軽症～中等症) に使用する場合</b> 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30～60mg より投与をはじめ、効果不十分な場合は 120mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p><b>2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合</b> 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg、90mg と漸増し、1 日 3 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。</p> <p><b>3. 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に使用する場合</b> 成人: 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg、90mg と漸増し、1 日 3 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。</p>

	<p>小児：通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/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4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。</p> <p><b>4. 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合</b> 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。</p> <p><b>5. 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合</b> 通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/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4mg/kgまで増量することができる。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 本態性振戦は他の疾患などによる二次性の振戦が除外され、神経学的診察では振戦以外の所見をみとめず、画像所見においても異常所見を伴わない病態の不明な振戦である<sup>2)</sup>。日常生活などで食事、着衣などの巧緻運動障害、日常的な振戦のために羞恥心を生じ社会的日常生活に支障がある場合や職業への障害がある<sup>2)</sup>ことから、「ウ その他日常生活に著しく影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</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 欧米等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><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在、国内で本態性振戦の効能・効果を有する薬剤はアロチノロール塩酸塩のみであるが、欧米ガイドライン<sup>4), 5), 6)</sup>でevidence levelがAとなっているβ遮断薬はプロプラノロールである。 本邦においても、日本神経治療学会作成の標準的神経治療<sup>2)</sup>ではプロプラノロールは本態性振戦に対する内服治療薬の推奨レベル(evidence level) Aとし、効能・効果を有するアロチノロール塩酸塩とともに第一選択薬として推奨している。</p>

	<p>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。β 遮断薬としてエビデンスレベルの高いプロプラノロールは、国内外の医療環境の相違を踏まえても、国内における有効性が期待できると判断した。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む)収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/>可      <input type="checkbox"/>不可 (必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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 type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等6か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国 7)	<p>販売名（企業名）    <b>Propranolol Hydrochloride Tablets</b> (NuCare Pharmaceuticals, Inc.)</p> <p>効能・効果</p> <p><b>高血圧</b>：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。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>：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>：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>：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>：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、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>：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。振戦の程度を軽減するが、振戦の頻度は減少させない。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>：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。</p> <p><b>褐色細胞腫</b>：<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> <p>用法・用量</p> <p><b>一般的注意</b>：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 40mg 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。通常の維持用量は 1 日 120～240mg である。症例によ</p>

		<p>っては、1日 640mg 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>：1日投与量 80～320mg 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。</p> <p><b>心房細動</b>：推奨用量として 10～30mg 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 40mg 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 60～80mg まで増量した。推奨される1日用量は 180～240mg 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。心血管死の予防を目的とした1日量 240mg 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1日 80mg を分割投与する。通常、有効な用量範囲は1日 160～240mg 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 40mg を1日2回投与する。<u>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。</u></p>
--	--	---

		<p><b>肥大性大動脈弁下狭窄症</b>：通常用量として 20～40mg 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 1 日 60mg 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 1 日 30mg を分割投与する。</p>
	備考	8/2024
英国 8)	販売名（企業名）	Inderal 10 mg film-coated tablets (Atnahs Pharma)
	効能・効果	<p>a) 高血圧のコントロール</p> <p>b) 狭心症の管理</p> <p>c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理</p> <p>d) ほとんどの型の不整脈のコントロール</p> <p>e) 片頭痛の予防</p> <p>f) <u>本態性振戦の管理</u></p> <p>g) 状況性及び全般性の不安症状、特に身体型症状の緩和</p> <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) 褐色細胞腫の周術期管理 (<math>\alpha</math> 遮断薬との併用)</p>
	用法・用量	<p><b>成人</b></p> <p><b>高血圧</b>：開始用量として 80mg 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 160～320mg 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><u>狭心症、片頭痛、本態性振戦</u></b>：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、片頭痛及び本態性振戦に対する有効な用量範囲は 1 日 80～160mg/day であり、狭心症に対する有効な用量範囲は 1 日 120～240mg である。</p> <p><b>状況性及び全般性不安</b>：1 日 40mg 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 40mg を 1 日 2 回、症例によっては 40mg 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>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、10～40mg 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>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、40mg 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、80mg 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40mg を1日2回とし、心拍数の変化に応じて80mg を1日2回まで増量する。必要な場合、最大160mg を1日2回まで漸増することができる。</p> <p>褐色細胞腫（<math>\alpha</math> 遮断薬との併用のみ）：手術前投与の推奨用量は、1日60mg 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30mg 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。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><b>小児</b></p> <p>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。0.25～0.5mg/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20mg を1日2～3回を経口投与する。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：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1mg/kg までを必要に応じて1日3回～4回、反復経口投与する。</p>
	備考	4/2022
独国 <sup>9)</sup>	販売名（企業名）	Dociton 10mg Filmtabletten (mibe GmbH Arzneimittel)
	効能・効果	<p>Dociton10mg/-40mg/-80mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 頻脈性心房細動（いわゆる機能性心疾患）</li> <li>- 甲状腺機能亢進（補助療法または特定の治療が効果を発揮するまでの対症療法）</li> </ul> <p>Dociton 40mg および Dociton 80mg はさらに以下の治療</p>

		<p>に使用される</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 動脈性高血圧症</li> <li>- 冠動脈性心疾患</li> <li>- 頻脈性不整脈</li> <li>- 再梗塞予防</li> <li>- 原発性不安障害の対症療法</li> <li>- <u>本態性振戦</u></li> <li>- 片頭痛</li> </ul>
	用法・用量	<p><b>用法</b></p> <p>十分な量の水とともに、食事前に経口投与すること。</p> <p><b>用量</b></p> <p>用量は、特に治療の効果に応じて、個別に決定すべきである。特に指示のない限り、以下の用量が適用される。</p> <p><b>動脈性高血圧症</b></p> <p>40mg1錠を1日2～3回服用する。効果が不十分な場合は、40mgを2錠、1日2～3回、または80mgを1錠、1日2～3回服用する。必要に応じて、40mgを4錠、1日2回服用する。または80mgを2錠、1日2回に増量することができる。</p> <p><b>冠動脈性心疾患、頻脈性不整脈</b></p> <p>初期用量は、40mgを1錠、1日3回服用する。効果が不十分な場合は、40mgを2錠、1日2～3回、または80mgを1錠、1日2～3回投与する。維持量は患者ごとに決定する必要がある。</p> <p><b>再梗塞予防</b></p> <p>心筋梗塞発症後5～21日目から40mgを1錠、1日3回、2～3日間投与する。</p> <p>その後は、40mgを1～2錠、1日2回服用を継続する。</p> <p><b>頻脈性心房細動（いわゆる機能性心疾患）</b></p> <p>10mgを1～4錠、1日3回、または40mgを1錠、1日3回服用する。</p> <p><b><u>本態性振戦、片頭痛予防、原発性不安障害の対症療法</u></b></p> <p><u>通常、初期用量として40mgを1錠、1日2～3回、服用する。</u></p> <p><u>これらの適応症に対する用量および投与間隔は、個々の患者に合わせて決定する必要がある。</u></p> <p><b>甲状腺機能亢進症（補助療法または特定の治療が効果を発揮するまでの対症療法）</b></p> <p>10mgを1～4錠、1日3～4回、または40mgを1錠、1</p>

		<p>日 3～4 回 1 錠服用する。</p> <p><b>小児および青年期の不整脈</b></p> <p>投与量は個別に決定すべきである。以下の投与量は、あくまでも目安である。</p> <p>体重 0.25～0.5mg/kg（体重）を 1 日 3～4 回服用する。必要に応じて、効果に応じて投与量を調整する必要がある。</p> <p>最大用量：1mg/kg（体重）を 1 日 4 回、1 日総用量は 160mg を超えてはならない。</p> <p><b>肝機能または腎機能障害：</b></p> <p>肝機能または腎機能が重度に障害されている患者では排泄が低下するため、用量を減量する必要がある。</p>
	備考	1/2023
仏国 10)	販売名（企業名）	PROPRANOLOL TEVA 40 mg, comprimé sécable (TEVA SANTE)
	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>・ <u>振戦</u>、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> <li>・ 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。</li> </ul>
	用法・用量	<p><b>成人</b></p> <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 4 錠（160 mg）、1 日 2 回を経口投与する。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>初期治療は心筋梗塞の急性発症後 5 日から 21 日の間に開始し、1 日 40mg 錠 1 錠、4 回服用、2～3 日間。維持治療は 1 日 4 錠、2 回服用（160mg/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</p>

		<p>分服。</p> <p><u>片頭痛、顔面痛、振戦</u>：1日1～3錠。</p> <p>一過性情動状態における動悸、頻脈タイプの心気症状：ストレス状況の60～90分前に平均40mg。</p> <p>静脈瘤破裂による消化管出血の一次および二次予防：一般に治療は1日160mgから開始する。その後、用量は患者毎に調整する。心拍数に基づき判断するが、心拍数の約25%減が基本である。</p> <p>小児</p> <p>不整脈：以下の投与量を目安に、個別に調整する。0.25～0.50mg/kgを1日3～4回。用量は血圧反応に基づいて調整する。最大用量1mg/kgを1日4回投与できるが、1日あたり160mgを超えないこと。</p>
	備考	5/2023
加国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	本態性振戦の承認なし
豪州 11)	販売名（企業名）	<p>INDERAL</p> <p>(Atnahs Pharma)</p>
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狭心症</li> <li>・ 高血圧</li> <li>・ 片頭痛の予防</li> <li>・ 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）</li> <li>・ <u>本態性振戦（家族性振戦、老人性振戦を含む）</u></li> <li>・ 褐色細胞腫（<math>\alpha</math>遮断薬との併用の場合のみ）</li> <li>・ 肥大性大動脈弁下狭窄</li> <li>・ 確定診断された心筋梗塞または心筋梗塞の疑い</li> <li>・ ファロー四徴症</li> </ul>
	用法・用量	<p><b>成人</b></p> <p><b>高血圧</b>：通常の開始用量として40mg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ずつ増量する。通常、1日120mg～320mg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320mg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><u>狭心症および本態性振戦</u>：40mgを1日2～3回投与し、</p>

		<p>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の投与で十分な効果がみられる。</p> <p><b>片頭痛</b>：通常、開始用量として40mgを1日2回投与する。通常1日80mg～160mgの用量範囲内で、3カ月以内に効果がみられる。</p> <p><b>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</b>：10～40mg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><b>褐色細胞腫</b>：患者に投与する際には同時に<math>\alpha</math>受容体遮断薬を併用すること。術前は3日間1日60mgを、維持療法は1日30mgを分割投与する。</p> <p><b>心筋梗塞</b>：投与開始から2～3日間は40mg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回投与することができる。</p> <p><b>特別な患者集団</b></p> <p><b>高齢者での使用</b>：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><b>小児への使用</b>：以下の投与量を目安に、患者の心臓の状態と治療を必要とする状況に応じて決定すること。</p> <p><b>不整脈、褐色細胞腫、甲状腺中毒症</b>：0.25mg～0.5mg/kgを1日3～4回必要に応じて投与する。</p> <p><b>ファロー四徴症</b>：ファロー四徴症へ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><b>片頭痛</b>：1日1回または2回10mgから開始し、必要に応じて分割投与で1日あたり2mg/kg増量する。反応が現れる場合は、3カ月以内に効果がみられる。7歳未満の小児での経験はない。</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>
	備考	2/2022

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記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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 (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)	

	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	<p>① Health Link BC のホームページ<sup>12)</sup> (<a href="https://www.healthlinkbc.ca/medications/propranolol-oral">https://www.healthlinkbc.ca/medications/propranolol-oral</a>)</p> <p>② Canadian Movement Disorders Society のホームページ<sup>13)</sup> (<a href="https://cmdsociety.ca/for-patients/essential-tremor/">https://cmdsociety.ca/for-patients/essential-tremor/</a>)</p>
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>① 経口プロプラノロールの効能・効果として以下の記載がある。 高血圧、不整脈、<u>震え(振戦)</u>、その他の症状の治療 片頭痛や胸痛(狭心症)の予防</p> <p>② 本態性振戦に対する投薬オプションとして以下の記載がある。 <u>プラセボよりも効果的であることが証明されている3剤には、プロプラノロール(インデラル)、プリミドン(マイソリン)、トピラマート(トパマックス)がある。</u></p> <p>1. <u>プロプラノロールは、ストレスの多いイベントの前に服用するなど、必要に応じて服用することができる(30分以内に効果を発揮し、通常2~5時間持続する)。</u></p> <p>2. プロプラノロールには長時間作用型の処方もある。これは1日中、震えを緩和する。ただし、喘息患者には安全な選択肢ではない。</p> <p>3. プリミドンは毎日服用する薬で、プロプラノロールと同等の効果があるとされている。</p> <p>4. プロプラノロールとプリミドンを併用すると、相乗効果を発揮し、それぞれを単独で大量に服用するよりも少量の併用でより効果的である。</p> <p>5. トピラマートはほぼ同等の効果がありますが、患者によっては副作用が少ない場合がある。</p> <p>6. 上記の治療が無効な場合は、ガバペンチン、アセタゾラミド(Diamox)、プレガバリン(リリカ)、クロニジン、アマンタジン、クロナゼパムなどの第2選択薬が、プラセボと比較して有効であるという臨床試験による証明はないものの、一部の患者には著しい効果をもたらす可能性がある。</p>

	用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	① 経口プロプラノロールの用法・用量として以下の記載が ある。 <u>通常、1日2～4回食前に服用する。</u>
	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>

## 1. 国外文献データベースPubMedでの検索（2024年11月20日実施）

## ① 検索方法

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])
検索範囲	～2024年11月20日
絞り込み	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。

## ② 検索結果

- ・ 該当文献数は237件であった。
- ・ このうち、RCTの該当文献数は26件、薬物動態試験の該当文献数は4件であった。
- ・ 本態性振戦の治療を目的とした他の薬剤の臨床研究において、プロプラノロールを対照薬とした文献数は23件であった。

## ③ 重要文献の要約

本態性振戦患者におけるプロプラノロールの有効性、安全性及び至適用量等に関する重要情報を供するため、上記検索結果のうち重要文献を以下に要約した。

海外における臨床試験等

- 1) Paparella G, Ferrazzano G, Cannavacciuolo A, Cogliati Dezza F, Fabbrini G, Bologna M, et al. Differential effects of propranolol on head and upper limb tremor in patients with essential tremor and dystonia. *J Neurol.* 2018;265:2695-2703.<sup>14)</sup>

本態性振戦及びジストニアを有する患者に対し、様々な身体部位の振戦に対するプロプラノロールの効果を評価することを目的とした。頭部及び上肢振戦を有する29例が試験に参加し、その内訳は本態性振戦患者14例及びジストニア患者15例であった。ベースラインとプロプラノロール投与後（2週後以降）に、臨床的及び運動学的分析による振戦の評価を受けた。プロプラノロールの平均投与量は、本態性振戦患者が70.0mg、ジストニア患者が63.3mgであった。

ジストニア患者では頭部振戦がより重度であるのに対し、本態性振戦患者では上肢振戦がより顕著であることが判明した（ $P<0.05$ ）。頭部振戦に対しては、本態性振戦患者及びジストニア患者ともに効果がなかった（いずれも  $P>0.05$ ）が、上肢振戦に対しては本態性振戦患者で軽減がみられた（ $P=0.007$ ）。

本態性振戦患者では、頭部振戦と上肢振戦に対するプロプラノロールの効果に差があること、また本態性振戦患者及びジストニア患者のいずれも頭部振戦に効果がみられなかったことは、治療に対する反応が振戦の局所的分布に関係しており、

上肢振戦の感受性が高いことを示唆している。頭部振戦の患者は病理学的研究やMRIで示されているように、脳梁に著しい変化を示す可能性が高いが、腕の振戦には小脳半体がより大きく関与している。従って、異なる小脳領域の回路とその結合パターンは、 $\beta$  アドレナリン受容体遮断に対する応答性が異なる特徴があると推測される。このことが、上肢振戦が改善したのに対して、頭部振戦が改善しなかった要因として考えられる。

- 2) Lee KS, Kim JS, Kim JW, Lee WY, Jeon BS, Kim D. A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9:341-7.<sup>15)</sup>

本態性振戦患者 175 例を対象にアロチノロールとプロプラノロールの有効性をクロスオーバー試験により比較検討した。アロチノロール 10mg/日、20mg/日、30mg/日とプロプラノロール 40mg/日、80mg/日、160mg/日（いずれも 2 週間投与）の各用量間での比較においてアロチノロールとプロプラノロールは同等の振戦減少効果を示し、motor task performance score の比較においてはプロプラノロールよりアロチノロールにおいて有意な改善が認められた。いずれも忍容性に問題はなかった。

- 3) Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double-blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:379-84.<sup>16)</sup>

本態性振戦患者 15 例を対象に、プロプラノロール製剤（80mg/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 320mg/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、ランダム化、二重盲検試験により比較した。

加速度計による客観的評価において、プラセボ群と比較して実薬群は振戦症状の有意な改善を示した ( $p < 0.02$ )。また、プロプラノロール製剤とプロプラノロール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 160mg 群で 4 例（息切れ、疲労、下痢、腕のピリピリ感）、240mg 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。

- 4) 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.<sup>17)</sup>

本態性振戦患者 14 例を対象に、プロプラノロール（20～40mg/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、ランダム化、二重盲検試験により比較し、加速度計とスペクトル解析により振戦を客観的に評価した。ベースラインからの比較において、プロプラノロール及びプリミドンともに振戦

を統計学的に有意に改善した ( $p<0.01$ )。また、プラセボとの比較においても、いずれも有意な改善がみられた (それぞれ  $p<0.05$  及び  $p<0.02$ )。改善の程度に関して、両薬剤間で有意差は認められなかった。

5) Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology*. 1984;34:1077-9.<sup>18)</sup>

本態性振戦患者 18 例 (手指振戦のみ 9 例、手指及び頭部振戦 9 例) を対象に、プロプラノロール (80mg/日から開始し、1 週間ごとに 160mg/日、320mg/日まで増量) の有効性をプラセボ対照により検討した。

加速度計による客観的評価では、投与開始 1 週間までのプロプラノロール 80 mg/日ではベースラインから有意な改善は認められなかったが、その後プロプラノロール 160mg/日及び 320mg/日までの増量では、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 ( $p<0.05$ )。

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、投与中止には至らなかった。

#### 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.<sup>19)</sup>

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 30~640mg/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。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 20ng/mL (0.077  $\mu\text{mol/L}$ ) 以下で 7 例、40ng/mL (0.154  $\mu\text{mol/L}$ ) 以下で 3 例であった。結論として、比較的低い血漿中濃度 (用量換算では 1 日 120~240mg 経口投与に相当) で本態性振戦の最適な抑制が得られ、それ以上の増量は不要であることが示された。

## 2. 国内文献データベース医学中央雑誌での検索 (2024年11月20日実施)

### ① 検索方法

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) }
検索範囲	1983年~2024年11月20日
絞り込み	絞り込み機能を用いて「ヒトを対象とした文献」を抽出したところ、抽出件数が 29 件と少なかったため、それ以上の絞り込み検索は行わず、全件出力のうえタイトル等から内容を把握した。

## ② 検索結果

- 該当文献数は29件であった。
- このうち、RCT及び薬物動態試験の該当文献数は0件であったが、非RCTの臨床医主導研究が1件抽出された（高橋昭ら、1989）。
- 加えて、医学中央雑誌の文献情報収集年下限の1983年以前の臨床医主導研究（非RCT）が1件抽出された（渡辺靖之ら、1980）。

## ③ 重要文献の要約

本態性振戦患者におけるプロプラノロールの有効性、安全性及び至適用量等に関する重要情報を供するため、上記検索結果のうち重要文献を以下に要約した。

日本における臨床試験等\*

- 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.<sup>20)</sup>

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 10mg/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 30mg/日ずつ 180mg/日まで増量し、有効性及び安全性を評価した。さらに、90mg/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 90mg/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。

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、90mg 以内の投与では 63.9%（23/36 例）が有効又は著効であった。30～60mg の投与では、17 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。振戦振幅値は、薬剤 wash out 時  $310 \pm 25 \mu\text{V}$  であったが、プロプラノロール投与時には  $55 \pm 10 \mu\text{V}$  へ減少し、プラセボ投与の  $140 \pm 15 \mu\text{V}$  とは明らかに異なる効果があった。

副作用は 5 例のみで、60mg 投与で胃腸障害が 1 例、90mg 投与で鼻閉感及び頭痛が 1 例、120mg で口周囲異常感覚が 1 例、徐脈及び胃腸障害が 1 例、並びに夜間頻尿が 1 例であった。いずれも投与は中止せずに治療を継続した。

欧米の報告では 120mg/日又はそれ以上の有効投与量とするものが多いが、今回の成績では患者により有効量に差が認められるが、30～90mg/日でも十分な治療効果が期待できるといえる。欧米人との投与量の差については、パーキンソン病における L-DOPA 療法で日本人はより少ない量で有効であることと類似している。

- 2) 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.<sup>21)</sup>

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2週間ごとの漸増法で10、20、30及び最大40mg/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。

本態性振戦患者61例における投与量別の「有効」以上の割合は、30mg/日(13例)で61.5%、30mg/日→60mg/日への増量(22例)で45.5%、30mg/日→60mg/日→90mg/日への増量(21例)で38.1%、30mg/日→60mg/日→90mg/日→120mg/日への増量(5例)で80.0%であった。「著効」も30mg/日で出現し、増量に伴いその割合も上昇した。本態性振戦患者の投与量別累積総合改善度は、「やや有効」以上が30mg/日で52.5%、60mg/日で77.0%、90mg/日以上で83.6%であり、120mg/日でもそれ以上の変化はなく83.6%であった。

副作用発現割合は11.4%(8/70例)であり、内訳は30mg/日1例、60mg/日3例、90mg/日2例及び120mg/日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。副作用の多くは軽度であり、重篤なものはなく、大部分は減量により消失した。

プロプラノロールの本態性振戦患者における振戦抑制効果度最終総合評価と安全度から判定された有用度は、「きわめて有用」が10例、「有用」が24例、「やや有用」が19例であった。

海外の報告では至適用量は120~320mg/日と広範囲にわたっており、今回の検討から得られた至適用量である30~90mg/日と比較すると大量であり、体重、人種差などが影響しているのかもしれない。渡辺らの報告<sup>20)</sup>を踏まえると、本邦での治療にあたっては欧米報告とは異なり、30 mg/日から漸増し、副作用を勘案しつつ90mg/日以下とすることが望ましいと考えた。

#### 薬物動態

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0件であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

<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>

##### 1. 国外文献データベースPubMedでの検索(2024年11月20日実施)

###### ① 検索方法

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])
検索範囲	~2024年11月20日
絞り込み	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。

## ② 検索結果

- 該当文献数は70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3件であった。

## ③ 重要文献の要約

国外文献データベースで抽出された総説文献のうち、重要文献を以下に要約した。

海外における総説等1) Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. 2019;366: 14485.<sup>22)</sup>

本態性振戦の第一選択治療は経口薬である。プロプラノロールは本態性振戦に使用される主な推奨治療法の一つである。プロプラノロールの推奨投与量は1日3回10mg経口投与から開始し、分割投与で最大360mgまでである。アメリカ神経学会（AAN）ガイドライン及びイタリヤ運動障害協会（IMDA）ガイドラインでも第一選択薬と位置付けられている。

一般的な副作用は徐脈、気管支けいれん、低血圧、疲労、ふらつき、性機能障害、うつ病である。なお、ナドロール、ソタロール、アロチノロールなどの他のβ遮断薬は第二選択薬として推奨されており、1つのβ遮断薬に反応しない患者は、他のβ遮断薬にも反応しない。

2) Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1603-21.<sup>23)</sup>

本態性振戦の第一選択薬のひとつに、非選択性βアドレナリン受容体拮抗薬であるプロプラノロールを挙げている。一般的に、プロプラノロールは低用量では良好な耐容性を示すが、副作用として低血圧、疲労、うつ病、勃起不全が挙げられる。喘息患者には禁忌であり、低血糖の症状を覆い隠す作用があるため、糖尿病患者には慎重に使用すべきである。

プロプラノロールの推奨用量は、1日30～320mg（主に60～240mg）だが、振幅の小さい振戦に対しては1日30～60mgでの治療も行われる。患者の半数は長期的な効果を実感し、振戦の重症度が50%軽減するが、効果予測因子は知られていない。ほとんどの国で振戦治療薬として承認されている。

3) Frei K, Truong DD. Medications used to treat tremors. *J Neurol Sci*. 2022;435:120194.<sup>24)</sup>

アメリカ神経学会（AAN）及び国際パーキンソン病・運動障害学会（MDS）が発表している本態性振戦治療に関するガイドラインにはエビデンスに基づくレビューも含まれており、これらのレビューではプロプラノロールとプリミドンが本態性振戦の第一選択薬として推奨されている。

プロプラノロールは他のβ遮断薬より優れている振戦治療薬である。振戦に対する有効量は、長時間作用型製剤を用いれば1日60～120mgと低用量で済むとされている。高用量（240～360mg/日の範囲）では、さらなる有効性を期待できるが、副作

用が発生する可能性のある用量範囲である。

どの用量範囲においても、異所性失神を予防するために徐脈と低血圧のモニタリングが必要であるが、これらは用量に依存する傾向がある。プロプラノロールの使用に関連する警告には、喘息などの閉塞性肺疾患の悪化が含まれている。

- 4) Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord.* 2019;34:950-8.<sup>25)</sup>

本態性振戦に対する現行の薬物治療及び外科的治療について、国際パーキンソン病・運動障害学会が事前に定義した標準化基準を用いて、エビデンスに基づくレビューを行った。

64件の研究レビューの結果、プロプラノロール、プリミドン及びトピラマート（200mg/日以上）が有効性を裏付けている薬物治療であった。プロプラノロールの13試験（合計255例）では、平均治療期間が3.5週間（1.5～8週間）、1日用量240～360mgと様々であった。

有効性の面では、プロプラノロールは臨床的重症度評価尺度、作業遂行能力、日常生活動作（ADL）の測定、患者の印象など、様々なアウトカム評価指標で記録されたすべての研究において四肢振戦の改善と関連していた。

これらの研究で最もよくみられた有害事象は徐脈と気管支痙攣であった。全体として、有害事象により試験を中止したのは参加者の10%未満であり、その他の有害事象としては、疲労、ふらつき、性機能障害などが挙げられている。

- 5) Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics.* 2014;11:128-38.<sup>26)</sup>

本態性振戦の治療は長年研究されてきたが、有効性レベルAとして推奨されているのはプロプラノロールとプリミドンのみであり、これら薬剤が第一選択薬となる。8つの臨床試験から、プロプラノロールは60～70%程度の改善が報告されている。低用量（30～60mg/日）から開始し、必要に応じて徐々に投与量を増やすことが推奨され、ほとんどの患者は60～240mg/日で効果が認められる。他のβ遮断薬（アテノロール、メトプロロール、ソタロール等）の臨床試験では、本態性振戦の四肢振戦に有効である可能性が報告されているが、プロプラノロールより優れているものはない。

副作用は徐脈、失神、疲労、勃起不全などがよく知られており、用量制限を伴うことが多い。したがって、副作用の観点からも30～60mg/日のような低用量から開始し、必要に応じて徐々に用量を増やすことが推奨される。

- 6) Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J.* 2020;96:84-93.<sup>27)</sup>

The Movement Disorder Societyによる本態性振戦治療のエビデンスに基づくレビューでは、臨床診療で最も強力な有効性を示す薬物療法はプロプラノロールとプリ

ミドンであると結論付けられた。プロプラノロールは短時間作用型の場合、10mgを1日2回または3回から開始し、1日3回20～30mgに増量し、維持量は10～320mg/日とされている。手の震えの重症度（臨床スコア、振戦振幅、パフォーマンススコア）の改善に効果的で、振戦振幅を50%軽減する。

副作用は低血圧、徐脈、失神、疲労、うつ病、男性における勃起不全が挙げられている。また、喘息及び慢性閉塞性肺疾患患者には注意を要すること、うつ血性心不全を悪化させる可能性について記載されている。

- 7) Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. Essential tremor: choosing the right management plan for your patient. *Cleve Clin J Med.* 2011;78:821-8.<sup>28)</sup>

本態性振戦治療の第一選択薬は、非選択性β遮断薬のプロプラノロール（Inderal）と抗てんかん薬のプリミドン（Mysoline）である。これらは単独又は併用して使用される。

プロプラノロールは非選択性β遮断薬で、最も広く使用されている抗振戦薬であり、本態性振戦に対してFDAが承認している唯一の薬剤である。低用量から開始し、徐々に増量する。通常、1日3回10mgから開始し、耐容性がある場合は320mgまで増量できる。プロプラノロールは本態性振戦患者の50～70%で振戦を改善し、平均50～60%の振戦減少が達成される。

副作用には気管支収縮、徐脈、低血圧、うつ病、インポテンツ、疲労、胃腸障害などが挙げられる。

- 8) Yaman A, Akdeniz M, Yaman H. How best to address these common movement disorders. *J Fam Pract.* 2011;60:721-5.<sup>29)</sup>

本態性振戦が機能障害や社会的・精神的問題を引き起こしている場合、プロプラノロール又はプリミドンの投与が適応となる。プロプラノロールとプリミドンのいずれも四肢振戦を軽減するが、本態性振戦の治療薬としてFDAの承認を受けているのは、プロプラノロールのみである。プロプラノロールは、頭部及び声の振戦よりも、手および前腕の振戦に対してより効果的である。プロプラノロールは1回20～40mg、1日2回から開始し、症状の緩和が得られるよう必要に応じて増量する。維持量として1日240～320mgが必要となる場合もある。

主な副作用は、疲労、鎮静、うつ病、勃起不全である。プロプラノロールの禁忌は、喘息、2度房室ブロック、インスリン依存性糖尿病である。

- 9) Sadeghi R, Ondo WG. Pharmacological management of essential tremor. *Drugs.* 2010;70:2215-28.<sup>30)</sup>

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、「10～320mg/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ること、短時間作用型の薬剤のためオンデマンド療法としても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、用量依存的であることを報告している。

10) Lyons KE, Pahwa R. Pharmacotherapy of essential tremor: an overview of existing and upcoming agents. *CNS Drugs*. 2008;22:1037-45.<sup>31)</sup>

プロプラノロールは、本態性振戦の治療薬としてFDAで唯一承認されているβ遮断薬であり、最も有効性が高いとしている。複数の臨床試験を統合すると、プロプラノロールの60～320mg/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。

検索方法（①）で示したLimits機能により除外されてしまうが、タイトルから重要文献と考えられたものを以下に要約した。

11) Zhang J, Yan R, Cui Y, Su D, Feng T. Treatment for essential tremor: a systematic review and Bayesian Model-based Network Meta-analysis of RCTs. *EClinicalMedicine*. 2024;77:102889.<sup>32)</sup>

2024年4月1日までに報告された本態性振戦の治療に関する無作為化比較試験33試験を特定し、システマティックレビュー及びネットワークメタアナリシス（NMA）を実施した。19種の経口薬物治療および6種の非経口薬物治療について相対的有効性及び安全性が評価された。プロプラノロールについては、本態性振戦の治療における第一選択薬としての地位を支持する有効性が確認された。また、プラセボと比較して顕著な安全性上の懸念はないことが確認された。

2. 国内文献データベース医学中央雑誌での検索（2024年11月20日実施）

① 検索方法

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) }
検索範囲	1983年～2024年11月20日
絞り込み	抽出件数が38件と少なかったため、それ以上の絞り込み検索は行わず、全件出力のうえタイトル等から内容を把握した。

② 検索結果

- 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。

## ③ 重要文献の要約

国内文献データベースで抽出された総説文献のうち、重要文献を以下に要約した。  
日本における総説等

1) 中島健二. Treatment of essential tremor -Update-. MDSJ Letters. 2009;2:4-7.<sup>33)</sup>

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(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＞を参照。

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を以下に示す。

2) 藤原豊博. 医療の現場から β遮断薬プロプラノロール塩酸塩の適応外使用. 薬理と治療. 2014;42:247-57.<sup>34)</sup>

前述の渡辺らの報告及び高橋らの報告に加え、単回投与時の成績を解説している。以下に、単回投与時の成績を記載する。

本態性振戦患者23例に、1週間以上の間隔でプロプラノロール(β1非選択性、ISA-、MSA+)120mg/日、メトプロロール酒石酸塩(β1非選択性、ISA-、MSA-)150mg/日、プラセボをそれぞれ単回経口投与する二重盲検クロスオーバー比較試験を行った。その結果、両β遮断薬の最高血漿中濃度に到達すると予測される1時間半後、振戦の強さはプラセボで14例が弱くなり、3例で強くなり、6例では変化しなかった。メトプロロールでは、20例で振戦が弱くなり、3例が強まった。振戦強度の低下率の平均は、プラセボで22±7.3%に対してプロプラノロールでは55±5.0%(P<0.01)、メトプロロールでは47±9.7%(P<0.01)といずれも有意に低下した。しかしプロプラノロールとメトプロロール間では有意差は認められなかった。

3) 宮本勝一, 伊東秀文. 本態性振戦治療薬. Brain and nerve. 2023;75:549-21.<sup>35)</sup>

一般的な本態性振戦の治療指針と治療薬として、第一選択薬はβ遮断薬のアロチノロール又はプロプラノロール、あるいは抗てんかん薬のプリミドンであること、またアロチノロールは海外でのデータは少ないが、プロプラノロールとのクロスオーバー試験で同等の効果が確認されていることが記載されている。個別の本態性振戦治療薬として、プロプラノロール関する記載を以下に示す。

非選択性β遮断作用を持ち、多数の臨床試験の成績からpractice parameterで推奨レベルAである。加速度計を用いた評価試験では振戦の振幅が半減した。ただし、各試験の服薬用量は60～320mg/日(平均180mg/日)と高用量である。なお、80mg/日では改善を認められなかった試験もあり、低用量では効果が弱いと考えられる。

処方例：インデラル錠(10mg)北米では初期用量80mg/日、維持量120～240mg/日、640mg/日まで増量可能とされている。本邦では1回40mgを1日1～2回で開始し、維持量(80～160mg/日)まで漸増する。

副作用：徐脈、房室ブロック、低血圧、気管支痙攣、頭痛、疲労感、インポテンツ、うつ状態など

- 4) 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.<sup>36)</sup>

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)が推奨レベルAの第一選択薬として推奨されていること、またPractice parameter以後の報告も踏まえ、2009年時点での治療の実際として、まずプリミドン又はプロプラノロールを用い、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。

- 5) 藤原豊博. 適応外使用情報アラカルト 本態性振戦(1). 薬事. 2009;51:287-95.<sup>37)</sup>

藤原は、 $\beta$ 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11報告から、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30~90mg/日と推定されるとしている。

医学中央雑誌では「会議録」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を以下に示す。

- 6) 中村雄作. 本態性振戦の診断と治療. 神経治療学. 2017;34:364-7.<sup>38)</sup>

一般的な治療アルゴリズムは、アメリカ神経学会治療指針や標準的神経治療「本態性振戦」がある。第一選択薬としては振戦が軽症から中等症の場合、有効性と安全性から選択され、交感神経遮断薬であるプロプラノロールおよび抗てんかん薬のプリミドンが第一選択薬になる。本邦では唯一保険適応があるアロチノロールも第一選択薬になる。プロプラノロールは非選択的 $\beta$ アドレナリン受容体阻害薬で、投与により振戦の振幅が加速度計で約50%と減少することや臨床的には50%から70%の患者で臨床症状の改善が得られている。プロプラノロール一日あたり投与量60mgから320mgが用いられている。副作用として、頭痛、疲労感、インポテンツや徐脈、うつ状態などの精神作用も報告されている。

プリミドンは四肢振戦に有効で、プロプラノロールと同等の有効性が得られており、両者の間に効果の差異はなかった。

- 7) 古和久典. 本態性振戦の薬物療法. 臨床神経学. 2021;61:S102.<sup>39)</sup>

本態性振戦の具体的な薬物療法として、比較的試験期間は短いがランダム化比較試験が十分に行われたエビデンスレベルの高い治療薬は、 $\beta$ 遮断薬プロプラノロールと抗てんかん薬プリミドンの2剤で、両者の効果はほぼ同等であることが示され

ている。本邦で開発されたアロチノロールは、本邦で実施された多施設二重盲検比較試験で有効性が実証されている $\beta$ 遮断薬で、本態性振戦に対して保険適用を有している唯一の薬剤である。プロプラノロールとの比較試験も実施されており、プロプラノロールと同様の振戦減少効果を示している。各単剤では十分な効果が得られない場合、 $\beta$ 遮断薬と抗てんかん薬を併用することによって、より改善効果を得られる場合がある。

### (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) Louis ED, Mayer SA, Noble JM. Merritt's Neurology 14th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer Health; 2021. 778-83 p.<sup>40)</sup>

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 360mg/日、プリミドンは 1500mg/日であるが、低用量でも有効性が得られるとしている。

- 2) Alex Rajput, Eric Noyes. Tremor, MSD Manual Professional Version [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co., Inc., c2025 [updated 2024 Feb; cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://x.gd/nH1iK>.<sup>41)</sup>

本態性振戦の推奨される薬物療法として「プロプラノロール 20～80mg/回、経口、1日4回（または他の $\beta$ 遮断薬）がしばしば効果的であり、プリミドン 50～250mg/回、経口、1日3回も同様である」との記載がある。

#### <日本における教科書等>

- 1) 藤村昭夫, 藤本茂, editors. 神経診療がわかる現場の教科書. 東京: 株式会社じほう; 2023. 204-11 p.<sup>42)</sup>

本態性振戦の薬物療法として以下の記載がある。

軽症から中等症の場合、わが国で唯一保険適用があるアロチノロールが第一選択薬である。 $\beta$ 遮断薬であるプロプラノロールおよび抗てんかん薬のプリミドンは、海外でエビデンスが多く第一選択薬に含まれる。これらの第一選択薬の効果が不十分な場合、併用療法を考慮する。

- 2) Hector A. Gonzalez-Usigli. 振戦, MSD マニュアル プロフェッショナル版. [Internet] 東京: MSD 株式会社. c2025 [updated 2022 Feb; cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://x.gd/mq0SU>.<sup>43)</sup>

本態性振戦の治療で推奨される薬物療法として「プロプラノロール 20～80mg/回、経口、1日4回（または他の $\beta$ 遮断薬）がしばしば効果的であり、プリミドン 50～250mg/回、経口、1日3回も同様である」との記載がある。

- 3) 栗原照幸. 神経内科プラクティカルガイド. 東京: 株式会社医学書院; 2014. 152 p.<sup>44)</sup>  
本態性振戦の治療法として「手指と首の振戦、声のふるえを認め、家族歴のある場合とない場合がある。処方例：インデラル錠（10mg）3錠、セルシン錠（2mg）3錠、分3毎食後」との記載がある。
- 4) Silberstein SD, Mermura MJ, 神経内科治療薬処方ガイド. 山脇正永, 木村行男, 翻訳. 東京: 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2012. 392-8 p.<sup>45)</sup>  
プロプラノロールの解説として以下の記載がある（振せんに関する記載抜粋）。

項目	記載内容
通常の処方対象	本態性振せん essential tremor
作用機序	末梢血管の $\beta_2$ 受容体に対してアンタゴニストとして働くこと（ $\beta_2$ 受容体に対するアンタゴニスト作用）により効果が表れると考えられている。
薬効発現までの時間	数日以内に薬効発現する。
効果がある場合	振せんの重症度を緩和することにより、日常活動での身体機能を向上させ、明瞭な構音ができるようにする。
効果がない場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 耐薬性をみながら最大用量まで増量投与する。</li> <li>・ 250mg/日を上限としてプリミドンとの併用投与を行うと、プロプラノロールの薬効が増強される。</li> </ul>
通常の用法	初期用量 1回 40mg を 1日 2回の経口投与から開始する。必要に応じて漸増して 120~320mg/日を 1日 2~3回に分割して経口投与する。
神経内科薬理学の技法	<p>考えられる利点： 振せんに対しては、プリミドンやベンゾジアゼピン系薬物よりも鎮静症状を抑制できる。</p> <p>考えられる欠点： 多種多様望ましくない副作用を起こす可能性があり、これには徐脈、血圧降下、疲労感などが含まれる。</p> <p>主な標的症状： 片頭痛の発生頻度と重症度の軽減、振せん</p> <p>臨床の知恵： 本態性振せんのある患者において、50~70%の症例である程度の寛解が得られ、通常は振せん改善率が 50%以上に達する。</p>

- 5) 大内尉義, 伊賀立二, 小瀧一, editors. 疾患と治療薬. 改訂第 6 版. 東京: 株式会社南江堂; 2010. 742-3 p.<sup>46)</sup>  
本態性振戦の治療として、以下の記載がある。  
プロプラノロール（インデラル）を代表とする  $\beta$  ブロッカーも有効であるが、医療保険上承認されているのはアロチノロール（アルマール）のみである。

- 6) Graber MA, Lanternier ML, 国際治療ハンドブック. 井上正康, 翻訳. 東京: エルゼビア・ジャパン株式会社; 2006. 391-2 p.<sup>47)</sup>

本態性振戦の治療として、以下の記載がある。

プロプラノロール (propranolol, インデラル) 20~50mg を 1 日 3 回内服 (日本では適用外であるがよく用いられる。30~90mg を分 3)、プリミドン (primidone, プリミドン) 50mg を就寝前に内服させ、以後は 250mg 1 日 3 回内服で漸増、ガバペンチン (gabapentin) 300~600mg を 1 日 3 回内服、あるいは脳内電極埋め込み術などがある (訳注: 日本では降圧薬の塩酸アロチノロール (arotinolol, アルマール) がこの疾患に対して保険適応があるため、まず試みる薬剤と思われる。投与量は成人には塩酸アロチノロールとして、1 日量 10mg から開始し、効果不十分な場合は、1 日 20mg を維持量として 2 回に分けて経口投与する)。

- 7) 猿田亨男, 北村惣一郎, editors. 1361 専門家による私の治療. 2019-20 年度版. 東京: 株式会社日本医事新報社; 2019. 574-5 p.<sup>48)</sup>

本態性振戦の中等症の薬物療法として、以下の記載がある。

わが国で本態性振戦の治療薬として保険適用があるのは、 $\beta$  遮断薬のアテノロールのみである。したがって、保険診療に基づく第一選択薬として、まずはアテノロールの内服が推奨される。ただし、この薬剤は国内のみで流通しているために、海外での使用エビデンスはない。海外ではエビデンスレベル A の治療薬として抗てんかん薬のプリミドンと  $\beta$  遮断薬のプロプラノロールが推奨されているので、アテノロールで効果不十分なときにはこれらの薬剤の使用を検討する。

一手目: アロチノロール塩酸塩 5mg 錠 (アロチノロール) 1 回 1 錠 1 日 2 回 (年齢・症状により適宜増減、30mg/日まで増量可能/保険適用外)。

二手目: インデラル 10mg 錠 (プロプラノロール) 1 回 1 錠 1 日 1~3 回 (120mg/日まで漸増可)、またはプリミドン細粒 99.5% (プリミドン) 1 日 25~50mg (就寝前、効果不十分な場合 50mg ずつ漸増して最大 250mg/日分 2~3/保険適用外)。

$\beta$  遮断薬もしくは抗てんかん薬のみの投与では効果が不十分な場合は副作用に気をつけながら両者の併用も検討する。

- 8) 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻貞俊, 塩川芳昭, 成田善孝, editors. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針. 第 4 版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2016. 535 p.<sup>49)</sup>

本態性振戦の治療として、「 $\beta$  遮断薬が有効である。プロプラノロールで 30~90mg/日使用する。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。」との記載がある。

- 9) 端和夫, editor. 脳神経外科臨床マニュアルⅢ. 第 4 版. 東京: シュプリンガー・ジャ

パン株式会社; 2010. 1240-1 p.<sup>50)</sup>

本態性振戦の治療のポイントとして、以下の記載がある。

- ・ 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ー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30mgから開始し90mg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 (60mg) 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0.5mg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3~6mg投与してもよい。

10) 福井次矢, 高木誠, 小室一成, editors. 今日の治療指針 2024年版. 東京: 株式会社医学書院; 2024. 989 p.<sup>51)</sup>

本態性振戦の薬物治療の処方例として、以下の記載がある。

下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1) アロチノロール錠 1日5~20mg を1~2回に分服
- 2) プロプラノロール錠 1日10~60mg を1~3回に分服
- 3) プリミドン細粒 1日25~250mg (成分量として) を1~2回に分服
- 4) ゾニサミド散 1日50~200mg (成分量として) を1~2回に分服
- 5) クロナゼパム (ランドセンまたはリボトリール) 錠 1日0.5~2mg を1~2回に分服

11) 水野美邦, editor. 神経内科ハンドブック. 第5版. 東京: 株式会社医学書院; 2016. 984 p.<sup>52)</sup>

本態性振戦の治療方針として、以下の記載がある。

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 (アロチノロール塩酸塩錠「DSP」) のみであるが、プロプラノロール塩酸塩 (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10~30mg、後者では1日30~90mgを使用する。後者は抑うつ的になる副作用がある。β遮断薬一般の副作用として徐脈、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。

#### (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.<sup>4)</sup>

米国神経学会小委員会は、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（Practice Parameter、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マートはレベル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。

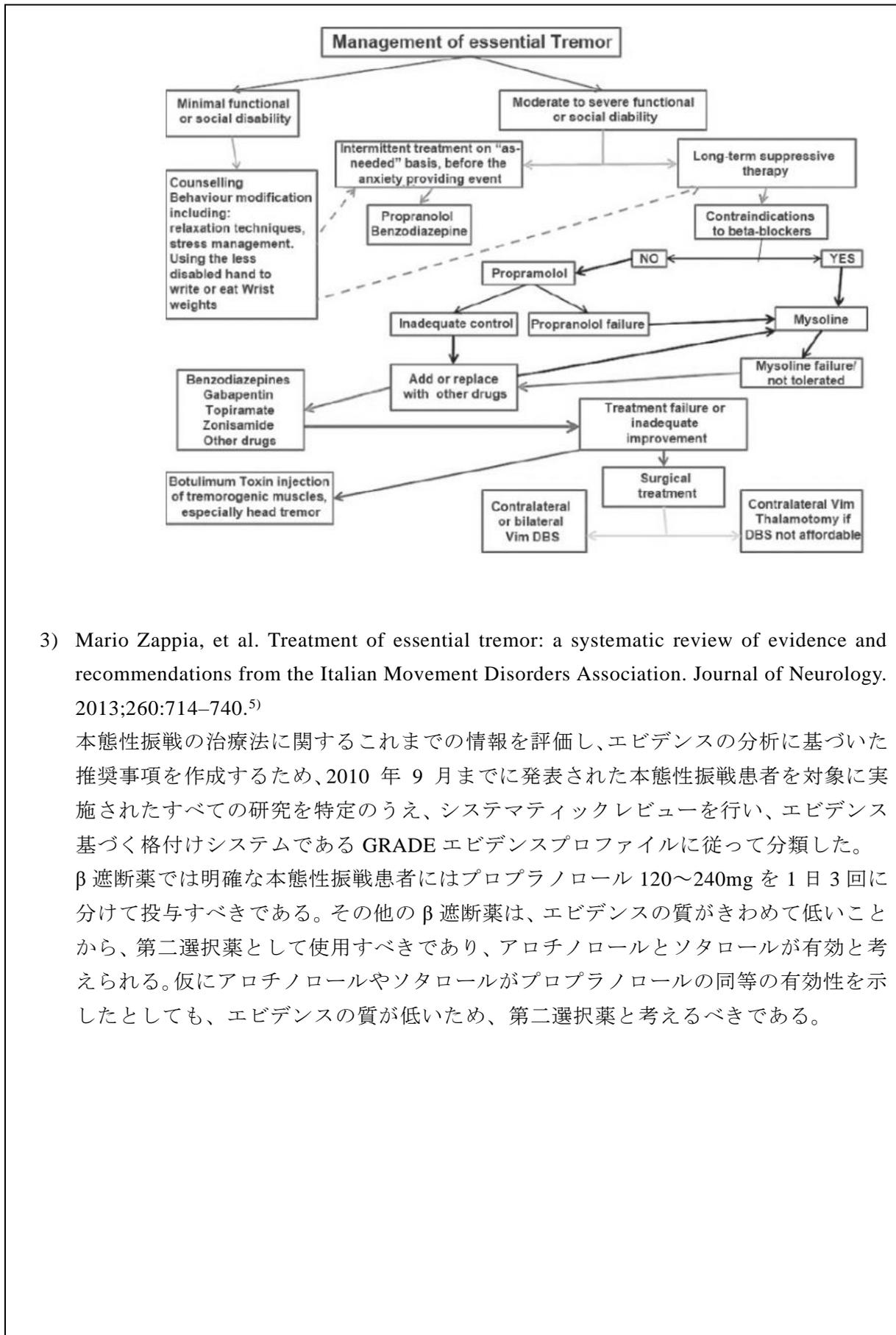
「AAN Summary of Evidence-based Guideline for CLINICIANS」のうち、プロプラノロールについて以下に抜粋する。

<b>What are the safety, tolerability, and efficacy of pharmacologic agents in treating ET?</b>
Propranolol, propranolol long-acting, or primidone should be offered to patients who desire treatment for limb tremor in ET, depending on concurrent medical conditions and potential side effects (Level A).
Propranolol should be considered as treatment of head tremor in patients with ET (Level B).
<b>Which drug should be used for initial treatment of ET?</b>
Either primidone or propranolol may be used as initial therapy to treat limb tremor in ET (Level B).
<b>In patients with ET, is combined treatment with primidone and propranolol superior to monotherapy?</b>
Primidone and propranolol may be used in combination to treat limb tremor when monotherapy does not sufficiently reduce tremor (Level B).
<b>In patients with ET, is there evidence for sustained benefit of pharmacologic treatment?</b>
The dosages of propranolol and primidone may need to be increased by 12 months of therapy when treating limb tremor in ET (Level C).

- 2) Pal PK. Guidelines for management of essential tremor. Ann Indian Acad Neurol. 2011; 14:S25-8.<sup>53)</sup>

本態性振戦の治療には、 $\beta$ 遮断薬（最も一般的にはプロプラノロール）とプリミドンが選択される。これらの薬剤は両方ともレベルAの推奨を受けており、併発する病状や潜在的な副作用に応じて、どちらも本態性振戦の初期治療に使用できる。プロプラノロールでの治療は1日1回10mgから開始し、徐々に（例えば、3～7日ごとに）1日2回20mgまで増量する。高齢者はより低い用量（例えば、1日2回10mg）で済む場合もあるが、忍容性が良好な患者では、プロプラノロールを分割投与で1日240mgまで増量できる。約50～60%の患者に改善が見られ、最も改善が見られるのは手の震えで、最も改善が見られなかったのは頭部または声の震えであった。

副作用には、ふらつき、疲労、インポテンス、徐脈、血圧低下などがある。プロプラノロールの相対的禁忌は、重度の心不全、伝導ブロック、過活動性気道疾患、うつ病、糖尿病である。



- 3) Mario Zappia, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *Journal of Neurology*. 2013;260:714–740.<sup>5)</sup>

本態性振戦の治療法に関するこれまでの情報を評価し、エビデンスの分析に基づいた推奨事項を作成するため、2010年9月までに発表された本態性振戦患者を対象に実施されたすべての研究を特定のうえ、システマティックレビューを行い、エビデンスに基づく格付けシステムであるGRADEエビデンスプロファイルに従って分類した。

$\beta$ 遮断薬では明確な本態性振戦患者にはプロプラノロール120~240mgを1日3回に分けて投与すべきである。その他の $\beta$ 遮断薬は、エビデンスの質がきわめて低いことから、第二選択薬として使用すべきであり、アロチノロールとソタロールが有効と考えられる。仮にアロチノロールやソタロールがプロプラノロールの同等の有効性を示したとしても、エビデンスの質が低いため、第二選択薬と考えるべきである。

Table 2 Beta-blockers: qualitative evaluation based on the results of the analyzed studies

Drug	Number of studies	Efficacy	Side-effects	Recommendation/evidence
Propranolol	37 4 RCTs 31 Cross-over 2 Case series	+++ +++ +++	↑ ↑ ↑	1C (Strong recommendation Low-quality evidence)
Propranolol-LA	4 1 RCT 2 Cross-over 1 Case series	+ + +	↑↑ ↑ ↑	1D (Strong recommendation Very low quality evidence)
Metoprolol	5 1 RCT 4 Cross-over	++ +/-	↔ ↑	2D (Weak recommendation Very low quality evidence)
Atenolol	5 5 Cross-over	++	↑	2D
Sotalol	4 4 Cross-over	++	↔	2D
Arotinolol	3 2 Cross-over 1 Case series	+++ +++	↑↑ ↑	2D
Pindolol	2 2 Cross-over	-	↔	1D
Timolol	2 2 Cross-over	++	↑	2D
ICI 118.551	2 2 Cross-over	+++	↑	2D
LI 32-468	1 1 Cross-over	+++	↔	2D
Bufetolol	1 1 Cross-over	++	↔	2D
Oxprenolol	1 1 Cross-over	++	↔	2D
Indenolol	1 1 Cross-over	++	↔	2D
Nadolol	1 1 Cross-over	++	↔	2D
+ Moderate degree of symptom control + Limited degree of symptom control - No symptom control ↑↑↑ Severe side-effects/high discontinuation rate ↑↑ Moderate side-effects/low discontinuation rate ↑ Mild side-effects/very low discontinuation rate ↔ No side-effects				

- 4) Kelly E. Lyons, Kelli Reiling Ott, Holly Shill. International Essential Tremor Foundation , Essential Tremor in Adult Patients. International Essential Tremor Foundation. Sanford (FL):International Guidelines Center; 2021.<sup>6)</sup>

現在、薬物治療が行われる患者の 30～60% で振戦が軽減すると想定されており、薬

物治療に反応する患者では症状が30～50%軽減する傾向がある。振戦が薬物治療で完全に解消されることは稀である。四肢振戦は一般的に治療対象となる振戦であり、頭部や声の振戦よりも反応が良く、治療効果に一貫性がみられる傾向がある。推奨されている本態性振戦の薬物療法として、推奨レベル A がプロプラノロール（本態性振戦に対する唯一の FDA 承認薬）とプリミドンであり、どちらか一方の薬だけでは震えが十分に抑えられない場合に併用されることがある。

プロプラノロールの用量として「10～60mg/日の分割投与から開始する（高齢者では10mg）。症状に応じて10～40mg又は必要に応じて120mg/日まで徐々に漸増し、320mg/日まで増量してもよい。急に投与を終始してはいけない。」との記載がある。副作用として「ふらつき、徐脈、疲労、インポテンシ、抑うつ、吐き気、体重増加、発疹、下痢」が挙げられている。

#### <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.<sup>2)</sup>

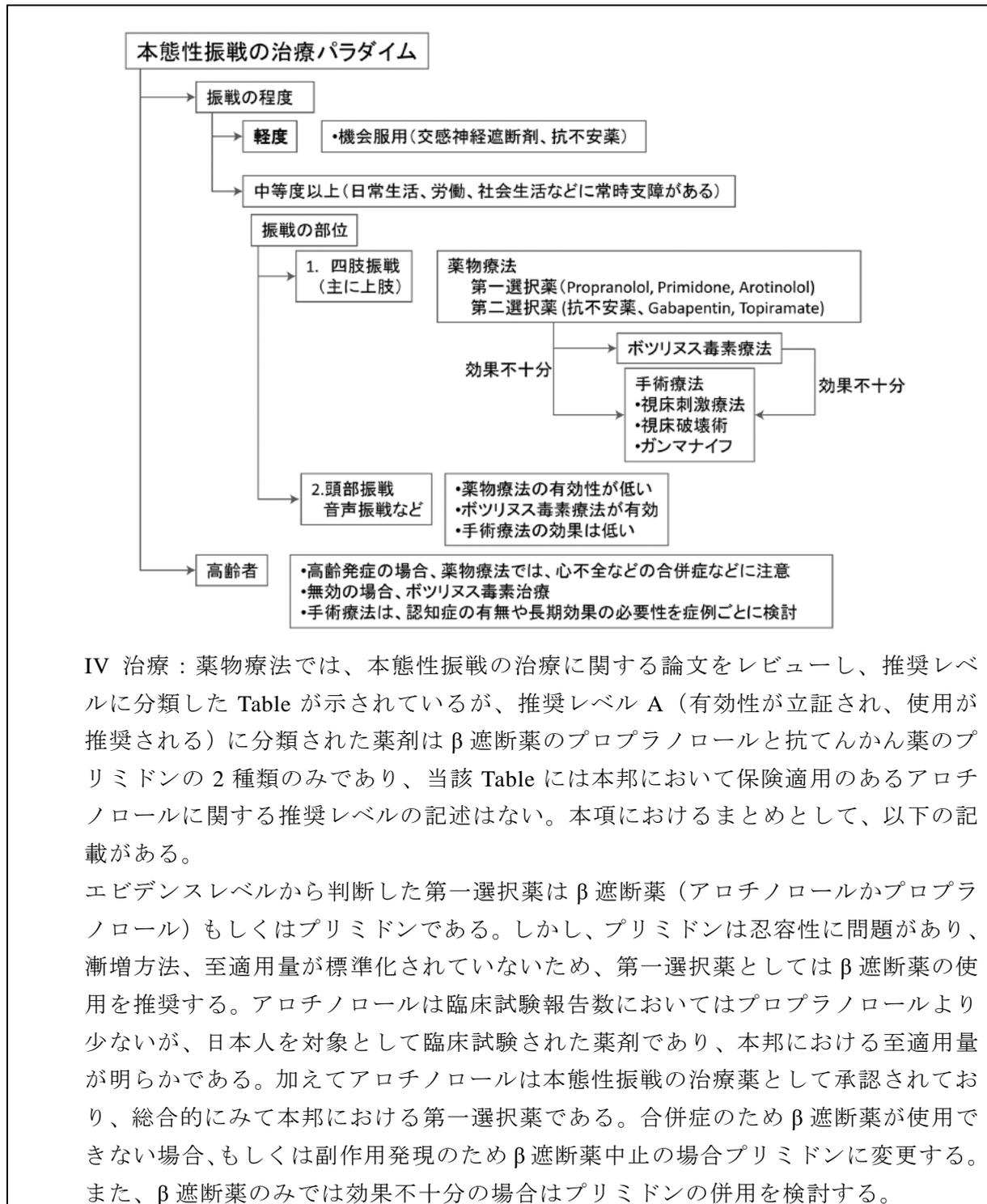
日本神経治療学会治療指針作成委員会は、本態性振戦の標準的治療指針を発表した。III 治療・総論において下図の治療パラダイムが示されるとともに、以下の記載がある。

日常生活などで食事、着衣などの巧緻運動障害、日常的な振戦のために羞恥心を生じ社会的、日常生活に支障がある場合、また理髪師や美容師などのように職業への障害がある場合には、薬物療法を開始する。

第一選択薬としては、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が第一選択薬となる。本邦では唯一保険適応があるアロチノロールも第一選択薬になる。

プロプラノロールは、非選択的βアドレナリン受容体阻害薬で、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%と減少することや、50%から70%の患者で臨床症状の改善が得られている。副作用として、12%から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も報告されている。

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は、Kollerらは振戦への効果は同等であるが、投与初期の副作用はプロプラノロールで8%、プリミドンで32%に見られたが、一方長期での副作用は、プロプラノロールで17%、プリミドンで0%と報告しており、短期の副作用はプリミドンに多く、長期の副作用はプロプラノロールに多いため、その点を考慮して選択する。



IV 治療：薬物療法では、本態性振戦の治療に関する論文をレビューし、推奨レベルに分類した Table が示されているが、推奨レベル A（有効性が立証され、使用が推奨される）に分類された薬剤は  $\beta$  遮断薬のプロプラノロールと抗てんかん薬のプリミドンの 2 種類のみであり、当該 Table には本邦において保険適用のあるアロチノロールに関する推奨レベルの記述はない。本項におけるまとめとして、以下の記載がある。

エビデンスレベルから判断した第一選択薬は  $\beta$  遮断薬（アロチノロールかプロプラノロール）もしくはプリミドンである。しかし、プリミドンは忍容性に問題があり、漸増方法、至適用量が標準化されていないため、第一選択薬としては  $\beta$  遮断薬の使用を推奨する。アロチノロールは臨床試験報告数においてはプロプラノロールより少ないが、日本人を対象として臨床試験された薬剤であり、本邦における至適用量が明らかである。加えてアロチノロールは本態性振戦の治療薬として承認されており、総合的にみて本邦における第一選択薬である。合併症のため  $\beta$  遮断薬が使用できない場合、もしくは副作用発現のため  $\beta$  遮断薬中止の場合プリミドンに変更する。また、 $\beta$  遮断薬のみでは効果不十分の場合はプリミドンの併用を検討する。

(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。

使用実態調査：日本神経学会及び日本神経治療学会が実施した使用実態調査について以下に記載する。

- 1) 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. 神経治療. 2010;27:229-37.<sup>54)</sup>

日本神経学会により 2009年に実施された、国内における本態性振戦の治療実態を把握する目的で同学会員 2,027名を対象に行ったアンケート調査結果が報告されている。

使用頻度の高い上位3つの薬剤は、アロチノロールが354名、クロナゼパムが334名、プロプラノロールが142名であった。

プロプラノロールの投与量〔平均（最小-最大）〕は、初期投与量が17.4mg（5-60mg）、維持量は28.4mg（7.5-60mg）、最大投与量は46.0mg（0-120mg）であった。

プロプラノロールの内服時の副作用（複数回答あり）は以下の通りであった。徐脈が69件、血圧低下・低血圧が36件、フラツキ（感）が8件、喘息が5件、立ちくらみ及び（うっ血性）心不全が4件、眠気、易疲労感・倦怠感が3件、めまい（感）、うつ、（下肢）浮腫及び耐糖能障害・糖尿病が2件、気分不良、起立性低血圧、動機、排尿障害及びインポテンツが1件であった。

- 2) 古和久典. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））、神経変性疾患領域における基盤的調査研究班（分担）研究報告書、本態性振戦（重症）に関する研究. 埼玉：国立保健医療科学院；2019年9月. 118 p. レポート番号：32.<sup>55)</sup>

日本神経治療学会により 2018年に実施された、国内における本態性振戦の治療実態を把握する目的で同学会員 560名を対象に行ったアンケート調査結果が報告されている。なお、本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）として実施されている。

使用頻度の高い上位3つの薬剤は、アロチノロールが100例、クロナゼパムが84例、プロプラノロールが38例であった。

プロプラノロールの維持投与量〔平均（最小-最大）〕は、28.5mg（10-60mg）であった。

プロプラノロールの内服時の副作用は29件（徐脈・ブロック13件、血圧低下・低血圧9件など）であった。

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

2011年に日本神経学会から提出した要望内容 (No. II-202) との変更点も踏まえ、以下に要望の妥当性について記載する。

< 要望効能・効果について >

要望効能・効果は、前回から変更なく「本態性振戦」である。

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。また、加国においては承認されていないものの、Canadian Movement Disorders Society は本態性振戦の治療薬としてプロプラノロールの有効性を認めており、本態性振戦に対する標準的使用薬剤の1つ（第一選択薬）とされている。

第3項(1)に示したとおり、国内外において、本態性振戦患者に対するプロプラノロールの有効性及び安全性が数多く検討されているとともに、他の治験薬の無作為化比較試験における対照薬（標準薬）としても選択されている。評価対象としている振戦部位は報告により若干異なるものの、振戦に対する有効性は一貫して確認されている。

第3項(2)に示したシステマティックレビュー又はメタ・アナリシスでも、プロプラノロールの本態性振戦に対する有効性は一貫しており、第一選択薬として紹介されている。

第3項(3)及び(4)に示した教科書及びガイドライン等にも、上記報告を踏まえてプロプラノロールが記載されている。海外では、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「MSD Manual」にプロプラノロール及びプリミドンが本態性振戦の標準的薬物療法として紹介されている。米国神経学会による「Practice parameter (2011年改訂版)」では、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。一方、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。また、日本神経治療学会による「標準的神経治療：本態性振戦(2011年)」では、プロプラノロール及びプリミドンが推奨レベルA（有効性が立証され、使用が推奨される）に分類されている。これら2つの薬剤は、薬事承認を得ているアロチノロール（推奨レベルの言及なし）とともに国内における本態性振戦に対する第一選択薬となっている。

安全性においては、上記のいずれにおいてもβブロッカーで一般的に報告されている副作用であった。他の効能・効果で50年以上に亘り長年使用されてきた薬剤であるが、本態性振戦を対象とした場合でも、これら副作用と大差なく、特段の危惧すべき事象は報告されていない。徐脈等の既知の副作用の発現には注意する必要があるものの、プロプラノロール投与時の安全性に大きな懸念はないものと考ええる。

上記のとおり「本態性振戦患者に対するプロプラノロールの有用性」に関するエビデンスレベルは高いことから、既に実臨床で使用されている。第3項(5)に示した通り、2009年及び2018年に日本神経学会及び日本神経治療学会が行った使用実態調査では、薬事承認を得ているアロチノロールの使用頻度が最も高かったが、プロプラノロールは

クロナゼパムに次いで3番目に使用されている薬剤であった。

以上の知見を勘案し、「本態性振戦患者に対するプロプラノロールの有効性及び安全性」に関するエビデンスレベルは高く、国内においても公知化された治療法であることから、要望効能・効果である「本態性振戦」は妥当であると考ええる。

なお、第3項で示したとおりプロプラノロールによって約50～60%の患者に改善がみられているが、すべての患者（すべての振戦部位）で効果がみられるわけではない。これは、Parkinson病や他の振戦を呈する疾患を有する患者が含まれていた可能性も考えられる。そのため、アロチノロールの添付文書における注意喚起と同様に、プロプラノロールにおいても以下の記載が必要と考える。

「十分な観察、診断により類似の振戦を生ずる他の疾患との区別を行い、本態性振戦と鑑別された症例のみに投与すること。」

#### <要望用法・用量について>

要望用法・用量は、前回で決めていなかった1日最高用量60mgを設定し、以下のとおり変更した（下線部変更）。

前回要望	今回要望
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。	経口、10mg～30mg/日。 1日に <u>1～3回</u> に分割投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日投与量として60mgを超えないこと。</u>

以下に、(1) 国内における臨床研究・調査及びガイドライン、(2) 安全性、(3) 国内外の用量差異の観点で、設定理由を示す。

#### (1) 国内における臨床研究・調査及びガイドラインの観点

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）では、オープン試験期では30～180mg/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90mg/日を1日3回分割経口投与した。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、90mg以内の投与では63.9%（23/36例）が有効又は著効であった。30～60mgの投与では、17例が有効又は著効と判定された。副作用は5例のみで、60mg投与で1例、90mg投与で1例、120mg投与で3例であった。これら結果から、渡辺らは「30～90mg/日で十分な治療効果が期待できる」としている。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、2週間ごとの漸増法で30、60、90及び最大120mg/日を1日3回分割経口投与した。その結果、投与量別の「有効」以上の割合は、30mg/日（13例）で61.5%であり、30mg/日→60mg/日への増量（22例）で45.5%であった。累積総合改善度は、「やや有効以上」が30mg/日で52.5%、60mg/日で77.0%であった。安全性に関して重篤な副作用はなく、軽度のものが多く、大部分は減量により消失した。これら結果から、高橋らは渡辺らの検討及び海外臨床研究など考慮したうえで、

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「30mg/日から漸増し、副作用を勘案しつつ90mg/日以下とすることが望ましい」としている。

日本神経学会が2009年に行った使用実態調査では、プロプラノロールの投与量〔平均（最小-最大）〕は、初期投与量が17.4mg（5-60mg）、維持量は28.4mg（7.5-60mg）、最大投与量は46.0mg（0-120mg）であった。その後、2018年に日本神経治療学会が行った使用実態調査でも、プロプラノロールの維持投与量〔平均（最小-最大）〕は、28.5mg（10-60mg）であった。

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30～60mg、最大用量が120mgであることを考慮すると、120mg/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」とされている。

これらを整理すると、本邦における推奨用法・用量の推定の際に考慮すべき点は以下のとおりとなる。

- ① 渡辺ら及び高橋らの報告では、開始用量は30mg/日、漸増する場合は副作用を勘案しつつ90mg/日以下とすることが望ましい
- ② 使用実態調査では、開始用量〔平均（最小-最大）〕は17.4mg（5-60mg）であった
- ③ 日本神経治療学会の「標準的神経治療」では、低用量から開始、振戦の程度を指標として漸増、最大用量の目安は（60～）120mg/日を超えない

## (2) 安全性の観点

前回の要望用法・用量は、1日最高用量を設定せず、「年齢、症状によって適宜増減する。」のみとしていた。

しかしながら、国内の開発段階で確認されているプロプラノロールの安全性は、高血圧症の効能・効果で120mg/日まで、また不整脈及び狭心症の効能・効果で90mg/日までである。高血圧症を合併していない本態性振戦患者では、高用量の投与によって低血圧が発現することが懸念されることを踏まえると、片頭痛における用法・用量（20～30mg/日から開始、60mgまで増量）と同様に低用量の範囲で、かつ1日最高用量を設定することが望ましいと考えた。

本態性振戦は、片頭痛よりも比較的高齢者で患者が多いことから、徐脈等のリスクを避けるために開始用量を10～30mg/日とし、効果不十分な場合の増量範囲は60mg/日までとすることが適切と考えた。

なお、アロチノロールの添付文書における注意喚起と同様に、プロプラノロールにおいても投与量上限に関する注意喚起が必要と考える。

## (3) 国内外の用量差異の観点

国内外のプロプラノロールにおける各効能・効果の承認用法・用量を以下に示す。

いずれにおいても、国内の承認用量は日本人でのエビデンスに基づき、海外より低く設定されている。また、海外での本態性振戦に対する最大用量は、片頭痛と同程度に設定されており、これらは高血圧症・狭心症・不整脈よりも概ね低く設定されている。前述した日本神経学会及び日本神経治療学会が行った使用実態調査でも、維持量はそれぞれ 30mg 以下であり国内外の至適用量の差異については、体重や人種差などの影響が推察される。これら比較を踏まえても、国内では海外と比較してより低用量で有用性は期待できるものとする。

	日本	米国	英国	独国	仏国	豪州
高血圧症	開始 30～60mg/日 効果不十分 120mg/日まで 漸増	開始 80mg/日 通常 120～240mg/日、 640mg/日が必要な場合もある	開始 160mg/日 通常 160～320mg/日	開始 80～120mg/日 効果不十分 160～240mg/日、 最大 320mg/日 まで漸増	160mg/日、 80mg/日から 開始しても可	開始 80mg/日 通常 120～320mg/日
狭心症	開始 30mg/日 効果不十分 60mg、90mg と漸増	80～320mg/日	開始 80～120mg/日 通常 120～240mg/日	開始 120mg/日 効果不十分 160～240mg/日	160mg/日、 80mg/日から 開始しても可	開始 80～120mg/日 通常 120～320mg/日
不整脈	開始 30mg/日 効果不十分 60mg、90mg と漸増	30～120mg/日	30～160mg/日	開始 120mg/日 効果不十分 160～240mg/日	40～80mg/日	30～120mg/日
片頭痛	開始 20～30mg/日 効果不十分 60mg まで漸 増	開始 80mg/日 通常 160～240mg/ 日	開始 80～120mg/日 通常 80～160mg/日	80～120mg/日、 個別に決定	40～120mg/日	開始 80mg/日 通常 80～160mg/日
本態性振戦	【要望内容】 開始 10～30mg/日 効果不十分 60mg まで漸 増	開始 80mg/日 通常 120mg、240～ 320mg/日が必要な場合もある	開始 80～120mg/日 通常 80～160mg/日	80～120mg/日、 個別に決定	40～120mg/日	開始 80～120mg/日 通常 80～160mg/日

これら知見を勘案し、臨床効果が期待でき、また安全性を確保する観点から以下の要望用法・用量は妥当であるとする。

「経口、10mg～30mg/日。1日に1～3回に分割投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日投与量として60mgを超えないこと。」

なお、前述したとおりアロチノロールの添付文書における注意喚起と同様に、プロプラノロールにおいても投与量上限に関する以下の記載が必要とする。

「徐脈、めまい、低血圧等が高血圧患者に投与した時に比べ、多くみられることがあるので観察を十分に行い症状が認められた場合は減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。」

< 臨床的位置づけについて >

現在、国内で本態性振戦の効能・効果を有する薬剤はアロチノロールのみである。プロプラノロールが临床上使用可能となることにより、アロチノロールに効果不十分な場合でも、患者への選択肢が増えることが期待される。

さらに、プロプラノロールは片頭痛の予防に関する適応を有するが、アロチノロールにはない。片頭痛の用法・用量は、今回要望する本態性振戦の用法・用量と同程度であることから、プロプラノロールが临床上使用可能となれば両疾患を合併する患者に複数薬剤を投与する必要がなくなり、アドヒアランスの観点からも有用である。

#### 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、プロプラノロールは、米、英、独、仏及び豪で本態性振戦の適応を有しており、国内外のガイドラインでも有用性が記載されるとともに、国内においても既に使用されている実態がある。このことから、プロプラノロールの本態性振戦に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であり、要望する効能・効果及び用法・用量は国内外における論文から妥当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

<担当者氏名及び連絡先>

## 6. 参考文献一覧

- 1) 第2回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望. (2011年、要望番号;II-202)
- 2) 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.
- 3) 株式会社シード・プランニング. 患者数の動向と疫学. 2016年版. 東京: 株式会社シード・プランニング; 2016. 910 p.
- 4) 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.
- 5) Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. J Neurol. 2013;260:714-40.
- 6) Kelly E. Lyons, Kelli Reiling Ott, Holly Shill. International Essential Tremor Foundation , Essential Tremor in Adult Patients. International Essential Tremor Foundation. Sanford (FL):International Guidelines Center; 2021.
- 7) 米国添付文書 (PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE)
- 8) 英国添付文書 (Inderal 10 mg film-coated tablets)
- 9) 独国添付文書 (Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten)
- 10) 仏国添付文書 (PROPRANOLOL TEVA 40 mg, comprimé sécable)
- 11) 豪国添付文書 (INDERAL)
- 12) Health Link BC. Propranolol – Oral. [Internet]. British Columbia: First Databank, Inc.; [updated 2022 Sep; cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.healthlinkbc.ca/medications/propranolol-oral>. (添付なし)
- 13) Canadian Movement Disorders Society. Essential Tremor. [Internet]. [place unknown]: Canadian Movement Disorders Society; c2005. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://cmdsociety.ca/for-patients/essential-tremor/>. (添付なし)
- 14) Paparella G, Ferrazzano G, Cannavacciuolo A, Cogliati Dezza F, Fabbrini G, Bologna M, et al. Differential effects of propranolol on head and upper limb tremor in patients with essential tremor and dystonia. J Neurol. 2018;265:2695-2703.
- 15) Lee KS, Kim JS, Kim JW, Lee WY, Jeon BS, Kim D. A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2003;9:341-7.
- 16) Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double-blind comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:379-84.
- 17) 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.
- 18) Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. Neurology.

- 1984;34:1077-9.
- 19) Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. Relationship between plasma propranolol concentration and relief of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:831-7.
  - 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. 2019;366: 14485.
  - 23) Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1603-21.
  - 24) Frei K, Truong DD. Medications used to treat tremors. *J Neurol Sci*. 2022;435:120194.
  - 25) Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019;34:950-8.
  - 26) Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics*. 2014;11:128-38.
  - 27) Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J*. 2020;96:84-93.
  - 28) Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. Essential tremor: choosing the right management plan for your patient. *Cleve Clin J Med*. 2011;78:821-8.
  - 29) Yaman A, Akdeniz M, Yaman H. How best to address these common movement disorders. *J Fam Pract*. 2011;60:721-5.
  - 30) Sadeghi R, Ondo WG. Pharmacological management of essential tremor. *Drugs*.2010;70:2215-28.
  - 31) Lyons KE, Pahwa R. Pharmacotherapy of essential tremor: an overview of existing and upcoming agents. *CNS Drugs*. 2008;22:1037-45.
  - 32) Zhang J, Yan R, Cui Y, Su D, Feng T. Treatment for essential tremor: a systematic review and Bayesian Model-based Network Meta-analysis of RCTs. *EClinicalMedicine*. 2024;77:102889.
  - 33) 中島健二. Treatment of essential tremor -Update-. *MDSJ Letters*. 2009;2:4-7.
  - 34) 藤原豊博. 医療の現場から β 遮断薬プロプラノロール塩酸塩の適応外使用. 薬理と治療. 2014;42:247-57.
  - 35) 宮本勝一, 伊東秀文. 本態性振戦治療薬. *Brain and nerve*. 2023;75:549-21.
  - 36) 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.
  - 37) 藤原豊博. 適応外使用情報アラカルト 本態性振戦(1). 薬事. 2009;51:287-95.
  - 38) 中村雄作. 本態性振戦の診断と治療. *神経治療学*. 2017;34:364-7.
  - 39) 古和久典. 本態性振戦の薬物療法. *臨床神経学*. 2021;61:S102.
  - 40) Louis ED, Mayer SA, Noble JM. *Merritt's Neurology 14th ed*. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer Health; 2021. 778-83 p.
  - 41) Alex Rajput, Eric Noyes. Tremor, *MSD Manual Professional Version* [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co., Inc., c2025 [updated 2024 Feb; cited 2024 Dec 9]. Available from:

- <https://x.gd/nH1iK>. (添付なし)
- 42) 藤村昭夫, 藤本茂, editors. 神経診療がわかる現場の教科書. 東京: 株式会社じほう; 2023. 204-11 p.
  - 43) Hector A. Gonzalez-Usigli. 振戦, MSD マニュアル プロフェッショナル版. [Internet] 東京: MSD 株式会社. c2025 [updated 2022 Feb; cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://x.gd/mq0SU>. (添付なし)
  - 44) 栗原照幸. 神経内科プラクティカルガイド. 東京: 株式会社医学書院; 2014. 152 p.
  - 45) Silberstein SD, Mermura MJ, 神経内科治療薬処方ガイド. 山脇正永, 木村行男, 翻訳. 東京: 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2012. 392-8 p.
  - 46) 大内尉義, 伊賀立二, 小瀧一, editors. 疾患と治療薬. 改訂第 6 版. 東京: 株式会社南江堂; 2010. 742-3 p.
  - 47) Graber MA, Lanternier ML, 国際治療ハンドブック. 井上正康, 翻訳. 東京: エルゼビア・ジャパン株式会社; 2006. 391-2 p.
  - 48) 猿田亨男, 北村惣一郎, editors. 1361 専門家による私の治療. 2019-20 年度版. 東京: 株式会社日本医事新報社; 2019. 574-5 p.
  - 49) 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻貞俊, 塩川芳昭, 成田善孝, editors. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針. 第 4 版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2016. 535 p.
  - 50) 端和夫, editor. 脳神経外科臨床マニュアルⅢ. 第 4 版. 東京: シュプリンガー・ジャパン株式会社; 2010. 1240-1 p.
  - 51) 福井次矢, 高木誠, 小室一成, editors. 今日の治療指針 2024 年版. 東京: 株式会社医学書院; 2024. 989 p.
  - 52) 水野美邦, editor. 神経内科ハンドブック. 第 5 版. 東京: 株式会社医学書院; 2016. 984 p.
  - 53) Pal PK. Guidelines for management of essential tremor. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011; 14:S25-8.
  - 54) 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. *神経治療.* 2010;27:229-37.
  - 55) 古和久典. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)), 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 (分担) 研究報告書, 本態性振戦 (重症) に関する研究. 埼玉: 国立保健医療科学院; 2019 年 9 月. 118 p. レポート番号: 32