

未承認薬・適応外薬の要望

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; 日本小児循環器学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	位 (全 要望中)	
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、20mg
	会社名	アストラゼネカ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	ファロー四徴症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	ファロー四徴症: 1mg/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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ファロー四徴症でおこる低酸素発作は、放置したり、至適治療が行	

<p>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。）</p>	<p>わなかつたりした場合、低酸素血症の進行、ショック状態となり、致死的となる、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>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><input checked="" type="checkbox"/> (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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が明らかで、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>
<p>備考</p>	

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 type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <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></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Inderal (Astrazeneca)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>ファロー四徴症</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>ファロー四徴症: 1mg/kg までの用量を1日3-4回投与</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</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></td> </tr> <tr> <td rowspan="1">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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		英国	販売名 (企業名)	Inderal (Astrazeneca)	効能・効果	ファロー四徴症	用法・用量	ファロー四徴症: 1mg/kg までの用量を1日3-4回投与	備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	
	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																																	
英国	販売名 (企業名)	Inderal (Astrazeneca)																																
	効能・効果	ファロー四徴症																																
	用法・用量	ファロー四徴症: 1mg/kg までの用量を1日3-4回投与																																
	備考																																	
独国	販売名 (企業名)																																	
	効能・効果																																	
	用法・用量																																	
	備考																																	
仏国	販売名 (企業名)																																	

		効能・効果																													
		用法・用量																													
		備考																													
	加国	販売名（企業名）																													
		効能・効果																													
		用法・用量																													
		備考																													
	豪国	販売名（企業名）																													
		効能・効果																													
		用法・用量																													
		備考																													
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></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>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">英国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>独国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> </tbody> </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	
	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)	
		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>

Medline, PubMed で Tetralogy of Fallot と Propranolol で検索した。

<海外における臨床試験等>

1) 臨床試験なし

<日本における臨床試験等>

1) 臨床試験なし

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

Cochrane library での報告はない

(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) **Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition(Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds., Saunders Elsevier, 2007 表 716-1**

効能・効果：ファロー四徴症（1910 頁）等

用法・用量：ファロー四徴症等に伴う低酸素発作の予防：0.5-1mg/kg を 6 時間ごとに経口投与。

2) **Pediatric Dosage Handbook 12th edition(Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM eds) Lexi-Comp, 916-918, 2005**

効能・効果：ファロー四徴のチアノーゼ

用法・用量*

ファロー四徴症：通常、1-2mg/kgを6時間ごとに投与。最高投与量は5mg/kg/日。

*新生児に対する下記の用法・用量も記載されているが、特定の疾患に対する記載ではない。

新生児：最初0.25mg/kgを6-8時間ごとに投与する。その後、必要量までゆっくり増量する。最大投与量は5mg/kg/日。

3) Drugs Therapy in Infants and Children with cardiovascular Diseases (Adam Schneeweiss ed) Lea & Febiger. 189-218, 1986

効能・効果：ファロー四徴症の低酸素発作に効果があり、手術を遅らせる事できる。

用法・用量：新生児、小児に1-3mg/kg/日、分3-分4で投与。時に0.5mg/kg/日ずつ増量し、4mg/kg/日まで可能。

<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、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005**

8章 先天性心疾患 24.Falot 四徴症 13) 治療と外科手術 (p493) に、「プロプラノロールまたは塩酸カルテオロール等のβ遮断薬を用いる」と記載されている。「循環器疾患治療薬の薬用量」(pp916-927)の抗不整脈薬の項にプロプラノロールが記載されており、投与量は経口で1-3mg/kg/日(分3-6)とされている。

2) **標準小児科学第6版（森川昭廣、内山聖、原寿郎編）医学書院、2009**

第16章 循環器疾患 E 検査と治療 10 低酸素発作の治療 (pp.448-9)において、「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1-2mg/kg/日の経口投与を行なう。」と記載されている。

3) **小児科学（五十嵐 隆編集）改訂10版、文光堂、2011. 第35章循環器疾患の684-6455頁に、「b 低酸素発作」の項の2) 発作予防に、プロプラノロールなどのβ遮断薬の経口投与を行う」とある。**

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1) 1. 小児心不全薬物治療ガイドライン

日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成

**班. 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(3): 501-12**

ファロー四徴症に代表される右室流出路狭窄例では、発作的流出路攣縮により無（低）酸素発作とそれに続発する循環不全を呈することがある。この予防に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。プロプラノロールの小児の投与量(A.及び B.の2報告の投与量の記載あり)
A.初期量 0.01mg/kg を静注し、3-5mg/kg/日（分3-4）経口投与。
B.低酸素発作予防：1-2(-4)mg/kg/日（分3-4）経口投与
低酸素発作治療：0.05-0.1mg/kg 静注

(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

1) 特になし

(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>

ファロー四徴症の低酸素発作に対する効能は、国内外の教科書で記載されており、要望効能・効果は妥当である。

<要望用法・用量について>

教科書・ガイドラインでは1-4mg/kg/日、分3-4の経口投与とあるでの、これに準じたい。

<臨床的位置づけについて>

ファロー四徴症等に伴う低酸素発作を放置すれば致命的となり、極めて重篤な疾患である。このような生命に危機を及ぼすような低酸素発作の治療薬として、非常に重要である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内では、小児のファロー四徴症の低酸素発作に対する適応外処方が、既に数多く実施されている。したがって、効能・効果及び用法・用量に関する関連学会による実態調査を行い、国内外の用法・用量の比較を行うことが必要と考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition(Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds., Saunders Elsevier
- 2) Pediatric Dosage Handbook 12th edition(Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM eds) Lexi-Comp, 916-918, 2005
- 3) Drugs Therapy in Infants and Children with cardiovascular Diseases (Adam Schneeweiss ed) Lea & Febiger. 189-218, 1986
- 4) 臨床発達心臓病学 (改訂 3 版)、高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005
- 5) 標準小児科学第 6 版 (森川昭廣、内山聖、原寿郎編) 医学書院、2009
- 6) 小児科学 (五十嵐 隆編集) 改訂 10 版、文光堂、2011
- 7) 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班. 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(3): 501-12