

審査報告書

平成 26 年 10 月 7 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	インデラル錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名]	プロプラノロール塩酸塩
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 27 日
[剤形・含量]	1 錠中にプロプラノロール塩酸塩 10 mg 又は 20 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 26 年 5 月 30 日付薬食審査発 0530 第 2 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 10 月 7 日

[販 売 名] インデラル錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] プロプラノロール塩酸塩
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 27 日
[審 査 結 果]

平成 26 年 5 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：プロプラノロール塩酸塩（ファロー四徴症）」に関する事前評価及び提出された資料から、プロプラノロール塩酸塩の「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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

[用法・用量] 1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合
 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30～60 mg より投与をはじめ、
 効果が不十分な場合は 120 mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

 2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合
 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30 mg より投与をはじめ、
 効果が不十分な場合は 60 mg、90 mg 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。

 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
 成人
 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30 mg より投与をはじめ、
 効果が不十分な場合は 60 mg、90 mg 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。

 小児
 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 0.5～2 mg/kg を、低用量か

ら開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4 mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90 mgを超えないこと。

4. 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合

通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30 mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60 mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。

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

通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2 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。

(下線部今回追加)

審査報告

平成 26 年 10 月 7 日

I. 申請品目

[販売名]	インデラル錠 10 mg、同錠 20 mg
[一般名]	プロプラノロール塩酸塩
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 27 日
[剤形・含量]	1 錠中にプロプラノロール塩酸塩 10 mg 又は 20 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	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 <u>右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制</u>
[申請時用法・用量]	1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30～60 mg より投与をはじめ、効果不十分な場合は 120 mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60 mg、90 mg 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。 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 成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60 mg、90 mg 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。 小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 0.5～2 mg/kg を、低用量から開始し、1 日 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には 1 日 4 mg/kg まで増量することができるが、1 日投与量として 90 mg を超えないこと。 4. 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 20～30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60 mg まで漸増し、1 日 2 回あるいは 3 回に分割経口投与する。 <u>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</u> <u>通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 0.5～2 mg/kg を、低用量</u>

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。

(下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

プロプラノロール塩酸塩（以下、「本薬」）は、1964年に英国ICI社（現、英国AstraZeneca社）で開発された交感神経β受容体遮断薬である。本邦では、住友化学工業株式会社により開発が進められ、狭心症、期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻脈性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防、及び褐色細胞腫手術時に関する効能で、1966年8月にインデラル錠（以下、「本剤」）10 mgが、同年12月に本剤20 mgが承認された。その後、1978年8月に本態性高血圧症（軽症～中等症）の効能・効果が、2012年5月に不整脈に関する効能における小児の用法・用量が、2013年2月に片頭痛発作の発症抑制の効能・効果が追加承認された。なお、本剤は2011年7月にアストラゼネカ株式会社へ承継されている。

ファロー四徴症は、先天性心疾患の一種であり、心室中隔欠損、右心室流出路狭窄、右心室肥大、及び大動脈騎乗の4つの形態的特徴を有する。ファロー四徴症では、発作的流出路攣縮による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り（小児心不全薬物治療ガイドライン（石川司朗編、日本小児循環器学会雑誌 17: 501-512, 2001））、高度の低酸素発作が発現した場合には、適切な処置を行わないと意識障害や全身痙攣を引き起こし死亡に至ることがある。ファロー四徴症の自然歴での予後として1、3及び10歳までの生存率は75、60及び30%とされており（清水信隆、*Medical Practice* 27: 1237-1243, 2010）、早期に外科的処置が必要とされるが、手術待機中に発作を予防することは至適時期の心内修復手術の施行を可能にする上で極めて重要と考えられている。

ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防に対してβ遮断薬が有効であることは、小児心不全薬物治療ガイドライン等において記載されているが、本邦で当該効能・効果に対して承認されているのはカルテオロール塩酸塩のみであり、治療選択肢が限られている。英国及び豪州において本剤は「ファロー四徴症」の効能・効果で承認されており、海外では本剤がファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防に対し広く用いられている。また、術前に本薬を投与したファロー四徴症患児では、未投与患児に比し術後の頻脈性不整脈の発生率が低値で、人工換気時間、ICUへの滞在時間や入院期間を減少させたとの報告もあることから（Mahmoud AB et al. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7: 184-187, 2008）、本薬投与により術後早期の心機能回復も期待できる。

以上のような状況を踏まえ、日本小児循環器学会より、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）に対し、本剤のファロー四徴症の効能・効果の追加に関する要望が提出され、当該適応を追加する必要性が認められたため、検討会議において、当該適応に関連する本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成26年4月22日開催の第19回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：プロプラノロール塩酸塩（ファロー四徴症）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。その際、①本薬の投与目的は、ファロー四徴症の根治療法ではなく、右心室流出路狭窄

の緩和効果を介した低酸素発作の発症抑制であること、②国内の教科書や総説において、本薬は基本的には低酸素発作に対する治療薬として記載されており、低酸素発作を引き起こす疾患として、ファロー四徴症以外にも、右心室流出路狭窄に伴う低酸素発作を引き起こす疾患が記載されていること（上田秀明. *小児内科* 42: 432-434, 2010、阿波彰一. *小児内科* 29: 247-250, 1997、阿波彰一. *小児内科* 20: 300-302, 1988、佐地勉. *小児科*, 27: 573-579, 1986、宇佐美等. *小児内科* 34: 170-171, 2002）、③低酸素発作はカテコールアミンが右心室流出路に多く存在する交感神経末端及びその受容体に作用し、当該部位の収縮を惹起して肺への血液流出を阻害することで生じることから（阿波彰一. *小児内科* 29: 247-250, 1997）、本薬の作用機序も踏まえると、ファロー四徴症以外の疾患に伴う右心室流出路狭窄による低酸素発作に対しても本薬が有用であると判断され、効能・効果を「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」とすることが適切と結論づけられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成 26 年 5 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」の適応について、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 26 年 5 月 30 日付 薬食審査発 0530 第 2 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が提出されている。

<審査の概要>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、以下のような検討を行った。

(2) 添付文書(案)について

機構は、本剤の適応対象を拡大するにあたり、添付文書において新たな注意喚起を行う必要がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外における本剤の製造販売後に得られた右心室流出路狭窄による低酸素発作の適応に係る安全性情報として、平成 26 年 7 月 31 日までに入手した副作用のうち 2 件以上認められた副作用は、低血糖症、閉塞性気道障害及び斑状丘疹状皮疹であったが、いずれも現在の添付文書において適切な注意喚起がなされており、その他の副作用についても現行の添付文書において既に注意喚起がなされているか、あるいは得られた情報からは本剤との因果関係が強く示唆

されないことから、添付文書における追加の注意喚起は不要と考える。また、本邦において、小児不整脈の適応での承認日以降平成 26 年 7 月 31 日までに入手した小児に関する副作用のうち、重篤な副作用は洞性徐脈、痙攣及び低血糖症であったが、これらはいずれも現在の添付文書において注意喚起がなされている。

以上より、本剤の適応対象を拡大するに当たり、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、今後も小児等における副作用情報の収集及び検討を行い、必要に応じてより適切な注意喚起を行う。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(3) 小児用製剤の開発について

機構は、今般申請された用法・用量は乳幼児を対象としたものであり、体重に応じて個々の患児に適切な用量を投与する際に錠剤の粉砕が必要となる場合があること、及び乳幼児では錠剤の内服が困難と考えられることを踏まえ、本薬の小児用製剤の開発予定について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。小児用製剤の開発については本剤の小児不整脈への適応追加の承認申請の際にも検討を行っており、錠剤の内服が困難な小児も投与対象となること等を考慮すると、本薬の小児用製剤が販売されていない状況が好ましくないことは認識しているが、現時点においても全世界において本薬の小児用製剤の承認及び製造・販売の実績はない。また、小児用製剤製造で必要とされる小規模なスケールでの製造（粉砕、混合）を GMP 管理下で行うことが可能な設備を保有しておらず、実績もないこと等を踏まえると、本邦のみにおいて小児用製剤の開発を進めることは困難である。

本剤は粉砕が容易であり、本剤の粉砕品、及び賦形剤として乳糖を用いて調製した 200 倍散の安定性試験が実施されているが、いずれの製剤についても 4 ヶ月間の安定性が確認されている。以上の安定性試験の結果についてインタビューフォームにて情報提供を行い、今後、日本を含む全世界からの小児用製剤の需要状況の変化に応じて、小児用製剤の開発を再考する。

機構は、以下のように考える。本薬の小児用製剤の開発の必要性については、検討会議で問題視され、不整脈の小児用法・用量の追加の承認審査の際にも指摘した事項である。今回の適応追加により投与対象がより低年齢である乳幼児まで拡大され、本剤を服用する小児患者数が増加すること、不整脈、右心室流出路狭窄ともに重篤な疾患であるということを見ると、適正な用法・用量での投与が可能な剤形の開発を行わないという申請者の対応は適切とは言いがたい。今後、速やかに乳幼児を含めた小児への投与が可能となる小児用製剤の開発に着手すべきと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 26 年 5 月 30 日付 薬食審査発 0530 第 2 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 26 年 5 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合

通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60 mg より投与をはじめ、効果不十分な場合は120 mg まで漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合

通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は60 mg、90 mg 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。

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

成人

通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は60 mg、90 mg 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。

小児

通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2 mg/kg を、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4 mg/kg まで増量することができるが、1日投与量として90 mg を超えないこと。

4. 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合

通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は60 mg まで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。

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

通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2 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。

（下線部今回追加）