

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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、同錠 20 mg	
	会社名：アストラゼネカ株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	ファロー四徴症
	用法・用量	ファロー四徴症：1 mg/kg までの用量を1日3~4回投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

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る¹⁾。低酸素発作は、通常は10分程度で自然におさまるが、ときに悪循環に陥り、高度の発作では、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、死亡に繋がる可能性がある²⁾。以上より、「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」）は、プロプラノロール塩酸塩（以下、「本薬」）の適応疾患は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

ファロー四徴症の低酸素発作は致命的であり、一般に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%とされている²⁾。本疾患は早晩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である。

ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防にβ-遮断薬が有効であることはHoney Mら³⁾の報告に始まり、現在、本邦の「小児心不全薬物治療ガイドライン」¹⁾にも示されている。

本邦では、ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防に関してはβ-遮断薬であるカルテオロール塩酸塩（小児用ミケラン細粒0.2%）のみが承認されているが、他の選択肢はなく、治療

法に制限がある。

海外では、ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防における本薬長期投与の有効性が示され、英国や豪州をはじめとする国々で低酸素発作の予防に対し広く用いられている。術前に本薬を投与したファロー四徴症患者では、未投与患者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り⁴⁾、本薬投与により術後早期の心機能回復も期待できる。

以上より、検討会議は、医療上の有用性は「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防の承認はない。（2012 年 6 月現在）
備考	
2) 英国 ⁵⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 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 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
用法・用量	<p>成人</p> <p>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。</p>

<p>狭心症、片頭痛、本態性振戦：開始用量として 40 mg を 1 日 2 回又は 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/日であり、狭心症に対する有効な用量範囲は 1 日 120～240 mg である。</p> <p>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。</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、10～40 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。</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、40 mg 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、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、患者ごとに決定すること。 0.25～0.5 mg/kg を必要に応じて 1 日 3～4 回、経口投与する。 片頭痛：12 歳未満には、20 mg を 1 日 2～3 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。 フロー四徴症：本剤のこの疾患への効果は、主として右心室流出路</p>

	<p>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、患者ごとに決定すること。</p> <p>最大 1 mg/kg までを必要に応じて 1 日 3~4 回、反復経口投与する。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1988 年 2 月 19 日
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防の承認はない。(2013 年 12 月現在)
備考	2011 年 2 月 9 日に EMA において Article 45 Regulation のレビュープロセスが終了し、英国ではファロー四徴症について既に承認されているものの、十分なデータがないことや不整脈については既に推奨された適性処方があることから、ファロー四徴症への適応を取得していない EU 各国での当該適応の取得は見送られた ⁶⁾ 。英国では Public Assessment Report を受領後、ファロー四徴症への適応を削除しないことを決定している。
4) 仏国 ⁷⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防の承認はない。(2013 年 12 月現在)
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防の承認はない。(2013 年 12 月現在)
備考	
6) 豪州 ⁸⁾	

<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又は心筋梗塞の疑い ● <u>ファロー四徴症</u>
<p>用法・用量</p>	<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>通常を開始用量として 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。さらに高用量の投与が必要と考えられる場合もあり、また既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>狭心症及び本態性振戦</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 80 mg から 160 mg の投与で、狭心症では 1 日 120～320 mg の投与により十分な効果がみられる。</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 80 mg から 160 mg の用量範囲内で、3 ヶ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。 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 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回投与してもよい。</p> <p>小児 インデラルの投与は常に患者の心臓の状態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、患者ごとに決定すること。</p> <p>不整脈、褐色細胞腫、甲状腺中毒症 0.25～0.5 mg/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1 mg/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ごとに最適な用量を決定すること。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	1986年
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について開発企業は海外臨床試験を実施していない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<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が検討された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;28:743-50⁹⁾

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ヵ月～6年）において、プロプラノロール長期投与時及び投与中断後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時間ごとに4分割経口投与）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）は、1.8 mg/kg/日以上の投与量で、投与量と直線関係を示した。定常状態における血漿中プロプラノロール濃度と、投与中止後の心拍数の増加（心拍数の変化量：14～27.5 拍/分）に高い関連性を認め、80～100 ng/mLの血漿中プロプラノロール濃度で最大の心拍数変化を認めることが示唆された。

2) Shand DG et al. Plasma propranolol levels in adults with observations in four children. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1970;11:112-20¹⁰⁾

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ヵ月～3歳）に本薬（1 mg/mL）を経口投与し、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）に本薬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群（6例）及び40 mg群（12例）も設定した。

小児においては、体表面積から求めた場合（25 mg/m²）の各被験者への投与量は、体重あたりから求めた場合の投与量（0.57 mg/kg）に比較し2～2.5倍となり、血漿中プロプラノロール濃度は投与量が多い方が高かった。少数例での検討ではあるものの、小児個々の血漿中プロプラノロール濃度は成人に0.57 mg/kg又は40 mgを投与した場合の値の範囲内に分布した。小児における血漿中プロプラノロール濃度の平均値は、体重から求めた投与量を投与した場合は成人での0.57 mg/kg群及び40 mg群のいずれよりも低く、体表面積から求めた投与量を投与した場合は成人での0.57 mg/kg群及び40 mg群のいずれよりも高かった。

海外での臨床報告

海外で、ファロー四徴症患児にプロプラノロールを投与し、有効性及び安全性を評価した臨床報告2報について、以下に概要を述べる。

1) Eriksson BO et al. Long-term Treatment with Propranolol in Selected Cases of Fallot's Tetralogy. British Heart Journal. 1969;31:37-44¹¹⁾

3ヵ月齢～11歳のファロー四徴症患児10例に、4～15ヵ月（平均9ヵ月）にわたりプロプラノロール1 mg/kgを1日3～4回経口投与し、低酸素発作の発現について観察した。その結果、投与期間中、チアノーゼ発作の発現はなく、副作用もなかった。

2) Ponce FE. et al. Propranolol Palliation of Tetralogy of Fallot: Experience with Long-term Drug Treatment in Pediatric Patients. Pediatrics. 1973;52:100-8¹²⁾

2ヵ月齢～11歳のファロー四徴症患児22例にプロプラノロール1 mg/kgを6時間ごとに1日4回経口投与した。その結果、1例を除き低酸素発作の抑制もしくは低下を示し（表1）、プロプラノロールが低酸素発作に有効であった。

副作用として、1例に死亡が報告された。この死亡例はダウン症を合併する4ヵ月齢の乳児で、プロプラノロール投与により顕著な発作の寛解を示したが、突然死した。この乳児では血漿中プロプラノロール濃度が高かった。その他の副作用として、うっ血性心不全が1例、徐脈が2例、喘鳴が1例観察された。なお、1例がプロプラノロール投与中止3週間後に行われた手術中に死亡したが、プロプラノロールによるものではないとされている。

表1 20例の被験者におけるプロプラノロール投与前後の低酸素発作発現頻度の変化

発作の頻度	判定が出来た20例での結果*	
	投薬前	投薬後
なし (none)	2	14
低頻度 (few)	5	5
高頻度 (many)	13	1

*：早期に投与中止となった2例を除く

さらに、副作用に関する海外での症例報告 1 報について、以下に概要を述べる。

3) Clark DJ Et al. Propranolol Induced Bradycardia in Tetralogy of Fallot. British Heart Journal. 1989;61;378-9¹³⁾

重度のチアノーゼ発作を有する 18 ヶ月齢のファロー四徴症女児にプロプラノロール 5 mg 1 日 3 回 (15 mg/日、1.9 mg/kg/日に相当) から投与を開始した結果、発作は改善した。その後、発作が再発したため、プロプラノロール 8 mg 1 日 3 回 (24 mg/日、3 mg/kg/日に相当) に増量したところ、失神が誘発され、ホルター心電図検査で、2.6 秒間の心停止を伴う徐脈であることが判明した。プロプラノロールの投与を中止した結果、徐脈は回復した。

<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が検討された 1 報について、以下に概要を述べる。

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;1:452-3¹⁴⁾

ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防のためにプロプラノロールを服用中の患児の血漿中プロプラノロール濃度を測定し、効果発現機序を薬物動態の観点から検討した。対象はプロプラノロール 0.94~2.01 mg/kg/日 (分 2~4) を 2 週間以上経口投与したファロー四徴症の患児 11 例 (生後 10 ヶ月~5 歳 8 ヶ月) とされた。

プロプラノロール 0.4 mg/kg 以上の用量を服用した 5 例の投与 2 時間後の血漿中プロプラノロール濃度は 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 未満の用量を服用した患児の 2 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。

11 例中 5 例の患児では、プロプラノロールによる治療前に低酸素発作を示したが、投与開始後、低酸素発作は消失した。プロプラノロールによる治療前に低酸素発作を示さなかった 6 例でも、投与後、新たな低酸素発作の発現を示さなかった (表 2)。

プロプラノールによる治療開始後に低酸素発作が消失した 5 例で、血中濃度との関連を検討した結果、プロプラノールによる治療を開始 2 週間以上経過した後の、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 以上であれば低酸素発作が予防できると結論された。

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	低酸素発作		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

国内での臨床報告

検索された 44 報のうち、ファロー四徴症患者にプロプラノロールを投与し、有効性及び安全性を評価した国内の臨床報告である 1 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;36:415-24¹⁵⁾

心疾患患者 66 例を対象にカルテオロールの低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あり、プロプラノロールからカルテオロールに処方変更されたファロー四徴症患者 13 例における、プロプラノロール投与時の用法・用量、並びに低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者 13 例中、著効 2 例 (0.98~1.00 mg/kg/日 (プロプラノロールの 1 日用量、以下同様))、有効 5 例 (0.67~1.50 mg/kg/日)、無効 6 例 (0.90~2.30 mg/kg/日) であった (表 3)。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 3 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）		低酸素発作の重症度*		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	O→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	O	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	O~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

*：低酸素発作の重症度

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。時に軽い発作がある。

O度：発作は全くない。

症例報告

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

JMEDPLUS、JAPICDOC、医中誌、MEDLINE、EMBASE 及び DRUG FILE での国内文献の検索結果（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 及び
ファロー四徴症×薬物療法×指針／調査

検索結果：国内計 83 報（ファロー四徴症×プロプラノロールで 44 報、
ファロー四徴症×薬物療法×指針／調査で 39 報）

83 報のうち 33 報で症例報告があった。そのうち 10 報 13 例において、乳幼児のチアノーゼ発作に対しプロプラノロールが経口投与されている。当該症例の概要を表 4 に示す。

表 4 国内のプロプラノロールのファロー四徴症への使用に関する症例報告

症例 ID	使用目的	効果等	年齢	性別	プロプラノロール用量	文献
1	低酸素発作の予防	日齢 3 日に心雑音、軽度のチアノーゼを指摘され、血中酸素飽和度（以下、「SpO ₂ 」）は 92%。1 ヶ月時より本薬投与開始。体重増加は良好、明らかな発作なし。6 ヶ月頃から SpO ₂ が低下し始め、80%前半となった。8 ヶ月時に心内修復術を施行。	1 ヶ月	男	不明 （著者らは 1~3 mg/kg/日を推奨している）	2)
2	低酸素発作の予防	日齢 97 日から本薬経口投与開始。チアノーゼ発作出現のため、日齢 140 日で右室流出路拡大術（RVOTR）施行。	97 日	不明	不明	16)
3	低酸素発作の予防	日齢 5 日に抜管したが、無呼吸発作のため N-DPAP（nasal directional positive airway pressure）を開始。日齢 50 日に本薬経口投与開始。日齢 74 日に N-DPAP 中止。チアノーゼ発作出現のため日齢 162 日で RVOTR 施行。	50 日	不明	不明	16)
4	低酸素発作の予防	月齢 3 ヶ月頃より時折チアノーゼ発作を認め、プロプラノロール経口投与開始。5 ヶ月時に SpO ₂ 20%まで低下し、チアノーゼ発作が頻発。ジアゼパム、ペチロルファンで鎮静、プロプラノロール、メトキシミン静注したが改善なし。ミタゾラム、ベクロニウムで完全鎮静した。その後、一旦チアノーゼ発作は安定したが、その 3 日後から発作が頻発。フェニレフリン追加投与で速やかに改善した。	5 ヶ月	不明	不明	17)
5	低酸素発作の予防	当初 SpO ₂ は 90%台を維持していたが、徐々に低下したため、日齢 11 日からプロプラノロール経口投与開始。日齢 14 日に鎮静中にチアノーゼ発作出現。酸素投与下でも SpO ₂ 40%台。フェニレフリン投与で鎮静化。	11 日	不明	不明	17)
6	低酸素発作の予防	出生直後から人工呼吸管理。日齢 24 日頃より動脈管収縮に伴いプロスタグランディン（PGE1）療法開始。以後 SpO ₂ は 90 台前半を維持し、合併症なく抜管された。肺動脈弁狭窄の進行、動脈管のさらなる収縮に伴い、SpO ₂ は 70%台後半から 80%台前半となり、月齢 3 ヶ月に本薬経口投与開始。6 ヶ月時 SpO ₂ は 76%、肺動脈弁輪径は 4.0 mm。Sasuga balloon で肺動脈弁形成術（PTPV）施行。SpO ₂ は 83%となり、PGE1 の投与中止が可能となった。	2 歳	男	不明	18)
7	低酸素発作の予防	6 歳時より徐々にチアノーゼの増強を認め、本薬投与開始。8 歳時に double decker technich 法による手術を受ける。	6 歳	女	不明	19)
8	低酸素発作の予防	月齢 4 ヶ月から低酸素発作出現、本薬経口投与開始。2 年 1 ヶ月で根治手術。本薬の投与により低酸素発作が抑えられているとの記載がある。	2 歳	女	不明	20)

9	低酸素発作の予防	日齢 25 日で SpO ₂ 70% 台。プロプラノロール経口投与を開始したが、徐脈となるため投与中止。	25 日	不明	不明	21)
10	低酸素発作予防	心内膜床欠損症、ダウン症候群を合併。生後 12 ヶ月目より低酸素発作予防のためプロプラノロール投与。効果の記載なし。	1 歳 2 ヶ月	男	不明	22)
11	低酸素発作予防	低酸素発作を呈するため本薬経口投与。効果の記載なし。	11 ヶ月	女	1.1 mg/kg/日	23)
12	低酸素発作予防	低酸素発作を呈するため本薬経口投与。効果の記載なし。	4 ヶ月	男	1.97 mg/kg/日	23)
13	低酸素発作予防・治療	日に数回の低酸素発作を繰り返すため、本薬 0.3 mg/kg/日経口投与。その後、ファロー四徴症根治術を実施。ファロー四徴症根治術中の低酸素発作に対して α 遮断薬と本薬 (投与量不明) を投与したが反応不良であった。	13 ヶ月	女	0.3 mg/kg/日	24)

(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 の総説に該当し、プロプラノロールの用法・用量、有効性及び安全性が示された主要な 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;67:723-7²⁵⁾

ファロー四徴症患者 32 例にプロプラノロール 1~2 mg/kg/日を分 4 で経口投与した結果、2 例で症候性低血糖、1 例で服薬を中止した際に発作がみられた以外、副作用はなかった (著者の経験 (未発表) との前置きの上での記載)。

2) Loggie JM et al. The autonomic nervous system and some aspects of the use of autonomic drugs in children. Part II. The Journal of Pediatrics. 1972;81:432-45²⁶⁾

ファロー四徴症患者 65 例のうち、急性期発作時のプロプラノロール静脈内投与により肺血流量増加がみられた 10 例に、プロプラノロール 1 mg/kg を 1 日 3 又は 4 回 4~15 ヶ月間長期

経口投与した。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児はなく、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ある。

3) **Garson A et al. Propranolol: The Preferred Palliation for Tetralogy of Fallot. The American Journal of Cardiology. 1981;47:1098-104** ²⁷⁾

低酸素発作の予防目的にプロプラノロール（懸濁液 10 mg/mL もしくは錠剤）を経口投与したファロー四徴症患児 35 例の記録から、有効性及び安全性を評価した。プロプラノロールを 6 時間ごとに 1 日 4 回 0.125~0.375 mg/kg（1 日投与量は 0.5~1.5 mg/kg）から投与を開始し、症状に合わせ適宜増量した。投与期間は 1~35 ヶ月間（平均 11.1 ヶ月）であった。その結果、35 例の患児のうち、最終時点の投与量が判明している 28 例において、3 例で 4 mg/kg/日を超えて投与されたが、25/28 例（89.2%）の投与量は 4 mg/kg/日以下であった（図 1）。

有効性について、28/35 例（80%）で低酸素発作が 3 ヶ月間以上減少した。非奏効例では有意に用量が少なく（非奏効例及び奏効例で 1.2 mg/kg 及び 2.6 mg/kg、以下同順）、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 ヶ月及び 11.3 ヶ月）。追加解析の結果、投与開始年齢よりも用量の方が強い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ことを除き、奏効例及び非奏効例で大きな違いは認められなかった。また、プロプラノロール奏効例では手術を 13.1 ヶ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 ヶ月、プロプラノロール奏効例）でうっ血性心不全を認めたのみであった。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 時間ごとに分割経口投与し、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 時間ごとに 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必要がある。

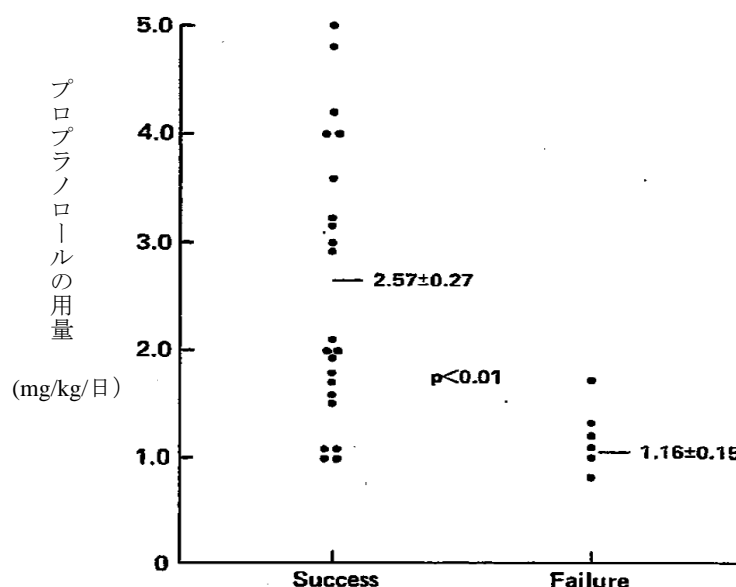


図 1 患者ごとのプロプラノロールの用量 (Garson らの報告) : 終了時点の用量を示す (一は Success、Failure それぞれの集団の平均値 ± 標準誤差)

<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;42:432-34²⁸⁾

低酸素発作を認める疾患としてファロー四徴症があげられるが、肺動脈弁下漏斗部狭窄を有する兩大血管右室起始、三尖弁閉鎖や単心室症例でもみられる。

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ある。 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」とされている。

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.335-7²⁹⁾

ファロー四徴症に伴う低酸素発作の予防目的で、本薬 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;29:247-50³⁰⁾

基礎心疾患（奇形）としてはファロー四徴（tetralogy of Fallot ; TOF、T/F）がその頻度からも病態の典型からも代表的であるが、そのほか、三尖弁閉鎖（tricuspid atresia ; TA）1b型、両大血管右室起始（double outlet right ventricle ; DORV）+肺動脈狭窄（pulmonary stenosis ; PS）、右室2腔症（two chambered right ventricle ; TCRV）+心室中隔欠損（十分大きな）（ventricular septal defect ; VSD）+肺動脈狭窄（PS）、単心室（とくに左室型）（single ventricle）+肺動脈狭窄（PS）、大血管転位（transposition of great arteries）+心室中隔欠損 ;VSD（十分大きな）+肺動脈狭窄（PS）などでも観察され、ときには上記大部分の疾患の極型として肺動脈狭窄が閉鎖の形となっているときにもみられる。これら各心奇形に共通した解剖学的・生理学的基盤は、①両心室間に大きな交通口（もしくは単心室）があり、②肺への血流は弁ないしは弁下部の狭窄または閉鎖によって制限されることである。

本病態の予防として、哺乳時や排便時等の息切れ、青色症等の前兆がある場合には、あらかじめプロプラノロール投与を開始することが勧められる。はじめは0.3~0.5 mg/回を頓用でときどき用い哺乳時の息切れなどや気嫌など回復することを確認したら1~2 mg/kg/日を分3~4で投与する。

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;22:268-72³¹⁾

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。

5) 阿波 彰一. 小児薬物療法の実際 無酸素発作. 小児内科. 1988;20:300-2³²⁾

肺血流量減少性のチアノーゼ型心疾患、特に右室流出路狭窄と大きな心室中隔欠損を伴う型の先天性心疾患乳児では、しばしば朝覚醒時や、啼泣、哺乳、排便など精神的、肉体的興奮に伴って、発作性に呼吸困難症状、多呼吸、チアノーゼの増強をきたし、また、しばしば鋭い叫び声をあげ、ぐったりして蒼白から、ときに意識消失をきたすことがある。

典型的なものはファロー四徴のほか、両大血管右室起始+肺動脈弁下狭窄や、右室二腔症+大きな心室中隔欠損の一部の症例や、三尖弁閉鎖、単心室の一部の症例で強い肺動脈弁下部の狭窄を伴うときにもよくみられる。

無酸素発作を起こす可能性のある基礎疾患があり、かつその可能性が高いと思われる患児、あるいは時期、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。

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;39:3523-6³³⁾

ファロー四徴症のチアノーゼ発作予防には、食事での鉄分補給、プロプラノロール1~4

mg/kg/日の分 1~4 での経口投与がある。

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;27:573-9³⁴⁾

チアノーゼ発作をおこす疾患として、「典型的ファロー四徴症 (T/F) にみられるような subpulmonary infundibular stenosis を有する疾患以外にも、ファロー四徴症兼肺動脈閉鎖 (T/F、PA)、両大血管右室起始症兼肺動脈狭窄、三尖弁閉鎖 (TA、I-b 型)、単心室兼肺動脈閉鎖・狭窄、総動脈幹症兼肺動脈閉鎖、無脾症、多脾症などの肺血流減少性心疾患においても同様の発作がみられる。」と記載されている。

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。β-blocker は漏斗部の inotropic action の抑制効果があるが、T/F、PA や TA にも効果が認められることから non-cardiac mechanism もあると考えられており、末梢血管抵抗の低下を防ぎ、静脈還流を減らす。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必要がある。

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 報について、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;34:170-1³⁵⁾

低酸素発作は、ファロー四徴が代表的な原疾患だが、両大血管右室起始ないし単心室+肺動脈狭窄、心室中隔欠損+右室二腔心、三尖弁閉鎖+肺動脈閉鎖、完全大血管転位+左室流出路狭窄、肺動脈閉鎖などでも起こることがある。

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) NELSON TEXTBOOK of PEDIATRICS. 18th edition. (Kliegman RM et al editors. 2007. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER. p.1906-12)³⁶⁾

「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、以前はプロプラノロールの経口投与 (0.5~1.0 mg/kg、6 時間ごと) 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)³⁷⁾

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。

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) ³⁸⁾

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 with INTERNATIONAL TRADE NAMES INDEX 17th EDITION (Taketomo CK et al. 2010. Lexi-Comp. p.1175-8) ³⁹⁾

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 時間ごとに経口投与 (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 時間ごとに 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必要がある。また、開始用量 0.5~1.0 mg/kg、通常 1~2 mg/kg を 6 時間ごとに経口投与する場合もある。

副作用として、循環器系、皮膚系、中枢系、内分泌・代謝系、消化器系等、成人で注意すべき事象がある。

5) Drug Therapy in Infants and Children with Cardiovascular Diseases (Schneeweiss A editor. 1986. Lea & Febiger. p.189-218) ⁴⁰⁾

プロプラノロールは、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。また、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プロプラノロールの平均投与量は 2.6 mg/kg/日であった。

注意すべき副作用として、徐脈、A-V ブロック、うっ血性心不全、末梢血管への影響 (四肢の冷感)、呼吸器系への影響 (気管支収縮)、中枢系 (頭痛、傾眠、うつ、錯覚、めまい等)、催不整脈、発育の遅延等がある。

<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) ⁴¹⁾

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。

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塩酸塩等の β 遮断薬を用いる。

「低酸素発作治療薬」の表中に、プロプラノロールが低酸素発作の予防目的で、経口投与

により 1~2~ (4) mg/kg/日を分 3~4 で投与するとされ、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) ⁴²⁾

低酸素発作は、肺血流減少型でチアノーゼが常在しているような疾患（ファロー四徴症、三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症など）に発症する。発作の主因は、器質的狭窄の存在する肺動脈狭窄に加えて弁下部が発作的に収縮し、酸素不足状態の悪循環が形成されることと考
えてられている。

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。予防投与にもかかわらず発作を繰り返す場合は短絡手術が必要となる。

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) ⁴³⁾

低酸素発作の予防にはβ遮断薬の経口投与が用いられ、処方例として本薬 1~2 mg/kg/日、分 3 経口投与が記載されている。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。

なお、本薬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、編者は主としてアテノロールを選択して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) ⁴⁴⁾

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。

(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) (以下、「BNFC」) ⁴⁵⁾

【本書は医薬品集であるが、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。】

エスモロ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。

ファロー四徴症の新生児には本薬 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 ヶ月~12 歳の患児には 0.25~1 mg/kg を 1 日 3~4 回、最大 5 mg/kg/日を経口投与する。

本薬は、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 度房室ブロック等が投与禁忌とされ、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.1-41) (以降、AHFS DI) ⁴⁶⁾

【本書（WEB版）は医薬品集であるが、米国規制当局公認で、これに基づいて保険償還が行われており、以降、『ガイドライン（医薬品集）』として取り扱う。】

本薬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。投与量と治療効果は患者ごとで異なることから、患者の反応を確認しながら慎重に投与量を決定すべきである。

副作用として、徐脈、下痢、嘔吐、悪心、便秘、めまい、痲癢、聴力低下、視力低下、内分泌系（低血糖）等、成人で一般的に知られている副作用が記載されている。

3) DRUGDEX Information System (p.7-8) ⁴⁷⁾(以下、DRUGDEX)

【本書（WEB版）は医薬品集であるが、米国規制当局公認で、これに基づいて保険償還が行われており、以降、『ガイドライン（医薬品集）』として取り扱う。】

ファロー四徴症幼児における推奨開始用量として本薬 1 mg/kg/日を 6 時間ごとに分割経口投与し、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 時間ごとに 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必要がある。

<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 ¹⁾

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。また、心不全治療薬の小児用量としてプロプラノロールの処方例及び使用上の注意点は以下のとおり。

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

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 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について

国内での研究報告

検索した 44 報のうち、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について公的な委託研究として報告された 1 報の概略を以下に述べる。

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)⁴⁸⁾

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 例に本薬が投与されていた。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、本薬はインデラル錠 10 mg 等を粉砕したものが用いられた。

患児の年齢は生後 1～15 ヶ月、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 0.76～2.70 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。また、不整脈の予防又は治療目的以外での使用を含めて、本薬が投与された小児期までの患児 77 例で副作用 (粉砕投与に起因するものも含む) は認められず、本薬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本薬の使用目的、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。

表 5 本薬のファ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	1.00	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	2.70	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：本薬の使用目的が「ファロー四徴症」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ヵ月以内

*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

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外でファロー四徴症を対象としたプロプラノロールの無作為化比較試験は行われていない。しかしながら、英国及び豪州において本薬はファロー四徴症の適応で承認されており、プロプラノロールの低酸素発作に対する有効性は国内外の公表論文において報告されており(11) (12) (27) (14) (15) (48)、国内外の標準的教科書やガイドラインにおいても、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が有効であることが、推奨臨床用法・用量と共に示されている（表6）。

以上より、国内外において、本薬のファロー四徴症に対する有効性が報告されており、ほぼ同様の用法・用量が用いられていることから、検討会議は、日本人小児においても、本薬にファロー四徴症における低酸素発作に対する有用性は期待できるものとする。

表 6 ファロー四徴症の英国・豪洲添付文書記載の用法・用量及び国内外の代表的教科書・ガイドラインの用法・用量

海外	英国添付文書 ⁵⁾	最大 1 mg/kg を必要に応じて 1 日 3~4 回
	豪洲添付文書 ⁸⁾	最大 1 mg/kg を必要に応じて 1 日 3~4 回
	Pediatric Dosage Handbook. 17 th edition ³⁹⁾	開始用量として 0.25 mg/kg を 6 時間ごと（1 mg/kg/日） 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 時間ごとに 1 mg/kg/日ずつ漸増し、5 mg/kg/日まで増量。 再発が認められる場合には最大 10~15 mg/kg/日まで増量可。 開始用量として 0.5~1.0 mg/kg、通常用量として 1~2 mg/kg を 6 時間ごとに経口投与する場合もあり
	Drug Therapy in Infants and Children with Cardiovascular Diseases ⁴⁰⁾	新生児及び小児：1~3 mg/kg/日（ときに 0.5~4 mg/kg/日）、分 3~4
	British National Formulary for Children ⁴⁵⁾	新生児：0.25~1 mg/kg を 1 日 2~3 回、最大 2 mg/kg を 1 日 3 回 生後 1 ヶ月~12 歳：0.25~1 mg/kg を 1 日 3~4 回、最大 5 mg/kg/日
国内	DRUGDEX Information System ⁴⁷⁾	1 mg/kg/日を 6 時間ごと 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 時間ごとに 1 mg/kg/日ずつ漸増し、5 mg/kg/日まで増量。 再発が認められる場合には最大 10~15 mg/kg/日まで増量可。
	小児心不全薬物治療ガイドライン ³⁾	3~5 mg/kg/日を分 3 又は 1~2（~4）mg/kg/日を分 3~4*
	臨床発達心臓病学 改訂 3 版 ⁴¹⁾	1~2~(4)mg/kg/日を分 3~4
	標準小児科学. 第 7 版 ⁴²⁾	1~2 mg/kg/日
	今日の小児治療指針 第 14 版 ⁴³⁾	1~2 mg/kg/日を分 3*

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の小児治療に関する総説や教科書においては、プロプラノロールの小児での副作用として、心拡大、徐脈、心不全、気管支攣縮、低血糖、心ブロック、血圧低下等が挙げられており^{25),26),27)}、成人でのプロファイルと同様であることが示唆されている。また、欧州においては、プロプラノロールの安全性について、「複数年にわたって収集された製造販売後の安全性情報から、プロプラノロールの小児での安全性に関する報告は成人で知られている安全性プロファイルと同様であり、その他の新たな安全性上の問題は見出せなかった。」と評価されている⁶⁾。さらに、国内においては、製造販売後から 2013 年 12 月 31 日までの期間に収集されたインデラル[®]錠の国内安全性情報（薬剤名不明を含む）によると、小児期までの患児 48 例に 58 件の副作用及び 6 件の有害事象が報告されている（表 7）。これらの大半は既に添付文書に記載されているもの又は β 遮断作用に基づくものであった。また、国内の症例報告^{15), 21), 48)}においても、安全性上の問題は見出されていない。

以上より、検討会議は、日本人小児ファロー四徴症患者における本薬投与時の安全性は忍容可能であると考えます。

表 7 インデラル[®]錠（薬剤名不明を含む）が投与された小児期までの患児で報告された国内安全性情報 [副作用 58 件 + 有害事象 6 件（グレー網掛け）]

年齢	投与量	使用理由	有害事象名	重篤性	因果関係
0	2.7～5 mg/日	不整脈	肝障害	重篤	あり
0	10 mg/日	チアノーゼ発作の予防	喘鳴	重篤でない	あり
0	不明	乳児血管腫	便秘	重篤でない	あり
0	0.5 mg/kg/日	心室頻拍	徐脈	重篤でない	あり
0	2 mg/kg/日	乳児血管腫	便秘	重篤でない	あり
0	2 mg/日	右室流出路狭窄の軽減	急性心不全	重篤	あり
0	不明	血管腫	傷の治りが悪くなる	重篤でない	あり
0	不明	頻脈	心不全の悪化	重篤	あり
0	不明	不整脈	脱毛	重篤でない	あり
0	不明	イチゴ状血管腫	脱毛	重篤でない	あり
0	不明	イチゴ状血管腫	風邪に拮抗	重篤でない	あり
0	不明	ファロー四徴症、僧帽弁閉鎖	徐脈 ※	重篤でない	あり
0	不明	不明	高カリウム血症	重篤でない	あり
0	0.25～1 mg/kg/日	乳児血管腫	収縮期血圧低下 嘔吐	重篤でない 重篤でない	あり
0	2 mg/kg/日	血管腫	短期間の哺乳不良	重篤でない	あり
0	0.5～1.5 mg/kg/日	PHACE 症候群	無呼吸発作	重篤でない	あり
0	不明	血管腫	機嫌が悪くなった 発熱	重篤でない	なし なし
0	不明	頻脈	ブロック	重篤でない	なし
1	15 mg/日	高血圧	血糖値低下	重篤でない	あり
2	30 mg/日	不明	よだれ	重篤でない	あり
3	20 mg/日	難治性不整脈	低血糖	重篤でない	あり
3	不明	ファロー四徴症	気管支痙攣	重篤	あり
4	不明	QT 延長	低血糖 インスリン高値	重篤でない 重篤でない	あり あり
5	1 mg/kg/日	心室性期外収縮	心筋抑制	重篤	あり
5	50 mg/日	不整脈、カテコラミン感受性多形性心室頻拍	心拡大 徐脈 脱力	重篤 重篤でない 重篤でない	あり あり あり
5	不明	門脈閉塞症	低血糖発作 痙攣 急性胃腸炎 冷汗	重篤 重篤 重篤でない 重篤でない	あり あり あり あり
6	10～85 mg/日	Leopard 症候群 肥大性心筋症 心房性頻拍症	低血圧 徐脈	重篤 重篤	あり あり
7	30 mg/日	不整脈	チアノーゼ 声がれ	重篤でない 重篤でない	あり あり
7	不明	不整脈	手のしびれ 不眠 脱力感 唇の腫脹	重篤でない 重篤でない 重篤でない 重篤でない	あり あり あり あり
7	不明	不明	舌がピリピリする	重篤でない	あり
8	20 mg/日	不明	脱毛	重篤でない	あり
9	不明	頻拍発作	悪心	重篤でない	あり

			易疲労感	重篤でない	あり
9	20 mg/日	運動誘発性 VPC、VT	血管性紫斑病	重篤	あり
10	不明	不明	抜毛 (脱毛)	重篤でない	あり
10	2~3 mg/kg/日	カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT)	高度洞性徐脈	重篤	あり
11	不明	心室頻拍予防	BNP 悪化	重篤でない	あり
12	不明	Gorham Stout Syndrome (GSS)	血小板減少	重篤でない	なし
13	30~80 mg/日	不明	肝機能障害 蕁麻疹	重篤でない 重篤でない	あり あり
13	不明	QT 延長症候群	意識消失	重篤	なし
13	15~60 mg/日	多形性心室頻拍	心室細動	重篤	なし
不明	不明	QT 延長	怒りっぽくなる	重篤でない	あり
不明	0.5~2 mg/kg/日	乳児血管腫	気道感染症 喘鳴	重篤でない 重篤でない	あり
不明	2 mg/kg/日	イチゴ状血管腫	成長障害発症の可能性	重篤でない	あり
不明	2 mg/kg/日	イチゴ状血管腫	成長障害発症の可能性	重篤でない	あり
不明	2 mg/kg/日	イチゴ状血管腫	成長障害発症の可能性	重篤でない	あり
不明	2 mg/kg/日	イチゴ状血管腫	成長障害発症の可能性	重篤でない	あり
不明	2 mg/kg/日	イチゴ状血管腫	成長障害発症の可能性	重篤でない	あり
不明	2 mg/kg/日	イチゴ状血管腫	成長障害発症の可能性	重篤でない	あり

※：上記表 4 (国内のプロプラノロールのファロー四徴症への使用に関する症例報告) における文献 21 に記載された副作用と同一のもの

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本要望内容に関しては、英国、豪州で既に承認されており、国内外の標準的な教科書やガイドラインにおいてもその有用性が記載されている。また、少数例ではあるが、国内においても要望内容に関して使用された症例の報告があり、本薬のファロー四徴症に対する使用実態が明らかとなった。以上より、検討会議は、要望効能・効果に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

海外の添付文書において、本薬の効果は、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旨記載されているとおり、本薬は、ファロー四徴症において、根治療法ではなく、右心室流出路狭窄を緩和して低酸素発作を予防するという、対処療法として用いられている。また、国内教科書や総説においても、基本的には低酸素発作に対する治療薬として、本薬の有効性が記載されており、低酸素発作を引き起こす代表的な疾患としてファロー四徴症が記載されているが、右心室流出路狭窄に伴う低酸素発作を引き起こす類似の疾患である両大血管右室起始症^{28),30),32),34),35)}等も挙げられている。低酸素発作は、カテコールアミンの分泌増加

に伴い、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、当該部位の反応性収縮を強く惹起させて肺への血液流出を阻害することで引き起こされる³⁰⁾ため、本薬の作用機序を踏まえても、ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作に本薬の有効性は期待されることから、検討会議は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、以下のようなものとするのが妥当と考える。

【効能・効果】

右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること

(2) 用法・用量について

1) 対象患者集団について

国内外の教科書や総説より、ファロー四徴症に伴う低酸素発作に対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る。また、同じく β 遮断薬であるカルテオロール塩酸塩（小児用ミケラン細粒 0.2%）の添付文書⁵⁰⁾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においても、大部分の症例が乳幼児（出生後 1 ヶ月以上 7 歳未満）であり、新生児（出生後 1 ヶ月間未満）及び小児（7 歳以上 14 歳未満）はわずかであった。以上のことから、対象患者集団を「乳幼児」と設定することが適切と考える。

2) 用法・用量について

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低酸素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 分 3~4 の範囲内であり、国内では 1.0~2.0 mg/kg/日（最大用量：4.0 mg/kg/日）分 3~4 とされている。以上も踏まえ、通常用量及び最大用量について、以下のとおり検討した。

① 通常用量

ファロー四徴症に対しプロプラノロールが投与された国内臨床報告^{14) 15) 48)}において、投与開始時、最終時点もしくは評価時点いずれかの体重当たりの 1 日経口投与量が判明している 46 例でのプロプラノロールの投与量を図 2 に示す。これらの 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 38 例（投与量範囲：0.67~2.70 mg/kg/日）中 32 例（84.2%）の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は 2 mg/kg/日以下で、うち 22 例（68.8% ; 「やや改善」を含む）は有効例であった。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 38 例中 13 例で、うち 9 例は有効例であり、少ない症例数であるものの 0.5~1 mg/kg/日の用量でも有効例が存在していた。

以上の検討、及び国内外の教科書や診療ガイドラインの記載も踏まえ、通常用量は 0.5~2 mg/kg/日とすることが妥当と考えられる。

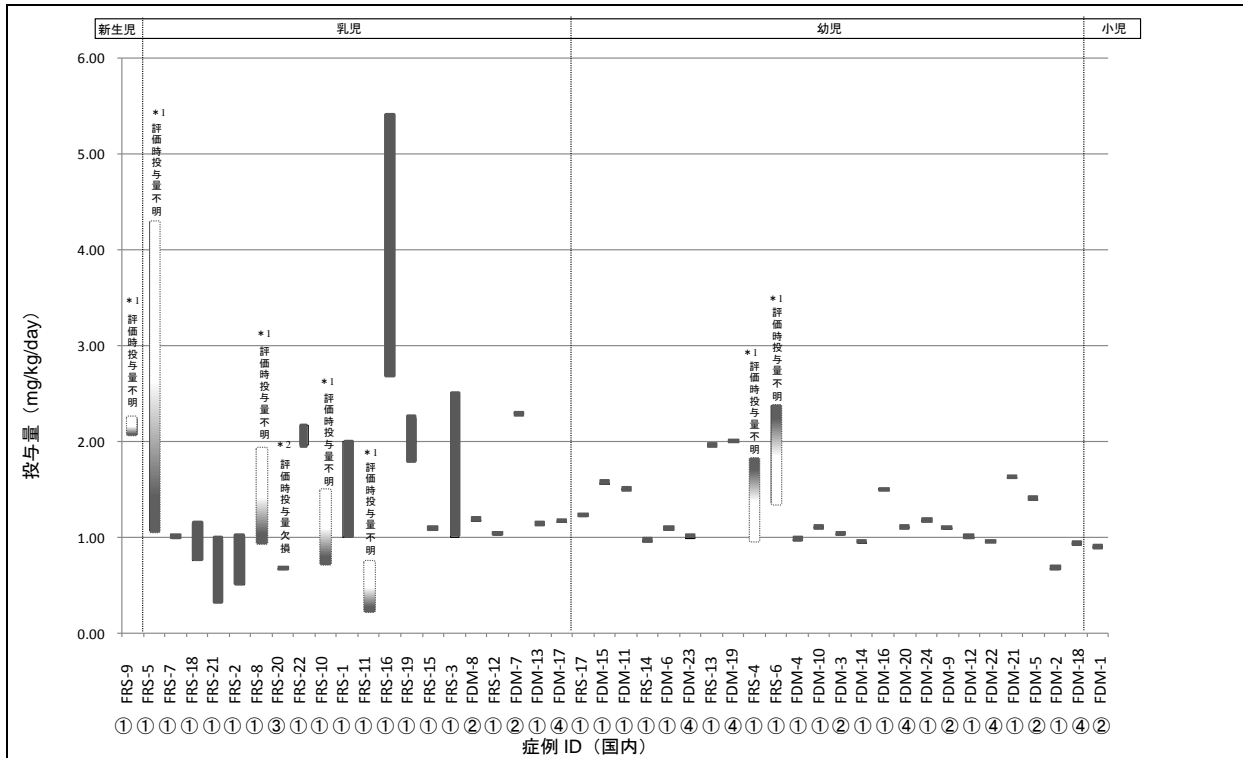


図 2 長嶋ら¹⁵⁾、岡島ら¹⁴⁾の国内臨床試験からの報告及び石川らの研究⁴⁸⁾でのプロプラノロールの単位体重あたりの投与量

長嶋ら¹⁵⁾、岡島ら¹⁴⁾の国内臨床試験からの報告及び石川らの研究⁴⁸⁾報告から、単位体重あたりの経口投与量が記載されていた、あるいは、1日経口投与量と体重から単位体重あたりの経口投与量を算出し得た46症例を抽出した(長嶋らの報告：FDM1～FDM13、13例、岡島らの報告：FDM14～FDM24、11例、石川らの研究：FRS1～FRS22、22例)。

- ① プロプラノロールが有効であった患児
- ② プロプラノロールが無効であった患児
- ③ プロプラノロール有効性が判定不能であった患児
- ④ プロプラノロールが有効でも無効でもなかった患児

バー上下：投与開始時～評価時まで増減した投与量 (mg/kg/day) の範囲を示す。

※FDM1～FDM24の患児については、評価時投与量のみ示す。
(開始時投与量については、不明であった。)

※FRS1～FRS22の患児については、1例(FRS-20)を除き、投与開始時～評価時まで増減した用量範囲を示す。

評価時投与量については、評価時の体重が不明であったことから、以下のように算出した。

- ・評価時点での1日投与量での投与が下記に示す期間内に開始された場合には、開始時体重を評価時体重とみなし、単位体重あたりの用量を求め、評価時の投与量とした。
- ・下記に示す期間外に投与が開始された場合には、「評価時投与量不明」(*1)と記載し、参考までに評価時1日投与量を開始時体重で除した値を点線バーとして示した。(開始時投与量を黒のバーとし、評価時投与量を白のバーとした。)

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ヵ月以内

※FRS-20の患児については、開始時投与量のみ示す。

(評価時投与量が欠損していたため、「評価時投与量欠損」(*2)と記載した。)

英国添付文書⁵⁾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、プロプラノロールの米国添付文書⁵¹⁾に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¹⁴⁾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。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る。

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¹⁾においては、ファロー四徴症に伴う低酸素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、海外での承認用量の上限と同様に 4.0 mg/kg/日とされている。また、ファロー四徴症に対しプロプラノロールが投与された国内臨床報告^{14) 15) 48)}より、ファロー四徴症に伴う低酸素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 38 例全例で、同ガイドライン¹⁾で掲載されている最大用量 (4.0 mg/kg/日) 以下であった。また、4.0 mg/kg/日の用量は、既承認の「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」に対する小児での 1 日最大用量 (4 mg/kg) を超えるものではないことも踏まえ、要望効能・効果に対する最大用量を 4.0 mg/kg/日とすることが妥当と考えられる。

以上①及び②での検討を踏まえ、検討会議は、本邦における本薬の用法・用量は、「通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として 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。」といったような設定とすることが妥当と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

1 1. 参考文献一覧

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.
2)	清水 信隆. ファロー四徴症. Medical Practice. 2010; 27(7): 1237-43.
3)	Honey M, Chamberlain DA, Howard J. The Effect of Beta-Sympathetic Blockade on Arterial Oxygen Saturation in Fallot's Tetralogy. Circulation. 1964;30:501-10.
4)	Mahmoud AB, Tantawy AE, Kouatli AA, Baslaim GM. Propranolol : a new indication for an old drug in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. Interactive CardioVascular And Thoracic Surgery. 2008;7(2):184-7.
5)	英国添付文書 (Inderal Tablets 10mg)
6)	Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended.INDERAL(Propranolol) FR/W/013/pdWS/001. 2011.
7)	仏国添付文書 (AVLOCARDYL 40mg)
8)	豪国添付文書 (Inderal)
9)	Riopel DA, Walle T. Kinetic and clinical observations in cyanotic children on propranolol therapy. Clinical pharmacology and therapeutics. 1980;28:743-50.
10)	Shand DG, Nuckolls EM, Oates JA. Plasma propranolol levels in adults with observations in four children. Clinical pharmacology and therapeutics. 1970;11:112-20.
11)	Eriksson BO, Thorën C, Zetterqvist P. Long-term Treatment with Propranolol in Selected Cases of Fallot's Tetralogy. British Heart Journal. 1969;31:37-44.
12)	Ponce FE, Williams LC, Web HM, Riopel DA, Hohn AR. Propranolol Palliation of Tetralogy of Fallot : Experience with Long-term Drug Treatment in Pediatric Patients. Pediatrics 1973; 52:100-8.
13)	Clark DJ, Chan KC, Gibbs JL. Propranolol Induced Bradycardia in Teratology of Fallot. British Heart Journal. 1989;61:378-9.
14)	岡島 進、神谷 哲郎、内藤泰顕. 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;1:452-3.
15)	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(2):415-24.
16)	増本 健一、田中 靖彦、金 成海、満下 紀恵、古田 千左子、小野 安生. ファロー四徴症に対し右室流出路拡大術を施行した超低出生体重児の 2 例. 日本小児循環器学会雑誌. 2008;24(1):75.
17)	川口 敦、上山 伸也、大野 智子、渡部 晋一、新垣 義夫、馬場 清. 重症 anoxic spell に対しフェニレフリン投与で救命しえた TOF の 2 例. 日本小児救急医学会雑誌. 2007;6(1):100.
18)	五十嵐 敬太、富田 英、高室 基樹、堀田 智仙、松本 日出男、堤 裕幸、他. PGE1 と PTPV により心内修復術に到達した超低出生体重児のファロー四徴. 日本小児科学会雑誌. 2004;108(2):235.
19)	吉田 聡美、山岸 正明、春藤 啓介、藤原 克次、新川 武史、渡辺 太治、他. 高位 SVC 還流型 PAPVC に対する心房小切開による double decker technique. 日本心臓血管外科学会雑誌. 2004;33 Supplement:209.
20)	木村 千恵子、日沼 千尋. ファロー四徴症患児の看護 手術を受ける 2 歳女児の看護. クリニカルスタディ. 2001;22(14):1322-31.
21)	田辺 さおり、渡辺 健、塚野 真也、新垣 義夫、富田 英、小野 安生、他. 初回インターベンションとして経皮的バルーン肺動脈弁形成術を施行した共通房室弁口、左室低形成、両大血管右室起始、弁および漏斗部肺動脈狭窄、動脈管開存、左側相同心の乳児例. 日本小児循環器学会雑誌. 2001;17(5/6):761.
22)	曲 人伸、村岡 隆介、横田 通夫、青嶋 実、野本 慎一、小林 彰、他. Fallot 四徴症を合併した 14 ヶ月完全型心内膜床欠損症の 1 治験例. 胸部外科. 1981;34(2):102-6.
23)	今井 祐介、諏訪 まゆみ、大崎 響子、土居 真太郎、尾松 徳則、堀本 洋. ランジオロールにより人工心肺離脱困難となった小児 2 症例. J Anesth. 2005;19 Supplement (CD-ROM):1-36.05.
24)	上田 大介、香河 清和、松浪 薫、宮川 慈子、北村 征治、木内 恵子. ファロー四徴症根治術中の無酸素発作に超短時間作用性 β_1 遮断薬 (エスモロール) が著効した乳児例. J Anesth. 2005;19 Supplement (CD-ROM):1-09.04.
25)	Viles PH, Manning JA. Recent Advances in the Treatment of Congenital Heart Disease. SOUTHERN MEDICAL JOURNAL. 1974;67:723-7.
26)	Loggie JM, Van Maanen EF. The autonomic nervous system and some aspects of the use of autonomic drugs in children. II. The Journal of pediatrics. 1972;81(3):432-45.
27)	Garson A, Gillette PC, McNamara DG. Propranolol : The Preferred Palliation for Tetralogy of Fallot. The American Journal of CARDIOLOGY. 1981;47:1098-104.
28)	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.
29)	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.
30)	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.

31)	河村司. 小児疾患診療のための病態生理 2 III. 28. 循環器疾患 ファロー四徴症. 小児内科. 1990;22:268-72.
32)	阿波 彰一. 小児薬物療法の実際 82. 無酸素発作. 小児内科. 1988;20:300-2.
33)	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.
34)	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.
35)	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.
36)	Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. NELSON TEXTBOOK of PEDIATRICS. 18 th edition. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2007. p.1906-12.
37)	Keane JF, Lock JE, Fyler DC, editors. NADAS' Pediatric Cardiology. 2 nd edition. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2006. p.570, p.908.
38)	Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. MOSS And ADMS' heart disease in infants, children, and adolescents, including the fetus and young adult. 7 th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p.900-1.
39)	Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Lexi-Comp's Pediatric Dosage Handbook: Including Neonatal Dosing, Drug Administration, and Extemporaneous Preparations. 17 th edition. Lexi-Comp; 2010. p.1175-8.
40)	Schneeweiss A editor. Drug Therapy in Infants and Children with Cardiovascular Diseases. Lea & Febiger; 1986. p.189-218.
41)	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.
42)	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.
43)	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.
44)	五十嵐 隆 編集. 小児科学 改訂第 10 版. 東京: 文光堂; 2011. p.685.
45)	Martin J, editor. British National Formulary for children. 2010-2011. p.116-7.
46)	American Hospital Formulary Service (AHFS). Drug Information [Internet]. Propranolol Hydrochloride. (Online update, as of February 2010. p.9). Downloaded from http://www.ahfsdruginformation.com/
47)	DRUGDEX Information System. p.7-8.
48)	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.
49)	Villain E, Vetter VL, Garcia JM, Herre J, Cifarelli A, Garson Jr. A. Evolving Concepts in the Management of Congenital Junctional Ectopic Tachycardia. A Multicenter Study. Circulation. 1990;81:1544-9.
50)	小児用ミケラン®細粒 0.2% 添付文書
51)	米国添付文書 (INDERAL – propranolol hydrochloride Tablets)