

審査報告書

平成 24 年 3 月 14 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] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 12 月 5 日
- [剤形・含量] 1 錠中、プロプラノロール塩酸塩として 10 mg 又は 20 mg を含有する素錠
- [申請区分] 医療用医薬品 (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 23 年 11 月 7 日付 薬食審査発 1107 第 4 号) に基づく承認申請
「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) に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 3 月 14 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] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 12 月 5 日

[審査結果]

平成 23 年 11 月 7 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（小児不整脈）」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不整脈予防に関する効能・効果について、小児の用法・用量での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

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

褐色細胞種手術時

[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、褐色細胞種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。

(下線部今回変更、追加又は記載整備)

審査報告

平成 24 年 3 月 14 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 23 年 12 月 5 日
[剤形・含量]	1 錠中、プロプラノロール塩酸塩として 10 mg 又は 20 mg を含有する素錠
[申請時効能・効果]	本態性高血圧症（軽症～中等症） 狭心症 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 褐色細胞種手術時
[申請時用法・用量]	<u>1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合</u> 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。 <u>2. 狭心症、褐色細胞種手術時に使用する場合</u> 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。 <u>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</u> <u>成人</u> 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。 <u>新生児、乳児、幼児及び小児</u> 通常新生児、乳児、幼児及び小児にはプロプラノロール塩酸塩として 0.5～2 mg/kg を、低用量から開始し、1 日 3～4 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には 1 日 4 mg/kg まで増量することができるが、1 日投与量として 90 mg を超えないこと。

（下線部今回変更、追加又は記載整備）

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AstraZeneca社）で開発された交感神経β受容体遮断剤である。本邦では、住友化学工業株式会社により開発が進められ、狭心症並びに期外収縮（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を効能・効果として、1966年8月にインデラル錠（以下、「本剤」）10mgが、同年10月に本剤20mg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・効果が追加承認された。なお、本剤は現在アストラゼネカ株式会社へ承継されている。

一般に、新生児、乳児、幼児及び小児（以下、「小児等」）に発現する不整脈（以下、「小児不整脈」）は、心電図上では重篤であっても患児の訴えは少なく、特に基礎疾患のない不整脈では症状がないことが多い（長嶋ら 小児不整脈 診断・治療・予後・管理; 2005）等の理由から、成人の不整脈に比べて認識されることが少なかったと推定される。また、小児不整脈では虚血性心疾患や動脈硬化等の老化に伴う変化も見られないことから大部分は放置されてきた。しかしながら、「心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010年改訂版）」（2009年度合同研究班報告）の「V 小児における突然死」の項では、小児突然死の原因疾患として乳幼児突然死症候群、先天性心疾患、肥大型心筋症、川崎病と並んで不整脈（頻脈性、徐脈性）、Comotio Cordis（心臓震盪、致死性不整脈を惹起）が挙げられている。また、頻脈、特に上室性頻拍や心房粗動が持続すると、全身の心行動態の異常が生じたり、短時間で心不全に移行したりする懸念がある（長嶋ら 小児不整脈 診断・治療・予後・管理; 2005）。

昨今のカテーテルアブレーションや植え込み型除細動器等の非薬物療法の発達により、成人においては多くの頻脈性不整脈の根治・コントロールが可能となっているが、小児においては解剖学的にアプローチが困難な場合が多いため、薬物療法が重要かつ主たる治療手段となっている（小児不整脈の診断・治療ガイドライン 日本小児循環器学会雑誌, 2010）。しかしながら、小児等での適応を有する抗不整脈薬は現在、ジギタリス製剤、フレカイニド酢酸塩及びベラパミル塩酸塩のみであり、多様な病態に基づく頻脈性不整脈を治療するためには不十分である。特に乳児期までの患児にみられる不整脈の多くは交感神経系のアンバランスによって生じるため、β遮断薬の有用性が高いことが想定される。

このような状況を踏まえ、本剤の不整脈における小児の用法・用量を追加する必要性が認められたため、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」）において、本剤の小児不整脈に関連する既存データの収集及び評価が行われ、平成23年9月15日開催の第9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（小児不整脈）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成23年11月7日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の小児不整脈への適用について、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23年11月7日付 薬食審査発1107第4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 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・食品衛生審議会です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）等が提出された。

<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) 用法・用量について

公知申請の該当性報告書では、用法・用量は、国内における使用実態、英国添付文書及び医薬品集（Martin J, editor. British National Formulary for Children. 2010-2011.及びAmerican Hospital Formulary Service (AHFS) . Drug Information. Propranolol Hydrochloride.）に記載されている用法・用量を参考に、「通常、新生児、乳児、幼児及び小児にはプロプラノロール塩酸塩として0.5～2 mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、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。」とされたが、英国添付文書においては、2011年9月の改訂により、小児における不整脈の「用法・用量」の項から、最大投与量の記載（最大1 mg/kgを1日4回とするが、1日160 mgを超えないこととする）が削除されたため、機構は、英国添付文書において最大投与量の記載が削除された経緯及び根拠、並びに英国以外の添付文書の改訂状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2010年12月の英国添付文書では、小児における不整脈に関して最大投与量は設定されていなかったが、2010年4月より開始されたEUにおけるArticle 45 of Regulation に基づく審査の結果（Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended）を受け、2011年4月の添付文書の改訂で最大投与量が設定された。また、当該改訂の際、小児の適応症からファロー四徴症、片頭痛、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症が削除された。しかしながら、英国当局より、添付文書を2010年12月の記載内容に戻すよう指示があり、2011年9月に添付文書の記載が戻された。その結果、2012年2月現在、英国添付文書において、小児における不整脈の「用法・用量」の項には最大投与量の記載はされていない。また、仏国添付文書については、Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended に基づき、小児における不整脈に関して、最大投与量の記載（最大1 mg/kgを1日4回とするが、1日160 mgを超えないこととする）が2012年2月に追加された。

機構は、以下のように考える。2012年2月現在、公知申請の該当性報告書で用法・用量の参考とされた英国添付文書においては最大投与量の記載が削除されているものの、仏国添付文書に

においては最大投与量の記載（最大 1 mg/kg を 1 日 4 回とするが、1 日 160 mg を超えないこととする）が追加されたことや、国内使用実態、国内外の代表的教科書・ガイドラインの記載及び本邦での成人における不整脈の 1 日最大投与量（1 日 90 mg）を踏まえ、本剤の最大投与量を公知申請の該当性報告書での用法・用量のとおり、「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。」と記載することが適切と判断した。

また、公知申請の該当性報告書では、用法・用量は「通常、新生児、乳児、幼児、及び小児にはプロプラノロール塩酸塩として 0.5～2 mg/kg を、低用量から開始し、1 日 3～4 回に分割経口投与する。なお、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。」とされたが、機構は、本剤の 1 日投与量をより明確にする観点、及び添付文書の用法・用量の項で通常使用している用語の使用法に倣って記載を整備する観点から、以下の用法・用量とするよう求め、申請者は了解した。

【用法・用量】

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。

（下線部変更箇所）

(3) 添付文書（案）について

機構は、催不整脈作用も有する本剤を小児等に使用するには、相応の臨床経験が必要と考えられることから、添付文書に、小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督し、基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すべきである旨追記するよう求めた。

申請者は、添付文書に「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を設け、「小児等に、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を目的に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載すると回答した。

機構はさらに、申請者が「小児等への投与」の項に記載するとした「新生児、乳児、幼児又は小児の投与において低血糖を起こすことがあり、まれに痙攣や昏睡を伴う重度の低血糖に至ることがある）」との注意喚起は、本剤を小児に投与する際の重要な注意喚起であることから、「慎重投与」の項において適切に注意喚起するよう求めた。

申請者は、「慎重投与」の項に「小児等[痙攣や昏睡を伴う重度の低血糖を起こすことがある。]」と記載すると回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(4) 小児用製剤の開発について

機構は、小児では、今般申請された用法・用量により年齢・体重等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、及び錠剤の内服が困難な患児も投与対象となる場合があることを踏まえ、本剤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、以下のように回答した。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、本剤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、全世界において本剤の小児用製剤の承認及び製造・販売の実績はなく、本邦のみにおける小児用製剤の製造開発の実現可能性も極めて低いため、小児用製剤の開発は非常に困難な状況である。現在、本剤を粉砕し、4ヵ月の安定性試験を実施した結果、品質にほとんど変化は認められなかったこと、賦形剤として乳糖を用いて調製した200倍散について、4ヵ月間の安定性を検討したところ、倍散の品質に問題はないと考えられる結果が得られたこと等を小児の適応追加時に医療機関に対して適切に情報提供することを考えているが、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。海外においても本剤の小児用製剤が存在せず、直ちに小児用製剤を開発することは困難であることは理解できるものの、年齢・体重等に応じて用量を調節する必要がある小児での適応が追加されるにあたり、現行製剤のみを提供し続けることは適切とはいえない。今後、規定されている用法・用量が投与可能な剤形を臨床現場に提供すべきであり、早期に小児用製剤の開発を行うべきと考える。

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23年11月7日付 薬食審査発1107第4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23年11月7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（小児不整脈）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量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
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
褐色細胞種手術時
- [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、褐色細胞種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。効果が不十分な場合には 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。

（下線部今回変更、追加又は記載整備）