

審査報告書

平成 25 年 1 月 18 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 24 年 9 月 27 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 (4) 新効能医薬品及び (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 24 年 8 月 31 日付 薬食審査発 0831 第 3 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 25 年 1 月 18 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 24 年 9 月 27 日

[審査結果]

平成24年8月31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（片頭痛における頭痛発作の予防）」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「片頭痛発作の発症抑制」に対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、本品目については、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

褐色細胞腫手術時

片頭痛発作の発症抑制

[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. 狹心症、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4mg/kgまで增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。

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20~30mg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。

(下線部今回追加)

審査報告

平成 25 年 1 月 18 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 名]	アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 9 月 27 日
[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 褐色細胞腫手術時 <u>片頭痛発作の発症抑制</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. 狹心症、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 まで增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。

(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效能・効果として、1966年8月にインデラル錠（以下、「本剤」）10mgが、同年12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）の效能・効果が、2012年5月に本薬の不整脈に関する效能における小児の用法・用量が追加で承認された。なお、本剤は2011年7月からアストラゼネカ株式会社へ承継されている。

片頭痛は、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生じさせる慢性的な疾患であり、発作中は仕事や家事等の日常生活に支障をきたす疾患である。また、発作発現時の苦痛のみならず、日常的な発作への不安もある。本薬は、欧米4ヵ国（米、英、独、仏）において片頭痛発作の予防に関する效能・効果が承認されており、欧米の診療ガイドラインにも片頭痛の予防薬として記載されている。本邦において片頭痛の予防での使用が認められている薬剤は、ロメリジン塩酸塩及びバルプロ酸ナトリウムであるが、慢性頭痛診療ガイドライン（日本頭痛学会2006、医学書院）では、片頭痛の予防効果に対するエビデンスの評価及び推奨度はロメリジン塩酸塩よりも本薬の方が高く、欧米においても本薬の使用が積極的に推奨されている。また、本薬は β 受容体遮断薬であり、バルプロ酸ナトリウムの神經興奮抑制作用及びロメリジン塩酸塩のカルシウム拮抗作用とは作用機序が異なる。

このような状況を踏まえ、本薬の片頭痛発作の予防の適応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、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成24年7月30日開催の第12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（片頭痛における頭痛発作の予防）」（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24年8月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の「片頭痛発作の発症抑制」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24年8月31日付 薬食審査発0831第3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。

<審査の概略>

(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、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

(2) 添付文書（案）について

機構は、本剤の片頭痛発作の発症抑制に対する小児等への使用経験が少ないことを踏まえ、「小児等への投与」の項に、片頭痛発作の発症抑制の適応についての注意喚起を記載するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。片頭痛発作の発症抑制の適応において、小児等に対する安全性は確立していない旨注意喚起することとするが、本態性高血圧症（軽度～中等度）、狭心症、褐色細胞手術時の適応においても小児等に対する有効性及び安全性が確立しているという誤認を生じないよう配慮が必要と判断し、片頭痛発作の発症抑制の適応と同様に本態性高血圧症（軽度～中等度）、狭心症、褐色細胞手術時の適応についても、小児等に対する安全性は確立していない旨併せて注意喚起することとする。

機構は、申請者の対応は適切と判断し、回答を了承した。

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24年8月31日付 薬食審査発0831第3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24年8月31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 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 褐色細胞腫手術時 片頭痛発作の発症抑制
---------	---

[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30～60mg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。

2. 狹心症、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。

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。

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まで增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。

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20～30mg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。

(下線部今回追加)