

ヘマンジオル®シロップ小児用 0.375% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

ヘマンジオルシロップ小児用0.375%

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
CUP	Compassionate Use Program：コンパッションネート・ユース制度
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
ICH	International Conference on Harmonisation：ICH会議（医薬品許認可のための技術要件の調和に関する国際会議）
IH	Infantile hemangioma：乳児血管腫
PFD	Pierre Fabre Dermatologie
PUMA	Pediatric use marketing authorization：小児用途販売承認

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 乳児血管腫の病態	4
1.5.3 開発の経緯	5
1.5.4 試験成績の概要	6
1.5.4.1 品質に関する試験	6
1.5.4.2 非臨床試験	6
1.5.4.3 臨床試験	7
1.5.5 特徴及び有用性	7
1.5.6 承認申請	8
1.5.7 参考文献	8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

現在、本邦で乳児血管腫（以下、IH）を適応疾患とする医療用医薬品は承認されていない。2013年に日本血管腫血管奇形学会によって公表された血管腫・血管奇形診療ガイドラインでは、コルチコステロイド、インターフェロン α 、ビンクリスチン等による薬物療法が記載されているが、いずれも適応外使用であり、有効性及び安全性上の課題がある¹⁾。そのため、新しいIH治療薬の承認が望まれている。

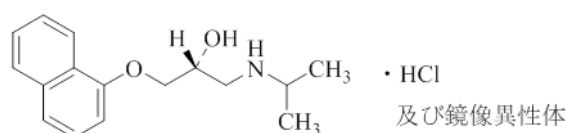
1.5.1 起原又は発見の経緯

プロプラノロール塩酸塩は日本薬局方、欧州薬局方及び米国薬局方に収載されている非選択的 β 遮断薬である。1960年代から臨床使用され、その β 遮断薬としての薬理学的性質は十分確認されており、高血圧、狭心症、不整脈等の治療薬として世界中で使用されている。小児では、高血圧、不整脈、ファロー四徴症の低酸素発作、肥大型心筋症、甲状腺中毒症等で承認されている。日本では、不整脈及び右心室流出路狭窄の低酸素発作に対して小児での使用が承認されている。

Christine Léauté-Labrèzeらは、鼻部にIHを有する乳児にコルチコステロイドを用いた治療を行っていたが、合併症の肥大型閉塞性心筋症を発症したため、プロプラノロールを使用したところ、鼻部IHに著しい改善を認めたことから、IH治療に対するプロプラノロールの可能性を見出した。合計11例のIHの患者に対してプロプラノロールの治療を試みたところ、IHに対する優れた効果を確認したことから、この発見を2008年に初めて論文報告した²⁾。ボルドー大学はこの知見に基づき、IHに対するプロプラノロールの用途特許を取得している。2008年、フランスのPierre Fabre Dermatologie（以下、PFD）社は、ボルドー大学よりこの用途特許の使用許諾を得て、乳児用に新たにデザインした計量可能なプロプラノロール経口液剤（コード番号：V0400SB、以下本剤）の開発に着手した。その後、プロプラノロールのIHに対する有効性が相次いで国内外の論文等で報告されている。

本剤の開発は、欧州のリフレクションペーパー「小児集団に最適な製剤」（EMA/CHMP/PEG/194810/2005）を踏まえて行われ、臨床試験で優れた治療効果が認められた。2014年3月に米国食品医薬品局（FDA）から製造販売承認を取得し（商品名：HemangeolTM）、2014年4月に欧州医薬品庁（EMA）から小児用途販売承認（pediatric use marketing authorization：PUMA）（商品名：Hemangiol[®]）を取得した。2016年3月現在、スイス及びオーストラリア等でも承認されている。

図 1.5-1 プロプラノロール塩酸塩の化学構造式



1.5.2 乳児血管腫の病態

IHは、日本人ではおおむね1%前後に発症すると考えられており^{3), 4), 5)}、異常な血管内皮細胞の腫瘍性増殖を本態とする小児期の良性の血管性腫瘍である。IHは、出生時には病変がみられず、通常生後4～6週までに出現後、急速に増殖し（増殖期）、その後徐々に病変が縮小する（消退期）という自然経過をたどる。しかしながら、IHの病変部位によっては生命（気道のIHでの呼吸不全、肝臓のIHでのうっ血性心不全等）又は機能（眼周囲のIHでの不同視、乱視及び弱視や、口唇のIH

での摂食困難）を脅かす可能性があり、また、無治療で放置すると永続的な後遺症（広範囲の癒痕化、直下の軟骨破壊等）が残り、患者及び保護者に心理学的な病的状態を誘発するおそれがある^{6), 7)}ため、発症早期に積極的な治療が必要とされている。

1.5.3 開発の経緯

マルホ株式会社は、国内でIHを適応疾患とする医療用医薬品が未承認であることから、PFD社から本剤を導入し、国内での開発に着手した。開発に際して、国内のIH患者数、治療の必要性及び治療の現状を勘案して希少疾病用医薬品指定申請を行い、2013年11月15日に指定を受けた。また、国内での開発開始前に、医薬品[]相談(受付日・番号:平成[]年[]月[]日/#[])を行った。本対面助言の結果を踏まえてデータパッケージを構築し、国内第Ⅲ相一般臨床試験(試験番号:M703101-01)を実施した。

今般、国内で実施した臨床試験において、「乳児血管腫」に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、国内臨床試験成績及びPFD社の欧米での申請資料に基づき医薬品製造販売承認申請を行うこととした。本開発の経緯を図 1.5-2に示す。

なお、日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会から、乳児への投与に適したプロプラノロール製剤のⅢに対する早期開発要望書がそれぞれ厚生労働省に提出されている。また、日本小児血液・がん学会より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における第Ⅲ回第三期要望として、本剤の開発要望が提出されている。

図 1.5-2 開発の経緯図

資料区分	試験期間	
試験項目		
品質	製剤：規格及び試験方法（評価資料）	
	安定性	製剤：長期保存試験（評価資料）
		製剤：加速試験（評価資料）
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
	薬物動態	吸収
		分布
		代謝
		排泄
	毒性	幼若ラットを用いた毒性試験（評価資料）
臨床	比較BA試験（外国）	V00400 SB 1 01 2A
	第I相（外国）	V00400 SB 1 02（評価資料）
	第II/III相（外国）	V00400 SB 2 01（評価資料）
	第III相（国内）	M703101-01（評価資料）
	第III相（外国）	V00400 SB 3 01
	—	CUP（外国）

比較BA試験：比較バイオアベイラビリティ試験、CUP：Compassionate use program

*1 : 主要解析結果 (up to 24 weeks)、*2 : Full report up to 96 weeks

1.5.4 試験成績の概要

1.5.4.1 品質に関する試験

IHでは乳幼児を中心に投与されることから、服用の容易さを考慮し、溶液型のシロップ剤として開発した。

原薬は、原薬等登録原簿に登録済みの日局「プロプラノロール塩酸塩」である。

製剤の規格及び試験方法は、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審第568号）に従い、実生産スケールのプロセスバリデーションで製造した3ロットの実測値をもとに、安定性試験データを考慮して設定した。試験方法は、特に規定しない場合は日局の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

製剤の安定性試験はICH Q1A(R2)ガイドラインに基づいて実施した。褐色ガラス瓶に保存し実施した長期保存試験（36カ月）及び加速試験（6カ月）において、いずれも明確な品質の変化は認められず、安定であったことから、貯法を「室温」、有効期間を「3年」とした。

1.5.4.2 非臨床試験

プロプラノロールは、1964年に英国で開発されて以降、高血圧、狭心症、不整脈（小児を含む）、片頭痛の治療薬として長年、世界各国で使用されている。そのため、プロプラノロールの有効性及び安全性については多くの成書及び公表論文に報告されている。以上を踏まえ、本剤の非臨床試験データパッケージは、公表論文及び導入元であるPFD社が実施した試験の成績を用いて構築した。採用した公表論文は、プロプラノロールに関する総説、PFD社が米国及び欧州の承認申請において引用した論文、並びにPFD社の承認申請後に新たに公表された論文とした。

薬理試験では公表論文を引用し、新たな試験は実施しなかった。IHは血管新生促進因子と血管新生抑制因子の不均衡なバランスによって特徴づけられる血管新生の異常調節による疾患と考えられており⁸⁾、IHに対するプロプラノロールの主な薬理作用は、IH患者の血管内皮細胞に発現した β_1 -及び β_2 -アドレナリン受容体^{9), 10)}の遮断を介した血管収縮作用の他、血管内皮細胞の増殖抑制作用、血管新生抑制作用、並びにアポトーシス誘導作用と考えられている。

薬物動態試験では、成熟動物を用いた追加の薬物動態試験は実施せず、公表論文を使用した。対象疾患の患者層が乳幼児であることから、PFD社が実施した幼若動物を用いた反復毒性試験におけるトキシコキネティクスデータを薬物動態評価に含めた。ヒトの発育段階で新生児期及び乳幼児期に相当する4日齢及び21日齢の幼若ラットを用いて、プロプラノロールの単回及び反復経口投与時の薬物動態を評価したところ、幼若動物においても速やかに吸収された。また、高用量域においては単回及び反復経口投与のいずれにおいても非線形性を示し、反復投与による蓄積性は認められず、21日齢におけるプロプラノロールの全身暴露量は、4日齢より低値であった。

毒性試験では、PFD社で実施した幼若ラットを用いた毒性試験を評価資料とした。本試験では、一般毒性学的な評価に加え、心臓バイオマーカー検査、脛骨長測定、学習・記憶及び生殖能検査等を指標に器官・機能の発達を評価し、回復性についても検討した。一般毒性学的パラメータについては、高用量のみで所見が認められたが、プロプラノロール投与との関連性は明らかでなかった。器官・機能の発達、生殖能力及び心臓機能に関しては、プロプラノロールに関連した所見は認められなかった。プロプラノロールが長年にわたり臨床現場で使用されていることを考慮すると、非臨床試験の結果から、本剤における追加すべき安全性上の懸念はないと考える。

1.5.4.3 臨床試験

PFD社が欧州及び米国における本剤の製造販売承認申請のために実施した外国臨床データが、治療対象となるIH患者層及び治療方法に国内外で差がないこと、また、プロプラノロールの薬物動態の人種差の観点等を検討した結果、国内申請の臨床試験成績として利用可能と判断した。そのため、日本人IH患者を対象としたM703101-01試験を評価資料とし、PFD社が実施した臨床試験のうち、用法・用量の設定根拠として用いたIH患者を対象とした臨床薬理試験（V00400 SB 1 02試験、以下、102試験）及び第II/III相試験（V00400 SB 2 01試験、以下、201試験）を評価資料とした。健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ試験（V00400 SB 1 01 2A試験）、102試験及び201試験参加後に本剤を継続使用可能とするために計画された第III相試験（V00400 SB 3 01試験、以下、301試験）を参考資料とした。

第II/III相試験（201試験）では、プラセボを対照としたため、倫理上の理由から高リスクのIH患者（生命を脅かすIH、機能を脅かすIH又は痛みを伴い、通常の創傷治療で効果が得られない潰瘍形成を起こしたIH）を除外したIH患者を対象とした。本剤をプロプラノロールとして1 mg/kg/dayで投与開始し、3 mg/kg/dayで6カ月間維持する用法・用量群において、主要評価項目である24週後の「評価対象IHが「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合」は、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（本剤群60.4% vs. プラセボ群3.6% ; $P < 0.0001$ ）。また、301試験では、本剤の投与終了後にIHの全身治療の再開を必要とした患者はいなかった。

日本人IH患者を対象にしたM703101-01試験では、201試験で倫理的観点から除外された機能を脅かすIH及び潰瘍形成を起こしたIHも対象患者として、上記用法・用量で試験を実施した。主要評価項目である24週後の「評価対象IHが「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合」は78.1%（25/32例）であり、これは201試験での3 mg/kg/day 6カ月投与群の結果と矛盾しない結果であった。

安全性については、201試験ではプロプラノロールの市販製剤と同程度の安全性プロファイルを有すると考えられた。また、日本人IH患者で認められた有害事象は既知の事象であり、軽度又は中等度の事象であったことから、投与開始後及び増量後に患者を医師の管理下で観察することで安全性を確保できると考える。

1.5.5 特徴及び有用性

国内でIHを対象疾患とした医薬品が承認されていないこと及び以下の特徴から、本剤はIH治療の第一選択薬となり得ると考える。

- (1) 外国で実施されたプラセボ対照第II/III相二重盲検比較試験で本剤のIHに対する至適用法・用量及び有効性が検証された。認められた治療効果は、既存の治療法のコルチコステロイドを上回ると考えられた（201試験）。
- (2) 国内臨床試験で24週後に治癒又はほぼ治癒した患者は約8割であり、日本人IH患者での有効性が認められた（M703101-01試験）。
- (3) 年齢や病変部位、IHの状態（高リスクか否か）にかかわらずIHに対する有効性が期待できる（201試験、M703101-01試験）。
- (4) 国内外の臨床試験で認められた有害事象は、プロプラノロールの既知の事象のみであり、IH患者でリスクが高まることを示唆するデータは得られなかった。
- (5) 本剤は、乳幼児が服用しやすいシロップ剤であり、乳幼児の成長に合わせて必要量を量りることができる。

1.5.6 承認申請

マルホ株式会社は、開発の経緯、試験結果、本剤の特徴及び有用性を踏まえ、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請をすることとした。

販売名	ヘマンジオルシロップ小児用0.375%
効能・効果（案）	乳児血管腫
用法・用量（案）	通常、プロプラノロールとして1日1 mg/kg～3 mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1 mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1 mg/kgずつ増量し、1日3 mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。

1.5.7 参考文献

- 1) 血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会. 血管腫・血管奇形診療ガイドライン. 第1版. 2013.
- 2) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008;358(24):2649-2651.
- 3) Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. Br J Dermatol. 1972 ; 87 : 138-144.
- 4) Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. Pediatric Dermatology 1986; 3(2): 140-144.
- 5) 宮坂宗男, 田中里佳. 莓状血管腫. PEPARS 2006; 7: 6-15.
- 6) Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. Pediatr Dermatol. 2005;22(5):383-406.
- 7) Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. Pediatrics. 1998;101(3 Pt 1):446-452.
- 8) Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. Br J Dermatol. 2010;163(2):269-274.
- 9) Stiles J, Amaya C, Pham R, Rowntree RK, Lacaze M, Mulne A, et al. Propranolol treatment of infantile hemangioma endothelial cells: A molecular analysis. Exp Ther Med. 2012;4(4):594-604.
- 10) Hadaschik E, Scheiba N, Engstner M, Flux K. High levels of β_2 -adrenoceptors are expressed in infantile capillary hemangiomas and may mediate the therapeutic effect of propranolol. J Cutan Pathol. 2012;39(9):881-883.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

プロプラノロール経口液剤（以下、本剤）は、米国、EU、スイス、オーストラリア等において承認されている他、諸外国においても開発中である。海外における申請・承認状況を表 1.6-1 に示す。なお、EUの一部の国では販売されていないが、その理由は有効性・安全性・品質に係る問題のためではない。

表 1.6-1 海外における申請・承認状況

国名	初回承認年月又は申請年月
米国	2014年3月承認
EU	2014年4月承認
スイス	2014年8月承認
オーストラリア	2015年6月承認
韓国	2015年9月承認
ロシア	2015年11月承認
■■■■■	■■■■年■■月申請
■■■■■	■■■■年■■月申請
■■■■■■■■■	■■■■年■■月申請
■■■■■■■■■	■■■■年■■月申請
■■■■■■■■■	■■■■年■■月申請
■■■■■■■■■	■■■■年■■月申請

(2016年3月現在)

表 1.6-2 欧米添付文書の主な項目の比較

項目	米国	欧州
販売名	HEMANGEOL oral solution	HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution
剤形・含量	経口液剤 プロプラノロール塩酸塩4.28 mg/mL	経口液剤 プロプラノロール塩酸塩4.28 mg/mL (プロプラノロール3.75 mg/mL)
効能・効果	全身治療が必要な増殖期のIHの治療を適応とする。	下記の、全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫（IH）の治療を適応とする： ・生命又は機能を脅かす血管腫 ・潰瘍形成を起こした血管腫で疼痛を伴う、及び／又は単純な創傷の治療手段に反応しない ・永続的な瘢痕又は醜形のリスクを伴う血管腫 週齢5週から月齢5ヵ月の乳児に使用を開始すること。
用法・用量	開始用量は0.15 mL/kg（0.6 mg/kg）1日2回である。1週間後、用量を0.3 mL/kg（1.1 mg/kg）1日2回に増量する。2週間後、0.4 mL/kg（1.7 mg/kg）1日2回の維持用量に増量する。	開始用量はプロプラノロールとして1 mg/kg/dayで、2回に分割し0.5 mg/kgを投与する。医学的な監視の下に、用量を以下の要領で治療用量まで増量することを推奨する：1 mg/kg/dayを1週間投与

	間隔を9時間以上あけて、食事中又は食後直ちに投与する。	した後、2 mg/kg/dayを1週間、その後維持用量として3 mg/kg/day。治療用量は3 mg/kg/dayで、これを2回に分割し、1.5 mg/kgを朝1回、そして2回の投与の間隔を9時間以上あけて、午後の遅めの時間に1回投与する。本剤は食事中又は食後すぐに投与すること。 (以下、省略)
--	-----------------------------	--

1.6.2 主たる承認国における添付文書及び企業中核データシート

本剤の主たる承認国における添付文書として、欧州及び米国の添付文書の和訳と原文を以下に示す。また、企業中核データシート（Company core data sheet、CCDS）を併せて添付する。

1 医薬品の商品名

HEMANGIOL 3.75 mg/mL, oral solution

2 質的及び量的組成

溶液 1 mL はプロプラノロール塩酸塩 4.28 mg（プロプラノロール 3.75 mg に相当）を含む。全ての添加物のリストは、[6.1 項](#)を参照のこと。

3 剤形

経口液剤。

澄明、無色～淡黄色の経口液剤で、果実様のにおいがある。

4 臨床事項

4.1 臨床適応

HEMANGIOL は、下記の、全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫（IH）の治療を適応とする：

- 生命又は機能を脅かす血管腫
- 潰瘍形成を起こした血管腫で疼痛を伴う、及び／又は単純な創傷の治療手段に反応しない
- 永続的な瘢痕又は醜形のリスクを伴う血管腫

週齢 5 週から月齢 5 ヶ月の乳児に使用を開始すること（[4.2 項](#)を参照）。

4.2 用量・用法

本剤を用いた治療は、IH の診断、治療、及び管理の経験がある医師が、副作用に対する処置（救急処置を必要とする場合を含む）のための適切な設備が利用可能な、管理された臨床的環境で行うこと。

用量

用量は、プロプラノロールとして示す。

推奨される開始用量は 1 mg/kg/day で、2 回に分割し 0.5 mg/kg を投与する。医学的な監視の下に、用量を以下の要領で治療用量まで増量することを推奨する：1 mg/kg/day を 1

週間投与した後、2 mg/kg/day を 1 週間、その後維持的用量として 3 mg/kg/day。

治療用量は 3 mg/kg/day で、これを 2 回に分割し、1.5 mg/kg を朝 1 回、そして 2 回の投与の間隔を 9 時間以上あけて、午後の遅めの時間に 1 回投与する。本剤は食事中又は食後すぐに投与すること。

小児が食事をしていない、又は嘔吐している場合は、その回の投与は行わない。

小児が投与した本剤を吐き出した又は用量全てを服用していない場合、予定された次の投与前に、それ以上投与を行わないこと。

漸増段階では、開始用量での投与と同じ条件で、投与量の増加の度に、医師が管理及び監視を行わなければならない。漸増段階の後には、小児の体重変化に従って、投与量を医師が再調節する。

小児の状態の臨床的な監視及び用量の調節は少なくとも月 1 回行う必要がある。

投与期間：

本剤の投与期間は 6 ヶ月である。

投与中止の場合、用量を漸減する必要はない。

少数の患児で、投与中止後に症状が再発することがあるが、同様の条件下で投与を再開し、十分な反応を得ることが可能である。

特定の集団

臨床的な有効性及び安全性のデータがなく、本剤は週齢 5 週未満の乳児・新生児に使用してはならない。

本剤を用いて実施された臨床試験において、月齢 5 ヶ月を超える小児に対しての使用を推奨する、臨床的な有効性及び安全性のデータはない。

肝障害又は腎機能障害を有する乳児

データがないため、肝障害又は腎機能障害を有する乳児への本剤の投与は推奨されない（[4.4 項](#)を参照）。

投与方法

経口投与

低血糖症のリスクを避けるため、本剤は食事中又は食後すぐに投与を行うこと。経口液剤の瓶と一緒に提供された、プロプラノロールをミリグラム単位で測定する目盛り付き経口投薬用シリンジを用いて、小児の口に直接投与する（患者用添付文書の 3 項の使用上の説明を参照）。

瓶は使用前に振ってはいけません。

必要に応じて、少量のベビーミルク、又は年齢に合わせてリンゴジュース及び／又はオレンジジュースに本剤を希釈してもよい。哺乳瓶を満たした状態で本剤を加えてはいけません。

混合は、体重が 5 kg までの小児にはティースプーン（約 5 mL）1 杯のミルク、体重が 5 kg を超える小児には、テーブルスプーン 1 杯（約 15 mL）のミルク又はフルーツジュースで行い、哺乳瓶で投与する。混合物は 2 時間以内に使用すること。

低血糖症のリスクを避けるため、本剤及び食事の投与は同じ人物が行わなければならない。異なる人々が関与する場合には、小児の安全性を確保するために、良好なコミュニケーションを取ることが必要不可欠である。

4.3 禁忌

- ・ 補正した週齢で 5 週に達していない未熟児（補正した週齢の算出は、実際の週齢から、分娩予定日より早期に分娩した週数を引いたもの）
- ・ 母親がプロプラノロールを禁忌とする薬剤の投与を受けている母乳哺育の乳児
- ・ [6.1 項](#)に記載された有効成分又は添加物のいずれかに対する過敏症
- ・ 喘息又は気管支痙攣の既往歴
- ・ 第二度又は第三度房室ブロック
- ・ 洞結節の疾患を有する洞房ブロックを含む）
- ・ 下記の限界以下の徐脈：

月 齢	0～3 ヶ月	3～6 ヶ月	6～12 ヶ月
心拍数（回/分）	100	90	80

- ・ 下記の限界以下の低血圧：

月 齢	0～3 ヶ月	3～6 ヶ月	6～12 ヶ月
血圧（mmHg）	65/45	70/50	80/55

- ・ 心原性ショック
- ・ 薬物でコントロールされない心不全
- ・ プリンツメタル狭心症
- ・ 重度末梢動脈循環障害（レイノー現象）
- ・ 低血糖症になりやすい患児
- ・ 褐色細胞腫

4.4 警告及び使用上の注意

投与開始

プロプラノロール投与を開始する前に、プロプラノロール使用に関連したリスクのスクリーニングを実施しなければならない。既往歴の分析並びに心拍数及び心肺聴診を含めた精密検査を行わなければならない。

心臓の異常が疑われる場合には、水面下に隠れた禁忌を見極めるために、投与の開始前に専門家の助言を求めなければならない。

急性の気管支肺の異常が生じた場合は、投与開始は延期すべきである。

心血管障害

プロプラノロールは、その薬理作用のために、徐脈又は血圧異常を引き起こしたり悪化させたりする可能性がある。心拍数がベースラインから 30 回/分を超えて減少する場合は、徐脈と診断される。徐脈の定義は、以下の数値未満の場合とする。

年齢	0～3 ヶ月	3～6 ヶ月	6～12 ヶ月
心拍数 (回/分)	100	90	80

初回投与及び用量の各漸増の後、血圧及び心拍数の臨床的な監視を、少なくとも 1 時間に 1 回、2 時間以上行わなければならない。症候性の徐脈又は 80 回/分未満の徐脈の場合、直ちに専門家の助言を求めなければならない。

投与期間中のいずれの時点でも、重度及び／又は症候性の徐脈又は低血圧が生じた際には、投与を中止し、専門家の助言を求める。

低血糖症

プロプラノロールは、低血糖症を修正するための内因性カテコールアミンの作用を妨げる。プロプラノロールは、低血糖症に対する交感神経の警告、特に頻脈、身震い、不安及び空腹をマスクする。特に断食、嘔吐、又は過量投与の場合に、小児における低血糖症を悪化させる。

プロプラノロールの投与に関連したこのような低血糖のエピソードが、まれに痙攣発作及び／又は昏睡の形で現れる。

低血糖症の臨床的徴候が生じた場合は、糖分を含んだ液体溶液を小児に飲ませ、一時的に投与を中止する必要がある。症状が消失するまで、小児を適切に監視する必要がある。糖尿病を有する小児においては、血中ブドウ糖の監視回数を増やすべきである。

呼吸障害

呼吸困難及び喘鳴を伴う下気道感染の際は、投与を一時的に中止する。 β_2 刺激薬及び吸入コルチコステロイド類の投与が可能である。小児が完全に回復したら、プロプラノ

ロールの再投与を考慮する。再発の際は、投与を永久に中止する。
孤立性の気管支痙攣の際には、投与を永久に中止しなければならない。

心不全：

うつ血性心不全を有する患児において、交感神経の刺激は循環器系の機能を支える上で非常に重要な要素であり、 β 遮断薬による阻害は、心不全をさらに重症化させる可能性がある。

PHACE 症候群

PHACE 症候群の患児におけるプロプラノロールの入手可能な安全性データは非常に限られている。

プロプラノロールは、重度の脳血管の奇形を有する PHACE 症候群の患児において、血圧が低下し、また、閉塞した、狭い、又は狭窄した血管の血流が弱まることで、脳卒中のリスクを高める可能性がある。

顔面に大きな IH がある乳児は、プロプラノロール投与を検討する前に、頭部及び頸部の MRA 検査、大動脈弓を含めた心臓画像診断の精密検査を行い、PHACE 症候群に関連して動脈症の可能性を探索する。

専門家の助言を求める。

母乳栄養：

プロプラノロールは母乳を通過する。プロプラノロールの投与を受け、乳児に母乳を与える母親は、医療従事者にその旨を伝えること。

肝不全又は腎不全

プロプラノロールは肝臓で代謝され、腎臓で排泄される。小児におけるデータがないため、プロプラノロールは、腎機能障害や肝障害がある症例には推奨されない（4.2 項を参照）。

過敏症

由来にかかわらないが、特にヨード造影剤で、重度のアナフィラキシー反応を発現する率が高い患児において、 β 遮断薬の投与は反応の悪化をもたらし、正常用量でのアドレナリン併用に抵抗性を示す可能性がある。

全身麻酔

β 遮断薬投与の結果、反射性頻脈が減弱し、低血圧のリスクが高まる。
麻酔専門医に、患児が β 遮断薬の投与を受けている事実を注意喚起する必要がある。

患児に外科手術が予定されている場合は、手術の少なくとも 48 時間前に β 遮断薬の投与を中止する。

高カリウム血症

大きな潰瘍形成を起こした血管腫を有する患児において高カリウム血症の症例が報告されている。このような患児には、電解質の監視を行う。

乾癬

乾癬に罹患している患児において、 β 遮断薬による悪化が報告されている。従って、投与の必要性を注意深く評価する。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の形の相互作用

小児における特定の試験がないため、プロプラノロールとの薬物相互作用は成人において既知のものである。併用は以下の 2 つの状況を考慮する（互いに排他的ではない）：

- 他の医薬品、特に下記に言及されているものの投与を受ける乳児。
- 他の医薬品、特に下記に言及されているものの投与を受ける母親から母乳栄養を受ける乳児。この場合、母乳栄養の中止の必要性を話し合う。

プロプラノロールの忍容性が損なわれる場合全ての綿密な臨床的調査が求められる。

併用が推奨されない

徐脈作用のあるカルシウム拮抗剤（ジルチアゼム、ベラパミル、ベプリジル）

プロプラノロールとの併用投与は、心臓の自動能の変容（過度の徐脈、洞停止）、洞房及び房室の伝導障害、心室性不整脈（トルサード・ド・ポアン）のリスク上昇、心不全をもたらす可能性がある

この組み合わせで投与を行うのは、嚴重な臨床的及び心電図監視下のみであり、特に投与開始時はこれがあてはまる。

注意が必要な相互作用

心血管系医薬品

抗不整脈薬

- プロパフェノン は陰性変力作用及び β 遮断作用を有しており、プロプラノロールに相加的に作用するが、健康志願者を対象とした再確認の研究は 1 件である。

- ・ キニジンとの併用投与によりプロプラノロールの代謝が減少し、血中濃度が2～3倍に上昇し、臨床的にβ遮断の程度が高くなる。
- ・ アミオダロンは、陰性変時作用を有する抗不整脈薬であり、プロプラノロールのようなβ遮断薬に相加的に作用する可能性がある。交感神経の代償性メカニズムを抑制するため、自動症及び伝導障害の発現が予想される。
- ・ 静脈内リドカインの代謝がプロプラノロールの併用投与によって阻害され、リドカイン濃度が25%上昇する。プロプラノロール併用投与後のリドカインの毒性（神経学的及び心臓の有害事象）が報告されている。

ジギタリス配糖体類

ジギタリス配糖体類及びβ遮断薬のいずれも、房室伝導時間を延長させ心拍数を減少させる。併用は、徐脈のリスクを高める可能性がある。

ジヒドロピリジン系

β遮断薬の投与を受ける患児にジヒドロピリジン系の薬剤を投与する際には注意を要する。いずれの薬剤も、心機能が部分的にコントロールされている患児では、相加的な変力作用のために、低血圧及び／又は心不全を誘引する可能性がある。併用により過剰な末梢血管拡張には反射性交感神経性の反応の減少を伴う場合がある。

降圧薬（ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬、利尿薬、α遮断薬（適応にかかわらず）、中枢性降圧薬、レセルピン、等）

β遮断薬と併用した場合、動脈圧を低下させる薬剤は、低血圧、特に起立性低血圧を引き起こす又は増加させる可能性がある。中枢性降圧薬に関しては、クロニジンの突然の休薬後に、β遮断薬がリバウンド高血圧を悪化させる可能性があり、クロニジンを中止する数日前にプロプラノロールを中止する。

心血管系以外の医薬品

コルチコステロイド類

IHを有する患児は、コルチコステロイド類の投与を受けたことがある、又は現時点で併用している場合、リスクが上昇する可能性があるが、これは副腎抑制の結果、逆調節コルチゾールの反応が失われ、低血糖症のリスクが高まるためである。これは、コルチコステロイド類の投与を高用量又は長期間受けている母親から、乳児が母乳栄養を受けている場合にもあてはまる。

非ステロイド性抗炎症薬

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、 β 遮断薬の降圧作用を減弱させることが報告されている。

起立性低血圧を誘発する医薬品

体位性低血圧を誘発する医薬品（硝酸誘導体類、ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬、三環系抗うつ薬、抗精神病薬、ドパミン作動薬、レボドパ、amifostine、バクロフェン…）は、 β 遮断薬にその影響を相加させる可能性がある。

酵素誘導薬

リファンピシン、フェノバルビタールのような酵素誘導薬との併用投与により、プロプラノロールの血中濃度が低下する可能性がある。

血糖降下薬

全ての β 遮断薬は、低血糖症の特定の症状（動悸及び頻脈）をマスクする。糖尿病患者に血糖降下治療と並行してプロプラノロールを使用する場合は、インスリンに対する血糖降下反応が遷延する可能性があるため、注意を要する。このような場合は、介助者に情報を提供し、特に投与開始時に、血中ブドウ糖値の監視を増加させる。

高脂血症薬

コレステラミン又は colestipol をプロプラノロールと併用投与すると、プロプラノロール濃度が最大 50% 減少した。

ハロゲン化麻醉薬

プロプラノロールと共に投与した場合に、心筋収縮力及び血管の代償反応を低下させる可能性がある。 β 遮断を相殺するために、 β 刺激薬を使用することが可能である。

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

関連せず。

母乳栄養

母乳栄養を行う母親：[4.4 項](#)及び[4.5 項](#)を参照。

受胎能

文献において、高用量のプロプラノロールの投与を受けた成熟ラットにおける、雄性及び雌性の受胎能に対するいくつかの可逆的な影響が報告されているが、幼若動物を対象

に実施された研究では、受胎能への影響は全く示されなかった（[5.3 項](#)を参照）。

4.7 車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

関連せず。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

増殖期の IH に関する治験において、本剤の投与を受けた乳児において最も多く報告された副作用は、睡眠障害、咳嗽、及び発熱を伴う気道感染（気管支炎及び細気管支炎等）の悪化、下痢、及び嘔吐であった。

世界的には、コンパッショネート・ユース制度及び文献で報告された副作用では低血糖症（及び低血糖性痙攣等の関連する事象）及び呼吸窮迫を伴う気道感染の悪化が懸念された。

副作用の一覧表

患児 435 例を対象に本剤 1 mg/kg/day 又は 3 mg/kg/day を最長で 6 ヶ月間投与した 3 件の臨床試験における、全ての用量及び投与期間で報告された副作用を下表に示す。

発現頻度は以下の取り決めにより定義された：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）、不明（入手可能なデータから推定できない）。治験のデータベースの規模から、「まれ」及び「極めてまれ」のカテゴリーは表示しない。

各器官別大分類内において、副作用は重篤度が高い順に示す。

	極めて高頻度	高頻度	低頻度	不明
感染症および寄生虫症	気管支炎	細気管支炎		
代謝及び栄養障害		食欲減退		
精神障害	睡眠障害	激越 悪夢 易刺激性		
神経系障害		傾眠		低血糖性痙攣
心臓障害			房室ブロック	徐脈
血管障害		末梢冷感		低血圧 血管収縮 レイノー現象
呼吸器、胸郭および縦隔障害		気管支痙攣		
胃腸障害	下痢 嘔吐	便秘 腹痛		
皮膚および皮下組織障害		紅斑	蕁麻疹 脱毛症	
臨床検査		血圧低下	血中ブドウ糖減少 心拍数減少 好中球減少症	無顆粒球症 高カリウム血症

選択された副作用の説明

気管支炎、細気管支炎等の下気道感染に関しては、プロプラノロールに気管支収縮性の作用があるため、本剤の投与を受けた患児において、症状（気管支痙攣を含む）の悪化が観察された。これらの影響により、投与の中止が決定されることはほとんどなかった（[4.4 項](#)参照）。

睡眠障害は、不眠症、質の低い睡眠、及び過眠症であった。その他の中枢神経系障害は主に投与の早期に観察された。

下痢が多く報告されたが、常に消化管感染症と関連してはいなかった。下痢の発現は、1 mg/kg/day と 3 mg/kg/day との間で用量依存的であると考えられた。いずれの症例も、高度ではなく、投与中止には至らなかった。

臨床試験中に報告された心血管系の事象は無症候性であった。漸増期間中の4時間の心血管系の監視において、薬剤の投与後に、心拍数の減少（約7回/分）及び収縮期血圧の低下（3 mmHg 未満）が観察された。基礎疾患に伝導障害を有する患児の、第二度房室ブロックの1例は、投与の中止決定に至った。症候性の徐脈及び低血圧の孤立性の症例が文献で報告されている。

臨床試験中に観察された血糖減少は無症候性であった。しかしながら、関連した低血糖性痙攣を伴う低血糖症の報告が数件、コンパッショネート・ユース制度中及び文献（特に、併発症を発症中の断食の症例）において報告された（[4.4 項](#)参照）。

コルチコステロイド類の全身投与との併用は、低血糖症のリスクを高める可能性がある（[4.5 項](#)参照）。

大きな潰瘍形成を起こした血管腫を有する少数の患児における高カリウム血症が文献で報告されている（[4.4 項](#)参照）。

副作用が疑われる報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これにより、本剤の利益／リスクのバランスを継続して監視することが可能となる。医療従事者は、別紙 V の国内報告システムにより、副作用が疑われるあらゆる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

β 遮断薬の毒性は、以下の治療効果が延長することである：

- 心臓で見られる軽度から中等度の中毒の症状は、心拍数の減少及び低血圧である。より重度の中毒では、房室ブロック、心室内伝導遅延、及びうつ血性心不全が発現する可能性がある。
- 特に喘息を有する患児において気管支痙攣が発現する可能性がある。
- 低血糖症が発現する可能性があるが、 β 遮断薬の毒性の他の臨床作用によって、低血糖症の症状（振戦、頻脈）がマスクされてしまう可能性がある。

プロプラノロールは脂溶性が高く、血液脳関門を通過して痙攣発作を引き起こす場合がある。

支援及び治療：

患児の心臓のモニタリングを行い、バイタルサイン、精神状態及び血中ブドウ糖値を監視する。低血圧には静脈内輸液を、徐脈にはアトロピンを与える。患児が静脈内輸液に適切

に反応しない場合は、グルカゴン、その後、カテコールアミン類を検討する。気管支痙攣にはイソプロテレノール及びアミノフィリンを使用することができる。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類： β 遮断薬、非選択的、ATC コード：C07AA05

作用機序

文献に記述された、増殖期の IH におけるプロプラノロールの潜在的な作用機序にはさまざまな機序が含まれており、全てが密接に関連している：

- ・ 局所的な血行力学的作用（ β アドレナリン遮断薬に一般的に見られる血管収縮、IH 病変部の灌流の減少）
- ・ 血管新生抑制作用（血管内皮細胞増殖の減少、血管新生及び血管細管の減少、及びマトリックスメタロプロテアーゼ-9 分泌の減少）
- ・ 毛細血管内皮細胞に対するアポトーシス誘引作用
- ・ 血管内皮増殖因子（VEGF）及び bFGF の両方のシグナル伝達経路、続く血管形成／増殖の減少。

薬力学的作用

プロプラノロールは β 遮断薬で、以下の 3 つの薬理学的特性を有する：

- ・ 心選択性の β_1 選択性の β 遮断作用がない
- ・ 抗不整脈作用
- ・ 部分的なアゴニスト作用の欠如（又は内因性交感神経刺激作用）

小児集団における臨床的有効性及び安全性

全身治療が必要な増殖期の IH を有する乳児（治療開始時に週齢 5 週～月齢 5 ヶ月）におけるプロプラノロールの有効性は、プロプラノロールの 4 種類の投与レジメン（1 又は 3 mg/kg/day を 3 又は 6 ヶ月）をプラセボ（二重盲検）と比較することを目的とする、第 II/III 相のピボタル、ランダム化、多施設共同、複数用量、対照、アダプティブ試験において示されている。

試験薬は 456 例に投与され（プロプラノロールが 401 例 [1 又は 3 mg/kg/day を 3 又は 6 ヶ月]、プラセボが 55 例）、3 週間かけて漸増した。患児（71.3%が女児、37%が日齢 35～90 日で、63%が日齢 91～150 日）は、70%が標的の血管腫を頭部に有しており、大

部分の IH は限局性であった（89％）。

治療の成功は、標的の血管腫の完全又はほぼ完全な消失と定義され、Week 24 の写真の、盲検化された中央の独立した判定によって評価され、早期に投与を中止した例は含まれなかった。

3 mg/kg/day を 6 ヶ月間投与したレジメン（試験の第 II 相の終了時に選択されていた）が 60.4%の成功を示したのに対し、プラセボ群は 3.6%であった（ p 値<0.0001）。年齢（35～90 日／91～150 日）、性別、及び血管腫の位置（頭部／身体）の部分集団において、プロプラノロールへの反応に差は特定されなかった。血管腫の改善は、プロプラノロールの投与 5 週目で、患児の 88%に見られた。患児の 11.4%で、投与中止後に再投与が必要となった。

プラセボを使用した関係上、倫理的な理由から、高リスクの血管腫を有する患児において有効性は確立されなかった。高リスクの血管腫を有する患児におけるプロプラノロールの有効性を示すエビデンスは、文献及び本剤を用いたコンパッショネート・ユース制度から入手可能である。

後向き研究に基づくと、少数の患児（12%）において全身投与の再開が必要であった。投与を再開した場合、大部分の患児において満足のいく反応が得られた。

5.2 薬物動態特性

成人

吸収及び分布：

プロプラノロールは、経口投与後ほとんど完全に吸収される。しかしながら、広範な肝臓初回通過効果を受け、体循環へと流れ込むプロプラノロールは平均して約 25%である。最高血漿中濃度に達するのは、経口投与後約 1～4 時間である。タンパク質が豊富な食物の投与により、プロプラノロールの生体利用率が約 50%増加するが、最高血漿中濃度に達する時間に変化はない。

プロプラノロールは、腸管排出系トランスポーター、P 糖タンパク質の基質である。しかしながら、通常の治療用量の範囲では、P 糖タンパク質が、プロプラノロールの腸管吸収に対し用量制限的でないことが、研究から示唆されている。

循環中のプロプラノロールの約 90%が血漿タンパク（アルブミン及び α 1-酸性糖タンパ

ク質)と結合する。プロプラノロールの分布容積は約 4 L/kg である。プロプラノロールは血液脳関門及び胎盤を通過し、母乳にも分布される。

生体内変化及び排泄：

プロプラノロールは主に次の 3 つの経路で代謝される：芳香族水酸化（主に 4-水酸化）、N-脱アルキル化後にさらに側鎖の酸化、及び直接的なグルクロン酸抱合。

これらの経路が代謝全体に占める割合は、それぞれ 42%、41%、及び 17%であるが、個人間でかなりの変動がある。4 つの主な最終代謝物は、プロプラノロールグルクロニド、ナフチルオキシ乳酸及びグルクロン酸、硫酸抱合体の 4-ヒドロキシプロプラノロールである。*in vitro* 試験では、プロプラノロールの代謝に、CYP2D6（芳香族水酸化）、CYP1A2（連鎖酸化）、及びこれらほどではないが CYP2C19 が関与していることが示唆された。

健康な被験者において、経口クリアランス又は $t_{1/2}$ に、CYP2D6 の extensive metabolizers (EMs) と poor metabolizers (PMs) との間に差は観察されなかった
プロプラノロールの血漿中半減期は 3～6 時間である。未変化体として尿中に排泄されるのは、用量の 1%未満である。

小児集団

本剤 3 mg/kg/day を 2 回に分けて反復投与した場合の薬物動態が、投与開始時の日齢が 35～150 日の乳児 19 例において検討された。薬物動態の評価は、1 又は 3 ヶ月投与した後の定常状態においてなされた。

プロプラノロールは急速に吸収され、最高血漿中濃度に達するのは、概して投与後 2 時間であり、平均値は乳児の年齢にかかわらず約 79 ng/mL であった。見かけの経口クリアランスの平均は、日齢 65～120 日の乳児で 2.71 L/h/kg、日齢 181～240 日の乳児で 3.27 L/h/kg であった。体重で補正すると、乳児において算出されたプロプラノロールに対する薬物動態の主要パラメータ（血漿中クリアランス等）は、文献において報告された成人のパラメータと同様であった。

4-ヒドロキシ-プロプラノロールの代謝物が定量され、血漿中の曝露は、未変化体の曝露の 7%未満であった。

機能を脅かす血管腫、永続的な瘢痕又は変形をしばしば残す解剖学的に特定の部位に位置する血管腫、顔面の大きな血管腫、衣服で隠れない部位にあるより小さな血管腫、重度の潰瘍形成を起こした血管腫、及び有茎性の血管腫を有する乳児を対象に実施された

この薬物動態試験の間に、二次的な評価基準として有効性も研究された。プロプラノロールの投与の結果、全ての患児において迅速に改善が認められ（7～14 日以内）、また、3 ヶ月までに患児の 36.4%で標的の血管腫の消失が観察された。

5.3 非臨床安全性データ

動物において、プロプラノロールは急性投与後、中等度に毒性であると考えられ、経口 LD50 は約 600 mg/kg である。成熟及び幼若ラットにおけるプロプラノロールの反復投与後に報告された主要な影響は、臓器重量の一過性の減少と関連した体重及び体重増加の一過性の減少であった。これらの影響は、投与を中止した場合に、完全に可逆的であった。

プロプラノロール塩酸塩をマウス及びラットに最長 18 ヶ月間、最大 150 mg/kg/day 投与した摂餌投与試験において、薬剤に関連した腫瘍形成のエビデンスはなかった。いくつかのデータは不確実であるが、全般的に、入手可能な *in vitro* 及び *in vivo* データに基づくと、プロプラノロールに潜在的な遺伝毒性はないと結論できる。

成熟雌性ラットにおいて、プロプラノロールの子宮への投与又は腔内投与は、各動物 4 mg 以上の用量で強力な抗着床作用があり、作用は可逆的であった。成熟雄性ラットにおいて、プロプラノロールの高用量（ ≥ 7.5 mg/kg）での反復投与は、精巣、精巣上体、及び精嚢に病理組織学的な病変、精子運動能、精子細胞の濃度、及び血漿中テストステロン値の減少、精子頭部及び尾部の異常の有意な増加をもたらした。これらの影響は概して、投与中止後は、完全に可逆性であった。プロプラノロールの精巣内投与後、及び *in vitro* モデルを用いても、同様の結果が得られた。しかしながら、幼若動物を用いて実施した、発達段階のあらゆる時期（乳児期、小児期及び青年期に対応）に投与を行った試験では、雄性及び雌性とも受胎能に影響は見られなかった（[4.6 項参照](#)）。

幼若ラットの発達に対するプロプラノロールの潜在的な影響が、0、10、20、又は 40 mg/kg/day の用量で、出生後の Day 4（PND 4）から PND 21 まで連日経口投与した後評価された。

投与との関連が不明であるがおそらく関連のない死亡が 40 mg/kg/day で観察され、幼若毒性に関する無毒性量（NOAEL）は 20 mg/kg/day とされた。

生殖発育、成長、及び神経学的発達に関しては、40 mg/kg/day でのプロプラノロールに関連した影響又は毒物学的に重要な知見はなく、PND 21 におけるプロプラノロールの平均曝露量に基づくと、安全域は雌性で 1.2、雄性で 2.9 に対応した。

6 薬剤学的事項

6.1 添加物のリスト

- ・ ヒドロキシエチルセルロース
- ・ サッカリンナトリウム
- ・ イチゴ香料（プロピレングリコール含有）
- ・ バニラ香料（プロピレングリコール含有）
- ・ クエン酸一水和物
- ・ 精製水

6.2 配合禁忌

適合性試験がないため、本医薬品はその他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

開封前：3 年

開封後：2 ヶ月

6.4 保存に関する注意

遮光のため、瓶は元の紙箱に入れて保存すること。

冷凍してはならない。

使用後は、次の使用まで、瓶とシリンジを一緒にして紙箱に保存すること。

6.5 容器の性状及び内容

120 mL の溶液で、琥珀色ガラス瓶に入れられており、低密度ポリエチレンのインサート及びチャイルドレジスタンス機能付きのポリプロピレン製スクリューキャップが付いており、プロプラノロールのミリグラム単位が目盛りが付いた、ポリプロピレン製の経口投薬用シリンジが付いている。

包装サイズ：1

6.6 廃棄に関する取扱い上の注意

特になし。

未使用の医薬品又は廃棄物は各国・各地域の要件を遵守して廃棄する。

7 市販承認取得者

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F- 92100 Boulogne

8 市販承認番号

EU/1/14/919/001

9 承認日／承認更新日

最初の承認日：2014 年 4 月 23 日

10 本文の改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は、EMA のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で入手可能である。

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml of solution contains 4.28 mg of propranolol hydrochloride equivalent to 3.75 mg of propranolol base.

For the full list of excipients, see [section 6.1](#).

3 PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution.

Clear, colourless to slightly yellow oral solution, with a fruity odour.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

HEMANGIOL is indicated in the treatment of proliferating infantile haemangioma requiring systemic therapy:

- Life- or function-threatening haemangioma,
- Ulcerated haemangioma with pain and/or lack of response to simple wound care measures,
- Haemangioma with a risk of permanent scars or disfigurement.

It is to be initiated in infants aged 5 weeks to 5 months (see [section 4.2](#)).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with HEMANGIOL should be initiated by physicians who have expertise in the diagnosis, treatment and management of infantile haemangioma, in a controlled clinical setting where adequate facilities for handling of adverse reactions, including those requiring urgent measures, are available.

Posology

The posology is expressed in propranolol base.

The recommended starting dose is 1 mg/kg/day which is divided into two separate doses of 0.5 mg/kg. It is recommended to increase the dose up to the therapeutic dose under medical supervision as follows: 1 mg/kg/day for 1 week, then 2 mg/kg/day for 1 week and then 3 mg/kg/day as a maintenance dose.

The therapeutic dose is 3 mg/kg/day, which is to be administered into 2 separate doses of 1.5 mg/kg, one in the morning and one in late afternoon, with a time interval of at least 9 hours between two intakes. The medicinal product is to be taken during or right after a feed.

If the child is not eating or is vomiting it is recommended to skip the dose.

In case the child spits up a dose or does not take all of the medicine, no other dose should be given before the next scheduled dose.

During the titration phase, each dose increase must be managed and monitored by a physician in the same conditions as the administration of the initial dose. After the titration phase, the dose will be readjusted by the physician according to the changes in the child's weight.

Clinical monitoring of the child condition, and dose readjustment, need to be performed at least monthly.

Duration of treatment:

HEMANGIOL should be administered for a 6-month period.

Discontinuation of treatment does not require a progressive decrease in the dose.

In the minority of patients showing a relapse of symptoms after treatment discontinuation, treatment may be re-initiated under the same conditions with a satisfactory response.

Specific populations

In the absence of clinical efficacy and safety data, HEMANGIOL should not be used in children aged below 5 weeks.

There is no clinical efficacy and safety data in the clinical studies carried out with HEMANGIOL to recommend its initiation in children aged above 5 months.

Infants with hepatic or renal impairment

In the absence of data, administration of the product is not recommended to infants with hepatic or renal impairment (see [section 4.4](#)).

Method of administration

For oral use.

HEMANGIOL is to be given during or right after a feed to avoid the risk of hypoglycaemia. It should be administered directly into the child's mouth using the graduated oral syringe, calibrated in mg of propranolol base, supplied with the oral solution bottle (see instructions for use in section 3 of the patient information leaflet).

The bottle should not be shaken before use.

If necessary, the medicinal product may be diluted in a small quantity of baby-milk or age-adapted apple and/or orange fruit juice. Don't put the medicine in the full bottle.

The mixing may be done with one teaspoonful (approximately 5 mL) of milk for children weighing up to 5 kg, or with a tablespoonful (approximately 15 mL) of milk or fruit juice for children weighing more than 5 kg, delivered in a baby's bottle. The mixing should be used within 2 hours.

HEMANGIOL and the feed must be given by the same person in order to avoid the risk of hypoglycaemia. If different people are involved, good communication is essential in order to ensure the safety of the child.

4.3 Contraindications

- Premature infants, for whom the corrected age of 5 weeks has not been reached (the corrected age being calculated by subtracting the number of weeks of prematurity from the actual age)
- Breastfed infants, if the mother is treated with medicines contraindicated with propranolol
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in [section 6.1](#)
- Asthma or history of bronchospasm
- Second- or third-degree atrioventricular blocks
- Disease of the sinus node (including sinoatrial block)
- Bradycardia below the following limits:

Age	0-3 months	3-6 months	6-12 months
Heart rate (beats/min)	100	90	80

- Low blood pressure below the following limits:

Age	0-3 months	3-6 months	6-12 months
Blood pressure (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Cardiogenic shock
- Heart failure not controlled by medication

- Prinzmetal's angina
- Severe peripheral arterial circulatory disturbances (Raynaud's phenomenon)
- Infants prone to hypoglycaemia
- Pheochromocytoma

4.4 Special warnings and precautions for use

Initiation of treatment

Prior to initiating propranolol therapy, screening for risks associated with propranolol use must be performed. An analysis of the medical history and a full clinical examination must be performed including heart rate, cardiac and pulmonary auscultation.

In case of suspected cardiac abnormality, a specialist advice must be sought before treatment initiation to determine any subjacent contra-indication.

In case of acute broncho-pulmonary abnormality, the initiation of the treatment should be postponed.

Cardiovascular disorders

Propranolol, due to its pharmacological action, may cause or worsen bradycardia or blood pressure abnormalities. Bradycardia should be diagnosed if the heart rate declines by more than 30 bpm from baseline. Bradycardia is defined below the following limits:

Age	0-3 months	3-6 months	6-12 months
Heart rate (beats/min)	100	90	80

After the first intake and each dose increase, a clinical monitoring, including blood pressure and heart rate must be performed at least hourly for at least 2 hours. In case of symptomatic bradycardia or bradycardia under 80 bpm, immediate specialist advice must be sought.

In case of severe and/or symptomatic bradycardia or hypotension occurring at any time during treatment, treatment must be discontinued and a specialist advice should be sought.

Hypoglycaemia

Propranolol prevents the response of endogenous catecholamines to correct hypoglycaemia. It masks the adrenergic warning signs of hypoglycaemia, particularly tachycardia, shakiness, anxiety and hunger. It can aggravate hypoglycaemia in children, especially in case of fasting, vomiting or overdose.

These hypoglycaemic episodes associated with the taking of propranolol may present exceptionally in the form of seizures and/or coma.

If clinical signs of hypoglycaemia occur, it is necessary to make the child drink a sugary liquid solution and to temporarily stop the treatment. Appropriate monitoring of the child is required until symptoms disappear.

In children with diabetes, blood glucose monitoring should be increased.

Respiratory disorders

In the event of lower respiratory tract infection associated with dyspnoea and wheezing, treatment should be temporarily discontinued. The administration of beta2 agonists and inhaled corticosteroids is possible. The readministration of propranolol may be considered when the child has fully recovered; in case of reoccurrence, treatment should be permanently discontinued.

In the event of isolated bronchospasm, treatment must be permanently discontinued.

Cardiac Failure:

Sympathetic stimulation may be a vital component supporting circulatory function in patients with congestive heart failure, and its inhibition by beta blockade may precipitate more severe failure.

PHACE syndrome

Very limited safety data of propranolol in PHACE syndrome patients are available.

Propranolol may increase the risk of stroke in PHACE syndrome patients with severe cerebrovascular anomalies by dropping blood pressure and attenuating flow through occluded, narrow, or stenotic vessels.

Infants with large facial infantile hemangioma should be thoroughly investigated for potential arteriopathy associated with PHACE syndrome, with magnetic resonance angiography of the head and neck and cardiac imaging to include the aortic arch, prior to considering propranolol therapy. Specialized advice should be sought.

Breast-feeding:

Propranolol passes through breast milk, mothers being treated with propranolol who breastfeed their infant should inform their health care professional.

Liver or kidney failure

Propranolol is metabolised in the liver and excreted by the kidneys. In the absence of data in children, propranolol is not recommended in case of renal or hepatic impairment (see section 4.2).

Hypersensitivity

In patients likely to experience severe anaphylactic reaction, regardless of origin, particularly with iodinated contrast agents, beta-blocker treatment may lead to worsening of the reaction and resistance to its treatment with adrenaline at normal doses.

General anaesthesia

Beta-blockers will result in an attenuation of reflex tachycardia and an increased risk of hypotension. It is necessary to alert the anaesthetist to the fact that the patient is being treated with beta-blockers. When a patient is scheduled for surgery, beta-blocker therapy should be discontinued at least 48 hours prior to the procedure.

Hyperkalemia

Hyperkalemia cases have been reported in patients with large ulcerated hemangioma. A monitoring of electrolyte should be performed in these patients.

Psoriasis

Worsening of disease has been reported with beta-blockers in patients suffering from psoriasis. Therefore the need for treatment should be carefully weighed up.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In the absence of specific studies in children, the drug interactions with propranolol are those known in adults. Combinations should consider the 2 following situations (not mutually exclusive):

- infants given any other medicinal products, notably those mentioned below.
- infants breastfed by mothers taking any other medicinal products, notably those mentioned below. In this case, the need of stopping breast-feeding should be discussed.

A close clinical surveillance of any impaired tolerance of propranolol is requested.

Concomitant use not recommended

Bradycardia –inducing calcium-channel blockers (diltiazem, verapamil, bepridil)

Co-administration with propranolol can cause altered automaticity (excessive bradycardia, sinus arrest), sino-atrial and atrio-ventricular conduction disorders, and increased risk of ventricular arrhythmias (torsades de pointes) along with heart failure.

This combination must only be administered under close clinical and ECG monitoring, particularly at the start of the treatment.

Interactions requiring caution

Cardiovascular Medicinal Products

Antiarrhythmics

- Propafenone has negative inotropic and beta-blocking properties that can be additive to those of propranolol, despite a reassuring study in healthy volunteers.
- The metabolism of propranolol is reduced by co-administration of quinidine, leading to a two-three fold increased blood concentration and greater degrees of clinical beta-blockade.
- Amiodarone is an antiarrhythmic agent with negative chronotropic properties that may be additive to those seen with β -blockers such as propranolol. Automatism and conduction disorders are expected because of the suppression of sympathetic compensative mechanisms.
- The metabolism of intravenous lidocaine is inhibited by co-administration of propranolol, resulting in a 25% increase in lidocaine concentrations. Lidocaine toxicity (neurological and cardiac adverse events) has been reported following co-administration with propranolol.

Digitalis glycosides

Both digitalis glycosides and beta-blockers slow atrioventricular conduction and decrease heart rate. Concomitant use can increase the risk of bradycardia.

Dihydropyridines

Caution should be exercised when patients receiving a beta blocker are administered a dihydropyridine. Both agents may induce hypotension and/or heart failure in patients whose cardiac function is partially controlled because of additive inotropic effects. Concomitant use may reduce the reflex sympathetic response involved when excessive distal vasodilatation.

Antihypertensives (ACE Inhibitors, angiotensin II-receptors antagonists, diuretics, alpha-blockers whatever the indication, centrally-acting antihypertensives, reserpine, etc)

When combined with beta-blockers, drugs that decrease arterial pressure can cause or increase hypotension, notably orthostatic. With regard to *centrally-acting antihypertensives*, beta-blockers may exacerbate the rebound hypertension after clonidine abrupt withdrawal, and propranolol should be stopped several days before discontinuing clonidine.

Non-Cardiovascular Medicinal Products

Corticosteroids

Patients with infantile haemangioma may be at increased risk if they have received or are concomitantly receiving treatment with corticosteroids because adrenal suppression may result in loss of the counterregulatory cortisol response and increase the risk of hypoglycaemia. This also applies when children are breastfed by mothers treated with corticosteroids in case of high dosage or prolonged treatment.

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) have been reported to blunt the antihypertensive effect of beta-blocking agents.

Drugs inducing orthostatic hypotension

Drugs that induce postural hypotension (nitrates derivatives, type 5-phosphodiesterase inhibitors, tricyclic antidepressants, antipsychotics, dopaminergic agonists, levodopa, amifostine, baclofen...) may add their effects to that of beta-blockers.

Enzyme inducers

Blood levels of propranolol may be decreased by co-administration of enzyme inducers like rifampicin or phenobarbital.

Hypoglycaemic agents

All beta-blocking agents can mask certain symptoms of hypoglycaemia: palpitations and tachycardia. Use of propranolol alongside hypoglycaemic therapy in diabetic patients should be with caution since it may prolong the hypoglycaemic response to insulin. In this case, inform the caregiver, and increase monitoring of blood glucose levels, particularly at the start of treatment.

Lipid lowering medicinal products

Co-administration of cholestyramine or colestipol with propranolol resulted in up to 50% decrease in propranolol concentrations.

Halogenated Anesthetic Agents

They may depress myocardial contractility and vascular compensating response when administered with propranolol. Beta stimulating agents may be used to counteract the beta-blockade.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Not relevant.

Breast-feeding

Breastfeeding mothers: see [section 4.4](#) and [section 4.5](#).

Fertility

Although some reversible effects on male and female fertilities were reported in adult rats receiving high doses of propranolol in the literature, the study performed in juvenile animals did not show any effect on fertility (see [section 5.3](#)).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical trials for proliferating infantile haemangioma, the most frequently reported adverse reactions in infant treated with HEMANGIOL were sleep disorders, aggravated respiratory tract infections such as bronchitis and bronchiolitis associated with cough and fever, diarrhoea, and vomiting.

Globally, the adverse reactions reported in the compassionate use program and in literature concerned hypoglycemia (and related event like hypoglycaemic seizure) and aggravated respiratory tract infections with respiratory distress.

Tabulated list of adverse reactions

The following table gives the adverse reactions, reported whatever dose and treatment duration, in three clinical studies, including 435 patients treated by HEMANGIOL at 1 mg/kg/day or 3 mg/kg/day for a maximum treatment duration of 6 months.

Their frequency is defined using the following conventions: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Due to the clinical trial database size rare and very rare categories are not represented.

Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

	Very Common	Common	Uncommon	Not known
Infections and infestations	Bronchitis	Bronchiolitis		
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite		

	Very Common	Common	Uncommon	Not known
Psychiatric disorders	Sleep disorder	Agitation Nightmares Irritability		
Nervous system disorders		Somnolence		Hypoglycemic seizure
Cardiac disorders			AV block	Bradycardia
Vascular disorders		Peripheral coldness		Hypotension Vasoconstriction Raynaud's phenomenon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Bronchospasm		
Gastrointestinal disorders	Diarrhea Vomiting	Constipation Abdominal pain		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Erythema	Urticaria Alopecia	
Investigations		Decreased blood pressure	Decreased blood glucose Decreased heart rate Neutropenia	Agranulocytosis Hyperkalemia

Description of selected adverse reactions

Concerning the lower respiratory tract infections like bronchitis or bronchiolitis, an aggravation of symptoms (including bronchospasm) has been observed in patients treated with HEMANGIOL due to the bronchoconstrictive effect of propranolol. These effects rarely led to definitive treatment discontinuation (see [section 4.4](#)).

Sleep disorders corresponded to insomnia, poor quality of sleep and hypersomnia. Other Central Nervous System disorders were principally observed during the early periods of treatment.

Diarrhea was frequently reported and was not always associated with an infectious gastrointestinal disease. The occurrence of diarrhea seems to be dose-dependent between 1 and 3 mg/kg/day. None of cases was of severe intensity and led to treatment discontinuation.

Cardiovascular events reported during clinical studies were asymptomatic. In the context of the 4 hours cardiovascular monitoring during the titration days, it was observed a decrease of heart rate (about 7 bpm) and of systolic blood pressure (less than 3 mmHg) following drug administration. One case of second degree atrioventricular heart block in a patient with underlying conduction disorder led to definitive treatment discontinuation. Isolated cases of symptomatic bradycardia and hypotension have been reported in literature.

Blood sugar decreases observed during clinical studies were asymptomatic. However, several reports of hypoglycaemia with related hypoglycaemic seizure were reported during the compassionate use program and in literature, especially in case of fasting period during intercurrent illness (see [section 4.4](#)).

Concomitant treatment with systemic corticosteroids may increase the risk of hypoglycemia (see [section 4.5](#)).

Hyperkalaemia has been reported in the literature in few patients with large ulcerated haemangioma (see [section 4.4](#)).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The toxicity of beta-blockers is an extension of their therapeutic effects:

- Cardiac symptoms of mild to moderate poisoning are decreased heart rate and hypotension. Atrioventricular blocks, intraventricular conduction delays, and congestive heart failure can occur with more severe poisoning.
- Bronchospasm may develop particularly in patients with asthma.
- Hypoglycemia may develop and manifestations of hypoglycemia (tremor, tachycardia) may be masked by other clinical effects of beta-blocker toxicity.

Propranolol is highly lipid-soluble and may cross the blood brain barrier and cause seizures.

Support and treatment:

The patient should be placed on a cardiac monitor, monitor vital signs, mental status and blood glucose. Intravenous fluids for hypotension and atropine for bradycardia should be given. Glucagon then catecholamines should be considered if the patient does not respond appropriately to intravenous fluid. Isoproterenol and aminophylline may be used for bronchospasm.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Beta-Blocking agent, non-selective, ATC code: C07AA05

Mechanism of action

Potential mechanisms of action of propranolol in proliferating infantile haemangioma described in the literature could include various mechanisms all in close relationship:

- a local haemodynamic effect (vasoconstriction which is a classical consequence of beta-adrenergic blockade and a decrease of infantile haemangioma lesion perfusion);
- an antiangiogenic effect (decrease of vascular endothelial cells proliferation, reduction of the neovascularization and formation of vascular tubules, reduction of the secretion of Matrix Metalloproteinase 9);
- an apoptosis-triggering effect on capillary endothelial cells;
- a reduction of both VEGF and bFGF signalling pathways and subsequent angiogenesis / proliferation.

Pharmacodynamic effects

Propranolol is a beta-blocker that is characterised by three pharmacological properties:

- the absence of cardioselective beta-1 beta-blocking activity,
- an antiarrhythmic effect,
- lack of partial agonist activity (or intrinsic sympathomimetic activity).

Clinical efficacy and safety in the paediatric population

The efficacy of propranolol in infants (aged 5 weeks to 5 months at treatment initiation) with proliferating infantile haemangioma requiring systemic therapy has been demonstrated in a pivotal

randomised, controlled, multicentre, multidose, adaptive phase II/III study aimed to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind).

Treatment was administered to 456 subjects (401 Propranolol at a dose of 1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months; 55 Placebo), including a titration phase over 3 weeks. Patients (71.3% female; 37% aged 35-90 days old and 63% aged 91-150 days old) presented a target haemangioma on the head in 70% and majority of the infantile haemangiomas were localized (89%).

Treatment success was defined as a complete or nearly complete resolution of the target haemangioma, which was evaluated by blinded centralized independent assessments made on photographs at Week 24, in the absence of premature treatment discontinuation.

The regimen 3 mg/kg/day during 6 months (selected at the end of the phase II part of the study) presented 60.4% of success versus 3.6% in the placebo arm (p value < 0.0001). Age (35-90 days / 91-150 days), gender and haemangioma location (head / body) subgroups did not identify differences in response to propranolol. Improvement of haemangioma was observed at 5 weeks of treatment by propranolol in 88% of patients. 11.4% of patients needed to be re-treated after treatment discontinuation.

For ethical reasons related to the use of placebo, the demonstration of the efficacy was not established in patients with high-risk haemangioma. Evidence of the efficacy of propranolol in patients with high-risk haemangioma is available both in literature and in a specific compassionate use program performed with Hemangirol.

Based on a retrospective study, a minority of patients (12%) required a re-initiation of systemic treatment. When treatment was re-initiated, a satisfactory response was observed in a large majority of patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Adults

Absorption and distribution:

Propranolol is almost completely absorbed after oral administration. However, it undergoes an extensive first-pass metabolism by the liver and on average only about 25% of propranolol reaches the systemic circulation. Peak plasma concentrations occur about 1 to 4 hours after an oral dose. Administration of protein-rich foods increases the bioavailability of propranolol by about 50% with no change in time to peak concentration.

Propranolol is a substrate for the intestinal efflux transporter, P-glycoprotein (P-gp). However, studies suggest that P-gp is not dose-limiting for intestinal absorption of propranolol in the usual therapeutic dose range.

Approximately 90% of circulating propranolol is bound to plasma proteins (albumin and alpha1 acid glycoprotein). The volume of distribution of propranolol is approximately 4 L/kg. Propranolol crosses the blood-brain barrier and the placenta, and is distributed into breast milk.

Biotransformation and elimination:

Propranolol is metabolized through three primary routes: aromatic hydroxylation (mainly 4-hydroxylation), N-dealkylation followed by further side-chain oxidation, and direct glucuronidation. The percentage contributions of these routes to total metabolism are 42%, 41% and 17%, respectively, but with considerable variability between individuals. The four major final metabolites are propranolol glucuronide, naphthyloxylactic acid and glucuronic acid, and sulfate conjugates of 4-hydroxy propranolol. *In vitro* studies indicated that CYP2D6 (aromatic hydroxylation), CYP1A2 (chain oxidation) and to a less extent CYP2C19 were involved in propranolol metabolism.

In healthy subjects, no difference was observed between CYP2D6 extensive metabolizers and poor metabolizers with respect to oral clearance or elimination half-life.

The plasma half-life of propranolol ranges from 3 to 6 hours. Less than 1% of a dose is excreted as unchanged drug in the urine.

Paediatric population

The pharmacokinetics of repeated administrations of HEMANGIOL at 3 mg/kg/day given in 2 intakes has been investigated in 19 infants aged 35 to 150 days at the beginning of treatment. The pharmacokinetic evaluation was performed at steady-state, after 1 or 3 months of treatment.

Propranolol was rapidly absorbed, the maximum plasma concentration generally occurring 2 hours after administration with a corresponding mean value around 79 ng/mL whatever the infant age. Mean apparent oral clearance was 2.71 L/h/kg in infants aged 65- 120 days and 3.27 L/h/kg in infant aged 181- 240 days. Once corrected by the body weight, primary pharmacokinetic parameters for propranolol (such as plasma clearance) determined in infants were similar to those reported in the literature for adults.

The 4-hydroxy-propranolol metabolite was quantified, its plasma exposure accounting for less than 7% of the parent drug exposure.

During this pharmacokinetic study including infants with function-threatening haemangioma, haemangioma in certain anatomic locations that often leave permanent scars or deformity, large facial haemangioma, smaller haemangioma in exposed areas, severe ulcerated haemangioma, pedunculated haemangioma, efficacy was also studied as a secondary evaluation criteria. Treatment with propranolol resulted in a rapid improvement (within 7-14 days) in all patients and resolution of the target haemangioma was observed in 36.4% of patients by 3 months.

5.3 Preclinical safety data

In animals, after an acute dosing, propranolol is considered as a moderately toxic drug with an oral LD50 of about 600 mg/kg. The main effects reported after repeated administration of propranolol in adult and juvenile rats were a transient decrease in body weight and body weight gain associated with a transient decrease in organ weight. These effects were completely reversible when treatment was discontinued.

In dietary administration studies in which mice and rats were treated with propranolol hydrochloride for up to 18 months at doses of up to 150 mg/kg/day, there was no evidence of drug-related tumorigenesis.

Although some data were equivocal, based on the overall available *in vitro* and *in vivo* data, it can be concluded that propranolol is devoid of genotoxic potential.

In adult female rats, propranolol given into the uterus or by intravaginal administration is a powerful anti-implantation agent at dose ≥ 4 mg per animal, the effects being reversible. In adult male rats, repeated administration of propranolol at high dose levels (≥ 7.5 mg/kg) induced histopathological lesions of the testes, epididymis, and seminal vesicles, decrease in sperm motility, sperm cell concentration, plasma testosterone levels and significant increase in sperm head and tail abnormalities. The effects generally totally reversed after treatment cessation. Similar results were obtained following intra-testicular administration of propranolol and using *in vitro* models. However, in the study conducted in juvenile animals treated all over the development period corresponding to infancy, childhood and adolescence, no effect on male and female fertilities was observed (See [section 4.6](#)).

The potential effects of propranolol on the development of juvenile rats were evaluated following daily oral administration from post-natal Day 4 (PND 4) to PND 21 at dose-levels of 0, 10, 20 or 40 mg/kg/day.

Mortality with unknown although unlikely relationship to treatment was observed at 40 mg/kg/day, leading to a NOAEL of 20 mg/kg/day for juvenile toxicity.

In terms of reproductive development, growth and neurological development there were no propranolol-related effects or toxicologically significant findings at 40 mg/kg/day, correlating to safety margins of 1.2 in females and 2.9 in males, based on mean propranolol exposures on PND 21.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

- Hydroxyethylcellulose
- Sodium saccharin
- Strawberry flavour (contains propylene glycol)
- Vanilla flavour (contains propylene glycol)
- Citric acid monohydrate
- Purified water

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Before opening: 3 years.

After first opening: 2 months.

6.4 Special precautions for storage

Keep the bottle in the original carton in order to protect from light.

Do not freeze.

Store the bottle and the syringe together in the carton box between each use.

6.5 Nature and contents of container

120 mL solution, in an amber-glass bottle fitted with a low density polyethylene insert and a child resistant polypropylene screw cap, provided with a polypropylene oral syringe graduated in mg of propranolol base.

Pack size: 1.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/919/001

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 April 2014

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には、HEMANGEOL を安全かつ効果的にお使いいただくための全ての情報は含まれていません。HEMANGEOL の添付文書の全文をご参照ください。

HEMANGEOL™（プロプラノロール塩酸塩経口液剤）
初回米国承認：1967 年

効能・効果

HEMANGEOL 経口液剤はβアドレナリン遮断薬で、全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫（IH）に適用される。（1 項）

用法・用量

- ・ 週齢 5 週～月齢 5 ヶ月の間に投与を開始する。（2 項）
- ・ 開始用量は 0.15 mL/kg（0.6 mg/kg）1 日 2 回である。1 週間後、用量を 0.3 mL/kg（1.1 mg/kg）1 日 2 回に増量する。2 週間後、0.4 mL/kg（1.7 mg/kg）1 日 2 回の維持用量に増量する。（2 項）
- ・ 間隔を 9 時間以上あけて、食事中又は食後直ちに投与する。（2 項）
- ・ 小児の体重の変化にあわせて用量を再調節する。（2 項）
- ・ 初回投与後、用量を増量した後は、心拍数及び血圧を 2 時間監視する。（2 項）

剤形及び含量

経口液剤：プロプラノロール塩酸塩 4.28 mg/mL（3 項）

禁忌

- ・ 補正された週齢が 5 週未満の未熟児（4 項）
- ・ 体重が 2 kg 未満の乳児（4 項）
- ・ プロプラノロール又は添加物に対する既知の過

敏症を有する（4 項）

- ・ 喘息、又は気管支痙攣の既往歴（4、5.3、6、10、17 項）
- ・ 徐脈（80 回/分未満）、第 1 度を超える心ブロック、非代償性心不全（4、5.2、5.4、10、17 項）
- ・ 血圧 50/30 mmHg 未満（4、5.2、10、17 項）
- ・ 褐色細胞腫（4 項）

警告及び使用上の注意

- ・ 低血糖症：食事中又は食後に投与すること。食事が与えられない、又は嘔吐している患児には使用しないこと（4、5.1、6、10、17 項）。
- ・ 徐脈及び低血圧（4、5.2、17 項）
- ・ 気管支痙攣：喘息又は下気道感染を有する患児における使用を避ける。（4、5.3、6、10、17 項）
- ・ PHACE 症候群における脳卒中のリスクの上昇（5.5 項）

副作用

本剤に対する最も一般的な副作用（10%以上の患児で発現）は、睡眠障害、気道感染悪化、下痢、及び嘔吐であった。（6 項）

副作用の疑いを報告するには、Pierre Fabre Pharmaceuticals, Inc. (1-855-PFPHARM [737-4276])、或いは FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡を取ること。

「患者に伝えるべき情報」及び「患者向け医薬品ガイド」については 17 項を参照すること。

改訂：3/2014

添付文書（全文）：目次*

1	効能・効果
2	用法・用量
3	剤形及び含量
4	禁忌
5	警告及び使用上の注意
5.1	低血糖症
5.2	徐脈及び低血圧
5.3	気管支痙攣
5.4	心不全
5.5	PHACE 症候群における脳卒中のリスクの上昇
5.6	過敏症
6	副作用
6.1	臨床試験成績
6.2	市販後成績
7	薬物相互作用
8	特別な患者集団への投与
8.1	妊娠
8.3	授乳婦
8.4	小児への投与

8.6	肝障害
8.7	腎機能障害
10	過量投与
11	性状
12	臨床薬理
12.1	作用機序
12.2	薬力学
12.3	薬物動態
12.6	薬物相互作用
13	非臨床毒性
13.1	がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2	動物毒性及び／又は薬理学
14	臨床試験
16	包装／保存及び取扱い
16.1	包装
16.2	保存及び取扱い
17	患者に伝えるべき情報

* 添付文書（全文）から省略された項目又は小項目は記載していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

HEMANGEOL 経口液剤は、 β アドレナリン遮断薬のプロプラノロール塩酸塩を含有し、全身治療が必要な増殖期の IH の治療を適応とする。

2 用法・用量

週齢 5 週～月齢 5 ヶ月の間に投与を開始する。

本剤の推奨される開始用量は 0.15 mL/kg (0.6 mg/kg)（表 1 を参照）1 日 2 回であり、2 回の投与の間隔を 9 時間以上あける。1 週間後、1 日の投与量を 0.3 mL/kg (1.1 mg/kg) 1 日 2 回に増量する。2 週間の投与後、用量を 0.4 mL/kg (1.7 mg/kg) 1 日 2 回に増量し、これを 6 ヶ月間維持する。小児の体重増加に合わせて、定期的に用量を再調節する。

低血糖症のリスクを低減するため、本剤は食事中又は食後直ちに経口投与する。小児が食べていない、又は嘔吐している場合は、その分の投与を抜く [\[警告及び使用上の注意 \(5.1 項\) 参照\]](#)。

本剤の投与開始後や用量を増量した後は 2 時間、心拍数及び血圧を監視する [\[警告及び使用上の注意 \(5.2 項\) 参照\]](#)。

血管腫が再発すれば、投与を再開する [\[臨床試験 \(14 項\) 参照\]](#)。

本剤には投与のための経口投薬用シリンジが供されている。小児の口に直接投与することが推奨される。しかしながら、必要があれば、本剤を少量のミルク又はフルーツジュースで希釈し、哺乳瓶から投与することができる。

表 1：体重に従った用量の漸増

	Week 1	Week 2	Week 3（維持用量）
体重（kg）	投与量 1 日 2 回	V 投与量 1 日 2 回	投与量 1 日 2 回
2～<2.5	0.3 mL	0.6 mL	0.8 mL
2.5～<3	0.4 mL	0.8 mL	1 mL
3～<3.5	0.5 mL	0.9 mL	1.2 mL
3.5～<4	0.5 mL	1.1 mL	1.4 mL
4～<4.5	0.6 mL	1.2 mL	1.6 mL
4.5～<5	0.7 mL	1.4 mL	1.8 mL
5～<5.5	0.8 mL	1.5 mL	2 mL
5.5～<6	0.8 mL	1.7 mL	2.2 mL
6～<6.5	0.9 mL	1.8 mL	2.4 mL
6.5～<7	1.0 mL	2.0 mL	2.6 mL
7～<7.5	1.1 mL	2.1 mL	2.8 mL
7.5～<8	1.1 mL	2.3 mL	3 mL
8～<8.5	1.2 mL	2.4 mL	3.2 mL
8.5～<9	1.3 mL	2.6 mL	3.4 mL
9～<9.5	1.4 mL	2.7 mL	3.6 mL
9.5～<10	1.4 mL	2.9 mL	3.8 mL
10～<10.5	1.5 mL	3.0 mL	4 mL
10.5～<11	1.6 mL	3.2 mL	4.2 mL
11～<11.5	1.7 mL	3.3 mL	4.4 mL
11.5～<12	1.7 mL	3.5 mL	4.6 mL
12～<12.5	1.8 mL	3.6 mL	4.8 mL

3 剤形及び含量

経口液剤：4.28 mg/mL プロプラノロール塩酸塩

アルコール、パラベン、糖分無添加

4 禁忌

本剤は以下の状態には禁忌である：

- ・ 補正された週齢が 5 週未満の未熟児
- ・ 体重が 2 kg 未満の乳児
- ・ プロプラノロール又はいずれかの添加物に対する既知の過敏症を有する [〔性状 \(11 項\) 参照〕](#)
- ・ 喘息、又は気管支痙攣の既往歴
- ・ 心拍数 80 回/分未満、第 1 度を超える心ブロック、又は非代償性心不全
- ・ 血圧 50/30 mmHg 未満

- 褐色細胞腫

5 警告及び使用上の注意

5.1 低血糖症

本剤は、低血糖症を修正するための内因性カテコールアミンの反応を妨げ、低血糖症に対する交感神経の警告の徴候、特に頻脈、動悸及び発汗をマスクする。本剤は、特に定期的に食事をしていない又は嘔吐している場合に、小児において低血糖症を引き起こす可能性があり、このような状態にある場合は、その回の投与は中止すること。低血糖症は痙攣発作、嗜眠、又は昏睡の形で発現することがある。小児に低血糖症の臨床徴候がある場合は、本剤を中止し、直ちに医療提供者に連絡をする、又は小児を救急治療室に連れて行く。

コルチコステロイド類との併用は、低血糖症のリスクを高める可能性がある [\[薬物相互作用 \(7 項\) 参照\]](#)。

5.2 徐脈及び低血圧

本剤は、徐脈又は低血圧を引き起こす、又は悪化させる可能性がある。本剤を IH に投与した臨床試験において、心拍数低下の平均は約 7 回/分 (bpm) で、血圧にはほとんど影響がなかった。投与開始後や用量を増量した後は、心拍数及び血圧を監視する。もし重度 (80 回/分未満) 又は症候性の徐脈又は低血圧 (収縮期血圧 50 mmHg 未満) が発現したら、投与を中止する。

5.3 気管支痙攣

本剤は気管支痙攣を引き起こす可能性があるため、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有する患児には使用しないこと。呼吸困難及び喘鳴を伴う下気道感染の場合は、投与を中断すること。

5.4 心不全

交感神経の刺激は、うっ血性心不全の患児において循環器系の機能を支える。β遮断薬による阻害は、心不全をさらに重症化させる可能性がある。

5.5 PHACE 症候群における脳卒中のリスクの上昇

血圧を低下させることで、本剤は、重度の脳血管の奇形を有する PHACE 症候群の患児において脳卒中のリスクを高める可能性がある。

顔面に大きな IH がある乳児は、本剤の投与の前に、PHACE 症候群に関連して動脈症の

可能性を探索する。

5.6 過敏症

β 遮断薬は、重篤なアナフィラキシーの治療に使用されるエピネフリンと干渉し合う。

6 副作用

以下の重篤な副作用は添付文書の別の項で詳細に論じる：

- ・ 低血糖症及び低血糖性痙攣等の関連する事象 [\[警告及び使用上の注意 \(5.1 項\) 参照\]](#)。
- ・ 気管支痙攣 [\[警告及び使用上の注意 \(5.3 項\) 参照\]](#)。

6.1 臨床試験成績

臨床試験はさまざまに異なる条件下で実施されるため、臨床試験で観察された副作用の発現率は、臨床現場で観察される率を反映するものでない場合がある。

増殖期の IH を有する乳児における本剤の臨床試験成績

増殖期の IH に関する臨床試験において、本剤の投与を受けた乳児に最も多く報告された副作用 (>10%) は、睡眠障害、咳嗽及び発熱を伴う気道感染（気管支炎及び細気管支炎等）の悪化、下痢、及び嘔吐であった。副作用のために投与中止となったのは、投与された患児の 2% 未満であった。

全体で、プールされた安全性解析対象集団の患児 479 例が、臨床試験プログラムにおいて治験薬の曝露を受けた（456 例がプラセボ対照試験）。合計 424 例の患児が、本剤 1.2 mg/kg/day 又は 3.4 mg/kg/day の投与を 3 又は 6 ヶ月受けた。このうち、患児の 63% がランダム化の時点で日齢 91～150 日、37% が日齢 35～90 日であった。

最も一般的な副作用を用量別に下表に示す（有害事象 [TEAE] で、2 種類の用量のうち少なくとも 1 つで発現率がプラセボより 3% 以上高い）。

表 2. 本剤においてプラセボより 3%以上多く発現した有害事象 (TEAE)

反応	プラセボ N=236	HEMANGEOL 1.2 mg/kg/day N=200	HEMANGEOL 3.4 mg/kg/day N=224
睡眠障害	5.9%	17.5%	16.1%
気管支炎	4.7	8.0	13.4
末梢冷感	0.4	8.0	6.7
激越	2.1	8.5	4.5
下痢	1.3	4.5	6.3
傾眠	0.4	5.0	0.9
悪夢	1.7	2.0	6.3
易刺激性	1.3	5.5	1.3
食欲減退	0.4	2.5	3.6
腹痛	0.4	3.5	0.4

以下の有害事象が、1%未満の発現率で、臨床試験中に観察された：

心臓障害：第二度房室ブロックが、基礎疾患の伝導障害を有する患者において見られ、投与中止が必要となった [[警告及び使用上の注意 \(5.4 項\)](#) 参照]。

皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹、脱毛症

臨床検査：血中ブドウ糖減少、心拍数減少

コンパッショネート・ユース制度

600 例以上の乳児がコンパッショネート・ユース制度において本剤の投与を受けた。投与開始時の平均年齢は 3.6 ヶ月であった。本剤の平均投与量は 2.2 mg/kg/day で、投与期間の平均は 7.1 ヶ月であった。

コンパッショネート・ユース制度で報告された副作用は、臨床試験中に観察された ADR と同様であったが、一部はより重度であった。

6.2 市販後成績

以下の副作用が、承認後のプロプラノロールの使用において特定されている。これらの副作用は自発報告で、集団の規模は不明であり、副作用の信頼できる発現頻度を推定したり、薬剤への曝露との因果関係を確立させるのは、常に可能というわけではない。

これらの副作用は以下の通りである：

血液およびリンパ系障害：無顆粒球症

精神障害：幻覚

皮膚および皮下組織障害：紫斑

7 薬物相互作用

小児における特定の試験がなく、プロプラノロールとの薬物相互作用は成人において既知のものである。乳児の投薬と授乳婦の投薬の両方を考慮する。

薬物動態学的薬物相互作用

併用投与した薬剤のプロプラノロールへの影響: CYP2D6、CYP1A2 又は CYP2C19 阻害薬はプロプラノロールの血漿中濃度を高める。CYP1A2 誘導薬（フェニトイン、フェノバルビタール）、又は CYP2C19 誘導薬（リファンピン）は、併用投与時にプロプラノロールの血漿中濃度を低下させる。

薬力学的薬物相互作用

コルチコステロイド類: コルチコステロイド類の投与を受けている患児は、逆調節コルチゾールの反応が失われるため、低血糖症のリスクが上昇する可能性がある。患児の低血糖症の徴候を監視する。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

本剤は、妊娠女性への処方はい図示されていない [\[効能・効果 \(1 項\) 参照\]](#)。

妊娠カテゴリーC。

一連の生殖及び発生毒性試験において、プロプラノロール塩酸塩が強制経口投与又は混餌投与により、妊娠及び授乳期間中を通してラットに投与された。150 mg/kg/day の用量で（ヒトでの〔体表面積に基づいた成人における〕最大推奨経口一日量（MRHD）であるプロプラノロール塩酸塩 640 mg の約 2 倍）、投与は胚・胎児毒性（産仔数減少及び再吸収率の上昇）並びに新生児毒性（死亡）と関連していた。また、プロプラノロール塩酸塩が、妊娠及び授乳期間を通じて、最大用量 150 mg/kg/day（ヒトでの成人における最大推奨経口一日量の約 5 倍）までウサギに混餌投与された。胚・胎児又は新生児毒性のエビデンスは認められなかった。

妊娠女性を対象とする適切で良くコントロールされた試験はない。母親が妊娠中にプロプラノロールの投与を受けた新生児において、子宮内成長遅延、胎盤の矮小化、及び先天異常が報告されている。母親が分娩時にプロプラノロールの投与を受けた新生児が、徐脈、低血糖症、呼吸抑制を発現した。そのような乳児を出生時に監視するための適切な設備が

利用可能であるべきである。

8.3 授乳婦

本剤は授乳中の女性への処方はい図されていない [\[効能・効果 \(1 項\) 参照\]](#)。

プロプラノロールはヒトの母乳中へ移行する。

8.4 小児への投与

週齢 5 週から月齢 5 ヶ月に本剤の投与を開始した、全身治療が必要な増殖期の IH を有する乳児 460 例中、60%において Week 24 の時点で、血管腫が完全に又はほぼ完全に消失した [\[臨床試験 \(14 項\) 参照\]](#)。

1 歳を超える小児において、IH に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.6 肝障害

肝障害を有する乳児における使用経験はない。

8.7 腎機能障害

腎機能障害を有する乳児における使用経験はない。

10 過量投与

プロプラノロールの過量投与の症例は、わずかし報告されなかった。単回の服用では、最大用量は 20 mg/kg であった。症候性の症例では、低血圧、低血糖性痙攣、及び落ち着きのなさ／多幸症／不眠症が特徴的であったが、大部分の症例ではプロプラノロールが維持又は再導入された。

β 遮断薬の毒性は、以下の治療効果が延長することである：

- 心臓で見られる、軽度から中等度の中毒の症状は、心拍数の減少及び低血圧である。より重度の中毒では、房室ブロック、心室内伝導遅延、及びうつ血性心不全が発現する場合がある。
- 特に喘息を有する患児において気管支痙攣が発現する場合がある。
- 低血糖症が発現する可能性があるが、 β 遮断薬の毒性の他の臨床作用によって、低血糖症の症状（振戦、頻脈）がマスクされてしまう可能性がある。

支援及び治療：患児の心臓のモニタリングを行い、バイタルサイン、精神状態及び血中

ブドウ糖値を監視する。低血圧には静脈内輸液を、徐脈にはアトロピンを与える。患児が静脈内輸液に適切に反応しない場合は、グルカゴン、その後カテコールアミン類を検討する。気管支痙攣にはイソプロテレノール及びアミノフィリンを使用することができる。

プロプラノロールは透析できない。

11 性状

HEMANGEOL は、プロプラノロールの経口液剤で、アルコール、パラベン、糖を使用していない。本剤 1 mL は 4.28 mg のプロプラノロール塩酸塩を含有し、米国薬局方 (USP) のプロプラノロール 3.75 mg に相当する。

プロプラノロール塩酸塩は、合成 β アドレナリン受容体遮断薬で、化学名は (2RS)1-[(1-methylethyl)amino]-3-(naphthalene-1-yloxy)-propan-2-ol hydrochloride である。化学構造式を図 1 に示す：

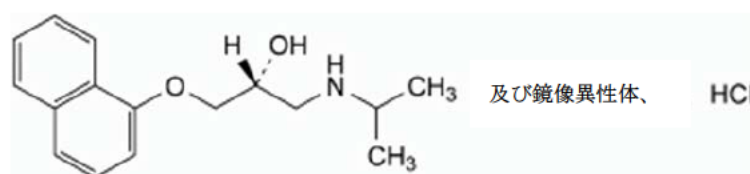


図 1. プロプラノロール塩酸塩の構造式

分子式： $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

プロプラノロール塩酸塩は安定した白色の結晶性の固形で、分子量は 295.8 である。水及びエタノールに溶けやすい。

HEMANGEOL は、以下の不活性成分を含有する：イチゴ／バニラ香料、ヒドロキシエチルセルロース、サッカリンナトリウム、クエン酸一水和物、及び水。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤の IH への作用機序は十分に理解されていない。

12.2 薬力学

プロプラノロールは非選択的 β アドレナリン受容体遮断薬で、その他の自律神経系への

活性を有していない。 β アドレナリン受容体刺激薬と、利用可能な受容体部位で、特異的に競合する。 β 受容体部位へのアクセスがプロプラノロールによって遮断されると、 β アドレナリン作動性の刺激への変時作用、変力作用、及び血管拡張反応が比例して減少する。

プロプラノロールは β アドレナリン受容体を選択的に遮断し、 α アドレナリンの反応には影響を及ぼさない。 β 受容体には、良く特徴づけられた2種類のサブタイプ (β_1 及び β_2) があるが、プロプラノロールはいずれのサブタイプにも等しく作用する。

β_1 アドレナリン受容体は主に心臓に見られる。心臓の β_1 アドレナリン受容体を遮断すると、正常及び異所性の両方のペースメーカー細胞の活動が減少し、房室結節伝導速度が減少する。また、心臓の β_1 アドレナリン受容体の遮断は、心筋の収縮力を減少させ、心予備力が乏しい患児において心代償不全を誘発する可能性がある。

β_2 アドレナリン受容体は主に平滑筋（血管、気管支、消化管及び泌尿生殖器）に見られる。これらの受容体を遮断すると狭窄が起こる。プロプラノロールの β 遮断作用は、S(-) 鏡像異性体によるものである。

薬力学的薬物相互作用

α 遮断薬： β 遮断薬を α 遮断薬（プラゾシン）と併用投与すると、初回投与時の低血圧及び失神が延長する。

抗うつ薬： β 遮断薬と併用投与すると、モノアミンオキシダーゼ阻害薬及び三環系抗うつ薬の降圧作用が悪化する。

非ステロイド性抗炎症薬：非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は β アドレナリン受容体遮断薬の降圧作用を減弱させる可能性がある。血圧を監視すること。

12.3 薬物動態

成人

吸収：プロプラノロールは、経口投与後、ほとんど完全に吸収される。しかしながら、広範な肝臓初回通過効果を受け、体循環へと流れ込むプロプラノロールは平均して約25%である。最高血漿中濃度に達するのは、経口投与後約1~4時間である。タンパク質が豊富な食物の投与により、プロプラノロールの生体利用率が約50%増加するが、最高血漿中濃度に達する時間に変化はない。

プロプラノロールは、腸管排出系トランスポーター、P 糖タンパク質の基質である。しか

しながら、通常の治療用量の範囲では、P 糖タンパク質が、プロプラノロールの腸管吸収に対し用量制限的でないことが、研究から示唆されている。

分布：循環中のプロプラノロールの約 90%が血漿タンパク（アルブミン及び α 1-酸性糖タンパク質）と結合する。プロプラノロールの分布容積は約 4 L/kg である。プロプラノロールは血液脳関門及び胎盤を通過し、母乳にも分布される。

プロプラノロールは、ほとんど代謝され、代謝物の大半は尿中に排泄される。

代謝：プロプラノロールは主に次の 3 つの経路で代謝される：芳香族水酸化（主に 4-水酸化）、N-脱アルキル化後にさらに側鎖の酸化、及び直接的なグルクロン酸抱合。これらの経路が代謝全体に占める割合は、それぞれ 42%、41%、及び 17%であるが、個人間でかなりの変動がある。4 つの主な最終代謝物は、プロプラノロールグルクロニド、ナフチルオキシ乳酸及びグルクロン酸、硫酸抱合体の 4-ヒドロキシプロプラノロールである。*in vitro* 試験では、プロプラノロールの代謝に、CYP2D6（芳香族水酸化）、CYP1A2（連鎖酸化）、及びこれらほどではないが CYP2C19 が関与していることが示唆された。

健康な被験者において、経口クリアランス又は消失半減期に、CYP2D6 の extensive metabolizers（EMs）と poor metabolizers（PMs）との間に差は観察されなかった。

排出：プロプラノロールの血漿中半減期は 3～6 時間である。未変化体として尿中に排泄されるのは、用量の 1%未満である。

乳児

プロプラノロール及び 4-OH-プロプラノロールの薬物動態が、血管腫を有する日齢 35～150 日の男女 23 例の乳児を対象に 12 週間反復投与試験において評価された。乳児は日齢によって層別化された（35～90 日及び 91～150 日）。開始用量は 1.2 mg/kg/day で、1 週間の間隔を置いて 1.1 mg/kg/day 増量し、目標の用量 3.4 mg/kg/day まで漸増した。定常状態では、3.4 mg/kg/day 1 日 2 回の投与後、プロプラノロールの最高血漿中濃度は経口投与後 2 時間以内に観察された。乳児におけるプロプラノロールのクリアランスは、試験された年齢範囲全体にわたり同様であり（日齢 90 日未満の乳児で 2.7[標準偏差=0.03] L/h/kg、日齢 90 日超の乳児で 3.3 [標準偏差=0.35] L/h/kg）、また体重で調整すると成人とも同様であった。プロプラノロールの消失半減期の中央値は約 3.5 時間であった。プロプラノロールの血漿中濃度は、1.2 mg/kg/day から 3.4 mg/kg/day の用量の範囲では、ほぼ用量依存的に増加した。

主な代謝物である 4-OH-プロプラノロールの血漿中濃度は、プロプラノロールの血漿中総曝露量の約 5%であった。

性別

プロプラノロールの薬物動態に、乳児における性別に依存した差は知られていない。

人種

プロプラノロールの薬物動態に、乳児における人種に依存した差に関する情報はほとんどない。

白人種 12 例及びアフリカ系アメリカ人 13 例の成人男性被験者において実施された、プロプラノロールの投与を受ける試験では、定常状態において、R(+)-及び S(-)-プロプラノロールのクリアランスは、アフリカ系アメリカ人の方が白人より、それぞれ、76%及び 53%高かった。

中国人成人被験者は、プロプラノロールの血漿中非結合型の割合が、白人に比べて高かったが（18～45%高い）、これは α 1-酸性糖タンパク質の血漿中濃度が低いことと関連していた。

12.6 薬物相互作用

プロプラノロールの併用投与薬への影響：プロプラノロールが併用投与された薬剤の血漿中濃度へ及ぼす影響を下表に示す。

表 3：プロプラノロールの併用投与薬への影響。

併用投与薬	併用投与薬の血漿中濃度への影響
アミド型麻酔薬（リドカイン、ブピバカイン、メピバカイン）	上昇
ワルファリン	上昇
プロパフェノン	上昇 >200%
ニフェジピン	上昇 80%
ベラパミル	変化なし
プラバスタチン、lovastatin	減少 20%
フルバスタチン	変化なし
ゾルミトリプタン	上昇 60%
リザトリプタン	上昇 80%
チオリダジン	上昇 370%
ジアゼパム	上昇
oxazepam、トリアゾラム、ロラゼパム、アルプラゾラム	変化なし
テオフィリン	上昇 70%

併用投与薬のプロプラノロールへの影響：併用投与された薬剤がプロプラノロールの血漿中濃度へ及ぼす影響を下表に示す。

表 4：併用投与薬のプロプラノロールへの影響。

併用投与薬	プロプラノロールの血漿中濃度への影響
CYP2D6、CYP1A2 又は CYP2C19 阻害薬	上昇
CYP1A2 又は CYP2C19 誘導薬	減少
キニジン	上昇 >200%
ニソルジピン	上昇 50%
ニカルジピン	上昇 80%
クロルプロマジン	上昇 70%
シメチジン	上昇 50%
コレステラミン、colestipol	減少 50%
アルコール	上昇（急性使用）、 減少（長期使用）
ジアゼパム	変化なし
ベラパミル	変化なし
メトクロプラミド	変化なし
ラニチジン	変化なし
ランソプラゾール	変化なし
オメプラゾール	変化なし
プロパフェノン	上昇 200%
水酸化アルミニウム	減少 50%

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

プロプラノロール塩酸塩を最長 18 ヶ月、最大 150 mg/kg/day 摂餌したマウス及びラットの試験において、薬剤に関連した腫瘍形成のエビデンスはなかった。体表面積に基づく、この用量はマウス及びラットにおいて、小児における MRHD であるプロプラノロール塩酸塩 3.4 mg/kg/day のそれぞれ約 3 及び 7 倍である。

さまざまな検査室で実施された細菌を用いた復帰突然変異（Ames）試験からのさまざまな結果に基づく、不確実ではあるが変異原性のエビデンスが 1 つの株（*S. typhimurium* 株 TA 1538）に存在する。

雌雄ラットが、混餌投与によりプロプラノロール塩酸塩の曝露を最大 0.05% の濃度（約 50 mg/kg 又は成人における MRHD のプロプラノロール塩酸塩 640 mg より少ない）で受けた試験において（交配の 60 日前に開始し妊娠及び授乳期間を通じて 2 世代にわたり投

与した)、受胎能に影響はなかった。幼若ラットの受胎能に対するプロプラノロール塩酸塩の潜在的な影響が、0、11.4、22.8 又は 45.6 mg/kg/day の用量レベルで出生後 4 日目 (PND 4) から PND 21 まで連日経口投与した後に評価された。生殖パラメータ又は生殖の発達に対するプロプラノロールに関連した影響は、最大レベルの用量の 45.6 mg/kg/day (MRHD において小児に見られる全身曝露の 3 倍に相当する用量) まで観察されなかった。

13.2 動物毒性及び／又は薬理学

上記のプロプラノロール塩酸塩を投与した幼若ラットにおけるこの試験は、乳児期、小児期及び青年期に対応する期間を網羅することを意図した。活動性低下及び空中立ち直り反射の遅れを含む神経学的影響、リンパ節の胚中心の増加、並びに白血球及びリンパ球増加が、プロプラノロール塩酸塩の用量 45.6 mg/kg/day (MRHD において小児に見られる全身曝露の 3 倍に相当する用量) で見られた。小児における MRHD にほぼ等しい用量において、体重は一過性で減少し、尿量の一過性の減少は、最小腎嚢胞及び腎尿細管の拡張の発現率の上昇と関連していた。

14 臨床試験

組入れ時の日齢 35 日～月齢 5 ヶ月の、全身治療が必要な増殖期の IH (疼痛を伴い単純な創傷の治療手段に反応しない生命を脅かす IH、機能を脅かす IH、及び潰瘍形成を起こした IH は除外する) を有する乳児 460 例を対象としたランダム化、二重盲検試験では、本剤の 4 種類の投与レジメン (1.2 又は 3.4 mg/kg/day を 1 日 2 回に分割投与し 3 又は 6 ヶ月間継続、各群 N=99～103 例) がプラセボ (N=55) と比較された。臨床的な有効性は、標的の血管腫の完全又はほぼ完全な消失を数えることにより評価され、Week 24 の写真がベースライン時と比較され、盲検化された中央の独立した判定によって評価された。

人口統計学的な患児の特徴及び血管腫の特徴は、5 つの投与レジメンで同様であった。集団全体で、29%が男児で、37%が若年グループ (日齢 35～90 日)、72%が白人種であった。全体で、70%が標的血管腫を頭部に認めたが、最も一般的なものは頬 (13%) 及び前額 (11%) であった。

投与中止の主な理由は、投与に効果がないことで、プラセボにランダム化割付けされた患児の 58%、HEMANGEOL の 3 ヶ月投与にランダム化割付けされた患児の 25～30% (主にプラセボに変更後)、HEMANGEOL の 6 ヶ月投与にランダム化割付けされた患児の 7～9%に生じた。

全体で、プラセボ群の患児 55 例中 2 例(4%)、3.4 mg/kg/day を 6 ヶ月投与した HEMANGEOL 群の患児 101 例中 61 例 (60%) が、Week 24 の時点で血管腫が完全又はほぼ完全に消失していた ($p < 0.0001$)。

反応に年齢（日齢 35～90 日／91～150 日）、性別、又は血管腫の部位による有意差はなかった。人種による効果の差を評価するには、非白人系患児が少なすぎた。

本剤 3.4 mg/kg/day の投与を 6 ヶ月受け、治療成功と考えられた患児のうち、10%で血管腫再発のため、再投与が必要となった。

増殖期の IH を有する患児 23 例を対象とした 2 つ目の非対照試験には、機能を脅かす IH、永続的な瘢痕又は変形をしばしば残す解剖学的に特定の部位に位置する IH、顔面の大きな IH、衣服で隠れない部位にあるより小さな IH、重度の潰瘍形成を起こした IH、有茎性の IH が含まれた。3 ヶ月までに患児の 36%で標的の血管腫が消失した。

16 包装／保存及び取扱い

16.1 包装

本剤は経口液剤として供給される。1 mL につき 4.28 mg のプロプラノロール塩酸塩を含有する (3.75 mg のプロプラノロールに相当)。本剤は、120 mL のシリンジアダプター付きの瓶が 1 本、5 mL の経口投薬用シリンジが 1 本、紙箱に入れて供給される。

NDC 64370-375-01 120 mL の瓶

16.2 保存及び取扱い

25°C (77°F) で保存する。15～30°C (59～86°F) の逸脱は認められる [米国薬局方 (USP) の「Controlled Room Temperature (室温の管理)」を参照]。

冷凍しないこと。

使用前に瓶を振らないこと。

同梱の経口投薬用シリンジを用いて、元の容器で調剤する。

製品の保存期間は、最初の開封から 2 ヶ月以内である。

同梱の経口投薬用シリンジは、使用上の説明を参照すること。

17 患者に伝えるべき情報

FDA より承認された患者向け添付文書（「患者向け医薬品ガイド」及び「使用上の注意」）を参照のこと。

患者へのアドバイス

FDA より承認された患者向け添付文書（「患者向け医薬品ガイド」及び「使用上の注意」）を読むように、親又は介助者に助言する。

経口投薬用シリンジの使用上の注意

経口投薬用シリンジの使用に関して、親又は介助者に指導を行う。

低血糖症のリスク

定期的に食事を摂っていない又は嘔吐している乳児に本剤を投与すると、低血糖症のリスクがあることを、親又は介助者に知らせる。そのような状態の下では、その回の投与を抜くよう指導する。

低血糖症の徴候を認識する方法を、親又は介助者に指導する。低血糖症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、直ちに医療提供者に連絡するか、小児を救急治療室に連れて行くように話す。

心血管系のリスク

本剤の使用に関連して、徐脈、既存の伝導障害の悪化、及び低血圧の潜在的なリスクがあることを親又は介助者に助言する。疲労、蒼白、ゆっくりとした又は不均一な心拍、末梢冷感又は失神が発現した場合は医療提供者に連絡を取るよう指導する。

呼吸器系のリスク

本剤には、気管支痙攣又は下気道感染増悪のリスクがあることを、親又は介助者に知らせる。本剤の投与中に小児に呼吸器系の問題や喘鳴が認められれば、医療提供者に連絡を取る、又は最も近い病院の救急治療室に行くよう指導する。

その他のリスク

本剤の投与中に睡眠パターンの変化が生じる可能性があることを親又は介助者に知らせる。

処方せん薬並びに OTC 薬（一般用医薬品）、ビタミン類、ハーブサプリメント類を含め、小児に投与している薬剤全てを伝えるよう、親又は介助者に求める。母乳哺育をしている母親には、母乳中に移行する可能性があるため、現在服用している薬剤全てを伝えるよう求める。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use HEMANGEOL safely and effectively. See full prescribing information for HEMANGEOL.

HEMANGEOL™ (propranolol hydrochloride oral solution)
Initial U.S. Approval: 1967

INDICATIONS AND USAGE

HEMANGEOL oral solution is a beta-adrenergic blocker indicated for the treatment of proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Initiate treatment at ages 5 weeks to 5 months. (2)
- Starting dose is 0.15 mL/kg (0.6 mg/kg) twice daily. After 1 week, increase dose to 0.3 mL/kg (1.1 mg/kg) twice daily. After 2 weeks, increase to a maintenance dose of 0.4 mL/kg (1.7 mg/kg) twice daily. (2)
- Administer doses at least 9 hours apart during or after feeding. (2)
- Readjust dose for changes in the child's weight. (2)
- Monitor heart rate and blood pressure for 2 hours after the first dose or increasing dose. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral solution: 4.28 mg/mL propranolol hydrochloride (3)

CONTRAINDICATIONS

- Premature infants with corrected age <5 weeks (4)

- Infants weighing less than 2 kg (4)
- Known hypersensitivity to propranolol or excipients (4)
- Asthma or history of bronchospasm (4, 5.3, 6, 10, 17)
- Bradycardia (<80 beats per minute), greater than first degree heart block, decompensated heart failure (4, 5.2, 5.4, 10, 17)
- Blood pressure <50/30 mmHg (4, 5.2, 10, 17)
- Pheochromocytoma (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypoglycemia: Administer during or after feeding. Do not use in patients who are not able to feed or are vomiting (4, 5.1, 6, 10, 17).
- Bradycardia and hypotension (4, 5.2, 17)
- Bronchospasm: Avoid use in patients with asthma or lower respiratory infection. (4, 5.3, 6, 10, 17)
- Increased risk of stroke in PHACE syndrome (5.5)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions to HEMANGEOL (occurring ≥ 10% of patients) were sleep disorders, aggravated respiratory tract infections, diarrhea, and vomiting. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pierre Fabre Pharmaceuticals, Inc. at 1-855-PFPHARM (737-4276) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 3/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypoglycemia
- 5.2 Bradycardia and Hypotension
- 5.3 Bronchospasm
- 5.4 Cardiac Failure
- 5.5 Increased Risk of Stroke in PHACE Syndrome
- 5.6 Hypersensitivity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Drug Interactions

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

HEMANGEOL oral solution contains the beta-adrenergic blocker propranolol hydrochloride and is indicated for the treatment of proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Initiate treatment at age 5 weeks to 5 months.

The recommended starting dose of HEMANGEOL is 0.15 mL/kg (0.6 mg/kg) (see Table 1) twice daily, taken at least 9 hours apart. After 1 week, increase the daily dose to 0.3 mL/kg (1.1 mg/kg) twice daily. After 2 weeks of treatment, increase the dose to 0.4 mL/kg (1.7 mg/kg) twice daily and maintain this for 6 months. Readjust the dose periodically as the child's weight increases.

To reduce the risk of hypoglycemia, administer HEMANGEOL orally during or right after a feeding. Skip the dose if the child is not eating or is vomiting [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Monitor heart rate and blood pressure for 2 hours after HEMANGEOL initiation or dose increases [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

If hemangiomas recur, treatment may be re-initiated [see [Clinical Studies \(14\)](#)].

HEMANGEOL is supplied with an oral dosing syringe for administration. Administration directly into the child's mouth is recommended. Nevertheless, if necessary, the product may be diluted in a small quantity of milk or fruit juice, given in a baby's bottle.

Table 1: Dose Titration According to Weight

Weight (kg)	Week 1	Week 2	Week 3 (maintenance)
	Volume administered twice a day	Volume administered twice a day	Volume administered twice a day
2 to <2.5	0.3 mL	0.6 mL	0.8 mL
2.5 to <3	0.4 mL	0.8 mL	1 mL
3 to <3.5	0.5 mL	0.9 mL	1.2 mL
3.5 to <4	0.5 mL	1.1 mL	1.4 mL
4 to <4.5	0.6 mL	1.2 mL	1.6 mL
4.5 to <5	0.7 mL	1.4 mL	1.8 mL
5 to <5.5	0.8 mL	1.5 mL	2 mL
5.5 to <6	0.8 mL	1.7 mL	2.2 mL
6 to <6.5	0.9 mL	1.8 mL	2.4 mL
6.5 to <7	1.0 mL	2.0 mL	2.6 mL
7 to <7.5	1.1 mL	2.1 mL	2.8 mL
7.5 to <8	1.1 mL	2.3 mL	3 mL
8 to <8.5	1.2 mL	2.4 mL	3.2 mL
8.5 to <9	1.3 mL	2.6 mL	3.4 mL
9 to <9.5	1.4 mL	2.7 mL	3.6 mL
9.5 to <10	1.4 mL	2.9 mL	3.8 mL
10 to <10.5	1.5 mL	3.0 mL	4 mL
10.5 to <11	1.6 mL	3.2 mL	4.2 mL
11 to <11.5	1.7 mL	3.3 mL	4.4 mL
11.5 to <12	1.7 mL	3.5 mL	4.6 mL
12 to <12.5	1.8 mL	3.6 mL	4.8 mL

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral solution: 4.28 mg/mL propranolol hydrochloride
Alcohol, paraben and sugar free.

4 CONTRAINDICATIONS

HEMANGEOL is contraindicated in the following conditions:

- Premature infants with corrected age < 5 weeks
- Infants weighing less than 2 kg
- Known hypersensitivity to propranolol or any of the excipients [see [Description \(11\)](#)]
- Asthma or history of bronchospasm
- Heart rate <80 beats per minute, greater than first degree heart block, or decompensated heart failure
- Blood pressure <50/30 mmHg
- Pheochromocytoma

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypoglycemia

HEMANGEOL prevents the response of endogenous catecholamines to correct hypoglycemia and masks the adrenergic warning signs of hypoglycemia, particularly tachycardia, palpitations and sweating. HEMANGEOL can cause hypoglycemia in children, especially when they are not feeding regularly or are vomiting; withhold the dose under these conditions. Hypoglycemia may present in the form of seizures, lethargy, or coma. If a child has clinical signs of hypoglycemia, discontinue HEMANGEOL and call their health care provider immediately or take the child to the emergency room.

Concomitant treatment with corticosteroids may increase the risk of hypoglycemia [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

5.2 Bradycardia and Hypotension

HEMANGEOL may cause or worsen bradycardia or hypotension. In the studies of HEMANGEOL for infantile hemangioma the mean decrease in heart rate was about 7 bpm with little effect on blood pressure. Monitor heart rate and blood pressure after treatment initiation or increase in dose. Discontinue treatment if severe (<80 beats per minute) or symptomatic bradycardia or hypotension (systolic blood pressure <50 mmHg) occurs.

5.3 Bronchospasm

HEMANGEOL can cause bronchospasm; do not use in patients with asthma or a history of bronchospasm. Interrupt treatment in the event of a lower respiratory tract infection associated with dyspnea and wheezing.

5.4 Cardiac Failure

Sympathetic stimulation supports circulatory function in patients with congestive heart failure, beta blockade may precipitate more severe failure.

5.5 Increased Risk of Stroke in PHACE Syndrome

By dropping blood pressure, HEMANGEOL may increase the risk of stroke in PHACE syndrome patients with severe cerebrovascular anomalies.

Investigate infants with large facial infantile hemangioma for potential arteriopathy associated with PHACE syndrome prior to HEMANGEOL therapy.

5.6 Hypersensitivity

Beta blockers will interfere with epinephrine used to treat serious anaphylaxis.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hypoglycemia and related events, like hypoglycemic seizure [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].
- Bronchospasm [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug may not reflect the rates observed in clinical practice.

Clinical Trials Experience with HEMANGEOL in Infants with proliferating infantile hemangioma

In clinical trials for proliferating infantile hemangioma, the most frequently reported adverse reactions (>10%) in infants treated with HEMANGEOL were sleep disorders, aggravated respiratory tract infections such as bronchitis and bronchiolitis associated with cough and fever, diarrhea, and vomiting. Adverse reactions led to treatment discontinuation in fewer than 2% of treated patients.

Overall, 479 patients in the pooled safety population were exposed to study drug in the clinical study program (456 in placebo-controlled trials). A total of 424 patients were treated with HEMANGEOL at doses 1.2 mg/kg/day or 3.4 mg/kg/day for 3 or 6 months. Of these, 63% of patients were aged 91-150 days and 37% were aged 35-90 days at randomization.

The following table lists according to the dosage the most common adverse reactions (treatment-emergent adverse events with an incidence at least 3% greater on one of the two doses than on placebo).

Table 2. Treatment-emergent adverse events occurring at least 3% more often on HEMANGEOL than on placebo.

Reaction	Placebo N=236	HEMANGEOL 1.2 mg/kg/day N=200	HEMANGEOL 3.4 mg/kg/day N=224
Sleep disorder	5.9%	17.5%	16.1%
Bronchitis	4.7	8.0	13.4
Peripheral coldness	0.4	8.0	6.7
Agitation	2.1	8.5	4.5
Diarrhea	1.3	4.5	6.3
Somnolence	0.4	5.0	0.9
Nightmare	1.7	2.0	6.3
Irritability	1.3	5.5	1.3
Decreased appetite	0.4	2.5	3.6
Abdominal pain	0.4	3.5	0.4

The following adverse events have been observed during clinical studies, with an incidence of less than 1%:

Cardiac disorders: Second degree atrioventricular heart block, in a patient with underlying conduction disorder, required definitive treatment discontinuation [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

Skin and subcutaneous tissue disorders: Urticaria, alopecia

Investigations: Decreased blood glucose, decreased heart rate

Compassionate Use Program

More than 600 infants received HEMANGEOL in a compassionate use program (CUP). Mean age at treatment initiation was 3.6 months. Mean dose of HEMANGEOL was 2.2 mg/kg/day and mean treatment duration was 7.1 months.

The adverse reactions reported in the CUP were similar to the ADRs observed during clinical trials but some were more severe.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of propranolol. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

These adverse reactions are as follows:

Blood and lymphatic system disorders: Agranulocytosis

Psychiatric disorders: Hallucination

Skin and subcutaneous tissues disorders: Purpura

7 DRUG INTERACTIONS

In the absence of specific studies in children, the drug interactions with propranolol are those known in adults. Consider both the infant's medications and those of a nursing mother.

Pharmacokinetic drug interactions

Impact of co-administered drugs on propranolol: CYP2D6, CYP1A2 or CYP2C19 inhibitors increase propranolol plasma concentration. CYP1A2 inducers (phenytoin, phenobarbital) or CYP2C19 inducers (rifampin) decrease propranolol plasma concentration when co-administered.

Pharmacodynamic drug interactions

Corticosteroids: Patients on corticosteroids may be at increased risk of hypoglycemia because of loss of the counter-regulatory cortisol response; monitor patients for signs of hypoglycemia.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

HEMANGEOL is not intended to be prescribed to pregnant women [see [Indications and Usage \(1\)](#)]. Pregnancy Category C.

In a series of reproductive and developmental toxicology studies, propranolol hydrochloride was given to rats by gavage or in the diet throughout pregnancy and lactation. At a dose of 150 mg/kg/day [which is about 2 times the maximum recommended human oral daily dose (MRHD) of 640 mg propranolol hydrochloride in adults on a body surface area basis], treatment was associated with embryotoxicity (reduced litter size and increased resorption rates) as well as neonatal toxicity (deaths). Propranolol hydrochloride also was administered in the feed to rabbits throughout pregnancy and lactation at doses up to 150 mg/kg/day (about 5 times the maximum recommended human oral daily dose in adults). No evidence of embryo or neonatal toxicity was noted.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Intrauterine growth retardation, small placentas, and congenital abnormalities have been reported in neonates whose mothers received propranolol during pregnancy. Neonates whose mothers received propranolol at parturition have exhibited bradycardia, hypoglycemia, and respiratory depression. Adequate facilities for monitoring such infants at birth should be available.

8.3 Nursing Mothers

HEMANGEOL is not intended to be prescribed to breastfeeding women [see [Indications and Usage \(1\)](#)]. Propranolol is excreted in human milk.

8.4 Pediatric Use

Of 460 infants with proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy who were treated with HEMANGEOL starting at 5 weeks to 5 months of age, 60% had complete or nearly complete resolution of their hemangioma at week 24 [see [Clinical Studies \(14\)](#)].

Safety and effectiveness for infantile hemangioma have not been established in pediatric patients greater than 1 year of age.

8.6 Hepatic Impairment

There is no experience in infants with hepatic impairment.

8.7 Renal Impairment

There is no experience in infants with renal impairment.

10 OVERDOSAGE

Few cases of propranolol overdose were reported. For a single intake, the maximum dose was 20 mg/kg. Symptomatic cases featured hypotension, hypoglycemic seizure, and restlessness/euphoria/insomnia; for most cases, propranolol was maintained or reintroduced.

The toxicity of beta-blockers is an extension of their therapeutic effects:

- Cardiac symptoms of mild to moderate poisoning are decreased heart rate and hypotension. Atrioventricular blocks, intraventricular conduction delays, and congestive heart failure can occur with more severe poisoning.
- Bronchospasm may develop particularly in patients with asthma.
- Hypoglycemia may develop and manifestations of hypoglycemia (tremor, tachycardia) may be masked by other clinical effects of beta-blocker toxicity.

Support and treatment: Place the patient on a cardiac monitor, and monitor vital signs, mental status and blood glucose. Give intravenous fluids for hypotension and atropine for bradycardia. Glucagon then catecholamines should be considered if the patient does not respond appropriately to IV fluid. Isoproterenol and aminophylline may be used for bronchospasm.

Propranolol is not dialyzable.

11 DESCRIPTION

HEMANGEOL is an oral solution of propranolol that is alcohol free, paraben free and sugar free. Each mL of HEMANGEOL contains 4.28 mg of propranolol hydrochloride, USP equivalent to 3.75 mg of propranolol.

Propranolol hydrochloride is a synthetic beta-adrenergic receptor blocking agent chemically described as (2RS)1-[(1-methylethyl)amino]-3-(naphthalene-1-yloxy)-propan-2-ol hydrochloride. Its structural formula is shown in Figure 1:

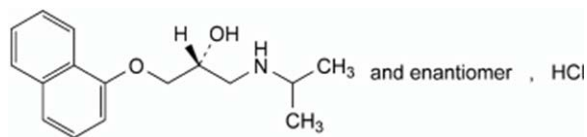


Figure 1. Propranolol HCl structure

Molecular formula: $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Propranolol hydrochloride is a stable, white, crystalline solid with a molecular weight of 295.8. It is readily soluble in water and ethanol.

HEMANGEOL contains the following inactive ingredients: strawberry/vanilla flavorings, hydroxyethylcellulose, saccharin sodium, citric acid monohydrate, and water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of HEMANGEOL's effects on infantile hemangiomas is not well understood.

12.2 Pharmacodynamics

Propranolol is a nonselective beta-adrenergic receptor blocking agent possessing no other autonomic nervous system activity. It specifically competes with beta-adrenergic receptor stimulating agents for available receptor sites. When access to beta-receptor sites is blocked by propranolol, chronotropic, inotropic, and vasodilator responses to beta-adrenergic stimulation are decreased proportionately.

Propranolol selectively blocks beta-adrenergic receptors, leaving alpha-adrenergic responses intact. There are two well-characterized subtypes of beta receptors (beta1 and beta2); propranolol interacts with both subtypes equally.

Beta1-adrenergic receptors are found primarily in the heart. Blockade of cardiac beta1-adrenergic receptors leads to a decrease in the activity of both normal and ectopic pacemaker cells and a decrease in A-V nodal conduction velocity. Blockade of cardiac beta1-adrenergic receptors also decreases the myocardial force of contraction and may provoke cardiac decompensation in patients with minimal cardiac reserve.

Beta2-adrenergic receptors are found predominantly in smooth muscle-vascular, bronchial, gastrointestinal and genitourinary. Blockade of these receptors results in constriction. Propranolol's beta-blocking effects are attributable to its S(-) enantiomer.

Pharmacodynamic drug interactions

Alpha blockers: Co-administration of beta-blockers with alpha blockers (prazosin) has been associated with prolongation of first dose hypotension and syncope.

Antidepressants: The hypotensive effect of MAO inhibitors and tricyclic antidepressants is exacerbated when administered with beta-blockers.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may attenuate the antihypertensive effect of beta-adrenoreceptor blocking agents. Monitor blood pressure.

12.3 Pharmacokinetics

Adults

Absorption: Propranolol is almost completely absorbed after oral administration. However, it undergoes an extensive first-pass metabolism by the liver and on average; only about 25% of propranolol reaches the systemic circulation. Peak plasma concentrations occur about 1 to 4 hours after an oral dose. Administration of protein-rich foods increases the bioavailability of propranolol by about 50% with no change in time to peak concentration.

Propranolol is a substrate for the intestinal efflux transporter, P-glycoprotein (P-gp). However, studies suggest that P-gp is not dose-limiting for intestinal absorption of propranolol in the usual therapeutic dose range.

Distribution: Approximately 90% of circulating propranolol is bound to plasma proteins (albumin and alpha1 acid glycoprotein). The volume of distribution of propranolol is approximately 4 L/Kg. Propranolol crosses the blood-brain barrier and the placenta, and is distributed into breast milk.

Propranolol is extensively metabolized with most metabolites appearing in the urine.

Metabolism: Propranolol is metabolized through three primary routes: aromatic hydroxylation (mainly 4-hydroxylation), N-dealkylation followed by further side-chain oxidation, and direct glucuronidation. The percentage contributions of these routes to total metabolism are 42%, 41% and 17%, respectively, but with considerable variability between individuals. The four major final metabolites are propranolol glucuronide, naphthyloxylactic acid and glucuronic acid, and sulfate conjugates of 4-hydroxy propranolol. In vitro studies indicated that CYP2D6 (aromatic hydroxylation), CYP1A2 (chain oxidation) and to a less extent CYP2C19 were involved in propranolol metabolism.

In healthy subjects, no difference was observed between CYP2D6 extensive metabolizers (EMs) and poor metabolizers (PMs) with respect to oral clearance or elimination half-life.

Elimination: The plasma half-life of propranolol ranges from 3 to 6 hours. Less than 1% of a dose is excreted as unchanged drug in the urine.

Infants

The pharmacokinetics of propranolol and 4-OH-propranolol were evaluated in a multiple dose 12 week study conducted in 23 male and female infants 35 to 150 days of age with hemangioma. The infants were stratified by age (35 to 90 days and 91 to 150 days). The starting dose was 1.2 mg/kg/day which was titrated to the target dose of 3.4 mg/kg/day in 1.1 mg/kg/day increments at weekly intervals. At steady state, following administration of 3.4 mg/kg/day twice daily, peak plasma propranolol concentrations were observed within 2 hours of oral administration. Clearance of propranolol in infants was similar across the age range studied (2.7 (SD=0.03) L/h/kg in infants <90 days of age and

3.3 (SD=0.35) L/h/kg in infants >90 days of age) and to that in adults when adjusted by body weight. The median elimination half-life of propranolol was about 3.5 hours. Plasma propranolol concentrations approximate a dose proportional increase in the dose range of 1.2 mg/kg/day to 3.4 mg/kg/day.

Plasma concentration of 4-OH-propranolol, the main metabolite, was about 5% of total plasma exposure of propranolol.

Sex

There is no known dependence of pharmacokinetics of propranolol by sex in infants.

Race

There is little information on dependence of pharmacokinetics of propranolol by race in infants.

A study conducted in 12 Caucasian and 13 African-American adult male subjects taking propranolol, showed that at steady state, the clearance of R(+)- and S(-)-propranolol were about 76% and 53% higher in African-Americans than in Caucasians, respectively.

Chinese adult subjects had a greater proportion (18% to 45% higher) of unbound propranolol in plasma compared to Caucasians, which was associated with a lower plasma concentration of alpha1 acid glycoprotein.

12.6 Drug Interactions

Impact of propranolol on co-administered drugs: The effect of propranolol on plasma concentration of co-administered drug is presented in the table below.

Table 3: Effect of propranolol on co-administered drugs.

Co-administered drug	Effect on plasma concentration of co-administered drug
Amide anesthetics (lidocaine, bupivacaine, mepivacaine)	Increase
Warfarin	Increase
Propafenone	Increase > 200 %
Nifedipine	Increase 80 %
Verapamil	No change
Pravastatin, lovastatin	Decrease 20%
Fluvastatin	No change
Zolmitriptan	Increase 60 %
Rizatriptan	Increase 80 %
Thioridazine	Increase 370 %
Diazepam	Increase
Oxazepam, triazolam, lorazepam, alprazolam	No change
Theophylline	Increase 70 %

Impact of co-administered drugs on propranolol: The effect of co-administered drugs on propranolol plasma concentration is presented in the table below.

Table 4: Effect of co-administered drugs on propranolol.

Co-administered drug	Effect on propranolol plasma concentration
CYP2D6, CYP1A2 or CYP2C19 inhibitors	Increase
CYP1A2 or CYP2C19 inducers	Decrease
Quinidine	Increase > 200 %
Nisoldipine	Increase 50 %
Nicardipine	Increase 80 %
Chlorpromazine	Increase 70 %
Cimetidine	Increase 50 %
Cholestyramine, colestipol	Decrease 50 %

Alcohol	Increase (acute use), decrease (chronic use)
Diazepam	No change
Verapamil	No change
Metoclopramide	No change
Ranitidine	No change
Lansoprazole	No change
Omeprazole	No change
Propafenone	Increase 200 %
Aluminum hydroxide	Decrease 50 %

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In studies of mice and rats fed propranolol hydrochloride for up to 18 months at doses of up to 150 mg/kg/day, there was no evidence of drug-related tumorigenesis. On a body surface area basis, this dose in the mouse and rat is about 3 and 7 times, respectively, the MRHD of 3.4 mg/kg/day propranolol hydrochloride in children.

Based on differing results from bacterial reverse mutation (Ames) tests performed by different laboratories, there is equivocal evidence for mutagenicity in one strain (*S. typhimurium* strain TA 1538).

In a study in which both male and female rats were exposed to propranolol hydrochloride via diet at concentrations of up to 0.05% (about 50 mg/kg or less than the MRHD of 640 mg propranolol hydrochloride in adults) started from 60 days prior to mating and throughout pregnancy and lactation for two generations, there were no effects on fertility. The potential effects of propranolol hydrochloride on fertility of juvenile rats were evaluated following daily oral administration from post-natal Day 4 (PND 4) to PND 21 at dose-levels of 0, 11.4, 22.8 or 45.6 mg/kg/day. No propranolol related effects on reproductive parameters or reproductive development were observed up to the highest dose level of 45.6 mg/kg/day, a dose that represents a systemic exposure of 3 times that seen in children at the MRHD.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

This study in juvenile rats with propranolol hydrochloride described above was intended to cover the period of development corresponding to infancy, childhood and adolescence. Neurologic effects including hypoactivity and delayed air righting reflex, increased germinal centers of lymph nodes, and increased white blood cells and lymphocytes were seen at a propranolol hydrochloride dose 45.6 mg/kg/day that represents a systemic exposure of 3 times that seen in children at the MRHD. Body weights were transiently decreased, and transient decreases in urine volume were associated with higher incidences of minimal renal cysts and dilation of kidney tubules at doses about equal to the MRHD in children.

14 CLINICAL STUDIES

A randomized, double-blind study in 460 infants, aged 35 days to 5 months at inclusion, with proliferating infantile hemangiomas (IH) requiring systemic therapy (excluding life-threatening IH, function-threatening IH, and ulcerated IH with pain and lack of response to simple wound care measures) compared four regimens of HEMANGEOL (1.2 or 3.4 mg/kg/day in twice daily divided doses for 3 or 6 months; N=99-103 per group) to placebo (N=55). Clinical efficacy was evaluated by counting complete or nearly complete resolution of the target hemangioma, which was evaluated by blinded centralized independent assessments of photographs at Week 24 compared to baseline.

Demographic patient characteristics and hemangioma characteristics were similar among the five regimens. For the whole population, 29% were male, 37% were in the lower age group (35-90 days), and 72% were Caucasian. Overall, 70% had a target hemangioma on the head, most commonly cheek (13%) and forehead (11%).

The main reason for treatment discontinuation was the treatment inefficacy, which happened in 58% of patients randomized to placebo, 25-30% of patients randomized to HEMANGEOL for 3 months (mainly after the switch to placebo), and 7-9% of patients randomized to HEMANGEOL for 6 months.

Overall, 2 out of 55 patients (4%) in the placebo arm and 61 out of 101 patients (60%) on HEMANGEOL 3.4 mg/kg/day for 6 months had complete or nearly complete resolution of their hemangioma at week 24 ($p < 0.0001$).

There were no significant differences in response by age (35-90 days / 91-150 days), sex, or hemangioma site. There were too few non-Caucasians to assess differences in effects by race.

Of patients on HEMANGEOL 3.4 mg/kg/day for 6 months who were considered successes, 10% required retreatment for recurrence of hemangiomas.

A second uncontrolled study in 23 patients with proliferating IH included function-threatening IH, IH in certain anatomic locations that often leave permanent scars or deformity, large facial IH, smaller IH in exposed areas, severe ulcerated IH, pedunculated IH. Target lesions resolved in 36% of patients by 3 months.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

HEMANGEOL is supplied as an oral solution. Each 1 mL contains 4.28 mg propranolol hydrochloride (equivalent to 3.75 mg propranolol). HEMANGEOL is supplied in a carton containing one 120 mL bottle with syringe adapter and one 5 mL oral dosing syringe.

NDC 64370-375-01 Bottle 120 mL

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted from 15° to 30°C (59° to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Do not freeze.

Do not shake the bottle before use.

Dispense in original container with enclosed oral dosing syringe.

The product can be kept for 2 months after first opening.

See instructions for using enclosed oral dosing syringe.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Patient advice

Advise parents or caregivers to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Instructions for using oral dosing syringe

Instruct parents or caregivers on use of the oral dosing syringe.

Risk of hypoglycemia

Inform parents or caregivers that there is a risk of hypoglycemia when HEMANGEOL is given to infants who are not feeding regularly or who are vomiting. Instruct them to skip dosing under such conditions.

Instruct parents or caregivers how to recognize the signs of hypoglycemia. Tell them to discontinue HEMANGEOL and call their health care provider immediately or take the child to the emergency room in case of suspected hypoglycemia.

Cardiovascular risks

Advise parents or caregivers that there is a potential risk for bradycardia, aggravation of pre-existing conduction disorders, and hypotension associated with the use of HEMANGEOL. Instruct them to contact their healthcare provider in case of fatigue, pallor, slow or uneven heart beats, peripheral coldness or fainting.

Respiratory risks

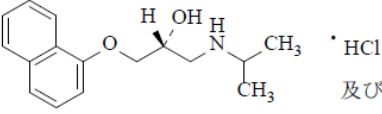
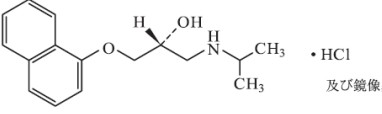
Inform parents or caregivers that HEMANGEOL carries risk of bronchospasm or exacerbation of lower respiratory tract infections. Instruct them to contact their healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room if their child has breathing problems or wheezing during treatment with HEMANGEOL.

Other risks

Inform parents or caregivers that changes in sleep patterns may occur during HEMANGEOL therapy.

Ask parents or caregivers to tell you all the medications they are administering to their child including prescription and over the counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Ask breastfeeding mothers to tell you all the medications they are currently taking, as these may pass into the milk.

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠
販売名 (会社名)	ヘマンジオール®シロップ小児用0.375% (マルホ株式会社)	インデラル®錠10 mg (アストラゼネカ株式会社)
承認 年月日	—	1966年8月18日
再審査 年月日	—	再評価結果公表年月：1975年10月17日
規制区分	—	劇薬、処方箋医薬品
化学 構造式	 <chem>CC(C)N[C@H](O)COc1ccc2ccccc2c1.Cl</chem> 及び鏡像異性体	 <chem>CC(C)N[C@H](O)COc1ccc2ccccc2c1.Cl</chem> 及び鏡像異性体
剤型・ 含量	無色～淡黄色澄明のシロップ剤で、果実様のおいがある：1mL中プロプラノロールとして3.75 mg	割線のある白色・円形の素錠：1錠中プロプラノロール塩酸塩10 mg
効能・ 効果	乳児血管腫 <効能・効果に関連する使用上の注意> (1) 本剤についての十分な知識と乳児血管腫の治療経験を持つ医師が、本剤の有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ投与すること。 (2) 原則として、全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫に使用すること。	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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 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 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。 2. 片頭痛発作の発症抑制 本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。 3. 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 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。
用法・ 用量	通常、プロプラノロールとして1日1 mg/kg～3 mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1 mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1 mg/kgずつ増量し、1日3 mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。	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

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠																																													
	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。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。	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。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。																																													
	<用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 以下の表を参考に、1日投与量を2回に分け、9時間以上あけて投与すること。また、患者の体重に応じ、投与量を調整すること。 <参考>製剤としての1日投与量：1日2回分割投与 <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">プロプラノロールとしての 1日投与量</th></tr><tr><th>1 mg/kg</th><th>2 mg/kg</th><th>3 mg/kg</th></tr><tr><td rowspan="9">体 重</td><td>2 kg</td><td>0.5 mL</td><td>1.1 mL</td><td>1.6 mL</td></tr><tr><td>3 kg</td><td>0.8 mL</td><td>1.6 mL</td><td>2.4 mL</td></tr><tr><td>4 kg</td><td>1.1 mL</td><td>2.1 mL</td><td>3.2 mL</td></tr><tr><td>5 kg</td><td>1.3 mL</td><td>2.7 mL</td><td>4.0 mL</td></tr><tr><td>6 kg</td><td>1.6 mL</td><td>3.2 mL</td><td>4.8 mL</td></tr><tr><td>7 kg</td><td>1.9 mL</td><td>3.7 mL</td><td>5.6 mL</td></tr><tr><td>8 kg</td><td>2.1 mL</td><td>4.3 mL</td><td>6.4 mL</td></tr><tr><td>9 kg</td><td>2.4 mL</td><td>4.8 mL</td><td>7.2 mL</td></tr><tr><td>10 kg</td><td>2.7 mL</td><td>5.3 mL</td><td>8.0 mL</td></tr></table>			プロプラノロールとしての 1日投与量			1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg	体 重	2 kg	0.5 mL	1.1 mL	1.6 mL	3 kg	0.8 mL	1.6 mL	2.4 mL	4 kg	1.1 mL	2.1 mL	3.2 mL	5 kg	1.3 mL	2.7 mL	4.0 mL	6 kg	1.6 mL	3.2 mL	4.8 mL	7 kg	1.9 mL	3.7 mL	5.6 mL	8 kg	2.1 mL	4.3 mL	6.4 mL	9 kg	2.4 mL	4.8 mL	7.2 mL	10 kg	2.7 mL	5.3 mL	8.0 mL	
				プロプラノロールとしての 1日投与量																																											
		1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg																																											
体 重	2 kg	0.5 mL	1.1 mL	1.6 mL																																											
	3 kg	0.8 mL	1.6 mL	2.4 mL																																											
	4 kg	1.1 mL	2.1 mL	3.2 mL																																											
	5 kg	1.3 mL	2.7 mL	4.0 mL																																											
	6 kg	1.6 mL	3.2 mL	4.8 mL																																											
	7 kg	1.9 mL	3.7 mL	5.6 mL																																											
	8 kg	2.1 mL	4.3 mL	6.4 mL																																											
	9 kg	2.4 mL	4.8 mL	7.2 mL																																											
	10 kg	2.7 mL	5.3 mL	8.0 mL																																											

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠
	(2) 低血糖を起こすおそれがあるため、空腹時の投与を避け、授乳中・食事中又は直後に投与すること。食事をしていない、又は嘔吐している場合は投与しないこと。	
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。〕 (3) 低血糖の患者〔本剤は低血糖を悪化させやすく、その症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。〕 (4) 重度の徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕 (5) 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 (6) コントロール不良の心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 (7) 重度の低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 (8) 重度の末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、壊疽等）〔症状が悪化するおそれがある。〕 (9) 褐色細胞腫の患者〔血圧が急激に上昇するおそれがある。〕 (10) 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。〕 3. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕 4. 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕 5. 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 6. 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 7. うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 8. 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 9. 長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。〕 10. 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）〔症状が悪化するおそれがある。〕 11. 未治療の褐色細胞腫の患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 12. 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 13. リザトリプタン安息香酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心不全の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがある。〕

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠
	(2) 徐脈の患者〔徐脈が悪化するおそれがある。〕 (3) 房室ブロック（I度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、房室ブロックが悪化するおそれがある。〕 (4) 低血圧の患者〔低血圧が悪化するおそれがある。〕 (5) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。〕 (6) 潰瘍を伴う乳児血管腫の患者〔高カリウム血症が報告されている。（「重大な副作用」の項参照）〕 (7) 出生後5週未満の患者（「小児等への投与」の項参照） (8) PHACE症候群の患者〔血圧低下や血流量低下により、脳卒中のリスクを高める可能性がある。〕	るので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど、慎重に投与すること。〕 (2) 甲状腺中毒症の患者〔中毒症状をマスクするおそれがある。〕 (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態（手術前後等）の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕 (4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。〕 (5) 重度でない末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）〔症状が悪化するおそれがある。〕 (6) 徐脈のある患者（「禁忌」の項参照）〔徐脈が悪化するおそれがある。〕 (7) 房室ブロック（I度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕 (8) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照） (9) 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。〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 初回投与時及び増量時は、小児科医との連携のもと、心拍数、血圧、呼吸状態、血糖値等を少なくとも投与2時間後まで1時間毎に確認すること。 (2) 患者が薬剤を吐き出した場合でも追加投与はしないこと。 (3) 急性の気管支・肺の異常、呼吸困難及び喘鳴を伴う下気道感染が認められた場合は投与しないこと。 (4) 本剤は低血糖から回復するためのカテコールアミンの作用を抑制する可能性及び、低血糖の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性があるため、食事をしていない又は嘔吐した場合は低血糖を悪化させやすいので投与しないこと（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。 (5) 反射性頻脈が減弱し、低血圧のリスクが高くなるため、全身麻酔薬を使用する処置が予定されている場合は、処置の少なくとも48時間前に本剤の投与を中止すること。 (6) 本剤による治療にあたっては経過を十分観察し、投与開始24週間を目安に有効性を評価し、本剤による治療継続の必要性を検討すること（「臨床成績」の項参照）。	2. 重要な基本的注意 (1) 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピンなどを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。 (2) 本剤使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも特に高齢者においては同様の注意をすること。 (3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。 (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。 (5) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。 (6) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠																					
		車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。																					
	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19によって代謝される。	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19によって代謝される。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リザトリブタン 安息香酸塩（マクサルト）</td><td>リザトリブタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリブタンを投与しないこと。</td><td>相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリブタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リザトリブタン 安息香酸塩（マクサルト）	リザトリブタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリブタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリブタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
リザトリブタン 安息香酸塩（マクサルト）	リザトリブタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリブタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリブタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。																					
	併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等</td><td>交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。</td></tr> <tr> <td>血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等</td><td>血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。</td><td>血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされたと考えられている。</td></tr> <tr> <td>カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発</td><td>ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発</td><td>相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。	血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされたと考えられている。	カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。	(2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等</td><td>交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。</td></tr> <tr> <td>血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等</td><td>血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。</td><td>血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコー</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。	血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコー
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。																					
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされたと考えられている。																					
カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。																					
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコー																					

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ			日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠		
		現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。	薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。			ルアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。
	クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。	カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジ ルチアゼム、ニ フェジピン等	ベラパミル、ジ ルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。
	クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド、プロ ロカインアミド、 アジマリン等 クラスIII抗不整脈 剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。			
	交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。	クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
	麻酔剤 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。	クラスI抗不整 脈剤 ジソピラミド、	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわ	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ			日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠		
	リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。	プロカインアミド、アジマリン等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	れることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
	ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。	交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
	シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるため注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。			
	クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。			
	ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるため注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。	麻酔剤 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
	非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	乳児血管腫への影響は不明であるが、本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。			
	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるため注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。			
	キノジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるため注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。	リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
	ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるため注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。	ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現すること	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させ
	コレステラミン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減	本剤と陰イオン交換樹脂であるコレ			

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ			日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠		
		弱する可能性がある ので注意すること。	スチラミンが消化管 内で結合し、本剤 の吸収が遅延・抑 制する可能性がある。		があるので注意 すること。	る。ジギタリス 中毒時には特に 注意を要する。
	副腎皮質ホルモン 剤(プレドニゾロン)	副腎皮質ホルモン 剤を長期間使用し ている患者等 では、副腎皮質機能 抑制が生じる場合 がある。このような 患者においては、 本剤は低血糖のリ スクを高める可 能性があるので注 意すること。	本剤は低血糖から 回復するためのカ テコールアミンの 作用を抑制する可 能性及び低血糖の 症状(頻脈、振戦 等)をマスクする可 能性があると考え られる。	シメチジン	本剤の血中濃度 が上昇し、作用 が増強する可能 性があるので注 意すること。	シメチジンが肝 血流量を低下さ せ、また、肝の 薬物代謝酵素を 阻害すること により、肝での本 剤の分解が低下 し、血中濃度が 上昇すると考え られている。
				クロルプロマジ ン	本剤とクロルプ ロマジンの作用 がそれぞれに増 強することがあ る。	本剤とクロルプ ロマジンが薬物 代謝酵素を競合 するために、本 剤、クロルプロ マジンともに血 中濃度が上昇す ると考えられて いる。
				ヒドララジン	本剤の血中濃度 が上昇し、作用 が増強する可能 性があるので注 意すること。	ヒドララジンが 肝血流量を増加 させるためと考 えられている。
				麦角アルカロイ ド エルゴタミン 等	下肢の疼痛、冷 感、チアノーゼ 等が発現するこ とがあるので注 意すること。	麦角アルカロイ ドとβ遮断剤が 相乗的に末梢灌 流を低下させる と考えられてい る。
				非ステロイド性 抗炎症剤 インドメタシ ン等	本剤の降圧作用 が減弱すること がある。	非ステロイド性 抗炎症剤は血管 拡張作用を有す るプロスタグラ ンジンの合成を 阻害する。
				アルコール	本剤の血中濃度 の変動により、 作用が減弱また は増強する可能 性があるので注 意すること。	アルコールによ り本剤の吸収、 代謝が変動する ためと考えられ ている。
				リファンピシン	本剤の血中濃度 が低下し、作用 が減弱する可能 性があるので注 意すること。	リファンピシン が肝酵素を誘導 し、本剤の代 謝・消失を促進 すると考えられ ている。

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠		
		キニジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。
		ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。
		フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
4. 副作用 国内臨床試験において、総症例32例中10例（31.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢4例（12.5%）、AST増加2例（6.3%）、ALT増加2例（6.3%）、拡張期血圧低下2例（6.3%）、収縮期血圧低下2例（6.3%）等であった。（承認時） 海外臨床試験において、安全性評価症例435例中166例（38.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢冷感32例（7.4%）、下痢23例（5.3%）、中期不眠症22例（5.1%）、睡眠障害22例（5.1%）、悪夢20例（4.6%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 低血圧（0.9%）、徐脈（0.5%）、房室ブロック（0.2%）：低血圧、徐脈、房室ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 低血糖（0.5%）：低血糖があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 気管支痙攣（0.2%）：気管支痙攣、気管支反応性亢進（喘鳴、咳嗽や発熱を伴う気		4. 副作用 高血圧症の使用成績調査症例11,303例中、403例（3.6%）に副作用が報告された。主な副作用は徐脈0.8%（87件）を含む循環器系の副作用1.4%（156件）、めまいなどの精神神経系の副作用1.3%（142件）であった。（使用成績調査の結果） (1) 重大な副作用 1) うっ血性心不全（又はその悪化）、徐脈、末梢性虚血（レイノー様症状等）、房室ブロック（0.1～5%未満）；失神を伴う起立性低血圧（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。		

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ			日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠																																																														
	管支炎及び細気管支炎等の気道感染症の悪化) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 高カリウム血症 (頻度不明^{注)}) : 本剤により乳児血管腫の細胞が崩壊し、高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無顆粒球症 (頻度不明^{注)}) : 無顆粒球症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 注) : 文献報告のため頻度不明 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>頻度不明※</td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹</td><td></td><td>紅斑、発疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td>レイノー現象、血管収縮</td><td>血圧低下</td><td>心電図QT延長</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>睡眠障害、悪夢、傾眠、激越、易刺激性</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>喘鳴</td><td>咳嗽、上気道感染、気管支炎、細気管支炎</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢、食欲減退、嘔吐、吐き戻し、便秘、腹痛、排便回数増加</td><td>悪心、放屁、異常便</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT) 増加、ALT(GPT) 増加</td><td>ALP増加</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>好中球数減少</td><td>貧血</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>末梢冷感、多汗症、発熱、気分変化</td><td>泣き、冷汗、無力症、脱毛症、体重減少、血中カリウム増加</td></tr></table> ※国内外の臨床試験以外で認められた副作用のため、頻度不明とした。				頻度不明※	1%以上	1%未満	過敏症	蕁麻疹		紅斑、発疹	循環器	レイノー現象、血管収縮	血圧低下	心電図QT延長	精神神経系		睡眠障害、悪夢、傾眠、激越、易刺激性		呼吸器		喘鳴	咳嗽、上気道感染、気管支炎、細気管支炎	消化器		下痢、食欲減退、嘔吐、吐き戻し、便秘、腹痛、排便回数増加	悪心、放屁、異常便	肝臓		AST(GOT) 増加、ALT(GPT) 増加	ALP増加	血液		好中球数減少	貧血	その他		末梢冷感、多汗症、発熱、気分変化	泣き、冷汗、無力症、脱毛症、体重減少、血中カリウム増加	3) 気管支痙攣 (0.1～5%未満) ; 呼吸困難、喘鳴 (0.1%未満) : このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ₂作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>発疹等</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>低血圧</td><td>胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等</td><td>気分の変化、精神変調</td></tr><tr><td>眼^{注2)}</td><td></td><td>視力異常、霧視、涙液分泌減少</td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-Pの上昇等)</td></tr><tr><td>その他</td><td>脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛</td><td>LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化</td></tr></table> 注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。[角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため] 5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に				0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症 ^{注1)}	発疹等		循環器	低血圧	胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感	精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等	気分の変化、精神変調	眼 ^{注2)}		視力異常、霧視、涙液分泌減少	消化器	口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等		肝臓		肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-Pの上昇等)	その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化
	頻度不明※	1%以上	1%未満																																																															
過敏症	蕁麻疹		紅斑、発疹																																																															
循環器	レイノー現象、血管収縮	血圧低下	心電図QT延長																																																															
精神神経系		睡眠障害、悪夢、傾眠、激越、易刺激性																																																																
呼吸器		喘鳴	咳嗽、上気道感染、気管支炎、細気管支炎																																																															
消化器		下痢、食欲減退、嘔吐、吐き戻し、便秘、腹痛、排便回数増加	悪心、放屁、異常便																																																															
肝臓		AST(GOT) 増加、ALT(GPT) 増加	ALP増加																																																															
血液		好中球数減少	貧血																																																															
その他		末梢冷感、多汗症、発熱、気分変化	泣き、冷汗、無力症、脱毛症、体重減少、血中カリウム増加																																																															
	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																
過敏症 ^{注1)}	発疹等																																																																	
循環器	低血圧	胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感																																																																
精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等	気分の変化、精神変調																																																																
眼 ^{注2)}		視力異常、霧視、涙液分泌減少																																																																
消化器	口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等																																																																	
肝臓		肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-Pの上昇等)																																																																
その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化																																																																
—																																																																		

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠
		投与すること。 (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。] (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
	—	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。 (2) 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。
	5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、出生後5週未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 (1) 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 低出生体重児に対する安全性は確立していない。 (2) 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、褐色細胞腫手術時、片頭痛発作の発症抑制 小児等に対する安全性は確立していない。 (3) 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。
	6. 過量投与 徴候、症状： 心血管症状：心拍数の減少及び低血圧が起こることがある。より重度では、房室ブロック、心室内伝導遅延及びうっ血性心不全が発現する場合がある。 気管支痙攣：特に喘息を有する患者においては、気管支痙攣が発現する場合がある。 低血糖：低血糖が発現することがある。さらに、本剤は低血糖症の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性がある。また、低血糖性痙攣が起こることがある。 処 置： 直ちに本剤の投与を中止し、バイタルサイン、全身状態及び血糖値をモニタリングする。低血圧には静脈内輸液を、徐脈にはアトロピンを投与する。静脈内輸液で改善されない場合は、グルカゴン投与、カテコールアミン類による処置を検討する。気管支痙攣にはイソプロテレノール及びアミノフィリンの	8. 過量投与 過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物（1～2 mg）を静注し、更に必要に応じてβ₁刺激剤であるドブタミン（毎分2.5～10 μg/kgを静注）を投与する。グルカゴン（10 mgを静注）が有効であったとの報告もある。気管支痙攣は高用量のβ₂作動薬（静注及び吸入－患者の反応に応じて投与量を増減）により消失させることができる。アミノフィリン水和物（静注）、イプラトロピウム（吸入）も考慮すること。グルカゴン（1～2 mgを静注）が気管支拡張を促すという報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

一般的 名称	プロプラノロール塩酸塩 シロップ	日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠
	使用を考慮する。	
	—	9. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
	7. その他の注意 β遮断剤（プロプラノロール、アテノロール等）服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告がある。一方、アナフィラキシー反応に対してグルカゴン静注が有効であったとの報告がある。	10. その他の注意 (1) アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。 (2) 他のβ遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	—	2015年1月改訂（第16版）
備考	—	—

*最新の添付文書を参照すること

ヘマンジオールシロップ小児用0.375%

1.8 添付文書（案）

Page 1

乳児血管腫治療剤
ヘマンジオール®シロップ
小児用0.375%
Hemangiol® Syrup for Pediatric
プロプラノロール塩酸塩 シロップ

劇薬、処方箋医薬品^(注)

日本標準商品分類番号
872900

承認番号	
薬価収載	yyyy年mm月
販売開始	yyyy年mm月
国際誕生	2014年3月

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：包装箱、直接の容器に表示。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。〕
- (3) 低血糖の患者〔本剤は低血糖を悪化させやすく、その症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。〕
- (4) 重度の徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) コントロール不良の心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 重度の低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (8) 重度の末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、壊疽等）〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 褐色細胞腫の患者〔血圧が急激に上昇するおそれがある。〕
- (10) 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

性状

無色～淡黄色澄明のシロップ剤で、果実様のにおいがある

【効能・効果】

乳児血管腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤についての十分な知識と乳児血管腫の治療経験を持つ医師が、本剤の有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ投与すること。
- (2) 原則として、全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫に使用すること。

【用法・用量】

通常、プロプラノロールとして1日1 mg/kg～3 mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1 mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1 mg/kgずつ増量し、1日3 mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 以下の表を参考に、1日投与量を2回に分け、9時間以上あけて投与すること。また、患者の体重に応じ、投与量を調整すること。

＜参考＞製剤としての1日投与量：1日2回分

【組成・性状】

成分・含量 (1 mL中)	プロプラノロールとして3.75 mg (日局 プロプラノロール塩酸塩 4.28 mg)
添加物	ヒドロキシエチルセルロース、サッカ リンナトリウム水和物、香料、プロピ レングリコール、バニリン、クエン酸 水和物

割投与		プロプラノロールとしての 1日投与量		
		1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg
体 重	2 kg	0.5 mL	1.1 mL	1.6 mL
	3 kg	0.8 mL	1.6 mL	2.4 mL
	4 kg	1.1 mL	2.1 mL	3.2 mL
	5 kg	1.3 mL	2.7 mL	4.0 mL
	6 kg	1.6 mL	3.2 mL	4.8 mL
	7 kg	1.9 mL	3.7 mL	5.6 mL
	8 kg	2.1 mL	4.3 mL	6.4 mL
	9 kg	2.4 mL	4.8 mL	7.2 mL
	10 kg	2.7 mL	5.3 mL	8.0 mL

(2) 低血糖を起こすおそれがあるため、空腹時の投与を避け、授乳中・食事中又は直後に投与すること。食事をしていない、又は嘔吐している場合は投与しないこと。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心不全の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 徐脈の患者〔徐脈が悪化するおそれがある。〕
- (3) 房室ブロック（I度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、房室ブロックが悪化するおそれがある。〕
- (4) 低血圧の患者〔低血圧が悪化するおそれがある。〕
- (5) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。〕
- (6) 潰瘍を伴う乳児血管腫の患者〔高カリウム血症が報告されている。（「重大な副作用」の項参照）〕
- (7) 出生後5週未満の患者（「小児等への投与」の項参照）
- (8) PHACE症候群の患者〔血圧低下や血流量

低下により、脳卒中のリスクを高める可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 初回投与時及び増量時は、小児科医との連携のもと、心拍数、血圧、呼吸状態、血糖値等を少なくとも投与2時間後まで1時間毎に確認すること。
- (2) 患者が薬剤を吐き出した場合でも追加投与はしないこと。
- (3) 急性の気管支・肺の異常、呼吸困難及び喘鳴を伴う下気道感染が認められた場合は投与しないこと。
- (4) 本剤は低血糖から回復するためのカテコールアミンの作用を抑制する可能性及び、低血糖の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性があるので注意すること。特に、食事をしていない又は嘔吐した場合は低血糖を悪化させやすいので投与しないこと（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。
- (5) 反射性頻脈が减弱し、低血圧のリスクが高くなるため、全身麻酔薬を使用する処置が予定されている場合は、処置の少なくとも48時間前に本剤の投与を中止すること。
- (6) 本剤による治療にあたっては経過を十分観察し、投与開始24週間を目安に有効性を評価し、本剤による治療継続の必要性を検討すること（「臨床成績」の項参照）。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19によって代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。

血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
クラスⅠ抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカイナミド、アジマリン等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。

		また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
麻酔剤 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。
クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	乳児血管腫への影響は不明であるが、本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。
キニジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。
ワルファリン	ワルファリンの血中	相互作用のメカニズ

	濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるため注意すること。	ムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるため注意すること。	本剤と陰イオン交換樹脂であるコレステラミンが消化管内で結合し、本剤の吸収が遅延・抑制する可能性がある。
副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン）	副腎皮質ホルモン剤を長期間使用している患者等では、副腎皮質機能抑制が生じる場合がある。このような患者においては、本剤は低血糖のリスクを高める可能性があるため注意すること。	本剤は低血糖から回復するためのカテコールアミンの作用を抑制する可能性及び低血糖の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性があると考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験において、総症例32例中10例（31.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢4例（12.5%）、AST増加2例（6.3%）、ALT増加2例（6.3%）、拡張期血圧低下2例（6.3%）、収縮期血圧低下2例（6.3%）等であった（承認時）。

海外臨床試験において、安全性評価症例435例中166例（38.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢冷感32例（7.4%）、下痢23例（5.3%）、中期不眠症22例（5.1%）、睡眠障害22例（5.1%）、悪夢20例（4.6%）等であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

- 1) **低血圧（0.9%）、徐脈（0.5%）、房室ブロック（0.2%）**：低血圧、徐脈、房室ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖（0.5%）**：低血糖があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **気管支痙攣（0.2%）**：気管支痙攣、気管支反応性亢進（喘鳴、咳嗽や発熱を伴う気管支炎及び細気管支炎等の気道感

染症の悪化）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。

- 4) **高カリウム血症（頻度不明^注）**：本剤により乳児血管腫の細胞が崩壊し、高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。

- 5) **無顆粒球症（頻度不明^注）**：無顆粒球症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。

注）：文献報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明*	1%以上	1%未満
過敏症	蕁麻疹		紅斑、発疹
循環器	レイノー現象、血管収縮	血圧低下	心電図QT延長
精神神経系		睡眠障害、悪夢、傾眠、激越、易刺激性	
呼吸器		喘鳴	咳嗽、上気道感染、気管支炎、細気管支炎
消化器		下痢、食欲減退、嘔吐、吐き戻し、便秘、腹痛、排便回数増加	悪心、放屁、異常便
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	ALP増加
血液		好中球数減少	貧血
その他		末梢冷感、多汗症、発熱、気分変化	泣き、冷汗、無力症、脱毛症、体重減少、血中カリウム増加

※国内外の臨床試験以外で認められた副作用のため頻度不明とした。

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、出生後5週未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 過量投与

徴候、症状：

心血管症状：心拍数の減少及び低血圧が起こることがある。より重度では、房室ブロック、心室内伝導遅延及びうつ血性心不全が発現する場合がある。

気管支痙攣：特に喘息を有する患者においては、気管支痙攣が発現する場合がある。
低血糖：低血糖が発現することがある。さらに、本剤は低血糖症の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性がある。また、低血糖性痙攣が起こることがある。

処 置：

直ちに本剤の投与を中止し、バイタルサイン、全身状態及び血糖値をモニタリングする。低血圧には静脈内輸液を、徐脈にはアトロピンを投与する。静脈内輸液で改善されない場合は、グルカゴン投与、カテコールアミン類による処置を検討する。気管支痙攣にはイソプロテレノール及びアミノフィリンの使用を考慮する。

7. その他の注意

β遮断剤（プロプラノロール、アテノロール等）服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告がある^{1), 2)}。一方、アナフィラキシー反応に対してグルカゴン静注が有効であったとの報告がある³⁾。

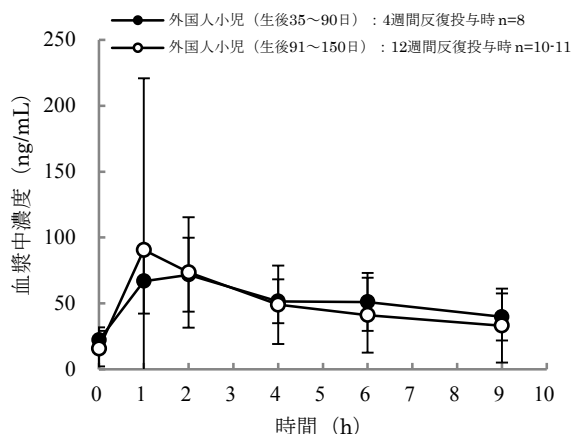
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

国内の乳児血管腫患者に、本剤をプロプラノロールとして3 mg/kg/日の用量で1日2回反復経口投与したとき、12週間後の投与2時間後の血漿中濃度（平均値±標準偏差）は、生後35～90日齢では72.4±42.4 ng/mL（11例）、生後91～150日齢では93.2±48.0 ng/mL（20例）であった⁴⁾。

外国の乳児血管腫患者に、本剤をプロプラノ

ロールとして3 mg/kg/日の用量で1日2回反復経口投与したとき、4週間後又は12週間後の投与2時間後の血漿中濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ71.7±28.1 ng/mL（8例）及び73.6±41.9 ng/mL（11例）であり、下図のように推移した⁵⁾。



血漿中未変化体濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

2. 分布

プロプラノロールの血漿タンパク結合率は93.6%であり⁶⁾、主に血漿中の α_1 -酸性糖タンパク質と結合する⁷⁾。プロプラノロールの分布容積は3.6 L/kgである⁸⁾。プロプラノロールは血液脳関門及び胎盤を通過し、母乳にも分布する^{9), 10), 11)}。

3. 代謝

プロプラノロールは主として肝臓で代謝され、主に芳香族水酸化（主に4-水酸化）、N-脱アルキル化後にさらに側鎖の酸化、及び直接的なグルクロン酸抱合の3つの経路で代謝される¹²⁾。主な最終代謝物は、プロプラノロールのグルクロン酸抱合体、ナフトキシ乳酸、4-ヒドロキシプロプラノロールのグルクロン酸及び硫酸抱合体である¹³⁾。

4. 排泄

健康成人では、経口投与された¹⁴C-プロプラノロールの大部分が48時間以内に代謝され、尿中に排泄される¹⁴⁾。未変化体として尿中に排泄されるのは、投与量の1%未満である¹⁵⁾。

（外国人データ）

〔臨床成績〕

1. 国内臨床試験成績

増殖期の乳児血管腫患者（生後35日～150日）を対象とした非盲検非対照試験の結果、有効性解析対象症例32例のうち3 mg/kg/日の24週間投与後に血管腫が治癒又はほぼ治癒した割合は、78.1%（25/32例）であった⁴⁾。

2. 海外臨床試験成績

増殖期の乳児血管腫患者（生後35日～150日）を対象とした二重盲検比較試験の結果、有効性解析対象症例276例のうち血管腫が治癒又はほぼ治癒した割合は、3 mg/kg/日を24週間投与した群では60.4%（61/101例）であり、プラセボ群3.6%（2/55例）と比べ有意に高かった（ $P < 0.001$ ）¹⁶⁾。

〔薬効薬理〕

1. 薬力学的作用

β受容体遮断作用

プロプラノロールはヒトのβ₁-、β₂-及びβ₃-アドレナリン受容体に結合する（*in vitro*）¹⁷⁾。また、ウサギの右心房、大動脈及び胃の平滑筋標本におけるβ受容体刺激による反応を抑制する（*in vitro*）¹⁸⁾。

2. 作用機序

本剤の作用機序は明らかではないが、以下の薬理作用が関係すると考えられる。

（1）血管収縮作用

プロプラノロールは、イヌ冠状動脈の平滑筋標本を収縮させる（*in vitro*）¹⁹⁾。

（2）細胞増殖抑制作用

プロプラノロールは、ヒト臍帯静脈内皮細胞及び乳児血管腫由来内皮細胞の増殖を抑制する（*in vitro*）^{20),21)}。

（3）血管新生抑制作用

プロプラノロールは、ヒト臍帯静脈内皮

細胞の遊走及び管腔形成、並びにヒト皮膚微小血管内皮細胞及び乳児血管腫由来内皮細胞の管腔形成を抑制する（*in vitro*）^{20),22)}。

（4）アポトーシス誘導作用

プロプラノロールはヒト臍帯静脈内皮細胞及び乳児血管腫由来内皮細胞においてカスパーゼ活性及びアポトーシス誘導因子の発現を亢進させ、アポトーシスを誘導する（*in vitro*）^{23),24)}。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：プロプラノロール塩酸塩

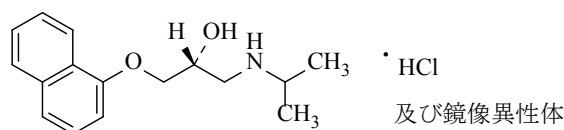
(Propranolol Hydrochloride) (JAN)

化学名：(2*RS*)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol monohydrochloride

分子式：C₁₆H₂₁NO₂・HCl

分子量：295.80

構造式：



性状：

白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、水又は酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。

メタノール溶液（1→40）は旋光性を示さない。

光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

融点：163～166℃

〔取扱い上の注意〕

光を避けて保存すること。本剤は光により変色することがある。

瓶は使用前に振らないこと。

〔包装〕

瓶：120 mL

〔主要文献〕

- 1) Howard PJ. et al. Scot Med J. 1988; 33(5): 344-345
- 2) Hannaway PJ. et al. N Engl J Med. 1983; 308(25): 1536.
- 3) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」
- 4) 社内資料：乳児血管腫患者を対象とした第III相臨床試験
- 5) 社内資料：乳児血管腫患者を対象とした薬物動態試験
- 6) Evans GH. et al. J Pharmacol Exp Ther. 1973; 186: 114-122
- 7) Belpaire FM. et al. Biochem Pharmacol. 1984; 33: 2065-2069
- 8) Cruickshank JM. Am Heart J. 1980; 100: 160-178
- 9) Cruickshank JM. Clin Sci. 1980; 59: 453s-455s
- 10) 友田昭二ら. 産婦人科の進歩 1986; 38: 669-672
- 11) Bauer JH. et al. Am J Cardiol. 1979; 43: 860-862
- 12) Marathe PH. et al. Drug Metab Dispos. 1994; 22: 237-247
- 13) Mehvar R. et al. J Pharm Pharm Sci. 2001; 4(2): 185-200
- 14) Paterson JW. et al. Pharmacol Clin. 1970; 2: 127-133

- 15) Nace GS. et al. Clin Pharmacokinet. 1987; 13: 51-64
- 16) Léauté-Labrèze C. et al. N Engl J Med. 2015; 372(8): 735-746
- 17) Hoffmann C. et al. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2004; 369: 151-159
- 18) Bristow M. et al. J Pharmacol Exp Ther. 1970; 171: 52-61
- 19) Rajfer SI. et al. J Pharmacol Exp Ther. 1982; 220: 127-132
- 20) Lamy S. et al. Vascul Pharmacol. 2010; 53: 200-208
- 21) Wong A. et al. Plast Reconstr Surg. 2012; 130: 1012-1021
- 22) Chim H. et al. Ann Surg. 2012; 256: 146-156
- 23) Xie W. et al. Br J Dermatol. 2013; 168: 739-748
- 24) Ji Y. et al. J Pediatr Surg. 2012; 47: 2216-2223

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕
主要文献に記載の社内資料につきましても
下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL : 0120-12-2834

®登録商標

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

〔効能・効果〕

乳児血管腫

〔設定根拠〕

プロプラノロールを3.75 mg/mL含有する経口液剤（開発コード番号：M7030、海外開発コード番号：V0400SB、以下本剤）は、乳児血管腫（以下、IH）の状態にかかわらず有効性が期待できることから、「乳児血管腫」とした。以下に詳細を示す。

プラセボ対照のため倫理的な観点で高リスクの患者（生命を脅かすIH、機能を脅かすIH及び重度に潰瘍形成を起こしたIH）を除外した海外V00400 SB 2 01試験（以下、海外201試験）では、主要評価項目である24週後におけるIHに対する有効率（「治癒」／「ほぼ治癒」した患者の割合）（中央判定）において、本剤3 mg/kg/day 6カ月投与群の有効率はプラセボ群に対して有意に高かった（表 1.8.2-1）。

機能を脅かすIH及び重度に潰瘍形成を起こしたIHを含む集団を対象とした国内M703101-01試験では、主要評価項目である24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）は78.1%（25/32例）（95%信頼区間：60.0%～90.7%）であった（FAS）。この有効率はあらかじめ設定した試験成立条件である有効率の95%信頼区間の下限12%を上回る値であった。海外201試験の有効率と矛盾しない結果であったことから、本剤の日本人IH患者での有効性が確認できたと考える（表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-1 主要評価項目：24週後におけるIHに対する有効率：中央判定
（海外201試験、国内M703101-01試験）

	海外201試験（Stage 1 + Stage 2）		国内M703101-01試験	
	V0400SB		V0400SB	
	プラセボ群 (n=55)	3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	3 mg/kg/day 6カ月群 (n=32)	
	例数 (%)	例数 (%)	P値	例数 (%)
例数/欠測	55 / 0	101 / 0		32 / 0
有効	2 (3.6%)	61 (60.4%)	< 0.0001	25(78.1%)
無効	53 (96.4%)	40 (39.6%)		7(21.9%)

表2.5-9から引用

なお、機能を脅かすIH及び重度に潰瘍形成を起こしたIHを含む集団を対象とした国内M703101-01試験では、前回VisitからのIHの変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）において、5回の評価時点（投与開始後7、14、28、56及び84日）すべてで改善を認めた患者は、22例中11例であった。また、前回Visitと比較してIHが悪化した患者はいなかった。フランスでのコンパッションエート・ユース制度（Compassionate Use Program、以下CUP）では、臨床試験で組み入れられていない生命を脅かすIHを含む高リスクの患者が組み入れられており、投与中止された699/1661例のうち697例で中止理由が報告された。そのうち584例（83.8%）が高い有効性による中止と報告された。

以上より、本剤はIHの状態にかかわらず有効性が期待できると考え、効能・効果を「乳児血管腫」とした。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

〔用法・用量〕

通常、プロプラノロールとして1日1 mg/kg～3 mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1 mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1 mg/kgずつ増量し、1日3 mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。

〔設定根拠〕

(1) 用量について

本剤は開始用量1 mg/kg/day、維持用量3 mg/kg/dayで有効性が検証され、至適用量は3 mg/kg/dayであった（海外201試験）。日本人IH患者でも開始用量1 mg/kg/day、維持用量3 mg/kg/dayで有効性が認められた（国内M703101-01試験）ことから、維持用量を3 mg/kg/dayとした。以下に詳細を示す。

海外201試験では、まずStage1として、1 mg/kg/day 3カ月群、3 mg/kg/day 3カ月群、1 mg/kg/day 6カ月群、3 mg/kg/day 6カ月群及びプラセボ群の5群で実施した。その結果、主要評価項目である「24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）」は、3 mg/kg/day 6カ月群で最も高く、「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合が62.8%（27/43例）であったのに対し、プラセボ群では8.0%（2/25例）、1 mg/kg/day 3カ月群では9.8%（4/41例）、1 mg/kg/day 6カ月群では37.5%（15/40例）、3 mg/kg/day 3カ月群では7.7%（3/39例）であった（表 1.8.2-2）。また、安全性に問題がなかったことから、3 mg/kg/day 6カ月群を選択し、プラセボ群と共にStage2として治験を継続した。

その結果、Stage 1とStage 2の併合データで、24週後に評価対象IHが「治癒」又は「ほぼ治癒」し、有効と判定された患者は、プラセボ群で3.6%（2/55例）、3 mg/kg/day 6カ月群で60.4%（61/101例）であり、3 mg/kg/day 6カ月群の有効率が有意に高かったことから、プラセボに対する優越性が検証された（ $P < 0.0001$ 、有意水準0.005、表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-2 24週後におけるIHに対する有効率（「治癒」又は「ほぼ治癒」）の中間解析
：中央判定（Stage 1のITT解析対象集団）

	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=41)		V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=40)		V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=39)		V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=43)	
	例数(%)	P値	例数(%)	P値	例数(%)	P値	例数(%)	P値
例数/欠測	25 / 0		41 / 0		40 / 0		39 / 0	
有効	2 (8.0%)	0.4049	4 (9.8%)	0.0042	3 (7.7%)	0.5178	27 (62.8%)	<0.0001
無効	23 (92.0%)		37 (90.2%)		25 (62.5%)		36 (92.3%)	
							16 (37.2%)	

表2.5-8から引用

P値はプラセボ群との比較による算出値。

また、国内M703101-01試験においても、日本人IH患者に対する開始用量1 mg/kg/day、維持用量3 mg/kg/dayでの有効性及び安全性が確認された（表 1.8.2-1）。

以上より、開始用量1 mg/kg/day、維持用量3 mg/kg/dayと設定した。

(2) 1日の投与回数と投与のタイミングについて

IH患者を対象とした海外臨床薬理試験（海外102試験）の薬物動態測定結果を用いた

Population pharmacokinetics（PPK）解析の結果、海外201試験及び国内M703101-01試験で用いた投与方法から、1～3 mg/kg/dayを2回に分割投与（1回1.5 mg/kg）することとした。

本剤は低血糖のリスクがあるため、空腹時を避けることを規定した。

(3) 漸増方法について

国内M703101-01試験で行った漸増方法は忍容可能と考え、漸増間隔を2日以上とした。すなわち、M703101-01試験では、入院管理下で初回投与量を1 mg/kg/dayとして投与を開始し、原則2日ごとに1 mg/kg/dayずつ増量し、3 mg/kg/dayで維持した。その結果、全32例が約2日ごとに漸増され、安全性上の理由で漸増期間を延長された患者は認められなかった。

また、安全性を考慮し、患者の状態に応じて減量することとした。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 [気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。] (3) 低血糖の患者 [本剤は低血糖を悪化させやすく、その症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。] (4) 重度の徐脈、房室ブロック（II、III度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者 [これらの症状が悪化するおそれがある。] (5) 心原性ショックの患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。] (6) コントロール不良の心不全のある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。] (7) 重度の低血圧症の患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。] (8) 重度の末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、壊疽等） [症状が悪化するおそれがある。] (9) 褐色細胞腫の患者 [血圧が急激に上昇するおそれがある。] (10) 異型狭心症の患者 [症状が悪化するおそれがある。]	(1) 本剤の成分に対し過敏症状のある患者では、過敏症状が発現する可能性を考慮し設定した。 (2)～(10) 本剤の薬理学的性質、「HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution」添付文書（本剤のEU添付文書、以下、本剤SmPC）、「HEMANGEOL oral solution」添付文書（本剤の米国添付文書、本剤USPI）及び既承認の国内プロプラノロール塩酸塩製剤の添付文書を参考に設定した。
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤についての十分な知識と乳児血管腫の治療経験を持つ医師が、本剤の有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ投与すること。 (2) 原則として、全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫に使用すること。	(1) 対象患者は乳児のため、安全性の観点から、本剤の適用はIHの十分な診療経験を持つ医師が、リスク・ベネフィットを考慮して本剤による治療が必要と判断した場合に投与することを設定した。 (2) 国内外臨床試験（海外201試験、国内M703101-01試験）での対象患者は増殖期の乳児血管腫としたことから、原則として増殖期の乳児血管腫に使用することと設定した。また、安全性の観点から、原則として全身治療が必要なIHに使用することと設定した。

使用上の注意（案）		設定根拠																																															
<用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 以下の表を参考に、1日投与量を2回に分け、9時間以上あけて投与すること。また、患者の体重に応じ、投与量を調整すること。 <参考> 製剤としての1日投与量：1日2回分割投与 <table border="1"> <tr> <th rowspan="2"></th><th rowspan="2"></th><th colspan="3">プロプラノロールとしての 1日投与量</th></tr> <tr> <th>1 mg/kg</th><th>2 mg/kg</th><th>3 mg/kg</th></tr> <tr> <td rowspan="9">体 重</td><td>2 kg</td><td>0.5 mL</td><td>1.1 mL</td><td>1.6 mL</td></tr> <tr> <td>3 kg</td><td>0.8 mL</td><td>1.6 mL</td><td>2.4 mL</td></tr> <tr> <td>4 kg</td><td>1.1 mL</td><td>2.1 mL</td><td>3.2 mL</td></tr> <tr> <td>5 kg</td><td>1.3 mL</td><td>2.7 mL</td><td>4.0 mL</td></tr> <tr> <td>6 kg</td><td>1.6 mL</td><td>3.2 mL</td><td>4.8 mL</td></tr> <tr> <td>7 kg</td><td>1.9 mL</td><td>3.7 mL</td><td>5.6 mL</td></tr> <tr> <td>8 kg</td><td>2.1 mL</td><td>4.3 mL</td><td>6.4 mL</td></tr> <tr> <td>9 kg</td><td>2.4 mL</td><td>4.8 mL</td><td>7.2 mL</td></tr> <tr> <td>10 kg</td><td>2.7 mL</td><td>5.3 mL</td><td>8.0 mL</td></tr> </table> (2) 低血糖を起こすおそれがあるため、空腹時の投与を避け、授乳中・食事中又は直後に投与すること。食事をしていない、又は嘔吐している場合は投与しないこと。				プロプラノロールとしての 1日投与量			1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg	体 重	2 kg	0.5 mL	1.1 mL	1.6 mL	3 kg	0.8 mL	1.6 mL	2.4 mL	4 kg	1.1 mL	2.1 mL	3.2 mL	5 kg	1.3 mL	2.7 mL	4.0 mL	6 kg	1.6 mL	3.2 mL	4.8 mL	7 kg	1.9 mL	3.7 mL	5.6 mL	8 kg	2.1 mL	4.3 mL	6.4 mL	9 kg	2.4 mL	4.8 mL	7.2 mL	10 kg	2.7 mL	5.3 mL	8.0 mL	(1) IH患者を対象とした海外臨床薬理試験（海外102試験）の薬物動態測定結果を用いたPPK解析の結果、国内外臨床試験（海外201試験、国内M703101-01試験）で用いた投与方法から設定した。また、臨床現場での投与量計算を補助する目的で換算表を参考として記載した。 (2) 低血糖のリスクがあるため設定した。		
				プロプラノロールとしての 1日投与量																																													
		1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg																																													
体 重	2 kg	0.5 mL	1.1 mL	1.6 mL																																													
	3 kg	0.8 mL	1.6 mL	2.4 mL																																													
	4 kg	1.1 mL	2.1 mL	3.2 mL																																													
	5 kg	1.3 mL	2.7 mL	4.0 mL																																													
	6 kg	1.6 mL	3.2 mL	4.8 mL																																													
	7 kg	1.9 mL	3.7 mL	5.6 mL																																													
	8 kg	2.1 mL	4.3 mL	6.4 mL																																													
	9 kg	2.4 mL	4.8 mL	7.2 mL																																													
	10 kg	2.7 mL	5.3 mL	8.0 mL																																													
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心不全の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕 (2) 徐脈の患者〔徐脈が悪化するおそれがある。〕 (3) 房室ブロック（I度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、房室ブロックが悪化するおそれがある。〕 (4) 低血圧の患者〔低血圧が悪化するおそれがある。〕 (5) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。〕 (6) 潰瘍を伴う乳児血管腫の患者〔高カリウム血症が報告されている。（「重大な副作用」の項参照）〕 (7) 出生後5週未満の患者（「小児等への投与」の項参照） (8) PHACE症候群の患者〔血圧低下や血流量低下により、脳卒中のリスクを高める可能性があ		(1)～(6)、(8) 本剤の薬理学的、薬物動態学的性質、本剤SmPC、本剤USPI及び既承認の国内プロプラノロール塩酸塩製剤の添付文書を参考に設定した。 (7) 国内外臨床試験（海外201試験、国内M703101-01試験）において使用経験がなく、年齢制限していないCUPでの使用実績も少ないため、設定した。																																															

使用上の注意（案）	設定根拠									
る。]										
2. 重要な基本的注意 (1) 初回投与時及び増量時は、小児科医との連携のもと、心拍数、血圧、呼吸状態、血糖値等を少なくとも投与2時間後まで1時間毎に確認すること。 (2) 患者が薬剤を吐き出した場合でも追加投与はしないこと。 (3) 急性の気管支・肺の異常、呼吸困難及び喘鳴を伴う下気道感染が認められた場合は投与しないこと。 (4) 本剤は低血糖から回復するためのカテコールアミンの作用を抑制する可能性及び、低血糖の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性があるため注意すること。特に、食事をしていない又は嘔吐した場合は低血糖を悪化させやすいので投与しないこと。（<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照）。 (5) 反射性頻脈が減弱し、低血圧のリスクが高くなるため、全身麻酔薬を使用する処置が予定されている場合は、処置の少なくとも48時間前に本剤の投与を中止すること。 (6) 本剤による治療にあたっては経過を十分観察し、投与開始24週間を目安に有効性を評価し、本剤による治療継続の必要性を検討すること（「臨床成績」の項参照）。	(1) 本剤の薬理学的性質から心肺機能、血糖値への影響が考えられることから、投与開始時及び増量時は慎重にモニタリングを行うことを設定した。 (2) 本剤SmPC及び本剤USPIを参考に、過量投与を避けることを目的として設定した。 (3) 本剤の薬理学的性質から肺機能への影響が考えられることから設定した。 (4) 、(5) 本剤SmPC及び本剤USPIを参考に設定した。 (6) 国内外臨床試験（海外201試験、国内M703101-01試験）では、24週間投与時の有効性及び安全性が確認されていることから、投与開始24週間を目安に投与継続の必要性を判断するよう設定した。									
3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19によって代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等</td><td>交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。</td></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等</td><td>血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。</td><td>血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。	血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受	本剤SmPC、本剤USPI及び既承認の国内プロプラノロール塩酸塩製剤の添付文書を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。								
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受								

使用上の注意（案）			設定根拠
		容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。	
カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。	
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。	
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。	
交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。	
麻酔剤 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断	

使用上の注意（案）			設定根拠
	陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。	
リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。	
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。	
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。	
クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。	
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。	
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	乳児血管腫への影響は不明であるが、本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。	
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。	
キニジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。	
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。	
コレステラミン	本剤の血中濃度が低	本剤と陰イオン交換	

使用上の注意（案）			設定根拠
	下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	樹脂であるコレステラミンが消化管内で結合し、本剤の吸収が遅延・抑制する可能性がある。	
副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン）	副腎皮質ホルモン剤を長期間使用している患者等では、副腎皮質機能抑制が生じる場合がある。このような患者においては、本剤は低血糖のリスクを高める可能性があるため注意すること。	本剤は低血糖から回復するためのカテコールアミンの作用を抑制する可能性及び低血糖の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性があると考えられる。	
4. 副作用 国内臨床試験において、総症例32例中10例（31.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢4例（12.5%）、AST増加2例（6.3%）、ALT増加2例（6.3%）、拡張期血圧低下2例（6.3%）、収縮期血圧低下2例（6.3%）等であった。（承認時） 海外臨床試験において、安全性評価症例435例中166例（38.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢冷感32例（7.4%）、下痢23例（5.3%）、中期不眠症22例（5.1%）、睡眠障害22例（5.1%）、悪夢20例（4.6%）等であった。（承認時）			IH患者を対象とした国内臨床試験（M703101-01試験）及び海外臨床試験（102試験、201試験、301試験）結果から記載した。
(1) 重大な副作用 1) 低血圧（0.9%）、徐脈（0.5%）、房室ブロック（0.2%） ：低血圧、徐脈、房室ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 低血糖（0.5%） ：低血糖があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 気管支痙攣（0.2%） ：気管支痙攣、気管支反応性亢進（喘鳴、咳嗽や発熱を伴う気管支炎及び細気管支炎等の気道感染症の悪化）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 高カリウム血症（頻度不明^{注1}） ：本剤により乳児血管腫の細胞が崩壊し、高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行			1)～3) 海外臨床試験（102試験、201試験、301試験）において認められた事象及びその頻度を記載した。 4) 国内外の臨床試験において認められていないものの、文献報告が認められていることから記載した。 5) 国内外の臨床試験において認められていないものの、文献報告や既承認の国内プロプラノロール塩酸塩製剤の添付文書にも記載があることから記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠																																				
うこと。 5) 無顆粒球症（頻度不明^{注)}）：無顆粒球症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 注)：文献報告のため頻度不明																																					
(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>頻度不明※</td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹</td><td></td><td>紅斑、発疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td>レイノー現象、血管収縮</td><td>血圧低下</td><td>心電図QT延長</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>睡眠障害、悪夢、傾眠、激越、易刺激性</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>喘鳴</td><td>咳嗽、上気道感染、気管支炎、細気管支炎</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢、食欲減退、嘔吐、吐き戻し、便秘、腹痛、排便回数増加</td><td>悪心、放屁、異常便</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加</td><td>ALP増加</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>好中球数減少</td><td>貧血</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>末梢冷感、多汗症、発熱、気分変化</td><td>泣き、冷汗、無力症、脱毛症、体重減少、血中カリウム増加</td></tr></table> ※国内外の臨床試験以外で認められた副作用のため頻度不明とした。		頻度不明※	1%以上	1%未満	過敏症	蕁麻疹		紅斑、発疹	循環器	レイノー現象、血管収縮	血圧低下	心電図QT延長	精神神経系		睡眠障害、悪夢、傾眠、激越、易刺激性		呼吸器		喘鳴	咳嗽、上気道感染、気管支炎、細気管支炎	消化器		下痢、食欲減退、嘔吐、吐き戻し、便秘、腹痛、排便回数増加	悪心、放屁、異常便	肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	ALP増加	血液		好中球数減少	貧血	その他		末梢冷感、多汗症、発熱、気分変化	泣き、冷汗、無力症、脱毛症、体重減少、血中カリウム増加	国内M703101-01試験、海外の臨床試験（102試験、201試験、301試験）結果より記載した。記載用語はPTで記載した。複数の類似事象が報告されている場合については、医療現場への情報提供という観点からまとめて1つのPTに読み替えて記載した。国内外の臨床試験以外で認められた副作用は頻度不明として記載した。
	頻度不明※	1%以上	1%未満																																		
過敏症	蕁麻疹		紅斑、発疹																																		
循環器	レイノー現象、血管収縮	血圧低下	心電図QT延長																																		
精神神経系		睡眠障害、悪夢、傾眠、激越、易刺激性																																			
呼吸器		喘鳴	咳嗽、上気道感染、気管支炎、細気管支炎																																		
消化器		下痢、食欲減退、嘔吐、吐き戻し、便秘、腹痛、排便回数増加	悪心、放屁、異常便																																		
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	ALP増加																																		
血液		好中球数減少	貧血																																		
その他		末梢冷感、多汗症、発熱、気分変化	泣き、冷汗、無力症、脱毛症、体重減少、血中カリウム増加																																		
5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、出生後5週未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	国内外臨床試験において使用経験がないため設定した。																																				
6. 過量投与 徴候、症状： 心血管症状：心拍数の減少及び低血圧が起こることがある。より重度では、房室ブロック、心室内伝導遅延及びうっ血性心不全が発現する場合がある。 気管支痙攣：特に喘息を有する患者においては、気管支痙攣が発現する場合がある。	本剤SmPC及び本剤USPIを参考に記載した。																																				

使用上の注意（案）	設定根拠
低血糖：低血糖が発現することがある。さらに、本剤は低血糖症の症状（頻脈、振戦等）をマスクする可能性がある。また、低血糖性痙攣が起こることがある。 処 置： 直ちに本剤の投与を中止し、バイタルサイン、全身状態及び血糖値をモニタリングする。低血圧には静脈内輸液を、徐脈にはアトロピンを投与する。静脈内輸液で改善されない場合は、グルカゴン投与、カテコールアミン類による処置を検討する。気管支痙攣にはイソプロテレノール及びアミノフィリンの使用を考慮する。	
7. その他の注意 β遮断剤（プロプラノロール、アテノロール等）服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告がある^{1),2)}。一方、アナフィラキシー反応に対してグルカゴン静注が有効であったとの報告がある³⁾。	本剤SmPC、本剤USPI及び既承認の国内プロプラノロール塩酸塩製剤の添付文書を参考に記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

Recommended International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations (r-INN) として、WHO Chronicle, Vol.20, No.11, 1965, List 6, p.11に掲載された。

r-INN : propranolol

化学名 : 1-isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol

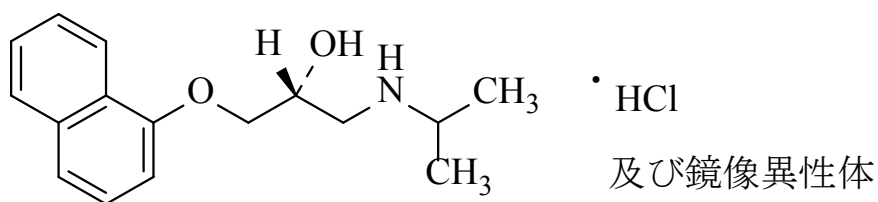
1.9.2 JAN

「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて（平成18年3月31日付薬食審査発0331013号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」により、JAN（日本名）を以下のように定められた。

JAN（日本名）：プロプラノロール塩酸塩

また、本薬は日本薬局方収載品である。第十六改正日本薬局方には、JAN（英名）及び化学構造式が以下のように記載されている。

JAN（英名）：Propranolol Hydrochloride



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

追加

化学名・別名						
構 造 式						
効 能 ・ 効 果	乳児血管腫					
用 法 ・ 用 量	通常、プロプラノロールとして1日1 mg/kg～3 mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1 mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1 mg/kgずつ増量し、1日3 mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：プロプラノロール塩酸塩 製剤：ヘマンジオルシロップ小児用0.375%（1 mL中プロプラノロールとして3.75 mg（日局 プロプラノロール塩酸塩 4.28 mg）を含有）					
毒 性	幼若動物を用いた試験					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット 生後4日齢	18日	経口	10、20、40	器官・機能の発達、 生殖能力及び心臓 機能に関する指標 ： 40 mg/kg/日 一般毒性学的指標 ： 20 mg/kg/日	なし 40 mg/kg/日で、死亡2例及び体重の低値
副 作 用	国内臨床試験において、総症例32例中10例（31.3%）に副作用が認められた。 副作用発現率 10/32＝31.3%					
	副作用の種類					例数
	下痢					4
	AST増加					2
	ALT増加					2
	拡張期血圧低下					2
	収縮期血圧低下					2
会 社	マルホ株式会社 製剤：輸入					

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬 ()

3.2.S.1 一般情報 ()

3.2.S.1.1 名称 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.1.2 構造 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.1.3 一般特性 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2 製造 ()

3.2.S.2.1 製造業者 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.3 原材料の管理 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.3 特性 ()

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.1-1	マルホ株式会社	構造その他の特性の解明 ()	-	国内／海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S 原薬 ()

3.2.S.1 一般情報 ()

3.2.S.1.1 名称 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.1.2 構造 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.1.3 一般特性 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2 製造 ()

3.2.S.2.1 製造業者 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.3 原材料の管理 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.3 特性 ()

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.1-1	マルホ株式会社	構造その他の特性の解明 ()	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.3.2 不純物 ()

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.2-1	マルホ株式会社	不純物 ()	-	海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.1-1	Pierre Fabre Dermatologie	Description and composition of the drug product (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2-1	Pierre Fabre Dermatologie	Pharmaceutical development (V0400, 3.75 mg/mL oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.2-2	マルホ株式会 社	製剤開発の経緯（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1-1	Pierre Fabre Dermatologie	Manufacturer(s) (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution, pfmp-progipharm)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.3.1-2	マルホ株式会 社	製造者（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.3.2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2-1	Pierre Fabre Dermatologie	Batch formula (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution, pfmp-progipharm)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.3.2-2	マルホ株式会 社	製造処方（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3-1	Pierre Fabre Dermatologie	Description of manufacturing process and process controls (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution, pfmp-progipharm)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.3.3-2	マルホ株式会 社	製造工程及びプロセス・コント ロール（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4-1	Pierre Fabre Dermatologie	Controls of critical steps and intermediates (V0400, 3.75 mg/mL oral solution, pfmp-progipharm)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.5-1	Pierre Fabre Dermatologie	Process validation and/or evaluation (V0400, 3.75 mg/mL oral solution, pfmp-progipharm)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価

3.2.P.3.5-2	Pierre Fabre Dermatologie	Process validation report for manufacturing of propranolol 3.75 mg/mL oral solution	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	Pierre Fabre Dermatologie	Process validation protocol for manufacturing of propranolol 3.75 mg/mL oral solution	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.1-1	Pierre Fabre Dermatologie	Specifications-Vanilla flavour SC011851 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	Pierre Fabre Dermatologie	Specifications-Strawberry flavour SN864761 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	マルホ株式会社	規格及び試験方法（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.2-1	Pierre Fabre Dermatologie	Analytical procedures-Vanilla flavour SC011851 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	Pierre Fabre Dermatologie	Analytical procedures-Strawberry flavour SN864761 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.2-3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.3-1	Pierre Fabre Dermatologie	Validation of analytical procedures-Vanilla flavour SC011851 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.3-2	Pierre Fabre Dermatologie	Validation of analytical procedures-Strawberry flavour SN864761 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.3-3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.4-1	Pierre Fabre Dermatologie	Justification of specifications-Vanilla flavour SC011851 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.4-2	Pierre Fabre Dermatologie	Justification of specifications-Strawberry flavour SN864761 (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.4.4-3	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.5-1	マルホ株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤（マルホ）	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.6-1	マルホ株式会社	新規添加剤（マルホ）	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.1-1	Pierre Fabre Dermatologie	Specification(s) (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	マルホ株式会社	規格及び試験方法（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.2-1	Pierre Fabre Dermatologie	Analytical procedures (V0400, 3.75 mg/mL, oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.3-1	Pierre Fabre Dermatologie	Validation of analytical procedures (V0400 3.75 mg/mL oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Pierre Fabre Dermatologie	Validation of analytical method - V0400 3.75 mg/mL oral solution validation of degradation products test by LC	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Pierre Fabre Dermatologie	Validation of analytical method - V0400 3.75 mg/mL oral solution - validation of identification and assay by LC	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.4-1	Pierre Fabre Dermatologie	Batch analyses (V0400, 3.75 mg/mL oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	マルホ株式会社	ロット分析（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.5-1	Pierre Fabre Dermatologie	Characterisation of impurities (V0400, 3.75 mg/mL oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.6-1	Pierre Fabre Dermatologie	Justification of specification(s) (V0400, 3.75 mg/mL oral solution)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性（マルホ）	-	国内／海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

3.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.3-1	Bartolomei M, Bertocchi P, Ramusino MC, Signoretti EC.	Thermal studies on the polymorphic modifications of (R,S) propranolol hydrochloride.	-	-	Thermochimica Acta1998; 321: 43 - 52.	参考

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.1-1	社	Validation of a LC-MS/MS analytical method for propranolol assay in lithium heparinized juvenile Sprague-Dawley rat plasma.		海外	社内資料 最終報告書 No. -338	参考

4.2.2.2 吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.2-1	Hayes A, Cooper RG .	Studies on the absorption, distribution and excretion of propranolol in rat, dog and monkey.	-	-	J Pharmacol Exp Ther 1971; 176: 302-311.	参考
4.2.2.2-2	Qureshi SA, Buttar HS .	A comparative study of the pharmacokinetics of propranolol and its major metabolites in the rat after oral and vaginal administration.	-	-	Xenobiotica 1989; 19: 883-890.	参考
4.2.2.2-3	Iwamoto K, Watanabe J.	Dose-dependent presystemic elimination of propranolol due to hepatic first-pass metabolism in rats.	-	-	J Pharm Pharmacol 1985; 37: 826-828.	参考
4.2.2.2-4	Rao PR, Reddy MN, Ramakrishna S, Diwan PV.	Comparative <i>in vivo</i> evaluation of propranolol hydrochloride after oral and transdermal administration in rabbits.	-	-	Eur J Pharm Biopharm 2003; 56: 81-85.	参考
4.2.2.2-5	Tse FLS, Sanders TM, Reo JP.	Bioavailability of propranolol in the dog.	-	-	Arch Int Pharmacodyn Ther 1980; 248: 180-189.	参考
4.2.2.2-6	Akabane T, Tabata K, Kadono K, Sakuda S, Terashita S, Teramura T.	A comparison of pharmacokinetics between humans and monkeys.	-	-	Drug Metab Dispos 2010; 38: 308-316.	参考

4.2.2.3 分布

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.3-1	Evans GH, Nies AS, Shand DG.	The disposition of propranolol. III. Decreased half-life and volume of distribution as a result of plasma binding in man, monkey, dog and rat.	-	-	J Pharmacol Exp Ther 1973; 186: 114-122.	参考
4.2.2.3-2	Belpaire FM, Braeckman RA, Bogaert MG.	Binding of oxprenolol and propranolol to serum, albumin and α_1 -acid glycoprotein in man and other species.	-	-	Biochem Pharmacol 1984; 33: 2065-2069.	参考

4.2.2.3-3	Taylor EA, Turner P.	The distribution of propranolol, pindolol and atenolol between human erythrocytes and plasma.	-	-	Br J Clin Pharmac 1981; 12: 543-548.	参考
4.2.2.3-4	Albani F, Riva R, Contin M, Baruzzi A.	Stereoselective binding of propranolol enantiomers to human α_1 -acid glycoprotein and human plasma.	-	-	Br J Clin Pharmac 1984; 18: 244-246.	参考

4.2.2.2-1と重複する。

4.2.2.4 代謝

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.4-1	Nałecz-Jawecki G, Wójcik T, Sawicki J.	Evaluation of <i>in vitro</i> biotransformation of propranolol with HPLC, MS/MS, and two bioassays.	-	-	Environ Toxicol 2008; 23: 52-58.	参考
4.2.2.4-2	Marathe PH, Shen DD, Nelson WL.	Metabolic kinetics of pseudoracemic propranolol in human liver microsomes. Enantioselectivity and quinidine inhibition.	-	-	Drug Metab Dispos 1994; 22: 237-247.	参考
4.2.2.4-3	Masubuchi Y, Hosokawa S, Horie T, Suzuki T, Ohmori S, Kitada M, et al.	Cytochrome P450 isozymes involved in propranolol metabolism in human liver microsomes. The role of CYP2D6 as ring-hydroxylase and CYP1A2 as <i>N</i> -Desisopropylase.	-	-	Drug Metab Dispos 1994; 22: 909-915.	参考
4.2.2.4-4	Yoshimoto K, Echizen H, Chiba K, Tani M, Ishizaki T.	Identification of human CYP isoforms involved in the metabolism of propranolol enantiomers - <i>N</i> -desisopropylation is mediated mainly by CYP1A2.	-	-	Br J Clin Pharmac 1995; 39: 421-431.	参考
4.2.2.4-5	Mehvar R, Brocks DR.	Stereospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-adrenergic blockers in humans.	-	-	J Pharm Pharm Sci 2001; 4: 185-200.	参考
4.2.2.4-6	Athersuch TJ, Sison RL, Kenyon ASJ, Clarkson-Jones JA, Wilson ID.	Evaluation of the use of UPLC-TOFMS with simultaneous [14 C]-radioflow detection for drug metabolite profiling: application to propranolol metabolites in rat urine.	-	-	J Pharm Biomed Anal 2008; 48: 151-157.	参考
4.2.2.4-7	Bargar EM, Walle UK, Bai SA, Walle T.	Quantitative metabolic fate of propranolol in the dog, rat, and hamster using radiotracer, high performance liquid chromatography, and gas chromatography-mass spectrometry techniques.	-	-	Drug Metab Dispos 1983; 11: 266-272.	参考
4.2.2.4-8	Walle T, Walle UK, Olanoff LS.	Quantitative account of propranolol metabolism in urine of normal man.	-	-	Drug Metab Dispos 1985; 13: 204-209.	参考

4.2.2.5 排泄

4.2.2.2-1及び4.2.2.4-8と重複する。

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当記載なし						

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.4 依存性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.3-1	Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A.	Propranolol for severe hemangiomas of infancy.	-	-	N Engl J Med 2008; 358(24): 2649-2651.	参考
4.3-2	Storch CH, Hoeger PH.	Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action.	-	-	Br J Dermatol 2010; 163(2): 269-274.	参考
4.3-3	血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会.	血管腫・血管奇形診療ガイドライン.	-	-	第1版.2013.	参考

4.3-4	North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr.	GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas.	-	-	Hum Pathol 2000; 31(1): 11-22.	参考
4.3-5	Greenberger S, Bischoff J.	Pathogenesis of infantile haemangioma.	-	-	Br J Dermatol 2013; 169(1): 12-19.	参考
4.3-6	Ji Y, Chen S, Li K, Li L, Xu C, Xiang B.	Signaling pathways in the development of infantile hemangioma.	-	-	J Hematol Oncol 2014; 7(1): 13.	参考
4.3-7	Stiles J, Amaya C, Pham R, Rowntree RK, Lacaze M, Mulne A et al.	Propranolol treatment of infantile hemangioma endothelial cells: A molecular analysis.	-	-	Exp Ther Med 2012; 4(4): 594-604.	参考
4.3-8	Hadaschik E, Scheiba N, Engstner M, Flux K.	High levels of β_2 -adrenoceptors are expressed in infantile capillary hemangiomas and may mediate the therapeutic effect of propranolol.	-	-	J Cutan Pathol 2012; 39(9): 881-883.	参考
4.3-9	Guimarães S, Moura D.	Vascular adrenoceptors: an update.	-	-	Pharmacol Rev 2001; 53(2): 319-356.	参考
4.3-10	Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B.	The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action.	-	-	Br J Dermatol 2015; 172(1): 24-32.	参考
4.3-11	Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, Blechman KM, Chang EI, Ceradini DJ et al.	Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma.	-	-	Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(12): 2664-2670.	参考
4.3-12	Vanhoutte PM.	Endothelial adrenoceptors.	-	-	J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38(5): 796-808.	参考
4.3-13	Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, Bradley S, Coffin J, Jabbari S et al.	Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines.	-	-	Clin Cancer Res 2003; 9(12): 4514-4521.	参考
4.3-14	Ji Y, Chen S, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T.	The role of β -adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells.	-	-	Cell Division 2013; 8(1): 1-11.	参考
4.3-15	Razon MJ, Kräling BM, Mulliken JB, Bischoff J.	Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma.	-	-	Microcirculation 1998; 5(2-3): 189-195.	参考
4.3-16	Borgström L, Johansson CG, Larsson H, Lenander R.	Pharmacokinetics of propranolol.	-	-	J Pharmacokinet Biopharm 1981; 9: 419-429.	参考
4.3-17	Baldrick P.	Developing drugs for pediatric use: a role for juvenile animal studies?	-	-	Regul Toxicol Pharmacol 2004; 39: 381-389.	参考

4.3-18	Iwamoto K, Watanabe J, Sato M, Deguchi N, Sugiyama H.	Age-dependent propranolol clearance in perfused rat liver.	-	-	Biochem Pharmacol 1986; 35: 1149-1152.	参考
4.3-19	Chow T, Imaoka S, Hiroi T, Funae Y.	Developmental changes in the catalytic activity and expression of CYP2D isoforms in the rat liver.	-	-	Drug Metab Dispos 1999; 27: 188-192.	参考
4.3-20	de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, Van den Wyngaert I, et al.	The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat.	-	-	Reprod Toxicol 2008; 26: 220-230.	参考
4.3-21	Asaoka Y, Sakai H, Sasaki J, Goryo M, Yanai T, Masegi T, et al.	Changes in the gene expression and enzyme activity of hepatic cytochrome P450 in juvenile Sprague-Dawley rats.	-	-	J Vet Med Sci 2010; 72: 471-479.	参考
4.3-22	Yun KU, Oh SJ, Oh JM, Kang KW, Myung CS, Song GY, et al.	Age-related changes in hepatic expression and activity of cytochrome P450 in male rats.	-	-	Arch Toxicol 2010; 84: 939-946.	参考

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.2-1	—	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学的試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.1.2-1	Pierre Fabre Dermatologie	Evaluation of pharmacokinetic parameters of a new propranolol hydrochloride formulation (oral solution) compared to the reference propranolol hydrochloride formulation (tablet)	■■■■■-■■■■■	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料 治験総括報告書 V00400 SB 1 01 2A	参考

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.1.4-1	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	ヒト血漿中プロプラノロール及び代謝物の濃度測定法バリデーション試験	■■■■■-■■■■■	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 No.KE■■■■192	評価
5.3.1.4-2	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	ヒト血漿中プロプラノロール及び代謝物の濃度測定法バリデーション試験 (追加試験)	■■■■■-■■■■■	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 No.KE■■■■274	評価
5.3.1.4-3	■■■■■	Validation of a LC-MS/MS analytical method for Propranolol assay in lithium heparinised human plasma according to the Guidance For Industry – Bioanalytical Method Validation – FDA may 2001	■■■■■-■■■■■	海外	■■■■■ 社内資料 最終報告書 FAB/PRO/09001	参考
5.3.1.4-4	■■■■■	Validation of a LC-MS/MS Analytical Method for Propranolol and 4-Hydroxypropranolol assays in lithium heparinised human plasma	■■■■■-■■■■■	海外	■■■■■ 社内資料 最終報告書 FAB/PRO/09003	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.3.2-1	Pierre Fabre Dermatologie	A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHS) requiring systemic therapy	■■■■■-■■■■■	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料 治験総括報告書 V00400 SB 1 02	評価
5.3.3.2-2	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	「M703101の乳児血管腫患者を対象とした第III相臨床試験 (No.M703101-01)」における血漿中プロプラノロール及び代謝物の濃度測定	■■■■■-■■■■■	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 No.KE■■■■■518	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.3.5-1	Pierre Fabre Dermatologie	A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHS) requiring systemic therapy: population pharmacokinetic analysis	■■■■■-■■■■■	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料 治験総括報告書 PK V0400 1 01 (V00400 SB 1 02)	参考

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.1-1	Pierre Fabre Dermatologie	A randomized, controlled, multidose, multicenter, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind) (V00400 SB 2 01) (up to 24 weeks)	2010/02/ - 2012/05/	海外	Léauté-Labrèze C, NEJM 2015;372:735-46.	評価
5.3.5.1-2	Pierre Fabre Dermatologie	A randomized, controlled, multidose, multicenter, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind) (V00400 SB 2 01) (Full report up to 96 weeks)	2010/02/ - -	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料 治験総括報告書 V00400 SB 2 01	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.2-1	マルホ株式会社	M703101の乳児血管腫患者を対象とした第III相臨床試験	-	国内	社内資料 治験総括報告書 M703101-01	評価
5.3.5.2-2	Pierre Fabre Dermatologie	A multicentre, open-label study of propranolol in infants with proliferating infantile haemangioma requiring systemic therapy (V00400 SB 3 01)	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料 治験総括報告書 V00400 SB 3 01	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.3-1	Pierre Fabre Dermatologie	Integrated summary of safety Volume1	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	参考
5.3.5.3-2	Pierre Fabre Dermatologie	Integrated summary of safety Volume2	-	海外	Pierre Fabre Dermatologie 社内資料	参考
5.3.5.3-3	マルホ株式会社	CTD用解析結果	-	国内	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.6-1	Pierre Fabre Dermatologie	TEMPORARY AUTHORISATION FOR USE (ATU) REPORT N°1	■■■■■ -	海外	-	参考
5.3.6-2	Pierre Fabre Dermatologie	TEMPORARY AUTHORISATION FOR USE (ATU) REPORT N°2	■■■■■ -	海外	-	参考
5.3.6-3	Pierre Fabre Dermatologie	TEMPORARY AUTHORISATION FOR USE (ATU) REPORT N°3	■■■■■ -	海外	-	参考
5.3.6-4	Pierre Fabre Dermatologie	TEMPORARY AUTHORISATION FOR USE (ATU) REPORT N°4	■■■■■ -	海外	-	参考
5.3.6-5	Pierre Fabre Dermatologie	TEMPORARY AUTHORISATION FOR USE (ATU) REPORT N°5	■■■■■ -	海外	-	参考
5.3.6-6	Pierre Fabre Dermatologie	TEMPORARY AUTHORISATION FOR USE (ATU) REPORT N°6	■■■■■ -	海外	-	参考
5.3.6-7	Pierre Fabre Dermatologie	COMPASSIONATE USE PROGRAM (CUP) FINAL BRIDGING REPORT	■■■■■ -	海外	-	参考
5.3.6-8	Pierre Fabre Dermatologie	Periodic Safety Update Report (No.1)	2014/04/23- 2014/10/23	海外	-	参考
5.3.6-9	Pierre Fabre Dermatologie	Periodic Safety Update Report (No.2)	2014/10/24- 2015/04/23	海外	-	参考

5.3.6-10	Pierre Fabre Dermatologie	Periodic Safety Update Report (No.3)	2015/4/24-2015/10/23	海外	-	参考
----------	---------------------------	--------------------------------------	----------------------	----	---	----

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし(各臨床試験の報告書に含む)						

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.4-1	Pierre Fabre Dermatologie		-	-	-	参考
5.4-2	Pierre Fabre Dermatologie		-	-	-	参考
5.4-3	Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A.	Propranolol for severe hemangiomas of infancy.	-	-	N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2649-51.	参考
5.4-4	Dasgupta R, Fishman SJ.	ISSVA classification.	-	-	Semin Pediatr Surg. 2014; 23(4):158-161.	参考
5.4-5	血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会.	血管腫・血管奇形診療ガイドライン.	-	-	第1版.2013.	参考
5.4-6	渡邊彰二, 一瀬正治.	血管腫について-どうしたらいいか(いつ誰がどうするか) -.	-	-	小児外科. 2006;38:273-275.	参考
5.4-7	Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP.	Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases.	-	-	Pediatrics. 1990 Apr;85(4):491-8.	参考
5.4-8	Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH.	Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions.	-	-	Plast Reconstr Surg. 2011 Apr;127(4):1643-8.	参考
5.4-9	Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al.	Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management.	-	-	Pediatrics. 2008 Aug;122(2):360-7.	参考
5.4-10	Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB.	Guidelines of care for hemangiomas of infancy.	-	-	J Am Acad Dermatol. 1997 Oct;37(4):631-7.	参考

5.4-11	Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al.	Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics.	-	-	J Pediatr. 2007 Mar;150(3):291-4.	参考
5.4-12	Hoornweg MJ, Smeudlers MJ, van der Horst CM.	Prevalence and characteristics of hemangiomas in young children.	-	-	Ned Tijdschr Geneesk. 2005 Oct 29;149(44):2455-8.	参考
5.4-13	Kilcline C, Frieden IJ.	Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature.	-	-	Pediatr Dermatol. 2008 Mar-Apr;25(2):168-73.	参考
5.4-14	Hidano A, Nakajima S.	Earliest features of the strawberry mark in the newborn.	-	-	Br J Dermatol. 1972 ; 87 : 138-144.	参考
5.4-15	Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K.	Statistical survey of skin changes in Japanese neonates.	-	-	Pediatric Dermatology. 1986; 3(2):140-144.	参考
5.4-16	宮坂宗男, 田中里佳.	莓状血管腫.	-	-	PEPARS. 2006; 7:6-15.	参考
5.4-17	Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB.	Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification.	-	-	J Pediatr Surg. 1983; 18: 894-900.	参考
5.4-18	Sundine MJ, Wirth GA.	Hemangiomas: an overview.	-	-	Clin Pediatr (Phila). 2007 Apr;46(3):206-21.	参考
5.4-19	Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group.	Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants.	-	-	J Pediatr. 2008 Nov;153(5):712-5.	参考
5.4-20	Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al.	Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas.	-	-	Pediatr Dermatol. 2005 Sep-Oct;22(5):383-406.	参考
5.4-21	Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ.	Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation.	-	-	Pediatrics. 1998 Mar;101(3 Pt 1):446-52.	参考
5.4-22	Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al.	Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference.	-	-	Pediatrics. 2013;131(1):128-40.	参考
5.4-23	Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al.	Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment.	-	-	Pediatrics. 2006 Sep;118(3):882-7.	参考

5.4-24	Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al.	Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas.	-	-	J Pediatr. 2007 Dec;151(6):684-9.	参考
5.4-25	Holland KE, Drolet BA.	Infantile hemangioma.	-	-	Pediatr Clin North Am. 2010 Oct;57(5):1069-83.	参考
5.4-26	Fay A, Nguyen J, Warner M.	Conceptual approach to the management of infantile hemangiomas.	-	-	J Pediatr. 2010 Dec;157(6):881-8.	参考
5.4-27	Maguiness SM, Frieden IJ.	Current management of infantile hemangiomas.	-	-	Semin Cutan Med Surg. 2010 Jun;29(2):106-14.	参考
5.4-28	Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F.	Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution.	-	-	J Pediatr. 1997 Oct;131(4):643-6.	参考
5.4-29	Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AN, et al.	Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas.	-	-	Pediatr Dermatol. 2011 May- Jun;28(3):245-53.	参考
5.4-30	木下佳保里, 朴 修三.	莓状血管腫に対するプロプラノ ロール (β-ブロッカー) 内服療法.	-	-	形成外科. 2012; 55(11) 1197-1204.	参考
5.4-31	Zarem HA, Edgerton MT.	Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy.	-	-	Plast Reconstr Surg. 1967 Jan;39(1):76-83.	参考
5.4-32	Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ.	Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence- based evaluation.	-	-	Arch Dermatol. 2001 Sep;137(9):1208- 13.	参考
5.4-33	Barrio VR, Drolet BA.	Treatment of hemangiomas of infancy.	-	-	Dermatol Ther. 2005 Mar- Apr;18(2):151-9.	参考
5.4-34	Boon LM, Bataille AC, Bernier V, Vermeylen C, Verellen G.	Medical treatment of juvenile hemangiomas.	-	-	Ann Chir Plast Esthet. 2006 Aug- Oct;51(4-5):310- 20.	参考
5.4-35	Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, Barnes PD, Mac Donald D, Folkman J, et al.	Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2b treatment of hemangiomas of infancy.	-	-	J Pediatr. 1998 Mar;132(3 Pt 1):527-30.	参考
5.4-36	Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al.	Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma.	-	-	Arch Pediatr. 2004 Feb;11(2):99-107.	参考

5.4-37	Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al.	Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis.	-	-	Arch Dermatol. 2011 Dec;147(12):1371-6.	参考
5.4-38	Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J.	Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study.	-	-	Pediatr Dermatol. 2011 Nov-Dec;28(6):649-54.	参考
5.4-39	Nunn A, Shah U, Ford J.	Giving propranolol tablets to infants with hemangiomas.	-	-	J Paediatr Child Health. 2011 Dec;47(12):927.	参考
5.4-40	George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ.	Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas.	-	-	Arch Dermatol. 2004; 140:963-969.	参考
5.4-41	Thedenat B, Leaute-Labreze C, Boralevi F, et al.	Blood pressure monitoring in infants with hemangiomas treated with corticosteroids.	-	-	Ann Dermatol Venereol. 2002;129:183-185.	参考
5.4-42	Some Nina K, Lorette G, Chantepie A, Villerette C, Machet L.	Hypertrophic cardiomyopathy associated with oral corticosteroid therapy for palpebral hemangioma.	-	-	Ann Dermatol Venereol. 2004;131:263-265.	参考
5.4-43	Barrington KJ.	The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs.	-	-	BMC Pediatr. 2001; 1:1-9.	参考
5.4-44	今井直子, 安達のどか, 浅沼聡, 鍵本聖一, 二藤隆春, 坂田英明.	乳児咽頭血管腫に対してβ遮断薬が奏効した2例.	-	-	小児耳. 2011; 32(3): 329-334.	参考
5.4-45	渡辺あずさ, 渡邊彰二.	乳児血管腫（莓状血管腫）に対する薬物療法.	-	-	PEPARS. 2012; 71:26-35.	参考
5.4-46	渡辺晋一.	血管リンパ管系母斑と腫瘍.	-	-	標準皮膚科学第9版. 2010; 383-390.	参考
5.4-47	鈴木正, 池田重雄, 土田哲也.	血管腫を治療する.	-	-	皮膚科診療プラクティス. 2000; 64-68.	参考
5.4-48	中川浩一.	母斑の治療.	-	-	Visual Dermatology. 2011; 10(9):902-906.	参考
5.4-49	Shorr N, Seiff SR.	Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma.	-	-	Ophthalmic Surg. 1986 Apr;17(4):229-31.	参考
5.4-50	Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ, Ellis MK.	Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy.	-	-	J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1993 Jan-Feb;30(1):4-7.	参考
5.4-51	Léauté-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al.	A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma.	-	-	NEJM. 2015; 372: 735-46.	参考
5.4-52	Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS, Crock CM.	Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting.	-	-	J Paediatr Child Health. 2012;48(10):902-6.	参考

5.4-53	Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, Elwakil TF.	Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations.	-	-	J Pediatr Surg. 2012 Apr;47(4):707-14.	参考
5.4-54	Snir M, Reich U, Siegel R, Zvulunov A, Friling R, Goldenberg-Cohen N, et al.	Refractive and structural changes in infantile periocular capillary haemangioma treated with propranolol.	-	-	Eye (Lond). 2011 Dec;25(12):1627-34.	参考
5.4-55	Schiestl C1, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, et al.	Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas.	-	-	Eur J Pediatr. 2011 Apr;170(4):493-501.	参考
5.4-56	Hogeling M, Adams S, Wargon O.	A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas.	-	-	Pediatrics 2011;128(2):e259-e266.	参考
5.4-57	Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van de Kerkhof PC, Wijnen MH, van der Vleuten CJ.	Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls.	-	-	J Am Acad Dermatol 2011;64(5):833-8.	参考
5.4-58	Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, et al.	Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of french experience.	-	-	Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74(11):1254-7.	参考
5.4-59	Saint-Jean M, L'éauté-Labrière C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, et al.	Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas.	-	-	J Am Acad Dermatol 2011;64(5):827-32.	参考
5.4-60	Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, et al.	Propranolol for infantile hemangiomas.	-	-	Pediatr Dermatol 2011 Mar-Apr;28(2):108-14.	参考
5.4-61	Buckmiller L, Munson P, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter G.	Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center.	-	-	Laryngoscope 2010;120(4):676-81.	参考
5.4-62	Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K.	A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas.	-	-	Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Apr;75(4):455-60.	参考

5.4-63	Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K.	Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma; A Systematic Review and Meta-Analysis.	-	-	Plast Reconstr Surg. 2013;131(3):601-613	参考
5.4-64	Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ and Puttgen KB.	Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review.	-	-	Pediatric Dermatology. 2013;30(2):182-191	参考
5.4-65	平野真希, 朴修三, 阪野一世, 桑田知幸, 工藤寿子.	乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法の経験.	-	-	形成外科. 2014; 57(6): 665-673.	参考
5.4-66	Kagami S, Kuwano Y, Shibata S, Uwajima Y, Yamada D, Miyamoto A, et al.	Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile hemangiomas.	-	-	Eur J Pediatr. 2013; 172(11):1521-6.	参考
5.4-67	Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al.	Factors associated with the relapse of infantile hemangiomas in children treated with oral propranolol.	-	-	Br J Dermatol. (BJD) 2013;169:1256-6.	参考
5.4-68	Metry D, Frieden IJ, Hess C, Siegel D, et al.	Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants.	-	-	Pediatr Dermatol. 2013 Jan;30(1):71-89.	参考
5.4-69	Tatishvili N1, Gabunia M, Laliani N, Tatishvili S.	Epidemiology of neurodevelopmental disorders in 2 years old Georgian children. Pilot study-population based prospective study in a randomly chosen sample.	-	-	Eur J Paediatr Neurol. 2010 May;14(3):247-52.	参考
5.4-70	Mohney BG.	Common forms of childhood strabismus in an incidence cohort.	-	-	Am J Ophthalmol. 2007 Sep;144:465-7.	参考
5.4-71	Sanchez-Carpintero I, Ruiz-Rodriguez R and Lopez-Gutierrez JC.	Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: clinical.	-	-	Actas Dermo-Sifiliograficas. 2011 Dec;102(10):766-79.	参考
5.4-72	Blatt J, Morrell DS, Buck S, et al.	B-blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience.	-	-	Clin Pediatr 2011 Aug;50(8):757-63.	参考
5.4-73	Zegpi-Trueba MS, Abarzua-Araya A, Silva-Valenzuela S, et al.	Oral propranolol for treating infantile hemangiomas: a case series of 57 patients.	-	-	Actas Dermosifiliogr. 2012 Oct;103(8):708-17.	参考
5.4-74	Haider KM, Plager DA, Neely DE, Eikenberry J, Haggstrom A.	Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol.	-	-	J AAPOS 2010;14(3):251-6.	参考
5.4-75	Janmohamed SR, de Laat PCJ, Madern GC, Oranje AP.	Do we have to check glucose in patients with haemangioma of infancy treated with beta-blockers?	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Dec;25(12):1490.	参考
5.4-76	Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MC, et al.	Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group.	-	-	Eur J Pediatr. 2015 Jul; 174(7):855-65.	参考

5.4-77	Zvulunov A, McCUAIG C., et al.	Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study.	-	-	Pediatr Dermatol 2011; 28(2): 94-8.	参考
5.4-78	古田繁行, 佐藤英章, 濱野志穂, 北川博昭.	乳児声門下血管腫の1治験 -propranolol 内服の効果-	-	-	小児外科 2014; 46(8): 873-876.	参考
5.4-79	Borgström L, Johansson CG, Larsson H, Lenander R.	Pharmacokinetics of propranolol.	-	-	J Pharmacokinet Biopharm 1981; 9: 419-429.	参考
5.4-80	Bachmakov I, Werner U, Endress B, Auge D.	Characterization of β -adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein.	-	-	Fundam Clin Pharmacol 2006; 20: 273-282.	参考
5.4-81	Belpaire FM, Braeckman RA, Bogaert MG.	Binding of oxprenolol and propranolol to serum, albumin and α 1-acid glycoprotein in man and other species.	-	-	Biochem Pharmacol 1984; 33: 2065-2069.	参考
5.4-82	Albani F, Riva R, Contin M, Baruzzi A.	Stereoselective binding of propranolol enantiomers to human α 1-acid glycoprotein and human plasma.	-	-	Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 244-246.	参考
5.4-83	Cruickshank JM.	The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers.	-	-	Am Heart J 1980; 100:160-178.	参考
5.4-84	Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Cameron MM, McAinsh J.	β -Adrenoreceptor-blocking agents and the blood-brain barrier.	-	-	Clin Sci (Lond) 1980; 59: 453s-455s.	参考
5.4-85	Marathe PH, Shen DD, Nelson WL.	Metabolic kinetics of pseudoracemic propranolol in human liver microsomes.	-	-	Drug Metab Dispos 1994; 22: 237-247.	参考
5.4-86	Walle T, Walle UK, Olanoff LS.	Quantitative account of propranolol metabolism in urine of normal man.	-	-	Drug Metab Dispos 1985; 13: 204-209.	参考
5.4-87	Mehvar R, Brocks DR.	Stereospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-adrenergic blockers in humans.	-	-	J Pharm Pharma Sci. 2001; 4: 185-200.	参考
5.4-88	Nace GS, Wood AJ.	Pharmacokinetics of long acting propranolol. Implications for therapeutic use.	-	-	Clin Pharmacokinet 1987 13: 51-64.	参考
5.4-89	Walle T, Fagan TC, Walle UK, Topmiller MJ.	Stimulatory as well as inhibitory effects of ethinylloestradiol on the metabolic clearances of propranolol in young women.	-	-	Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 305-309.	参考
5.4-90	Sowinski KM, Lima JJ, Burlew BS, Massie JD, Johnson JA.	Racial differences in propranolol enantiomer kinetics following simultaneous i.v. and oral administration.	-	-	Br J Clin Pharmacol 1996 ;42 :339-346.	参考
5.4-91	Zhou HH, Adedoyin A, Wilkinson GR.	Differences in plasma binding of drugs between Caucasians and Chinese subjects.	-	-	Clin Pharmacol Ther 1990;48: 10-17.	参考
5.4-92	Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee.	The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database.	-	-	www.cypalleles.ki.se	参考
5.4-93	久保田隆廣, 千葉寛, 伊賀立二.	CYP2C19, CYP2D6およびCYP2C9の遺伝子多型と人種差.	-	-	薬物動態 2001; 16: 69-74.	参考

5.4-94	Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I.	Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences.	-	-	Am J Hum Genet 1997; 60: 284-295.	参考
5.4-95	Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, Bouchardy C, Blaisdell J, Ibeanu G, et al.	A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin.	-	-	J Pharmacol Exp Ther 1998; 284: 356-361.	参考
5.4-96	越前宏俊.	CYP2C19の遺伝子多型.	-	-	Clinician 2001; 503: 790-795.	参考
5.4-97	Ohashi K, Ebihara A, Kondo K, Usami M.	Clinical pharmacokinetics and pharmacological actions of a long-acting formulation of propranolol.	-	-	Arzneimittelforschung 1984; 34: 507-512.	参考
5.4-98	Bianchetti G, Graziani G, Brancaccio D, Morganti A, Leonetti G, Manfrin M, et al.	Pharmacokinetics and effects of propranolol in terminal uraemic patients and in patients undergoing regular dialysis treatment.	-	-	Clin Pharmacokinet 1976 ;1 :373-384.	参考
5.4-99	Wood AJ, Vestal RE, Spannuth CL, Stone WJ, Wilkinson GR, Shand DG.	Propranolol disposition in renal failure.	-	-	Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 561-566.	参考
5.4-100	Wood AJ, Kornhauser DM, Wilkinson GR, Shand DG, Branch RA.	The influence of cirrhosis on steady-state blood concentrations of unbound propranolol after oral administration.	-	-	Clin Pharmacokinet 1978; 3: 478-487.	参考
5.4-101	Yoshimoto K, Echizen H, Chiba K, Tani M, Ishizaki T.	Identification of human CYP isoforms involved in the metabolism of propranolol enantiomers – N-desisopropylation is mediated mainly by CYP1A2.	-	-	Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 421-431.	参考
5.4-102	Riopel DA, Walle T.	Kinetic and clinical observations in cyanotic children on propranolol therapy.	-	-	Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 743-750.	参考
5.4-103	Ponce FE, Williams LC, Webb HM, Riopel DA, Hohn AR.	Propranolol palliation of tetralogy of Fallot: experience with long-term drug treatment in pediatric patients.	-	-	Pediatrics 1973; 52: 100-108.	参考
5.4-104	Mackichan JJ, Pyszczynski DR, Jusko WJ.	Dose-dependent disposition of oral propranolol in normal subjects.	-	-	Biopharm Drug Dispos 1980;1: 159-166.	参考
5.4-105	Walle T, Walle UK, Cowart TD, Conradi EC.	Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects.	-	-	Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 257-263.	参考
5.4-106	Routledge PA, Shand DG.	Clinical Pharmacokinetics of Propranolol.	-	-	Clin Pharmacokinet 1979; 4: 73-90.	参考
5.4-107	Walle T, Walle UK, Olanoff LS, Conradi EC.	Partial metabolic clearances as determinants of the oral bioavailability of propranolol.	-	-	Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 317-323.	参考

5.4-108	Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodriguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda I, de Agustín JC, Conejo-Mir J.	Propranolol for the treatment of severe hemangiomas of infancy: results from a series of 28 patients.	-	-	Actas Dermosifiliogr 2011; 102(7): 510-6.	参考
5.4-109	Bertrand J, Sammour R, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, et al.	Propranolol in the treatment of problematic infantile hemangioma: review of 35 consecutive patients from a vascular anomalies clinic.	-	-	J Cutan Med Surg 2012; 16(2): 115-21.	参考
5.4-110	Holmes WJM, Mishra A, Gorst C, Liew SH.	Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas.	-	-	J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011; 64(4): 445-51.	参考
5.4-111	Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, et al.	Propranolol for severe infantile hemangiomas: A follow-up report.	-	-	Pediatrics 2009; 124(3): 423-31.	参考
5.4-112	真部秀治, 原口寿夫, 戸塚武和, 斉木和夫, 横山修三, 牧隆敏他.	Propranololの血中濃度測定－頻拍性不整脈患児に対する検討－.	-	-	日本小児循環器学会雑誌 1987;2(3): 310-314.	参考
5.4-113	岡島進, 神谷哲郎, 内藤泰顕.	フォロー四徴患児の血中propranolol動態.	-	-	日本小児循環器学会雑誌 1985; 1:452-453.	参考
5.4-114	奥田稔, 長沢光章, 林克次, 栗田明.	プロプラノロールの有効血中濃度と薬物動態.	-	-	基礎と臨床 1981; 15(4): 2283-2288.	参考
5.4-115	松野良介, 康勝好, 荒川歩, 関正史, 高橋寛吉, 牛腸義宏他.	乳児血管腫およびKasabach-Merritt症候群に対するプロプラノロール治療の検討.	-	-	日本小児科学会雑誌 2012; 116(9): 1351-1356.	参考
5.4-116	大前隆志, 松林正, 上島洋二, 北澤宏展, 寺西顕司, 松林里絵他.	プロプラノロール療法を施行した乳児眼窩血管腫の2例.	-	-	日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2011; 238.	参考
5.4-117	酒井邦夫, 高木誠司, 山住賢司, 衛藤明子, 木村広美, 山道光作他.	乳児血管腫に対するプロプラノロール内服治療～治療前後で画像検査が可能であった2例～.	-	-	日本形成外科学会総会学術集会プログラム・抄録集 2012; 288.	参考
5.4-118	Vander Haeghen Y, Naeyaert JM.	Consistent cutaneous imaging with commercial digital cameras.	-	-	Arch Dermatol 2006;142(1):42-6.	参考
5.4-119	Bowers RE, Graham MB, Tomlinson KM.	The natural history of the strawberry nevus.	-	-	Archives of Dermatology. 1960; 82:59-72.	参考

5.4-120	Posch M, Koenig F, Branson M, et al.	Testing and estimation in flexible group sequential designs with adaptive treatment selection.	-	-	Statist Med 2005; 24(24): 3697-714.	参考
5.4-121	Chik KK, Luk CK, Chan HB, Tan HY.	Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children.	-	-	Hong Kong Med J 2010; 16(5): 341-346.	参考
5.4-122	Al Dhaybi R, Superstein R, Milet A, Powell J, Dubois J, McCuaig C, et al.	Treatment of periocular infantile hemangiomas with propranolol: case series of 18 children.	-	-	Ophthalmology 2011; 118(6): 1184-1188.	参考
5.4-123	Balma-Mena A, Chakkittakandiyil A, Weinstein M, Lansang P, Ho N, Cammisuli S, et al.	Propranolol in the management of infantile hemangiomas: clinical response and predictors.	-	-	J Cutan Med Surg 2012; 16(3): 169-173.	参考
5.4-124	Betlloch-Mas I, Martínez-Miravete MT, Lucas-Costa A, Martin de Lara AI, Selva-Otalaurruchi.	Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: a prospective study.	-	-	Actas Dermosifiliogr 2012; 103(9): 806-815.	参考
5.4-125	Chai Q, Chen WL, Huang ZQ, Zhang DM, Fan S, Wang L.	Preliminary Experiences in Treating Infantile Hemangioma With Propranolol.	-	-	Ann Plast Surg 2011; 1-4.	参考
5.4-126	El-Essawy R, Galal R, Abdelbaki S.	Nonselective β -blocker propranolol for orbital and periorbital hemangiomas in infants: a new first-line of treatment?	-	-	Clin Ophthalmol 2011; 5: 1639-1644.	参考
5.4-127	Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B, Yildirim SV, Varan B, Tarcan A, et al.	Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants.	-	-	Turk J Pediatr 2010; 52(5): 450-456.	参考
5.4-128	Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C, et al.	Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas.	-	-	Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 137(5): 471-478.	参考
5.4-129	Georgountzou A, Karavitis E, Klimentopoulou A, Xaidara A, Kakourou T.	Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: a single-centre 3-year experience.	-	-	Acta Paediatr 2012; 101(10): e469-74.	参考
5.4-130	Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, et al.	Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development.	-	-	Pediatrics 2006; 117(3): 698-703.	参考
5.4-131	Javia LR, Zur KB, Jacobs IN.	Evolving treatments in the management of laryngotracheal hemangiomas: will propranolol supplant steroids and surgery?	-	-	Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 75(11): 1450-1454.	参考
5.4-132	Küpel S.	Use of propranolol for infantile hemangiomas.	-	-	Pediatr Hematol Oncol. 2012;29(3):293-8.	参考

5.4-133	Lynch M, Lenane P and O'Donnell B.	Propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: our experience with 33 patients 2012 (poster).	-	-	British Journal of Dermatology 2012 British Association of Dermatologists 2012; 167(Suppl. 1): 140.	参考
5.4-134	Lv MM, Fan XD, Su LX.	Propranolol for problematic head and neck hemangiomas: an analysis of 37 consecutive patients.	-	-	Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012; 76(4): 574-578.	参考
5.4-135	Misoi TG, Lueder GT, Gilbertson K, Bayliss SJ.	Oral propranolol for treatment of periocular infantile hemangiomas.	-	-	Arch Ophthalmol 2011; 129(7): 899-903.	参考
5.4-136	Schupp CJ, Kleber JB, Günther P, Holland-Cunz S.	Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome.	-	-	Pediatr Dermatol. 2011;28(6):640-4.	参考
5.4-137	Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P.	Low-dose propranolol for infantile haemangioma.	-	-	J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011; 64(3): 292-299.	参考
5.4-138	Thoumazet F, Léauté-Labrèze C, Colin J, Mortemousque B.	Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients.	-	-	Br J Ophthalmol 2012; 96(3): 370-374.	参考
5.4-139	Zaher H, Rasheed H, Hegazy RA, Abdelhalim DM, Gawdat HI.	Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas.	-	-	Eur J Dermatol 2011; 21(4): 558-563.	参考
5.4-140	平原 信哉.	【こんなときどうする】頭頸部外科学領域 出生時より耳下腺部に血管腫がある！	-	-	JOHNS 2014; 30(9): 1327-1329.	参考
5.4-141	下之段 秀美, 原田 雅子, 木下 真理子, 澤 大介, 児嶋 ひとみ, 上村 幸代 他.	プロプラノロールが著効した耳下腺部乳児血管腫の2例.	-	-	宮崎県医師会医学雑誌 2014; 38(2): 110-114.	参考
5.4-142	馬場 直子.	小児科と関連領域における臨床の常識を見直そう！ 莓状血管腫はレーザー治療を優先する？	-	-	小児内科 2014; 46(6): 841-843.	参考
5.4-143	那須 賢花, 吉岡 直人, 長山 裕美.	血管腫に対するプロプラノロール内服療法の経験.	-	-	日本形成外科学会雑誌 2014; 34(8): 585-590.	参考
5.4-144	戸田 さゆり, 田中 麻衣子, 河合 幹雄, 秀 道広, 唐川 修平, 中村 和洋.	プロプラノロールにより治療した乳児血管腫の4例.	-	-	日本小児皮膚科学会雑誌 2014; 33(2): 165-169.	参考
5.4-145	松下 直樹, 井口 広義, 和田 匡史, 中野 友明, 山根 英雄.	目でみる耳鼻咽喉科 気道閉塞の危険があった乳児舌血管腫の1例.	-	-	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2013; 85(9): 652-654.	参考
5.4-146	林 祐子, 塩畑 健, 朝倉 賀子, 松下 翔子, 遠藤 幹也, 千田 勝一.	目で見る小児科 プロプラノロールによる血管腫の治療.	-	-	小児科 2013; 54(9): 1193-1194.	参考

5.4-147	北村 弥生, 橋本 一郎, 石田 創 士, 高津 州雄, 中西 秀樹.	乳児血管腫に対しプロプラノロー ル内服治療を行った4例.	-	-	日本形成外科学会 会誌 2013; 33(8): 596-603.	参考
5.4-148	高木 誠司, 衛藤 明子, 山住 賢 司, 山本 康弘, 山村 健一郎, 宗 内 淳他.	心不全症状を伴う乳児血管腫に対 してプロプラノロール内服が有効 であった1例.	-	-	日本形成外科学会 会誌 2013; 33(10): 762-765.	参考
5.4-149	上中 智香子, 熊 谷 健, 山本 有 紀, 古川 福実.	β遮断薬が著効した左上眼瞼の皮下 型乳児血管腫の1例.	-	-	日本小児皮膚科学 会 雑 誌 2013; 32(1): 59-62.	参考
5.4-150	田上 幸治, 松井 潔, 西 悠里, 玉 浦 萌, 片岡 愛, 西間 大祐他.	声門下乳児血管腫に対するプロプ ラノロール治療.	-	-	日本小児救急医学 会 雑 誌 2012; 11(3): 376-380.	参考
5.4-151	Velez Van Meerbeke A, Talero-Gutierrez C, Gonzalez- Reyes R.	Prevalence of delayed neurodevelopment in children from Bogotá, Colombia, South America.	-	-	Neuroepidermiolog y 2007; 29(1-2) 74- 77.	参考
5.4-152	Newman TJ, Virnig NL, Pakshi R, Athinarayanan PR.	Complications of propranolol use in neonatal thyrotoxicosis.	-	-	Am J Dis Child. 1980 Jul;134(7):707-708.	参考
5.4-153	Clark DJ, Chan KC, Gibbs JL.	Prapranolol induced bradycardia in tetralogy of Fallot.	-	-	Br Heart J. 1989 Apr;61(4):378-379.	参考
5.4-154	Siparsky G, Accurso FJ.	Chemistry and haematology reference intervals.	-	-	Current Diagnosis and Treatment, Hay et al. ed., 2011;chapter45:131 1-18.	参考
5.4-155	Genzen JR and Tormey CA for the Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists.	Pathology consultation on reporting of critical values.	-	-	Am J Clin Pathol. 2011 Apr;135(4):505-13.	参考
5.4-156	Kost GJ.	Critical limits for emergency clinician notification at United States children's hospitals.	-	-	Pediatrics 1991 Sep;88:597-603.	参考
5.4-157	Don-Wauchope AC, Wang L, Grey V.	Pediatric critical values: laboratory- pediatrician discourse.	-	-	Clin Biochem. 2009 Nov;42(16- 17):1658-61.	参考
5.4-158	Mathers LH and Frankel LR.	Pediatric Emergencies and Resuscitation.	-	-	Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th edition, Kliegman RM et al editors, 2007; chapter 66:389.	参考
5.4-159	長谷川奉延, 田 中敏章, 神崎晋, 杉原茂孝, 横谷 進, 田中弘之他.	高インスリン血性低血糖症の診断 と治療ガイドライン.	-	-	日本小児科学会雑 誌 2006; 110(10), 1472-1474.	参考

5.4-160	日本糖尿病学会編.	糖尿病治療ガイド2012-2013.	-	-	文光堂. 2013; 86.	参考
5.4-161	Dieckmann R, Brownstein D, Gausche-Hill M (eds):	Paediatric Education for Prehospital Professionals.	-	-	Sudbury, Mass, Jones & Bartlett, American Academy of Paediatrics 2000; 43-45.	参考
5.4-162	Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.	Unexpected or Toxic Drug reaction Assessment (imputation).	-	-	Therapies 1985;40:111-8.	参考
5.4-163	Paterlini A, Salmi A, Buffoli F, Lombardi C.	Heart failure and endoscopic sclerotherapy of variceal bleeding.	-	-	Lancet. 1984 Jun2;1(8388):1241.	参考
5.4-164	Rosbe KW, Suh KY, Meyer A,K et al.	Propranolol in the management of airway infantile hemangiomas.	-	-	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Jul;136(7):658-65.	参考
5.4-165	Abbott J, Parulekar, Shahidullah H, et al.	Diarrhea associated with propranolol treatment for hemangioma of infancy.	-	-	Pediatr Dermatol 2010 Sep-Oct;27(5):558.	参考
5.4-166	Bonifazi E, Acquafredda A, Milano A, et al.	Severe hypoglycemia during successful treatment of diffuse hemangiomatosis with propranolol.	-	-	Pediatr Dermatol 2010 Mar-Apr;27(2):195-6.	参考
5.4-167	Bosemani T, Puttgen KB, Huisman TA, Tekes A.	Multifocal infantile hepatic hemangiomas - imaging strategy and response to treatment after propranolol and steroids including review of the literature.	-	-	Eur J Pediatr. 2012 Jul;171(7):1023-1028.	参考
5.4-168	Breur JM, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG.	Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report.	-	-	Pediatr Dermatol. 2011 Mar-Apr;28(2):169-171.	参考
5.4-169	Cavalli R, Buffon RB, De Souza M, et al.	Tumor lysis syndrome after propranolol therapy in ulcerative infantile hemangioma: rare complication or incidental finding ?	-	-	Dermatology 2012;224(2):106-109.	参考
5.4-170	Corapcioglu F, Büyükkapu-Bay S, Binnetoglu K, et al.	Preliminary results of propranolol treatment for patients with infantile hemangioma.	-	-	Turk J Pediatr. 2011 Mar-Apr;53(2):137-41.	参考
5.4-171	D'Angelo G, Lee H and Weiner RI.	cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation.	-	-	J Cell Biochem. 1997 Dec1;67(3):353-366.	参考
5.4-172	De Graaf M, Breur J, Raphaël MF, et al.	Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants.	-	-	J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):320-7.	参考
5.4-173	Dyme JL, Thampan A, Han EJ, et al.	Propranolol for infantile haemangiomas: initiating treatment on an outpatient basis.	-	-	Cardiol Young. 2012 Aug;22(4):424-9.	参考
5.4-174	Fode B, Wömpner M, Jedwilyties S, Rebmann H.	Hypoglykämischer krampfanfall unter propranolol.	-	-	Monatsschr Kinderheilkd 2010;158(7):677-8.	参考

5.4-175	Fusilli G, Merico G, Gurrado R, et al.	Propranolol for infantile haemangiomas and neuroglycopenic seizures.	-	-	Acta Paediatr. 2010 Dec;99(12):1756.	参考
5.4-176	Giron-Vallejo O, Lopez-Gutierrez JC, Fernandez-Pineda I, et al.	Dental caries as a side effect of infantile hemangioma treatment with propranolol solution.	-	-	Pediatr Dermatol. 2010 Nov-Dec;27(6):672-3.	参考
5.4-177	Harper J.	Propranolol for infantile haemangiomas: experience from Great Ormond Street Hospital.	-	-	Hong Kong J Dermatol Venereol; 2011;19:37-38.	参考
5.4-178	Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al.	Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma.	-	-	Arch Dermatol. 2010 Jul;146(7):775-778.	参考
5.4-179	Hsu TC, Wang JD, Chen CH, et al.	Treatment with propranolol for infantile hemangioma in 13 Taiwanese newborns and young infants.	-	-	Pediatr Neonatol. 2012 Apr;53(2):125-132.	参考
5.4-180	Koay AC, Choo MM, Nathan AM, et al.	Combined low-dose oral propranolol and oral prednisolone as first-line treatment in periocular hemangiomas.	-	-	J Ocul Pharmacol Ther. 2011 Jun;27(3):309-11.	参考
5.4-181	Lawley LP, Siegfried E and Todd JL.	Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations.	-	-	Ped Dermatol. 2009 Sep-Oct;26(5):610-4.	参考
5.4-182	Manunza F, Syed S, Laguda B, et al.	Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants.	-	-	Br J Dermatol. 2010 Feb 1;162(2):466-8.	参考
5.4-183	Marsciani A, Pericoli R, Alaggio R, et al.	Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol.	-	-	Pediatr Blood Cancer 2010 Jan;54(1):176.	参考
5.4-184	Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P, et al.	Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma.	-	-	Pediatrics 2010 Dec;126(6):e1589-93.	参考
5.4-185	Santos S, Torrelo A, Tamariz-Martel A and Dominguez MJ.	Clinical observations on propranolol use for paediatric airway hemangiomas.	-	-	Acta Otorrinolaringol Esp. 2010 Sep-Oct;61(5):365-370.	参考
5.4-186	Shepherd D, Adams S, Wargon O and Jaffe A.	Childhood wheeze while taking propranolol for treatment of infantile hemangiomas.	-	-	Pediatr Pulmonol. 2012 Jul;47(7):713-5.	参考
5.4-187	Tan ST, Itinteang and Leadbitter P.	Low-dose propranolol for multiple and cutaneous hemangiomas with deranged liver function.	-	-	Pediatrics 2011b Mar;127(3):e772-e776.	参考
5.4-188	US Department of Health and Human services (National Institutes of Health and National Cancer Institute)	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	-	-	Version 4.03, June 14, 2010	参考
5.4-189	総務省統計局	人口推計 平成26年10月1日現在.	-	-	-	参考
5.4-190	Sowinski KM, Burlew BS.	Impact of CYP2D6 poor metabolizer phenotype on propranolol pharmacokinetics and response.	-	-	Pharmacotherapy 1997;17(6):1305-10.	参考