

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

乳児血管腫治療剤
プロプラノロール塩酸塩 シロップ

ヘマンジオル®シロップ小児用 0.375%
Hemangiol® Syrup for Pediatric

剤形	シロップ剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1mL 中 プロプラノロールとして 3.75mg (日局 プロプラノロール塩酸塩 4.28mg)
一般名	和名：プロプラノロール塩酸塩 (JAN) 洋名：Propranolol Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年7月4日 薬価基準収載年月日：2016年8月31日 販売開始年月日：2016年9月16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社 提携：Pierre Fabre Dermatologie
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 (土、日、休日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2023 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで
確認してください。
専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子
添文等を閲覧できます。



(01)14987213109801

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	26
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	29
6. RMP の概要	2	6. 代謝	30
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	30
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	31
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	31
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	31
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	32
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	32
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	34
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
1. 剤形	5	7. 相互作用	37
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
4. 力価	5	10. 過量投与	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 適用上の注意	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	47
9. 溶出性	6	2. 毒性試験	47
10. 容器・包装	6	X. 管理的事項に関する項目	48
11. 別途提供される資材類	7	1. 規制区分	48
12. その他	7	2. 有効期間	48
V. 治療に関する項目	8	3. 包装状態での貯法	48
1. 効能又は効果	8	4. 取扱い上の注意	48
2. 効能又は効果に関連する注意	8	5. 患者向け資材	48
3. 用法及び用量	8	6. 同一成分・同効薬	48
4. 用法及び用量に関連する注意	9	7. 国際誕生年月日	48
5. 臨床成績	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
VI. 薬効薬理に関する項目	24	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	48
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	24	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	48
2. 薬理作用	24		

11.再審査期間	49
12.投薬期間制限に関する情報	49
13.各種コード	49
14.保険給付上の注意	49
XI. 文献	50
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51
XII. 参考資料	52
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考	54
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	54
2. その他の関連資料	54

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%は、プロプラノロール塩酸塩を有効成分とする国内初の乳児血管腫（Infantile Hemangioma、以下、IH）治療薬である。

プロプラノロール塩酸塩は日本薬局方に記載されている非選択的β遮断薬である。

また、プロプラノロール塩酸塩の錠剤は、1960年代から高血圧、狭心症、不整脈等の治療薬として使用されており、小児では不整脈、右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制の適応が承認されている。

プロプラノロールのIHに対する有用性は、ボルドー大学（フランス）のChristine Léauté-Labrèzeらが、IHを合併する肥大型閉塞性心筋症患者にプロプラノロールを使用したことをきっかけに偶然発見され、2008年に論文報告されたことから広く認知されるようになった¹⁾。その後、フランスのPierre Fabre Dermatologie（以下、PFD）社が、乳児用のプロプラノロール経口服液剤を開発し、2014年3月に米国食品医薬品局（FDA）、同年4月に欧州医薬品庁（EMA）で承認を得た。

本邦ではIHを適応とする医療用医薬品がなかったことから、関連学会より乳児への投与に適したプロプラノロールの早期開発要望書が厚生労働省に提出された。

マルホ株式会社は、この要請に応えるためPFD社から本剤を導入し、国内で開発を行った。PFD社が海外で行った第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験に加えて、国内で第Ⅲ相臨床試験が実施され、IH患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、2016年7月に製造販売承認を取得した。

なお、本剤は「乳児血管腫」を効能又は効果として2013年11月15日付薬食審査発1115第7号で希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）に指定されている（指定番号（25薬）第319号）。

2. 製品の治療学的特性

- ① プロプラノロール塩酸塩を有効成分とする国内初のIH治療薬である。
- ② 海外で実施されたIH患者を対象としたプラセボ対照第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験において、24週後に「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者は60.4%で、プラセボ群と比べて有意差が認められた（ $P < 0.0001$ 、Poschらの統合検定法）。（「V.5.（4）検証的試験」の項参照）
- ③ 国内で実施されたIH患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験において、24週後に「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者は78.1%であった。（「V.5.（4）検証的試験」の項参照）
- ④ 重大な副作用として低血圧、徐脈、房室ブロック、低血糖、気管支痙攣、高カリウム血症、無顆粒球症があらわれることがある。（「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

果実様のおいがあるシロップ剤で、専用ピペットを用いて乳幼児に投与する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

本剤は「乳児血管腫」を効能・効果として 2013 年 11 月 15 日付薬食審査発 1115 第 7 号で希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）に指定されている（指定番号（25 薬）第 319 号）。

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	保護者向け資料：ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%を服用するお子さまの保護者の方へ https://www.maruho.co.jp/medical/products/hemangiol/index.html#tool
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMP の概要」の項参照）

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
徐脈 房室ブロック 低血圧 低血糖及び関連する症状 気管支痙攣及び気管支反応性亢進（喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化） 高カリウム血症	中枢神経系障害を伴う PHACE 症候群における脳卒中 無顆粒球症	成長を含む長期の影響
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・使用実態下における有効性

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・保護者向け資料等の提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘマンジオール[®]シロップ小児用 0.375%

(2) 洋名

Hemangiol[®] Syrup for Pediatric

(3) 名称の由来

Hemangioma (血管腫) と有効成分である Propranolol に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

プロプラノロール塩酸塩 (JAN)

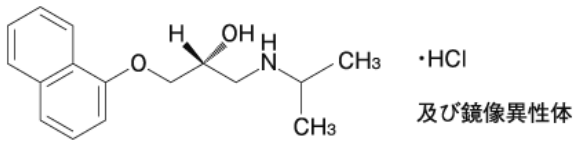
(2) 洋名(命名法)

Propranolol Hydrochloride (JAN)

(3) ステム(stem)

アドレナリン β 受容体遮断薬 : -olol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

分子量 : 295.80

5. 化学名(命名法)又は本質

(2*RS*)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : M7031、V00400 SB (治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：163～166℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.5（24℃）

(6) 分配係数

Log P：1.2（1-オクタノール／pH7.4 緩衝液）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH (30℃/65%RH)*	二重ポリエチレン袋 ファイバードラム	60 箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	二重ポリエチレン袋 ファイバードラム	6 箇月	規格内

* 24 箇月保存時点から括弧内の条件に変更して 60 箇月まで継続
試験項目：性状、融点、純度試験（溶状、類縁物質）、乾燥減量、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「プロプラノロール塩酸塩」の確認試験法（紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、塩化物の定性反応）による

定量法

日局「プロプラノロール塩酸塩」の定量法（電位差滴定法）による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

シロップ剤

(2) 製剤の外観及び性状

規格：1mL 中 プロプラノロールとして 3.75mg（日局 プロプラノロール塩酸塩 4.28mg）を含有
性状：無色～淡黄色澄明のシロップ剤で、果実様のおいがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：約 3

比重：約 1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1mL 中 プロプラノロールとして 3.75mg (日局プロプラノロール塩酸塩 4.28mg)
添加剤	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、プロピレングリコール、バニリン、クエン酸水和物、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

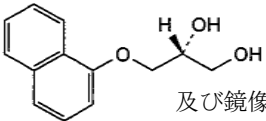
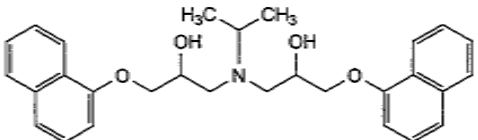
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ジオール体 (2 <i>RS</i>)-3-(naphthalen-1-yloxy) propane-1,2-diol	 及び鏡像異性体
3級アミン体 1,1'-[(1-methylethyl)imino]bis [3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol]	

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*	25℃/60%RH	褐色ガラス瓶	36 箇月	規格内
加速試験*	40℃/75%RH	褐色ガラス瓶	6 箇月	規格内
苛酷試験 (熱) **	80℃	褐色ガラス瓶	12 日	規格内
苛酷試験 (光) **	室温	褐色ガラス瓶	総照度 120 万 lux・hr	規格内
		透明ガラス瓶		黄褐色に変化 類縁物質が わずかに増加

*試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法

**試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参考>

併用が予想される各種飲料との配合変化試験を行った。

詳しくは「X III.2.その他の関連資料」の項参照。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ヘマンジオールシロップの入った瓶の蓋は、子供には開けられない造りになっている。

キャップを下に強く押しながら、矢印の方向（反時計回り）に回して開ける。



(2) 包装

瓶：120mL×1

専用ピペット（5mL）1本、使用説明書を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶	容器	中栓	キャップ
	ガラス (褐色)	ポリエチレン	ポリエチレン/ポリプロピレン (ライナー：ポリエチレン)

ピペット	バレル	プランジャー
	ポリプロピレン	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

小分け容器一式 (小分け容器本体、専用アダプター、チャイルドプルーフ仕様専用キャップ、専用遮光袋 (茶色)、専用小分けボトル貼付用シール)、専用ピペットを用意している。

請求先：医薬情報担当者又は製品情報センター

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

乳児血管腫

(解説)

フランスの PFD 社が、全身治療を必要とする増殖期の IH を対象として実施した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (V00400 SB 2 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 (「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合) (中央判定) において、本剤 3 mg/kg/日 24 週投与群の有効率はプラセボ群に対して有意に高い値を示した³⁾。その結果、PFD 社は 2014 年 3 月に米国食品医薬品局 (FDA)、同年 4 月に欧州医薬品庁 (EMA) で「全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫」に対する承認を取得した。

また、機能を脅かす IH 及び重度に潰瘍形成を起こした IH を含む増殖期の IH を対象とした国内第Ⅲ相試験 (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⁴⁾。この有効率の 95%信頼区間の下限値が、あらかじめ設定した試験成立条件である海外第Ⅱ/Ⅲ相試験のプラセボ群の有効率の推定値である 12%を上回る値であり、海外第Ⅱ/Ⅲ相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された。

上述の結果から、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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。

(解説)

- 5.1 本剤の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とした。
- 5.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (V00400 SB 2 01 試験)、国内第Ⅲ相試験 (M703101-01 試験) での対象患者は増殖期の IH としたことから、原則として増殖期の IH に使用すること、また、安全性の観点から、原則として全身治療が必要な増殖期の IH に使用することとした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、プロプラノロールとして 1 日 1mg/kg~3mg/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 1mg/kg から開始し、2 日以上の間隔をあけて 1mg/kg ずつ増量し、1 日 3mg/kg で維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (V00400 SB 2 01 試験) において、1 mg/kg/日 12 週群、3 mg/kg/日 12 週群、1 mg/kg/日 24 週群、3 mg/kg/日 24 週群及びプラセボ群の 5 群で治験を開始し (ステージ 1)、ステージ 1 の解析対象集団 188 例で中間解析を行った。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)」が、3 mg/kg/日 24 週群で高く、安全性に問題がないことが確認されたため、3 mg/kg/日 24 週群及びプラセボ群の 2 群で治験を継続した (ステージ 2)。ステージ 1 とステージ 2 の併合データで、24 週後における IH に対する有効率は、プラセボ群で 3.6% (2/55 例)、3 mg/kg/日 24 週群で 60.4% (61/101 例) であり、3 mg/kg/日 24 週群の有効率が有意に高かった (P < 0.001、有意水準 0.005³⁾)。

また、国内第Ⅲ相試験 (M703101-01 試験) においても、開始用量 1 mg/kg/日、維持用量 3 mg/kg/日で有効性及び安全性が確認された⁴⁾ことから、開始用量 1 mg/kg/日、維持用量 3 mg/kg/日とした。

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(V00400 SB 1 02 試験)の薬物動態測定結果を用いた Population pharmacokinetics (以下、PPK) 解析の結果※、海外第II/III相試験(V00400 SB 2 01 試験)及び国内第III相試験(M703101-01 試験)で用いた投与方法から、1~3 mg/kg/日を2回に分割投与(1回0.5~1.5 mg/kg)することを規定した。

投与時期について

本剤は低血糖のリスクがあるため、空腹時を避けて投与することを規定した。

漸増方法について

国内第III相試験(M703101-01 試験)においては、投与開始前には心肺聴診、バイタルサイン(体温、心拍数、血圧、呼吸数)、心電図測定等を行い、初回投与量1 mg/kg/日で原則2日ごとに1 mg/kg/日ずつ増量し、約1週間で3 mg/kg/日の維持用量とした。その結果、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ず、全32例が2日ごとに漸増されたことから、M703101-01 試験で行った漸増方法は忍容可能と考え、漸増間隔の目安を2日以上とした。また、安全性を考慮し、患者の状態に応じて減量することを規定した。

※: PPK解析結果は「VII.薬物動態に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 次の表を参考に、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。

表 製剤としての1日投与量:1日2回分割投与

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

7.2 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。

7.3 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。食事を十分に摂取していない、又は嘔吐している場合は投与しないこと。[2.3、8.3、11.1.2 参照]

7.4 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。[17.1.1 参照]

(解説)

7.1 血中濃度の過度の上昇を避けるため、本剤は9時間以上間隔をあけて投与すること。

国内外の臨床試験において、本剤は1日2回、9時間以上投与間隔をあけて投与され、有効性、安全性について確認されていることから設定した。

また、本剤の投与対象である乳児においては体重増加が著しいため、定期的に体重に応じて投与量の調整を行うこと。

7.2 患者が投与した薬剤を吐き出したり、全ての薬剤を飲み込まなかった場合には、過量投与を避けるため、投与を予定していたその回に、更なる追加投与は行わないこと。

7.3 本剤は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。

低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が働くが、 β 遮断薬はこの血糖上昇作用を抑制する可能性があり、さらに頻脈や身震い等の低血糖の症状をマスクし発見を遅らせる可能性がある。患者が食事を十分に摂取していない、又は嘔吐している場合は、低血糖を悪化させるおそれがあるため、その回の投与は中止すること。

7.4 国内第Ⅲ相試験（M703101-01 試験）において、本剤は 24 週間投与され、有効性、安全性が確認されている。24 週以降の継続投与については、有効性の評価を行った上で、治療上のリスク・ベネフィットを考慮し継続投与の必要性を判断すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類・相	試験番号 海外／国内の別 (資料区分)	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 投与方法	被験者の 診断名 被験者数	投与 期間
バイオアベイ ラビリティ I	V00400 SB 1 01 2A 海外 (参考資料)	ランダム化 非盲検 2 期クロスオーバー	プロプラノロール塩酸塩錠剤： 70.18 mg プロプラノロール経口服液剤： 80 mg	健康成人 12 例	単回
臨床薬理 I	V00400 SB 1 02 海外 (評価資料)	非対照 非盲検 多施設共同	プロプラノロール経口服液剤 3 mg/kg/日 1 日 2 回投与	IH 患者 23 例	12 週間
ポピュレーション PK I	PK V0400 1 01 海外 (参考資料)	非対照 非盲検 多施設共同	プロプラノロール経口服液剤 3 mg/kg/日 1 日 2 回投与	IH 患者 22 例	12 週間
有効性 安全性 II/III	V00400 SB 2 01 海外 (評価資料)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同 アダプティブ	プロプラノロール経口服液剤 ステージ 1：5 群 1 mg/kg/日、12 週間 1 mg/kg/日、24 週間 3 mg/kg/日、12 週間 3 mg/kg/日、24 週間 プラセボ、24 週間 1 日 2 回投与 ステージ 2：2 群 3 mg/kg/日、24 週間 プラセボ、24 週間 1 日 2 回投与	IH 患者 460 例	24 週間
有効性 安全性 III	M703101-01 国内 (評価資料)	非対照 非盲検 用量漸増 多施設共同	プロプラノロール経口服液剤 3 mg/kg/日 1 日 2 回投与	IH 患者 32 例	24 週間
有効性 安全性 III	V00400 SB 3 01 海外 (参考資料)	非対照 非盲検 多施設共同	プロプラノロール経口服液剤 3 mg/kg/日 1 日 2 回投与	IH 患者 11 例	24 週間

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相臨床試験 ⁵⁾ [V00400 SB 1 02]

IH 患者 23 例に本剤を 1~3 mg/kg/日（漸増投与）の用量で 1 日 2 回、4 週間（Group 1、登録時の日齢：生後 35~90 日）又は 12 週間（Group 2、登録時の日齢：生後 91~150 日）反復経口投与した。

プロプラノロールの薬物動態学的パラメータ（ C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{τ} 、体重補正後の CL_{tot}/F ）は、Group 1 と Group 2 で類似していた。Group 1 では中等度、Group 2 では高度の被験者間変動が認められた。有害事象の大部分が軽度であり、気管支痙攣及び低血糖は発現しなかった。死亡は認められず、1 例に 3 件の重篤な有害事象が発現したものの、本剤との因果関係はいずれも否定された。また、プロプラノロールの薬理作用を反映して、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び呼吸数がわずかに低下/減少したが、臨床的に問題となるものではなかった。

2)国内第Ⅲ相臨床試験⁴⁾[M703101-01]

IH患者32例に本剤を1~3mg/kg/日(漸増投与)の用量で1日2回、反復投与した時の血漿中プロプラノロール濃度を測定し、V00400SB 1 02試験の結果と比較した。

M703101-01試験の12週後の血漿中プロプラノロール濃度とV00400SB 1 02試験の生後35日~90日齢の投与4週後、生後91日~150日齢の12週後での血漿中プロプラノロール濃度は、ほぼ同程度と考えられた。

V00400 SB 1 02試験とM703101-01試験の血漿中プロプラノロール濃度(投与2時間後)

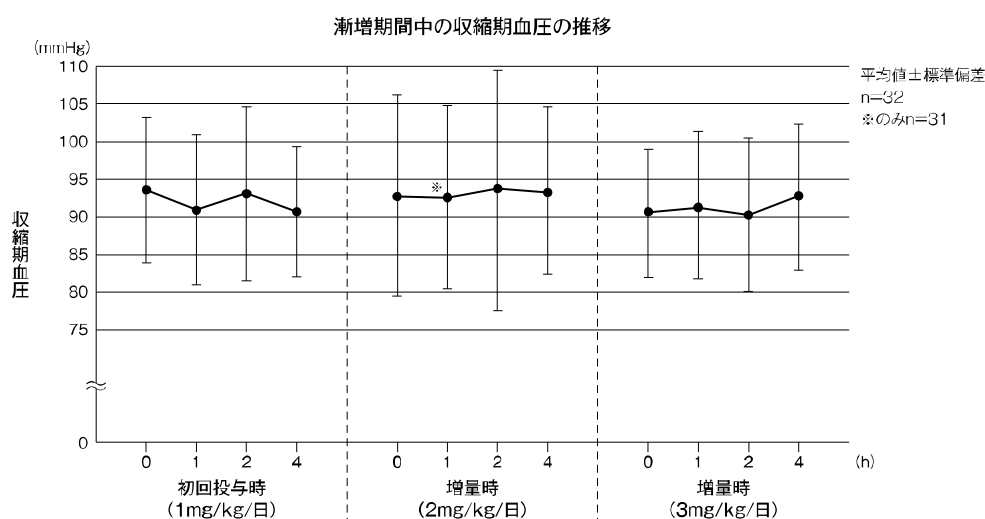
日齢区分(投与期間)	35~90日齢		91~150日齢	
試験	V00400 SB 1 02	M703101-01	V00400 SB 1 02	M703101-01
例数	8	11	11	20
中央値[最小値 - 最大値]	61.8[34.1 - 119]	65.4[15.4 - 146]	74.3[21.3 - 125]	85.9[27.4 - 177]
平均値±標準偏差	71.7±28.1	72.4±42.4	73.6±41.9	93.2±48.0

(ng/mL)

プロプラノロール漸増期間及び維持用量投与期間にバイタルサイン(血圧、心拍数)を測定した。

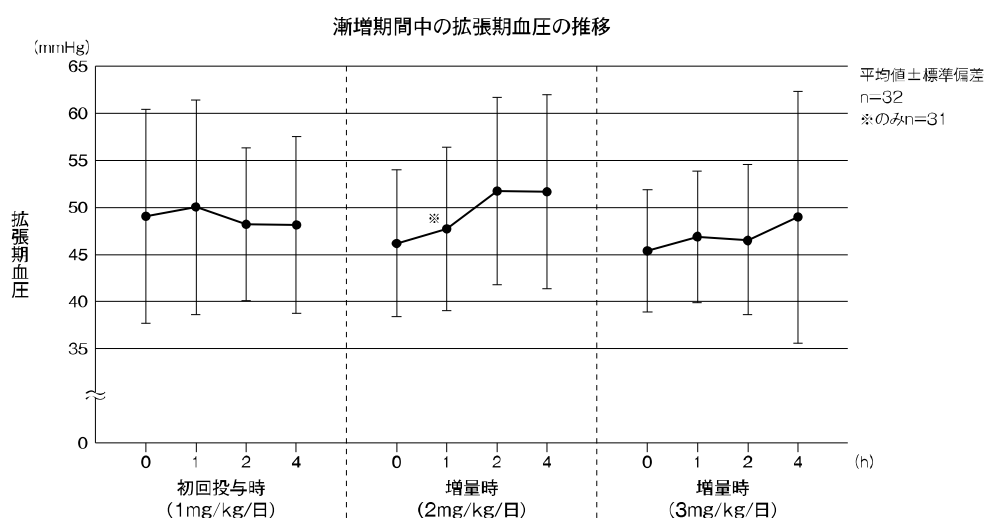
① 血圧(収縮期)

下図の通り推移した。



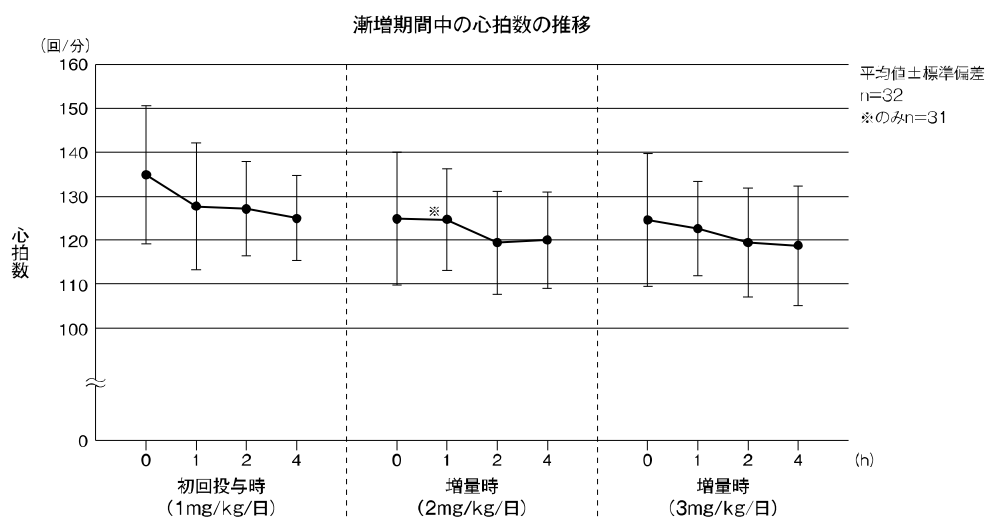
② 血圧(拡張期)

下図の通り推移した。



③ 心拍数

下図の通り推移した。



注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、プロプラノロールとして1日1mg/kg～3mg/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1mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1mg/kgずつ増量し、1日3mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験^{3),6)}[V00400 SB 2 01]

目的	全身治療が必要な増殖期の IH 患者を対象として、本剤の有効性と安全性をプラセボを対照に評価する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、多施設共同、アダプティブ試験※ ※アダプティブ試験：試験実施中に、試験デザインを変更したり、試験の中止あるいは継続の判断をしたりするデザイン（アダプティブデザイン）に基づいて実施された試験
実施国	16カ国（オーストラリア、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、リトアニア、メキシコ、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、米国）
対象	IH 患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とした (1) 本治験のための手順を開始する前に、各参加国の規制に従って、治験参加及び患者の画像を使用することへの同意が保護者から文書で得られた患者 (2) 登録時に生後 35～150 日の患者 (3) 長径 1.5 cm 以上の増殖期の IH（評価対象 IH）を有し、全身治療が必要な患者（おむつが当たる部位に病変を有する患者を除く）
被験者数	1 mg/kg/日 12 週間投与：99 例、1 mg/kg/日 24 週間投与：103 例、 3 mg/kg/日 12 週間投与：101 例、3 mg/kg/日 24 週間投与：102 例、 プラセボ：55 例
除外基準	以下のいずれかに該当する患者は本治験に組み入れなかった。 (1) 治験の完了を妨げるような医学的に不安定な健康状態にある患者 (2) 以下のいずれかの疾患又は症状を有する患者 先天性 IH、Kasabach-Merritt 症候群、気管支喘息、気管支痙攣、低血糖 (<40 mg/dL 又はその恐れのある者)、未治療の褐色細胞腫、低血圧 (<50/30 mmHg)、第Ⅱ度又は第Ⅲ度房室ブロック、心原性ショック、代謝性アシドーシス、徐脈 (<80 回/分)、重度の末梢動脈循環障害、レイノー症候群、洞不全症候群、コントロール不良の心不全又はプリンツメタル型狭心症、中枢神経系が関与する PHACE 症候群の確認 (3) ランダム化前 14 日以内に、以下のいずれかの禁止薬物を使用した患者（患者に授乳中の母親が使用した場合を含む） 1) 麻酔薬、リドカイン（MRI 検査等の検査のために麻酔薬を使用した場合は、禁止期間をランダム化前 48 時間以内に短縮） 2) 心臓血管治療薬：抗不整脈薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、強心薬、血管拡張薬（ヒドララジン塩酸塩等）、クロニジン等 3) 血糖降下薬又は低血糖を誘発する恐れのある薬剤 4) 肝薬物代謝酵素の誘導薬、又は CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19 の基質若しくは阻害薬 5) 抗潰瘍薬（シメチジン、ラニチジン、オメプラゾール及びランソプラゾールを除くプロトンポンプ阻害薬） 6) メトクロプラミド 7) 抗炎症作用を示す用量の非ステロイド性抗炎症薬 8) 交感神経作動薬及び非経口のアドレナリン 9) ベンゾジアゼピン系薬物 10) 神経遮断薬（クロルプロマジン、スルトプリド塩酸塩等） 11) その他の薬剤：トリプタン、エルゴタミン、テオフィリン、ワルファリン、チロキシン、フロクタフェニン

除外基準	<p>(4) 過去に以下のいずれかの禁止薬物を使用した患者：コルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、病巣内注入又は局所投与、イミキモド、ビンクリスチン、インターフェロン α、プロプラノロールを含む β 遮断薬</p> <p>(5) 過去に IH に対する外科的療法（レーザー治療等）や薬物療法を受けた患者</p> <p>(6) コルチコステロイドの全身投与が治療の第一選択であると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（本基準はチェコのみで適用）</p> <p>(7) β 遮断薬（プロプラノロールを含む）で治療中の母親から、過去に授乳されたことのある患者、又はコルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、ビンクリスチン若しくはインターフェロン α で治療中の母親から、ランダム化前 14 日以内に授乳された患者</p> <p>(8) プロプラノロールを含む β 遮断薬に対して過敏症の既往のある患者</p> <p>(9) アナフィラキシーの既往のある患者</p> <p>(10) IH が以下のいずれかに該当する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 生命を脅かす IH 2) 機能を脅かす IH（視力障害の原因となるもの、気道の病変によって生じた呼吸障害等） 3) 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（部位は問わない） <p>(11) 軟部腫瘍を IH として確定診断できていない患者（特に病巣が皮下にある場合）</p> <p>(12) 早産児で、正期産に相当する日齢に達していない患者（例：2カ月の早産児は、生後2カ月まで組入れ不可）</p> <p>(13) 左室駆出率\leq40%、心筋症、遺伝性不整脈のいずれかに該当する患者</p>
試験方法	<p>本試験は以下のステージ1とステージ2から構成される。</p> <p>ステージ1は用量設定試験（第II相臨床試験）、ステージ2までは有効性評価試験（第III相臨床試験）に相当する。但し、各投与群の症例割付けはステージ1開始時に行った。最初の190例（ステージ1）が24週間の投与を完了するか、投与を中止した時点で、中間解析を実施した。</p> <p><ステージ1（190例）></p> <p>本剤の4つの投与群をプラセボ投与群と比較した。</p> <p><ステージ2（270例）></p> <p>中間解析結果より適切な用法・用量と判断された3mg/kg/日24週投与群とプラセボ投与群を有効性解析対象とした。なお、中間解析結果をもとにステージ2の解析方法を決定するまでは、4つの投与群及びプラセボ群への患者の割付けを継続し、適切な用法・用量と判断されなかった3つの投与群は有効性解析対象外とし、安全性解析対象とした。</p> <p>二重盲検下で本剤又はプラセボ（投与液量0.4 mL/kg）を以下のいずれかの用量及び投与期間で、1日2回（朝、夜）、食事（授乳）の前後に経口投与した。3 mg/kg/日投与群では漸増期間を設け、投与開始日～投与7日目に1 mg/kg/日、投与8日目～投与14日目に2 mg/kg/日、投与15日目以降に3 mg/kg/日を投与した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)本剤 1 mg/kg/日を12週間投与 (2)本剤 1 mg/kg/日を24週間投与 (3)本剤 3 mg/kg/日を12週間投与 (4)本剤 3 mg/kg/日を24週間投与 (5)プラセボを24週間投与 <p>盲検性を維持するため、投与期間が12週間の被験者に13～24週はプラセボを投与した。また、1 mg/kg/日投与群又はプラセボ群では、3 mg/kg/日投与群と同様に擬似的な漸増期間を設けた。</p>

評価基準	有効性の評価項目 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：効果判定委員による第三者評価、有効率：IH が治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）した患者の割合） 2)副次評価項目 a)中央判定 i) 12 週後における IH に対する有効率 ii) 前回 Visit からの IH の改善率 iii) IH が改善するまでの期間 iv) 12 週後、24 週後における IH の面積、長径、色の変化量
	安全性の評価項目 1)有害事象 2)臨床検査 血液学的検査、血液生化学的検査、血糖値（pin-prick） 3)診察、理学的検査：身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診 4)バイタルサイン：体温、心拍数、血圧（収縮期、拡張期）、呼吸数 5)心電図：II誘導（12 誘導も可） 6)神経発達の評価

解析方法

【主要評価項目】

Posch らが報告した中間解析時に 1 つの治療法を選択する検証的アダプティブデザインの手法を用いて、選択された治療法の優越性を検証する。有意水準は片側 0.005 とした。

(1) 中間解析（ステージ 1）

中央判定評価を行い、ベースラインから 24 週投与後の IH に対する有効率を算出し、片側 Z 検定によりプラセボ群と本剤の 4 つの投与群を比較し、個別に P 値を算出した。

(2) 主解析（ステージ 1+ステージ 2）

ステージ 1 の結果から、3mg/kg/日 24 週群について閉検定手順（Simes 法）を用いて調整 P 値を算出した。3mg/kg/日 24 週群の P 値は、閉検定手順による調整 P 値とステージ 2 の片側 Z 検定の P 値を用いた Posch らの統合検定法により算出した。

【副次評価項目】（ステージ 1+ステージ 2）

(1) 12 週後における IH に対する有効率は、主要評価項目の主解析と同様に解析した。

(2) 前回来院からの IH の改善率には、順序回帰モデル及び片側 Z 検定に基づく統合検定を適用した。

(3) IH が改善するまでの期間では、Kaplan-Meier 解析を用いた。

(4) IH の面積、長径、色については、ベースラインからの変化量の記述統計量を算出し、線形回帰モデル及び片側 t 検定に基づく統合検定を行った。

解析対象集団

ITT 解析対象集団* ステージ 1	2 例（1 mg/kg/日・24 週群及び 3 mg/kg/日・12 週群で各 1 例）を除く 188 例
ITT 解析対象集団 ステージ 1+ステージ 2	中間解析で選択された 3 mg/kg/日・24 週群 101 例とプラセボ群 55 例
安全性解析対象集団 ステージ 1+ステージ 2	ステージ 1 及びステージ 2 で治験薬を投与された 456 例

*ITT（Intento-To-Treat）解析対象集団：登録されたすべての被験者を対象とし、割付け後に何が起きようともその群として扱う解析集団

判定基準

各来院ごとに標準的な手順に従って正面及び側面から撮影された各 1 枚のデジタル写真を用いて事前にトレーニングを受けた効果判定委員が、盲検下で患者内比較により下記の定性的な中央判定を行った。

- (1) IH に対する有効判定：12 週後、24 週後及び中止（来院）日
ベースラインの写真と比較し、IH の状態を「有効（「治癒」又は「ほぼ治癒」）」「無効」の 2 段階で評価した。「ほぼ治癒」の定義は「毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界の歪みのすべて又はいずれかが最小限になっていること」とした。
- (2) IH の改善判定：5 週後、8 週後、12 週後、16 週後、20 週後、24 週後及び中止（来院）日前
回来院時の写真と比較し、毛細血管の拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界の歪みから、IH の状態を「改善」「不変」「悪化」の 3 段階で評価した。
- (3) IH の面積、長径、色の算出：12 週後、24 週後、中止（来院）日
外部機関が IH の面積、長径、色を算出した。

患者背景

	プラセボ群 (n=55)	1 mg/kg/日 12 週群 (n=98)	1 mg/kg/日 24 週群 (n=102)	3 mg/kg/日 12 週群 (n=100)	3 mg/kg/日 24 週群 (n=101)	合計 (n=456)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
性別						
男児	17 (30.9)	30 (30.6)	32 (31.4)	21 (21.0)	31 (30.7)	131 (28.7)
女児	38 (69.1)	68 (69.4)	70 (68.6)	79 (79.0)	70 (69.3)	325 (71.3)
ランダム化時の日齢（日）						
生後 35～90 日	20 (36.4)	36 (36.7)	38 (37.3)	36 (36.0)	37 (36.6)	167 (36.6)
生後 91 日～	35 (63.6)	62 (63.3)	64 (62.7)	64 (64.0)	64 (63.4)	289 (63.4)
平均値±標準偏差（日）	103.9±31.1	103.6±33.1	102.7±30.1	107.5±30.1	101.6±31.0	103.9±31.0
IH の部位						
顔面	40 (72.7)	71 (72.4)	72 (70.6)	64 (64.0)	71 (70.3)	318 (69.7)
顔面以外	15 (27.3)	27 (27.6)	30 (29.4)	36 (36.0)	30 (29.7)	138 (30.3)
IH の形態学的サブタイプ						
分節性 (Segmental)	2 (3.6)	4 (4.1)	7 (6.9)	7 (7.0)	5 (5.0)	25 (5.5)
限局性 (Localized)	48 (87.3)	89 (90.8)	90 (88.2)	88 (88.0)	91 (90.1)	406 (89.0)
不確定型 (Indeterminate)	5 (9.1)	5 (5.1)	5 (4.9)	5 (5.0)	5 (5.0)	25 (5.5)

〔有効性〕

(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）

1) 中間解析結果

ITT 解析対象集団 188 例を対象とした中間解析の 24 週後の有効率を以下に示した。

24 週後における IH に対する有効率の中間解析：中央判定（ステージ 1 の ITT 解析対象集団）

	本剤		本剤		本剤		本剤		
	プラセボ 群 (n=25)	1 mg/kg/日 12 週群 (n=41)	1 mg/kg/日 24 週群 (n=40)	1 mg/kg/日 24 週群 (n=40)	3 mg/kg/日 12 週群 (n=39)	3 mg/kg/日 12 週群 (n=39)	3 mg/kg/日 24 週群 (n=43)	3 mg/kg/日 24 週群 (n=43)	
	例数(%)	例数(%)	P 値 ^a	例数(%)	P 値 ^a	例数(%)	P 値 ^a	例数(%)	P 値 ^a
例数/欠測	25 / 0	41 / 0		40 / 0		39 / 0		43 / 0	
有効	2 (8.0%)	4 (9.8%)	0.4049	15 (37.5%)	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%)	

a：プラセボ群との比較

2)主要評価項目の主解析

プラセボ群及び本剤 3 mg/kg/日 24 週群の被験者 (ITT 解析対象集団) を対象として、24 週後における IH に対する有効率 (中央判定) を以下に示した。

24 週後における IH に対する有効率：中央判定 (ITT 解析対象集団)			
	プラセボ群	本剤	P 値
	(n=55)	3 mg/kg/日 24 週群 (n=101)	
	例数 (%)	例数 (%)	
ステージ 1+ ステージ 2			
例数/欠測	55 / 0	101 / 0	
有効	2 (3.6%)	61 (60.4%)	<0.0001
無効	53 (96.4%)	40 (39.6%)	

(2)副次評価項目

プラセボ群及び本剤 3 mg/kg/日 24 週群の被験者 (ITT 解析対象集団) を対象として、副次評価項目の結果を以下に示した。

1)中央判定

a)12 週後における IH に対する有効率

12 週後における IH に対する有効率を以下に示した。

12 週後における IH に対する有効率：中央判定 (ITT 解析対象集団)			
	プラセボ群	本剤	P 値
	(n=55)	3 mg/kg/日 24 週群 (n=101)	
	例数 (%)	例数 (%)	
ステージ 1+ ステージ 2			
例数/欠測	55 / 0	100 / 1	
有効	2 (3.6%)	44 (44.0%)	<0.0001
無効	53 (96.4%)	56 (56.0%)	

b)前回 Visit からの IH の改善率

前回 Visit と比較して IH の改善を認めた被験者は、本剤 3 mg/kg/日 24 週群では、大部分の被験者で IH の速やかな改善がみられた。最初の評価時点である 5 週後の改善率は 88.0% (88/100 例) であり、以後も 8 週後～24 週後の各時点で、前回 Visit と比較して IH が改善した被験者が認められた。

一方、プラセボ群では 5 週後に 2 例 (5.4%)、8 週後、12 週後及び 16 週後に各 1 例 (3.8%～4.8%) であり、ほとんど改善がみられなかった。また、5 週後には 4 例 (10.8%)、8 週後には 3 例 (11.5%) で前回 Visit からの悪化が認められた。

c)IH が改善するまでの期間

「IH が改善するまでの期間」は、IH が「改善」と判定され、その後「悪化」が認められなかった最初の Visit と定義した。

本剤 3 mg/kg/日 24 週群では、最初の評価時点である 5 週後から「改善」判定の持続が認められ、その時点の改善率 (Kaplan-Meier 推定値) は 72.7% (72 例) であった。その後、改善率は緩やかに上昇を続け、24 週後には 79.5% (77 例) となった。

一方、プラセボ群では「改善」判定の持続はほとんど認められず、5 週後の改善率は 5.4% (2 例)、8 週後～24 週後の改善率は 9.0% (3 例、5 週後から 8 週後にかけて 1 例増加) であった。両投与群の改善率の推移 (Kaplan-Meier 曲線) に有意な差が認められた ($P < 0.0001$)。

d)12 週後、24 週後における IH の面積、長径、色の変化量

3mg/kg/日 24 週群の 12 週後、24 週後における IH の面積、長径、色は、治験開始日（ベースライン）から経時的に減少した。面積と長径の平均減少量はプラセボ群に対し有意な差はみられなかったが、色の平均減少量では、プラセボに対して有意差が認められた（ $P < 0.0001$ 、片側 t 検定）。

中央判定による 12 週後、24 週後のベースラインからの面積、長径、色の変化量

		面積 (cm ²)	長径 (cm)	色差 (dE*2000)
12 週	プラセボ	0.637±2.224 (24 例)	0.050±0.635 (24 例)	0.572±5.972 (24 例)
	3mg/kg/日 24 週群	-0.941±1.557 (98 例)	-0.116±0.661 (98 例)	-5.711±5.975 (98 例)
	P 値	0.0001	0.1084	<0.0001
24 週	プラセボ	0.464±1.804 (19 例)	-0.028±0.743 (19 例)	-0.054±4.824 (19 例)
	3mg/kg/日 24 週群	-1.207±2.439 (88 例)	-0.179±0.731 (88 例)	-7.369±7.430 (88 例)
	P 値	0.0093	0.4127	<0.0001

平均値±標準偏差

[安全性]

有害事象 (TEAE*) を発現した被験者の割合は、プラセボ群で 72.7% (40/55 例)、本剤 1 mg/kg/日 12 週群で 90.8% (89/98 例)、1 mg/kg/日 24 週群で 88.2% (90/102 例)、3 mg/kg/日 12 週群で 91.0% (91/100 例)、3 mg/kg/日 24 週群で 95.0% (96/101 例) であった。投与期間の違いを反映して、発現割合はプラセボ群が本剤の各投与群よりも低かった。1 mg/kg/日投与群と 3 mg/kg/日投与群、12 週投与群と 24 週投与群の間には、明らかな違いはみられなかった。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群で 29.1% (16/55 例)、本剤 1 mg/kg/日 12 週群で 44.9% (44/98 例)、1 mg/kg/日 24 週群で 32.4% (33/102 例)、3 mg/kg/日 12 週群で 35.0% (35/100 例)、3 mg/kg/日 24 週群で 34.7% (35/101 例) であった。3 mg/kg/日 24 週群における主な副作用は、末梢冷感 9 例 (8.9%)、下痢 8 例 (7.9%)、睡眠障害 7 例 (6.9%)、悪夢 5 例 (5.0%)、中期不眠症 4 例 (4.0%) 等であった (外国人データ)。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象を本剤 3 mg/kg/日 24 週群での発現割合が高い順に示すと、鼻咽頭炎、下痢、発熱、生歯、気管支炎、上気道感染、嘔吐、咳嗽、胃腸炎、末梢冷感、細気管支炎、おむつ皮膚炎、歯痛、結膜炎、ワクチン接種合併症、睡眠障害、中期不眠症、悪夢、発疹、耳感染、鼻炎、不眠症、便秘、鼻漏、歯肉痛、状態悪化、易刺激性、食欲減退、湿疹、傾眠であった。これらのうち特に発現割合が高かった有害事象 (いずれかの投与群で発現割合 10%以上) は、いずれも乳児に多い非特異的な事象又はプロプラノロールの既知の副作用であった。

26 例に 33 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な副作用は 5 件で、内訳はプラセボ群で 1 件 (状態悪化*)、本剤 1 mg/kg/日 12 週群で 1 件 (第二度房室ブロック)、3 mg/kg/日 12 週群で 3 件 (状態悪化*、気管支炎*、徐脈) であった。徐脈を除く 4 件は未知重篤副作用とされた。本剤を 24 週投与した 2 群では、重篤な副作用は発現しなかった。5 件の重篤な副作用のうち 4 件は投与中止に至り、1 件 (気管支炎) では投与中断を要したが、いずれも対症療法により、又は処置なく回復した。

*1 : treatment emergent adverse event 有害事象の収集期間は、同意取得から 96 週後 (治験終了時) まで又は治験薬最終投与の 5 日後まで (いずれか遅い方まで) とし、治験薬投与中及び治験薬最終投与の 5 日後までに発現した有害事象

*2 : IH が増大したことで開眼できなくなった事例

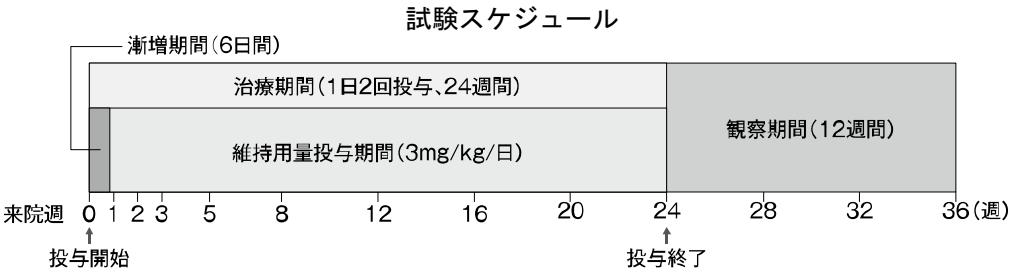
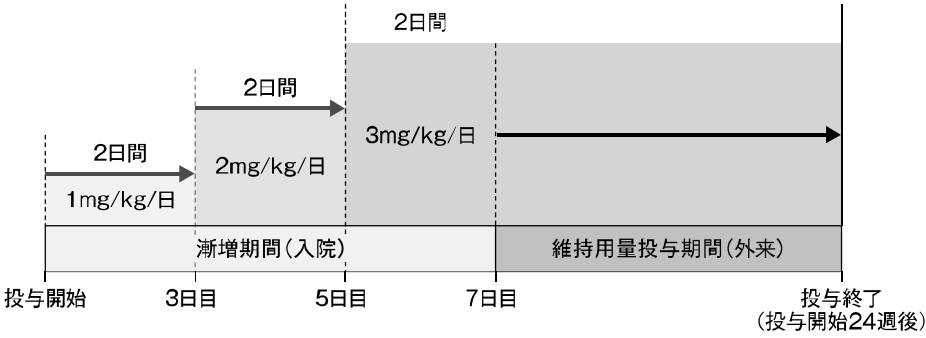
*3 : 潰瘍形成した事例

*4 : 治験責任医師又は治験分担医師は気管支炎と本剤との因果関係を関連なしと判断したが、治験依頼者は関連があるかもしれないと判断した。

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、プロプラノロールとして 1 日 1mg/kg~3mg/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 1mg/kg から開始し、2 日以上の間隔をあけて 1mg/kg ずつ増量し、1 日 3mg/kg で維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

国内第Ⅲ相臨床試験[M703101-01]⁴⁾

目的	IH患者を対象として、本剤の有効性と安全性を検討する
試験デザイン	非対照、非盲検、用量漸増、多施設共同
実施国	日本
対象	IH患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とした 長径 1.5 cm 以上の増殖期の IH の病変部位を有する患者 登録時に生後 35～150 日の患者
被験者数	32 例
除外基準	<p>(1) 以下のいずれかの疾患又は症状を有する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 生命に影響を及ぼす IH 2) 先天性血管腫 3) Kasabach-Merritt 症候群 4) 気管支喘息 5) 気管支痙攣 6) 未治療の褐色細胞腫 7) 低血糖 (< 40 mg/dL 又はその恐れのある者) 8) 低血圧 (< 50/30 mmHg) 9) 徐脈 (< 80 回/min) 10) 第Ⅱ度又は第Ⅲ度房室ブロック 11) 洞不全症候群 12) 心原性ショック 13) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス 14) 重度の末梢循環障害 (レイノー症候群、壊疽等) 15) コントロール不良の心不全 16) 異型狭心症 (プリンツメタル型狭心症) <p>(2) 登録前 14 日以内に、以下のいずれかの薬物を使用した患者 (患者に授乳した者が使用していた場合も含む)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) チオリダジン 2) 安息香酸リザトリプタン 3) 全身麻酔薬 (エーテル等) 4) リドカイン (一般用医薬品は除く) 5) 心臓血管治療薬; 抗不整脈薬 (キニジン、アミオダロン、プロパフェノン等)、カルシウム拮抗薬、ACE (Angiotensin converting enzyme) 阻害薬、強心薬 (ジギタリス製剤等)、血管拡張薬 (ヒドララジン等)、ペプリジル、クロニジン等) 6) 血糖降下薬 7) 薬物代謝酵素 CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19 の誘導薬及び阻害薬 8) ラベプラゾール、シメチジン 9) メトクロプラミド 10) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) (抗炎症作用を発揮する用量であり、内服・注射等の全身作用を目的とするもの) 11) 交感神経作動薬 (アドレナリン等) 12) 交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 (レセルピン、麦角アルカロイド等) 13) ベンゾジアゼピン系薬物 14) 神経遮断薬 (クロルプロマジン、スルトプリド塩酸塩等) 15) トリプタン、エルゴタミン、テオフィリン、ワルファリン、チロキシシン 16) リファンピシン <p>(3) 過去に以下のいずれかの薬物を使用した患者 ステロイド (内服・注射等の全身作用を目的とするもの)、イミキモド、ビンクリスチン、インターフェロン α、プロプラノロールを含むすべての β 遮断薬</p> <p>(4) 過去に IH に対する外科的療法 (レーザー治療等) や薬物療法を受けた患者</p> <p>(5) ステロイド (内服・注射等の全身作用を目的とするもの)、ビンクリスチン、インターフェロン α を服用中の者から、登録前 14 日以内に授乳を受けた患者</p>

除外基準	<p>(6) プロプラノロールを含むすべての β 遮断薬を服用中の者から、過去に授乳を受けたことのある患者</p> <p>(7) アナフィラキシーの既往のある患者</p> <p>(8) 軟部腫瘍を IH として確定診断できていない患者</p> <p>(9) 早産児で、正期産に相当する日（妊娠 37 週 0 日）から 35 日以上経過していない患者</p> <p>(10) 心筋症又は遺伝性不整脈に罹患している患者</p> <p>(11) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験に不相当と考えられる合併症を有する患者</p>
試験方法	<p>本剤を 1 日 2 回（朝及び夜）、24 週間投与した。投与期間中に、6 日間の漸増期間（投与開始日～投与 6 日目）と維持用量投与期間（投与 7 日目～24 週後まで）を設けた。漸増期間ではプロプラノロール換算で 1 mg/kg/日の用量で投与を開始し、3 mg/kg/日まで原則 2 日間ごとに 1 mg/kg/日ずつ漸増し、維持用量を 3 mg/kg/日とした。</p> <p style="text-align: center;">試験スケジュール</p>  <p style="text-align: center;">漸増スケジュール（標準的手順）</p> 
評価基準	<p>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：効果判定委員による第三者評価、有効率：IH が治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）した患者の割合）</p> <p>2) 副次評価項目</p> <p>a) 効果判定委員による第三者評価</p> <p>i) 12 週後における IH に対する有効率</p> <p>ii) 前回 Visit からの IH の改善率</p> <p>iii) IH が改善するまでの期間</p> <p>iv) 12 週後、24 週後における IH の面積、長径、色の変化量</p> <p>(2) 安全性の評価項目</p> <p>1) 有害事象（他覚所見、バイタルサインの異常変動、血糖値（pin-prick）の異常変動、臨床検査値の異常変動、心電図の異常）</p> <p>2) 臨床検査値 血液学的検査、血液生化学的検査、血糖値（pin-prick）</p> <p>3) バイタルサイン：体温、心拍数、血圧、呼吸数</p> <p>4) 心電図（II 誘導）：正異判定（PR、QRS、QT、QTcB、QTcF、QTcP、RR）</p> <p>5) 身体測定（身長・体重・頭囲）</p>

解析対象

有効性解析対象集団 (FAS*) : 32 例

安全性解析対象集団 : 32 例

*FAS : full analysis set (最大解析対象集団)

解析方法

(1) 有効率

12 週後、24 週後における IH に対する評価の「有効（「治癒」又は「ほぼ治癒」）」「無効」別の例数、割合及び有効率の 95%信頼区間を算出した。

海外第 II/III 相臨床試験におけるプラセボ群の有効率 3.6% (2/55 例) の 95%信頼区間の 0.44%～12.53%から、12%をプラセボ群の推定値とし、24 週後における有効率の 95%信頼区間の下限値が 12%を上回る場合、本剤の有効性が認められると判断することとした。

(2) 前回来院からの IH の改善率

前回来院の写真との比較により、評価時点ごとに、IH の改善に対する評価別の例数、割合、改善率の 95%信頼区間を算出した。

(3) 12 週後、24 週後における IH の面積、長径、色の変化量

評価時点ごとに、IH の面積、長径、色の測定値の要約統計量を算出した。

判定基準

各来院ごとに標準的な手順に従って正面及び側面から撮影された各 1 枚のデジタル写真を用いて事前にトレーニングを受けた効果判定委員が、盲検下で患者内比較により下記の定性的な中央判定を行った。

(1) IH に対する有効判定 : 12 週後、24 週後及び中止 (来院) 日

ベースラインの写真と比較し、IH の状態を「有効（「治癒」又は「ほぼ治癒」）」「無効」の 2 段階で評価した。「ほぼ治癒」の定義は「毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界の歪みのすべて又はいずれかが最小限になっていること」とした。

(2) IH の改善判定 : 5 週後、8 週後、12 週後、16 週後、20 週後、24 週後及び中止 (来院) 日

前回来院時の写真と比較し、毛細血管の拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界の歪みから、IH の状態を「改善」「不変」「悪化」の 3 段階で評価した。

(3) IH の面積、長径、色の算出 : 12 週後、24 週後、中止 (来院) 日

外部機関が IH の面積、長径、色を算出した。

患者背景

項目	例数 (%) (n=32)
性別	
男児	9 (28.1)
女児	23 (71.9)
日齢 (治療開始時)	
生後 35 日～90 日	11 (34.4)
生後 91 日～150 日	21 (65.6)
平均値±標準偏差 (日)	107.9±28.7
IH 病変部位	
頭頸部	20 (62.5)
頭頸部以外	12 (37.5)
IH の種類	
Superficial (局面型又は腫瘤型)	22 (68.8)
Deep (皮下型)	2 (6.3)
Mixed (上記の混合型)	8 (25.0)
IH 部位の潰瘍形成の有無	
有	6 (18.8)
無	26 (81.3)
IH による身体の機能障害の可能性の有無	
有	10 (31.3)
無	22 (68.8)
合併症の有無	
有	20 (62.5)
無	12 (37.5)

[有効性]

(1)主要評価項目：24 週後における IH に対する有効率

24 週後の有効率は 78.1%、(25/32 例) (95%信頼区間 60.0～90.7%) であった。95%信頼区間の下限値は、有効性の判断基準である 12%を上回った。

(2)副次評価項目

1)12 週後における IH に対する有効率 (95%信頼区間)

43.8% (14/32) (95%信頼区間 26.4～62.3%) であった。

2)前回 Visit からの IH の改善率

最初の評価時点である 5 週後に全例で認められた。その後も各評価時点で 31.3～56.3%に改善が認められ、8 週後及び 16 週後に悪化した各 1 例を除き 24 週後まで持続した。

3)IH が改善するまでの期間

IH が改善するまでの期間について、「改善」をイベントとして、Kaplan-Meier 推定法 (累積イベント発生率) によりデータを要約した。IH が改善と判定され、その後悪化が認められなかった被験者は 30 例であった。いずれの被験者も最初の評価時点である 5 週後から改善が認められた。

4)12、24 週後における IH の面積、長径及び色の変化量

12 週後、24 週後における IH の面積、長径、色は、治療開始日 (ベースライン) から経時的に減少した。

中央判定による 12 週後、24 週後のベースラインからの面積、長径、色の変化量

	面積 (cm ²)	長径 (cm)	色差 (dE*2000)
12 週	-4.826±10.048	-0.869±1.363	-9.50±11.68
24 週	-5.242±10.866	-1.195±2.096	-13.53±13.36

n=31

平均値±標準偏差

[安全性]

有害事象は 96.9% (31/32 例) に発現し、重症度はいずれも中等度又は軽度であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象は、31.3% (10/32 例) に発現し、重症度はいずれも軽度であった。主な有害事象 (発現率 5%以上) としては、鼻咽頭炎 (10 例、31.3%)、下痢 (9 例、28.1%)、乳児湿疹 (8 例、25.0%)、発熱 (6 例、18.8%)、上気道の炎症 (6 例、18.8%)、湿疹 (4 例、12.5%)、鼻漏 (3 例、9.4%)、皮膚乾燥 (3 例、9.4%)、紅斑 (3 例、9.4%)、結膜炎 (3 例、9.4%)、擦過傷 (3 例、9.4%)、蕁麻疹 (2 例、6.3%)、便秘 (2 例、6.3%)、ALT 増加 (2 例、6.3%)、AST 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%) であった。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。

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

低血圧、徐脈、うっ血性心不全、房室ブロック等、感染症を除く喘息、気管支痙攣等、低血糖及び治験薬の投与中止 (休薬を含む) に至った有害事象を重要な有害事象と定義し、5 例発現した。この内 3 例は、低血圧 (拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下: 各 2 例、血圧低下: 1 例) で、いずれも本剤との因果関係は否定されないものの、重症度は軽度で、処置なく回復した。2 例は本剤の休薬に至った有害事象を発現し、気管支炎が 1 例、上気道の炎症及び喘鳴が 1 例であった。気管支炎は治験薬との因果関係は否定され、重症度は中等度であった。上気道の炎症及び喘鳴は、喘鳴のみ治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度はともに軽度であった。3 事象とも治療により回復した。

臨床検査値、バイタルサイン、身体測定、心電図及び血糖値の各項目はいずれも、臨床的に問題となる用量と関連した変動は認められず、個々の症例においても、多数の症例が同一方向に異常変動した項目は認められなかった。

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、プロプラノロールとして 1 日 1mg/kg~3mg/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 1mg/kg から開始し、2 日以上の間隔をあけて 1mg/kg ずつ増量し、1 日 3mg/kg で維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査 (実施中)

乳児血管腫に対してヘマンジオールシロップ小児用 0.375% を使用した患者での日常診療下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

β受容体遮断剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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*)⁷⁾。また、そのβ受容体遮断作用によりウサギの右心房、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*)⁸⁾。

本剤の薬効発現機序は明らかではないが、β受容体遮断作用に基づく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*)⁹⁾。

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IH由来内皮細胞の増殖を抑制する (*in vitro*)^{10),11)}。

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IH由来内皮細胞の管腔形成を抑制する (*in vitro*)^{10),12)}。

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IH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*)^{13),14)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) β-アドレナリン受容体に対する結合能

a) β-アドレナリン受容体に対する結合能 (*in vitro*)⁷⁾

ヒトのβ₁-、β₂-及びβ₃-アドレナリン受容体をそれぞれ強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞の膜画分を用いて、(S)-プロプラノロールの結合阻害活性を測定した。(S)-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濃度依存的に結合し、その結合阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ 1.8、0.8 及び 186 nmol/L であった。

ヒトβ-アドレナリン受容体サブタイプに対する (S)-プロプラノロールの結合能

Compound	β ₁ -adrenergic receptor		β ₂ -adrenergic receptor		β ₃ -adrenergic receptor	
	K _i (nmol/L)	95% Confidence limit	K _i (nmol/L)	95% Confidence limit	K _i (nmol/L)	95% Confidence limit
S-Propranolol	1.8	1.2-2.8	0.8	0.6-1.0	186	134-259

幾何平均値 (n≥3)

b) β-アドレナリン受容体に対する拮抗作用 (*in vitro*)⁸⁾

プロプラノロールは、ウサギの右心房、大動脈及び胃の平滑筋標本での非選択的β-アドレナリン受容体作動薬イソプロテレノールによる反応に対して濃度依存的な拮抗作用を示し、その競合的拮抗活性の指標である pA₂ 値はそれぞれ 8.80、8.98 及び 6.89 であった。

2)血管収縮作用 (*in vitro*)⁹⁾

イヌの左冠状動脈前下行枝 (外径 0.5~1.0 mm) 及び左冠状動脈回旋枝 (外径 1.5~3.0 mm) の平滑筋標本にプロプラノロール (ラセミ体又は *d* 体) を累積的に添加し、収縮反応を測定した。プロプラノロール (ラセミ体又は *d* 体) は、0.3~30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域において、イヌの冠状動脈の平滑筋標本を濃度依存的に収縮させた。

3)細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)

a)ヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖に対する抑制作用¹⁰⁾

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (以下、HUVECs) に 5~100 $\mu\text{mol/L}$ プロプラノロールを添加し、細胞増殖を測定した。また、乳酸デヒドロゲナーゼ活性を指標として、細胞毒性を測定した。プロプラノロールは、5~100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域において、細胞毒性をもたらすことなく、HUVECs の増殖を濃度依存的に抑制し、その 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 21 $\mu\text{mol/L}$ であった。

b)IH 由来内皮細胞の増殖に対する抑制作用¹¹⁾

IH 患者の病変部から単離した IH 由来内皮細胞 (以下、HemECs) に 50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ プロプラノロールを添加し、細胞増殖を測定した。プロプラノロールは、50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において、HemECs の増殖を有意に抑制した。

4)血管新生抑制作用 (*in vitro*)

a)ヒト臍帯静脈内皮細胞の遊走に対する抑制作用¹⁰⁾

プロプラノロールは、5~100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域において、増殖因子 (ヒト U87 神経膠芽腫細胞の培養上清) の刺激による HUVECs の遊走を濃度依存的に抑制した。

b)ヒト臍帯静脈内皮細胞及び皮膚微小血管内皮細胞の管腔形成に対する抑制作用¹⁰⁾

プロプラノロールは、5~75 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域において、HUVECs の管腔形成を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 8 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、プロプラノロールは 25~100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域において、皮膚微小血管内皮細胞 (以下、HDMVECs) の管腔形成を濃度依存的に抑制した。

c)IH 由来内皮細胞の管腔形成に対する抑制作用¹²⁾

プロプラノロールは、30~300 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域において、HemECs の管腔形成を濃度依存的に抑制した。

5)アポトーシス誘導作用 (*in vitro*)

a)ヒト臍帯静脈内皮細胞に対するアポトーシス誘導作用 (アポトーシス細胞率及びアポトーシス誘導酵素活性)¹³⁾

HUVECs を 200 $\mu\text{mol/L}$ プロプラノロール存在下で 24 時間培養した後に、R-フィコエリスリン標識アネキシン V (Annexin V) 及び 7-アミノアクチノマイシン D でアポトーシス細胞を染色した。フローサイトメトリーで解析し、全細胞数に対するアポトーシス細胞の割合 (%) を算出した。また、HUVECs を 200 $\mu\text{mol/L}$ プロプラノロール存在下で 24 時間培養した後に、カスパーゼ-3/7 の合成基質を添加し、カスパーゼ-3/7 活性 (基質分解物の蛍光強度) を測定した。プロプラノロールは、200 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において、HUVECs のアポトーシス細胞の割合及びアポトーシス誘導酵素 (カスパーゼ 3/7) の活性を有意に増加させた。

b)IH 由来内皮細胞に対するアポトーシス誘導作用 (アポトーシス細胞率及びアポトーシス関連遺伝子の発現解析)¹⁴⁾

HemECs を 25~100 $\mu\text{mol/L}$ のプロプラノロール存在下で 24 時間培養した後、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) 標識 Annexin V 及びプロピジウムヨウ化物 (PI) を用いた二重染色法により、アポトーシス細胞をフローサイトメトリーで測定した。

プロプラノロールは、25~100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域において、HemECs のアポトーシス細胞 (Q4 領域に分布する細胞) の割合を濃度依存的に増加させた。また、プロプラノロールは、100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において、HemECs のアポトーシス誘導遺伝子 (p53 及び Bax) の mRNA 発現を有意に増加させ、一方、アポトーシス抑制遺伝子 (Bcl-xL) の mRNA 発現を有意に減少させた。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

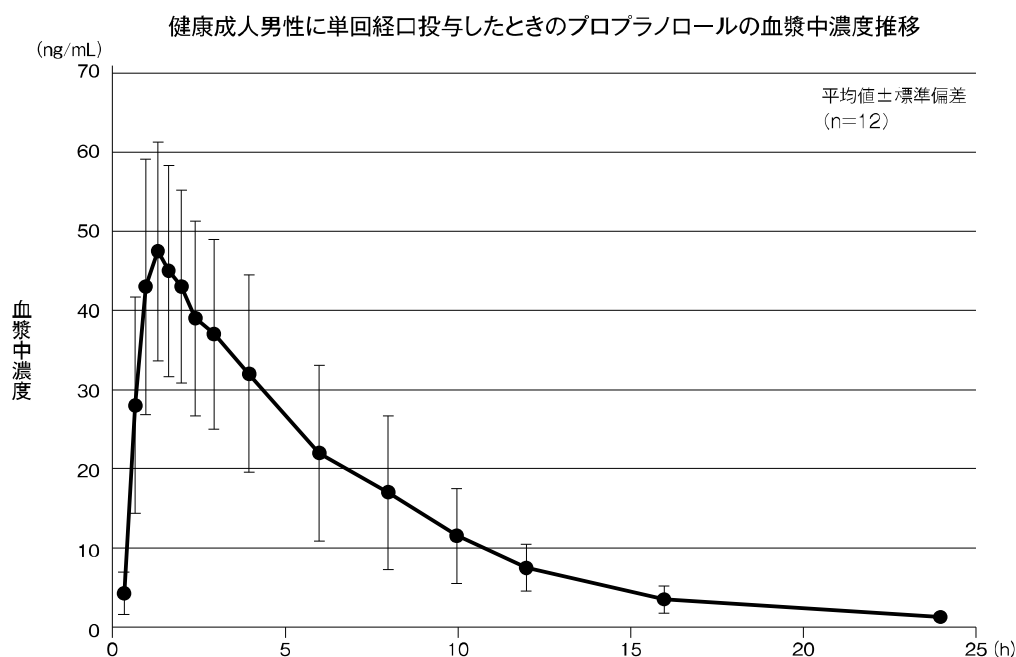
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（外国人データ）¹⁵⁾[V00400 SB 1 01 2A]

健康成人男性 12 例にプロプラノロール塩酸塩の経口液剤 5 mg/mL（塩基換算量）を空腹下で 80 mg（16 mL）の用量で単回経口投与した。プロプラノロールは消化管から速やかに吸収され、投与後 1～2 時間で最高血漿中濃度に到達した。その後、血漿中プロプラノロール濃度は投与後 24 時間の時点まで速やかに低下した。



薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	49.5 ± 13.2 [31.4 – 75.0]
AUC_{inf}^* (ng·h/mL)	328 ± 128 [201 – 679]
T_{max} (h)	1.33 [1.0 – 2.0]
$t_{1/2}$ (h)	4.41 ± 0.63 [3.69 – 5.74]

平均値±標準偏差 [最小値 – 最大値]、 T_{max} については中央値 [最小値 – 最大値]

* AUC_{inf} : 時間-血漿中濃度曲線下面積（無限大時間までの外挿）

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、プロプラノロールとして 1 日 1mg/kg～3mg/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 1mg/kg から開始し、2 日以上の間隔をあけて 1mg/kg ずつ増量し、1 日 3mg/kg で維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

2)反復投与

〔国内第Ⅲ相臨床試験〕⁴⁾[M703101-01]

IH患者に、本剤をプロプラノロールとして1~3 mg/kg/日（漸増投与）の用量で1日2回12週間反復経口投与したときの投与2時間後の平均血漿中濃度は、生後35日~90日齢（登録時）では、72.4 ng/mL、生後91日~150日齢（登録時）では93.2 ng/mLであった。

血漿中プロプラノロール濃度

日齢区分（投与期間）	35日~90日齢（12週間）	91日~150日齢（12週間）
例数	11	20
平均値±標準偏差（ng/mL）	72.4±42.4	93.2±48.0
中央値[最小値-最大値]（ng/mL）	65.4[15.4-146]	85.9[27.4-177]

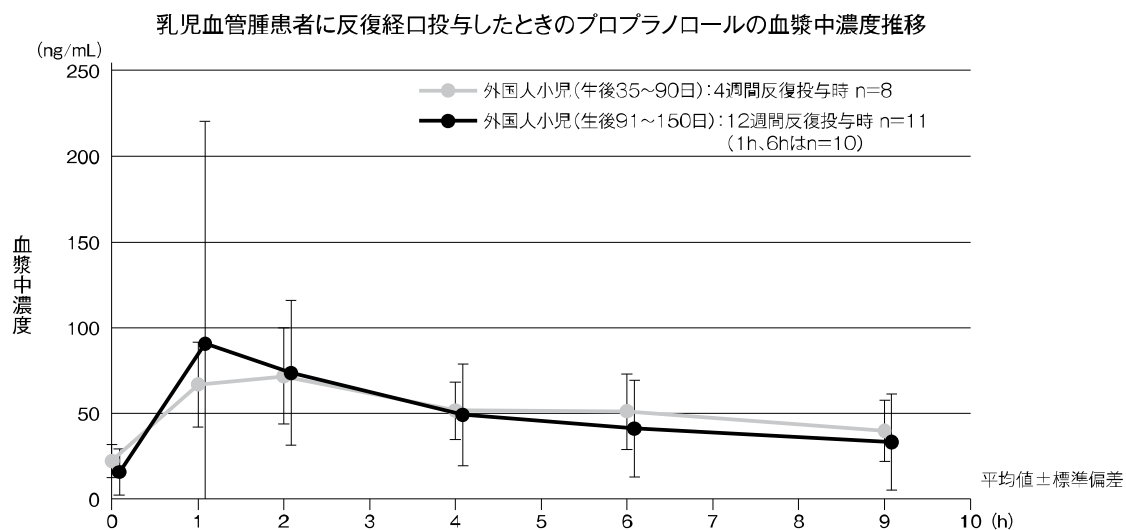
注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、プロプラノロールとして1日1mg/kg~3mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1mg/kgずつ増量し、1日3mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

〔海外第Ⅰ相臨床試験〕（外国人データ）⁵⁾[V00400 SB 1 02]

IH患者に、本剤をプロプラノロールとして1~3 mg/kg/日（漸増投与）の用量で1日2回4週間又は12週間反復経口投与したときの投与2時間後の平均血漿中濃度は、生後35日~90日齢（登録時）では71.7 ng/mL、生後91日~150日齢（登録時）では73.6 ng/mLであり、下図のように推移した。

血漿中プロプラノロール濃度

日齢区分（投与期間）	35日~90日齢（4週間）	91日~150日齢（12週間）
例数	8	11
平均値±標準偏差（ng/mL）	71.7±28.1	73.6±41.9
中央値[最小値-最大値]（ng/mL）	61.8 [34.1-119]	74.3[21.3-125]

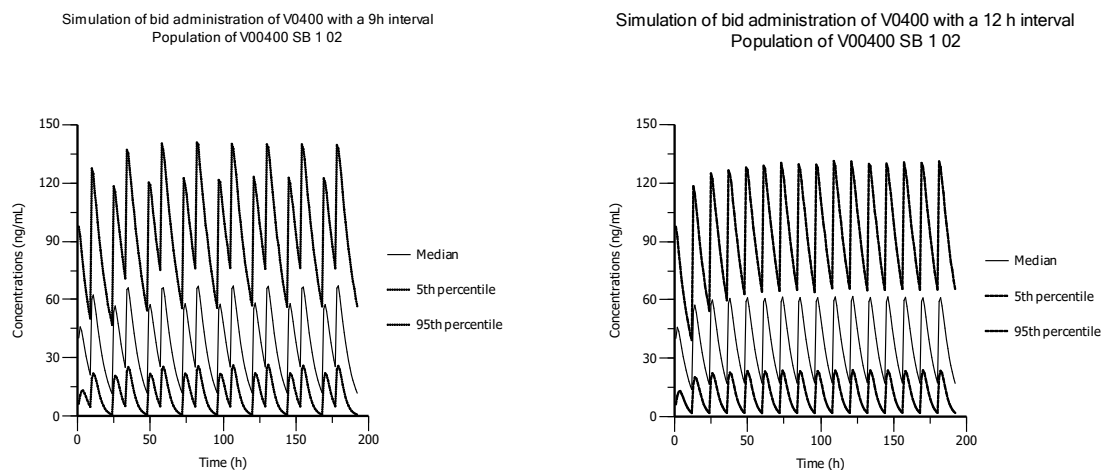


<参考>

1日2回、8日間反復投与したときの C_{max} (ng/mL) のシミュレーション値

1.5 mg/kg の1日2回の8日間連続反復投与についてシミュレーションしたところ、この投与期間内にプロプラノロールの薬物動態は定常状態に十分到達すると判断した。更に、朝夕の服用間隔が C_{max} に与える影響を評価するため、服用間隔9時間及び12時間の条件でシミュレーションした結果、推定された C_{max} の中央値(5及び95パーセンタイル値も合わせて)は以下のとおりであった。

1.5 mg/kg 1日2回、8日間反復投与したときの C_{max} (ng/mL) のシミュレーション値
(5及び95パーセンタイル値)



注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、プロプラノロールとして1日1mg/kg~3mg/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1mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1mg/kgずつ増量し、1日3mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

0.5~0.8L/分¹⁶⁾ (外国人データ)

(5) 分布容積

3.6L/kg¹⁷⁾ (外国人データ)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル¹⁸⁾

(2) パラメータ変動要因

第Ⅲ相試験で得られた32例の血漿中プロプラノロール濃度63点を用い、母集団薬物動態解析を行った。クリアランス（CL）に影響を及ぼす因子として、体重及び年齢が、分布容積（Vd）に及ぼす因子として、体重が検出された¹⁸⁾。

4. 吸収

プロプラノロールの経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は、2時間以内である。プロプラノロールは経口投与後ほぼ完全に吸収されるが、肝臓で初回通過効果を強く受けるため全身循環に到達するプロプラノロールの割合は平均で約25%である¹⁹⁾（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

脳動脈瘤など脳手術を必要とした患者3例に対するプロプラノロール塩酸塩製剤経口投与により、脳内に移行することが示されている²⁰⁾（外国人データ）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠中の経口投与により新生児に低血糖、無呼吸発作、徐脈が認められた報告等があり、血液－胎盤関門を通過すると考えられる²¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩製剤を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている²²⁾（外国人データ）。

(4) 髄液への移行性

脳疾患患者17例にプロプラノロール塩酸塩製剤80mgを経口投与したとき、血漿プロプラノロール濃度が40ng/mL以上のとき髄液中にプロプラノロールが検知された²³⁾（外国人データ）。

(5) その他の組織への移行性

<参考>

イヌに¹⁴Cプロプラノロール塩酸塩を1mg/kgで単回経口投与、0.1mg/kgで単回静脈内投与及びアカゲザルに0.1mg/kgを単回静脈内投与して組織分布を検討した。イヌ及びサルにおいて、それぞれ投与後2時間及び投与後24時間までの様々な時点で組織中濃度が測定された。プロプラノロールはイヌでは肺に高濃度に分布し、脳、心臓、肝臓及び腎臓にも比較的高濃度に分布した。肺、脳、心臓等の組織中の暴露は、血中暴露より長時間持続した。サルにおけるプロプラノロールの組織分布はイヌときわめて類似しており、脂溶性薬物の分布特性と一致した²⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

プロプラノロールの血漿タンパク結合率は93.6%であり²⁵⁾、主に血漿中の α_1 -酸性糖タンパク質と結合する²⁶⁾（*in vitro*）。

（外国人データ）

	ヒト	ヒト血清タンパク質
血漿タンパク結合率 (%)	93.6	63.9

<参考>

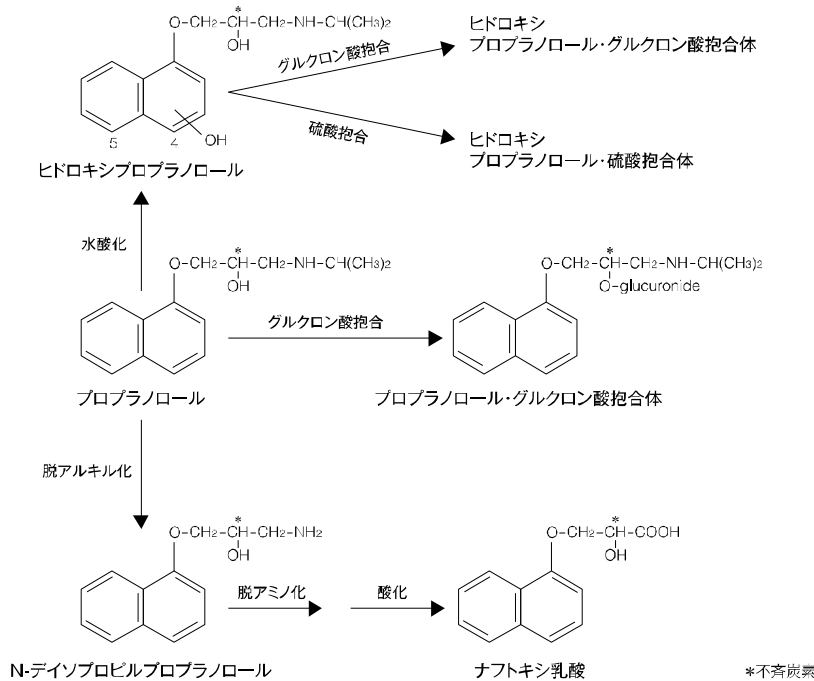
	ラット	イヌ	サル
血漿タンパク結合率 (%)	92.2	96.6	99.2

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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²⁷⁾。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²⁸⁾ (*in vitro*)。

ヒトにおけるプロプラノロールの主な代謝経路の模式図



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率²⁹⁾

主な肝代謝酵素は CYP2D6 及び CYP1A2 であり、CYP2C19 もわずかに関与する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合¹⁹⁾

肝臓で初回通過効果を強く受けるため、全身循環に到達するプロプラノロールの割合は約 25%である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率³⁰⁾

4-ヒドロキシプロプラノロールは未変化体プロプラノロールと同様、β遮断効力を有する。

7. 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³¹⁾。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³²⁾ (外国人データ)。88.1%が代謝物として尿中から排泄された (外国人データ)³³⁾。

<参考>

尿中排泄率はラット及びビヌでそれぞれ 68.2%及び 79.5%、サルでは 73.5%(4.4mg/kg)及び 67.8%(0.5mg/kg)であった²⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

プロプラノロールは P-糖蛋白質 (P-gp) 及びヒトの OCT2 に対して阻害作用を示し、その IC₅₀ はそれぞれ 24.8 及び 8.3 μmol/L であった^{34),35)}。また、通常の治療用量範囲では、P-gp はプロプラノロールの腸管吸収を低下させないことが示唆されている³⁴⁾。

9. 透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

本剤での報告はない。

透析患者男女6例にプロプラノロール塩酸塩製剤 40mg を食後単回経口投与したとき、血液透析により除去されなかった³⁶⁾ (外国人データ)。

直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。〕〔11.1.3 参照〕
- 2.3 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。〕〔7.3、8.3、11.1.2 参照〕
- 2.4 重度の徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群の患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕〔9.1.2、11.1.1 参照〕
- 2.5 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。〕
- 2.6 コントロール不良の心不全の患者〔9.1.1 参照〕
- 2.7 重度の低血圧症の患者〔9.1.4、11.1.1 参照〕
- 2.8 重度の末梢循環障害の患者(レイノー症候群、壊疽等)〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.9 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者〔血圧が急激に上昇するおそれがある。〕
- 2.10 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

- 2.1 β 遮断薬はまれに過敏症を起こすことが知られている³⁷⁾。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者においては、再投与により同様の事象が発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

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 剤	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、プロピレングリコール、バニリン、クエン酸水和物、香料

- 2.2 本剤は非選択的 β 遮断薬であり、 β_2 受容体遮断作用によって、気管支を収縮させ、喘息症状を誘発又は悪化させる可能性があることから、気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.3 カテコールアミンはグリコーゲン分解を促進し、ブドウ糖産生を促す。一方、 β 遮断薬である本剤は、グリコーゲン分解を抑制する³⁸⁾。低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が働くが、 β 遮断薬はこの血糖上昇作用を抑制する可能性があり、さらに頻脈や身震い等の低血糖の症状をマスクし発見を遅らせる可能性がある³⁹⁾。本剤は乳児を対象とした薬剤であり、成人と比較して個人差が大きいため、血糖値の基準値や疾患名を明確にすることは難しく、個々の乳児の体重や合併症、併用療法、患者の状態等を総合的に評価し、投与可否を決定することが必要である。
また、一般的に乳幼児においては食事の影響により低血糖になりやすいため、患者が十分に食事をしていない、又は嘔吐している状態で低血糖のおそれがある場合にも、本剤を投与しないこと。
- 2.4 β 遮断薬は、交感神経刺激に拮抗して心拍数を減少させ、また房室伝導速度を抑制する。重度の徐脈、房室ブロック、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者においては、これらの症状を悪化させ、重篤な症状が発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

<参考：徐脈診断の目安*>

徐脈により十分な心拍出量を維持できなくなった場合、乳児期では、哺乳不良、多呼吸、呼吸困難、冷汗、浮腫(下腿の浮腫、眼瞼浮腫など)、四肢冷感等の心不全症状が認められる^{40),41)}。

本剤の投与にあたっては、以下の数値を目安とし、生活の様子やこれらの症状の有無を含めて患者の状態を総合的に判断し、投与可否を決定することが必要である。

- ✓ 海外添付文書（欧州添付文書（SmPC）及び米国添付文書（USPI））では、Contraindications（禁忌）として、以下が設定されている。

【欧州添付文書（SmPC）Contraindications（抜粋）】

Bradycardia below the following limits:

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

【米国添付文書（USPI）Contraindications（抜粋）】

Heart rate <80 beats per minute

- ✓ 小児不整脈の診断・治療ガイドライン（2010年9月）⁴⁰⁾において、洞不全症候群のI型：持続性徐脈の判断基準（3歳未満）として、「<100bpm」と示されている。

※：国内第Ⅲ相臨床試験（M703101-01試験）において、各臨床検査値の異常変動判定の参考とした基準値は「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

- 2.5 β遮断薬は心臓のポンプ機能の低下に対する代償的な交感神経作用に拮抗し、心機能を抑制することから、心原性ショックの症状を悪化させる可能性があるため、心原性ショックの患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.6 心不全では低下した心機能を代償するために交感神経の活動が亢進するが、β遮断薬はこの作用に拮抗することから、症状を悪化させる可能性がある。薬剤等でコントロール不能の心不全の患者においては、重篤な症状が発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。
- 2.7 β遮断薬は、血圧降下作用があるため、低血圧の症状を悪化させる可能性がある。重度の低血圧症の患者においては、重篤な症状が発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

<参考：低血圧診断の目安*>

本剤の投与にあたっては、以下の数値を目安とし、生活の様子や哺乳不良、多呼吸、呼吸困難、冷汗、浮腫（下腿の浮腫、眼瞼浮腫など）、四肢冷感等の心不全症状^{40),41)}、脈拍等を含めて患者の状態等を総合的に評価し、投与可否を決定することが必要である。

- ✓ 海外添付文書（欧州添付文書（SmPC）及び米国添付文書（USPI））では、Contraindications（禁忌）として、以下が設定されている。

【欧州添付文書（SmPC）Contraindications（抜粋）】

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

【米国添付文書（USPI）Contraindications（抜粋）】

Blood pressure <50/30 mmHg

※：国内第Ⅲ相臨床試験（M703101-01試験）において、各臨床検査値の異常変動判定の参考とした基準値は「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

- 2.8 β遮断薬はβ₂受容体遮断により末梢血管の拡張作用を抑制する。末梢循環障害のある患者においては、これらの症状を悪化させる可能性があることから、レイノー症候群、壊疽等の重度の末梢循環障害患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.9 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者にβ遮断薬のみを投与すると、相対的にα受容体優位となり、著明な血圧上昇がおこる可能性があることから、褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.10 非選択的β遮断薬は、相対的にα受容体優位となり、血管収縮を助長して異型狭心症を増悪させ、予後を悪化させる可能性がある⁴²⁾ことから、異型狭心症の患者においては、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 急性の気管支・肺の異常、呼吸困難又は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。
- 8.3 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、食事を十分に摂取していない、又は嘔吐している場合は低血糖を悪化させやすいので投与しないこと。[2.3、7.3、11.1.2 参照]
- 8.4 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。

（解説）

- 8.1 本剤は、 β 受容体遮断作用による心拍数や血圧の低下、気管支の収縮により、患者の状態を悪化させ、重篤な症状を引き起こすおそれがある。本剤投与開始前には、心拍数、血圧の測定や心肺聴診、心電図検査等の詳細な検査を行い、心肺機能に異常がないことを確認すること。投与開始時及び増量時は、小児科医との連携のもと、安全性を確認できる医師の管理下で心拍数及び血圧を1時間毎に、少なくとも投与2時間後まで測定・観察し、以下の参考基準値を参考に患児の状態を総合的に判断し、投与可否を決定すること。特に、哺乳不良、多呼吸、呼吸困難、冷汗、浮腫（下腿の浮腫、眼瞼浮腫など）、四肢冷感等の症状^{40),41)}が認められた場合は、慎重に投与可否を決定すること。

<参考：血糖、心拍数、血圧、呼吸数の参考基準値一覧>^{43)~46)}

国内第Ⅲ相臨床試験（M703101-01 試験）において、各臨床検査値の異常変動判定の参考とした基準値を以下に示す。

年齢*	血糖 (mg/dL)	心拍数 (回/分)	血圧 (mmHg)	呼吸数 (回/分)
生後 0～3 カ月	40～200	100～150	65～ 85/45～55	35～55
生後 3～6 カ月		90～120	70～ 90/50～65	30～45
生後 6～9 カ月		80～120	80～100/55～65	25～40

*：心拍数、血圧及び呼吸数の測定期間中に、生後9カ月を超える被験者が想定されたが生後6～9カ月と生後6～12カ月で心拍数、血圧及び呼吸数の基準値は同じであることから、同じ基準値を用いた。

- 8.2 本剤は非選択的 β 遮断薬であり、 β_2 受容体遮断作用は気管支を収縮させることから、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本剤を投与しないこと。
- 8.3 カテコールアミンはグリコーゲン分解を促進し、ブドウ糖産生を促す。一方、 β 遮断薬である本剤は、グリコーゲン分解を抑制する³⁸⁾。低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が働くが、 β 遮断薬はこの血糖上昇作用を抑制する可能性があり、さらに頻脈や身震い等の低血糖の症状をマスクし発見を遅らせる可能性がある³⁹⁾。
特に、患者が食事を十分に摂取していない、又は嘔吐している場合は、低血糖を悪化させるおそれがあるため、投与を予定していた時刻に、食事を十分に摂取していない等の状態にある場合は、その回の投与は中止すること。
- 8.4 患者が、全身麻酔薬を使用する手術等を予定されている場合は、全身麻酔薬と本剤との相互作用により、反射性頻脈が減弱し、低血圧のリスクが高くなる可能性がある⁴⁷⁾。プロプラノロールの半減期は約4時間であり、処置の48時間前にプロプラノロールを摂取した場合でもプロプラノロールの血中濃度は十分低くなると考えられることから、少なくとも処置を実施する48時間前までに、本剤の投与を中止すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全の患者（コントロール不良の心不全の患者を除く）

心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。[2.6 参照]

9.1.2 徐脈の患者（重度の徐脈の患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.4、11.1.1 参照]

9.1.3 房室ブロック（I 度）の患者

房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.4 低血圧の患者（重度の低血圧症の患者を除く）

心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。[2.7、11.1.1 参照]

9.1.5 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。[11.1.4 参照]

9.1.6 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。

（解説）

- 9.1.1 心不全では低下した心機能を代償するために交感神経の活動が亢進するが、 β 遮断薬はこの作用に拮抗することから、症状を悪化させる可能性がある。心不全の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。
- 9.1.2 コントロール不良の心不全のある患者は禁忌に設定している（「2.禁忌 2.6」の項参照）。
 β 遮断薬は、交感神経刺激に拮抗して心拍数を減少させるため、徐脈の症状を悪化させる可能性がある。徐脈の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。
- 9.1.3 重度の徐脈のある患者は禁忌に設定している（「2.禁忌 2.4」の項参照）。
 β 遮断薬は、交感神経刺激に拮抗して房室伝導速度を抑制するため、房室ブロック（I 度）の症状を悪化させる可能性がある。房室ブロック（I 度）の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。
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は禁忌に設定している（「禁忌」の項参照）。
- 9.1.4 β 遮断薬は、血圧降下作用があるため、低血圧の症状を悪化させる可能性がある。低血圧の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。
重度の低血圧症の患者は禁忌に設定している（「2.禁忌 2.7」の項参照）。
- 9.1.5 国内外の臨床試験において報告はないが、プロプラノロール投与により高カリウム血症が発現したことが疑われる症例が報告されており、その半数は潰瘍を伴う IH の患者での報告である^{48)~51)}。本剤は、*in vitro* で毛細血管内皮細胞におけるアポトーシスを誘発することが認められている^{14),15)}。また、過量の急速な細胞崩壊は、細胞傷害性療法後の腫瘍崩壊性症候群と同様、高カリウム血症を引き起こすことが知られている。潰瘍を伴う IH の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。
- 9.1.6 頭頸部領域に大きな IH（特に 5cm 以上）を有し、脳血管系、脳構造、心血管等の異常を併発する場合は PHACE 症候群（Posterior fossa brain anomalies, hemangiomas, arterial anomalies and cardiac defects and coarctation of the aorta, eye abnormalities and sternal abnormalities or ventral developmental defects）と診断され、特に脳血管形成異常や動脈の狭窄・閉塞を有する例では、狭窄の進行による脳梗塞、片麻痺、痙攣などが報告されている。国内外の臨床試験において、PHACE 症候群を有する患者への本剤の投与経験はないが、文献報告において、PHACE 症候群患者へのプロプラノロール投与時に片側不全麻痺が発現したとの報告がある⁵²⁾。プロプラノロールは、重度の脳血管異常のある PHACE 症候群の患者において、血圧を低下させ、さらに閉塞した血管、狭い血管、又は狭窄した血管の血流を減少させることによって脳卒中のリスクを増大させる可能性があるため、PHACE 症候群の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害の患者

薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。

(解説)

一般的に薬物の代謝、排泄が影響を受けるため、重篤な腎機能障害のある患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害の患者

薬物の代謝が影響をうける可能性がある。

(解説)

一般的に薬物の代謝が影響を受けるため、重篤な肝機能障害のある患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

出生後 5 週未満の患者には慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、出生後 5 週未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は、出生後 5 週以上の乳幼児を対象として臨床試験を実施しており、低出生体重児、新生児、出生後 5 週未満の乳児（投与開始時点で修正週数 5 週未満の乳児含む）を対象とした臨床試験は実施していない。用法・用量及びその安全性については確認されていないことから、出生後 5 週未満の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること。

<参考：修正週数>

予定日（40 週）を出発点としてその後の成長や発達を評価する方法である。早産児や低出生体重児の成長・発達の確認は、修正週数を用いて評価する。28 週で出生した場合と、32 週で出生した場合で同じように生後の発達が得られるわけではないからである。例えば、28 週出生であれば、その 3 カ月後（12 週後）になって初めて予定日（40 週）で出生時相当となり、さらにその 1 カ月後（出生から 4 カ月後）に 1 カ月相当の成長・発達があれば、正常発達という事になる。仮に 32 週出生であれば、出生から 3 カ月後に 1 カ月相当、出生から 6 カ月後に 4 カ月相当であれば正常発達になる。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

(解説)

本剤の主な肝代謝酵素は CYP2D6 及び CYP1A2 であり、CYP2C19 もわずかに関与する²⁹⁾。

本剤の相互作用について、乳児におけるデータはないが、プロプラノロールと相互作用を起こすことが知られている成分を併用している場合には、本剤と相互作用を起こすおそれがあるため、併用時は注意すること。

なお、いくつかの薬剤はその成分が母乳中に移行することが知られている。母乳中に移行した成分とプロプラノロールとの相互作用についてのデータはないが、プロプラノロールと相互作用を起こすことが知られている成分を服用している母親が授乳した場合、成分が母乳中に移行し、本剤と相互作用を起こすおそれがあるため、授乳の中止を検討すること。

＜参考：プロプラノロールの代謝に関与する主な肝代謝酵素と、CYP 分子種に対するプロプラノロールの阻害作用 (*in vivo*、*in vitro*) ＞

分子種	
CYP 2D6	主要代謝物である 4-ヒドロキシプロプラノロール及び 5-ヒドロキシプロプラノロールの生成に主に関与 (ヒト肝ミクロソーム、 <i>in vitro</i>) ⁵³⁾ プロプラノロール塩酸塩 1 日 80mg (分 2) を 2 週間投与した際に CYP 2D6 活性が約 40% 低下 (ヒト (高血圧症患者)、 <i>in vivo</i>) ⁵⁴⁾ プロプラノロールは強い CYP2D6 阻害作用を示す (IC ₅₀ : 2.5~5.8µmol/L) (肝ミクロソーム及びバキュロウイルス-昆虫細胞発現系ミクロソーム、 <i>in vitro</i>) ⁵⁵⁾
CYP 1A2	主要代謝物である N-デスイソプロピルプロプラノロールの生成に主に関与 (ヒト肝ミクロソーム、 <i>in vitro</i>) ⁵³⁾ プロプラノロールは中程度の CYP1A2 阻害作用を示す (IC ₅₀ : 26.1~47.1µmol/L) (肝ミクロソーム及びバキュロウイルス-昆虫細胞発現系ミクロソーム、 <i>in vitro</i>) ⁵⁵⁾
CYP 2C19	主要代謝物である N-デスイソプロピル化に対する関与は極めて小さい (ヒト肝ミクロソーム、 <i>in vitro</i>) ⁵⁶⁾ プロプラノロールは中程度の CYP2C19 阻害作用を示す (IC ₅₀ : 40.0~88.3µmol/L) (肝ミクロソーム及びバキュロウイルス-昆虫細胞発現系ミクロソーム、 <i>in vitro</i>) ⁵⁵⁾
CYP 2A6 CYP 2C8 CYP 2C9 CYP 2E1 CYP 3A4	阻害作用なし (肝ミクロソーム及びバキュロウイルス-昆虫細胞発現系ミクロソーム、 <i>in vitro</i>) ⁵⁵⁾

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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ため注意すること。	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。
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。

(解説)

- (1) 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）
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、相互に交感神経抑制作用を増強させるとの報告がある⁵⁷⁾ので患者の状態に注意して投与すること。
- (2) 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）
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、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と報告がある⁵⁸⁾。また、低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が働くが、 β 遮断薬はこの血糖上昇作用を抑制する可能性があり、さらに頻脈や身震い等の低血糖の症状をマスクし発見を遅らせる可能性がある³⁹⁾ので患者の状態に注意して投与すること。
- (3) 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）
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、相互に心抑制作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させるとの報告がある^{59)~62)}ので患者の状態に注意して投与すること。
- (4) クロニジン
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、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）を増強させるとの報告がある⁶³⁾。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にクロニジンを中止すること。また、クロニジン投与中に本剤を投与する場合には、クロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。
- (5) クラスⅠ抗不整脈剤（ジソピラミド、プロカインアミド等）、クラスⅢ抗不整脈剤（アミオダロン等）
プロプラノロール塩酸塩製剤とジソピラミドあるいはアミオダロンを併用した際に、過度の心機能抑制（徐脈等）が生じたとの報告がある⁶⁴⁾。抗不整脈薬は陰性変力作用及び陰性変時作用を有するので、 β 受容体遮断作用を有する本剤との併用時には心機能が過度に抑制される可能性があるので患者の状態に注意して投与すること。
- (6) 交感神経刺激剤（アドレナリン等）
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、非選択的 β 遮断薬により末梢血管の β 受容体が遮断された状態でアドレナリン等の交感神経作動薬が投与された場合、 α 受容体を介する血管収縮作用のみが現れるとの報告がある⁶⁵⁾。相互の薬剤の効果が減弱する可能性があるので患者の状態に注意して投与すること。
- (7) 麻酔剤（セボフルラン等）
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、麻酔導入しプロプラノロールを投与後に急激な血圧の低下、心拍出量の低下、徐脈等が認められたとの報告がある⁴⁷⁾。本剤の投与対象は乳児であり、特に全身麻酔薬投与下での反射性頻脈の減弱や麻酔薬併用による心抑制作用の増強が生じた際には、重篤な転帰をたどる可能性があるので注意すること。
- (8) リドカイン
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、リドカインを併用した際に、リドカインの代謝が遅延し血中濃度を上昇させたとの報告がある^{66),67)}ので患者の状態に注意して投与すること。
- (9) ジギタリス製剤
プロプラノロール塩酸塩製剤とジギタリス製剤を併用した際に、房室伝導時間が延長し徐脈等が生じたとの報告がある^{68),69)}。ジギタリス製剤は房室結節伝導時間を延長させる作用を有するので、 β 受容体遮断作用を有する本剤との併用時には徐脈等の出現に注意して投与すること。
- (10) シメチジン
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、シメチジンと併用した際に、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、肝でのプロプラノロールの分解が低下し、血中濃度が上昇すると報告がある^{70),71)}。本剤の血中濃度が上昇し、本剤の β 受容体遮断作用が増強する可能性があるため、低血圧や低血糖等の発現に注意して投与すること。
- (11) クロルプロマジン
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、クロルプロマジンを併用した際に、クロルプロマジン、プロプラノロール塩酸塩双方の血中濃度が上昇したとの報告がある⁷²⁾。本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強する可能性があるため患者の状態に注意して投与すること。
- (12) ヒドララジン
プロプラノロール塩酸塩製剤にて、ヒドララジンを併用した際に、プロプラノロールの血中濃度が上昇したとの報告がある^{73),74)}。本剤の血中濃度が上昇し、本剤の β 受容体遮断作用が増強する可能性があるため、低血圧や低血糖等の発現に注意して投与すること。
- (13) 非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）

プロプラノロール塩酸塩製剤にて、インドメタシンを併用した際に、プロプラノロールの降圧作用が減弱したとの報告がある⁷⁵⁾。IH への影響は不明であるが、本剤の効果が減弱する可能性があるので患者の状態に注意して投与すること。

(14) リファンピシン

プロプラノロール塩酸塩製剤にて、リファンピシンを併用した際に、プロプラノロールの血中濃度が低下したとの報告がある⁷⁶⁾。IH への影響は不明であるが、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があるので患者の状態に注意して投与すること。

(15) キニジン、プロパフェノン

プロプラノロール塩酸塩製剤にて、キニジンあるいはプロパフェノンを併用した際に、プロプラノロールの血中濃度が上昇したとの報告がある^{77),78)}。本剤の血中濃度が上昇し、本剤のβ受容体遮断作用が増強する可能性があるため、低血圧や低血糖等の発現に注意して投与すること。

(16) ワルファリン

プロプラノロール塩酸塩製剤にて、ワルファリンを併用した際に、ワルファリンの血中濃度を上昇させたとの報告がある⁷⁹⁾ので患者の状態に注意して投与すること。

(17) コレスチラミン

プロプラノロール塩酸塩製剤にて、コレスチラミンを併用した際に、プロプラノロールの血中濃度が低下したとの報告がある⁸⁰⁾。IH への影響は不明であるが、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があるため患者の状態に注意して投与すること。

(18) 副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン）

IH 患者においてプロプラノロール塩酸塩製剤と副腎皮質ホルモン剤の併用時に低血糖症⁸¹⁾や心血管系異常^{82),83)}を発現したとの報告がある。

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が、β遮断薬はこの血糖上昇作用を抑制する可能性がある。また、低血糖の兆候である頻脈、振戦等の症状をマスクするため、病状の発見が遅れるおそれがある。一方、糖質コルチコイドは、糖質及びタンパク質の代謝に影響を及ぼし、糖新生を促進する⁸⁴⁾が、副腎皮質ホルモン剤の使用により副腎皮質機能抑制が生じている場合においては、副腎皮質ホルモン剤を減量した際に、低血糖が発現する可能性がある⁸¹⁾。本剤との併用時には、低血糖のリスクをさらに高める可能性があるため、患者の状態に注意して投与すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧 (0.9%)、徐脈 (0.5%)、房室ブロック (0.2%)

[2.4、2.7、9.1.2-9.1.4 参照]

11.1.2 低血糖 (0.5%)

痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）をきたした例も報告されている。[2.3、7.3、8.3 参照]

11.1.3 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。[2.2 参照]

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

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。[9.1.5 参照]

11.1.5 無顆粒球症（頻度不明）

(解説)

11.1.1 本剤のβ受容体遮断作用により、心拍数や血圧の低下が起こり、重篤な低血圧、徐脈、房室ブロックを引き起こす可能性がある。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。

海外の臨床試験における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、低血圧 0.9% (4/435 例、重篤例なし)、徐脈 0.5% (2/435 例、うち重篤例 1 例)、第二度房室ブロック 0.2% (1/435 例、重篤 1 例)であった。国内の臨床試験における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、拡張期血圧低下 6.3% (2/32 例、いずれも非重篤)、収縮期血圧低下 6.3%

(2/32 例、いずれも非重篤)、及び血圧低下 3.1% (1/32 例、いずれも非重篤) であり、徐脈、房室ブロックは認められなかった。

11.1.2 カテコールアミンはグリコーゲン分解を促進し、ブドウ糖産生を促す。一方、β 遮断薬である本剤は、グリコーゲン分解を抑制する³⁸⁾。低血糖発作時には、カテコールアミンが分泌され低血糖から回復するための機序が働くが、β 遮断薬はこの血糖上昇作用を抑制する可能性があり、さらに頻脈や身震い等の低血糖の症状をマスクし発見を遅らせる可能性がある³⁹⁾。痙攣、意識障害 (意識混濁、昏睡) をきたした例も報告されていることから、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。

海外の臨床試験における本剤との因果関係が否定できない低血糖の発現率は、低血糖 0.5% (2/435 例、重篤例なし) であり、国内の臨床試験では認められなかった。

11.1.3 本剤の非選択的 β 受容体遮断作用により、喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化等の気管支反応性亢進を引き起こす可能性があり、さらに β₂ 受容体遮断作用を介し気管支痙攣を誘発し、重篤な気管支痙攣等を引き起こす可能性がある。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。

海外の臨床試験における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、気管支痙攣 0.2% (1/435 例、非重篤)、気管支炎 0.5% (2/435 例、いずれも非重篤)、細気管支炎 0.5% (2/435 例、いずれも非重篤)、国内の臨床試験における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、喘鳴 3.1% (1/32 例、非重篤) であった。

11.1.4 本剤の臨床試験では報告はないが、潰瘍を伴う巨大な IH の患者にプロプラノロール塩酸塩製剤を投与したところ、高カリウム血症が認められたとの文献報告がある^{48)~51)}。

本剤は、*in vitro* で毛細血管内皮細胞におけるアポトーシスを誘発することが認められている^{14),15)}。また、過量の急速な細胞崩壊は、細胞傷害性療法後の腫瘍崩壊性症候群と同様、高カリウム血症を引き起こすことが知られている。潰瘍を伴う IH の患者に本剤を投与する際は、慎重に投与し、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。

11.1.5 国内外の臨床試験において報告はないが、プロプラノロール塩酸塩製剤にて、無顆粒球症が認められたとの文献報告がある^{85),86)}。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) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		紅斑、発疹	蕁麻疹
循環器	血圧低下	心電図 QT 延長	レイノー現象、血管収縮
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 増加、ALT 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	おむつ皮膚炎、乾癬様皮膚炎

(解説)

国内第Ⅲ相臨床試験 (M703101-01 試験) 及び海外の臨床試験 (IH 患者を対象とした薬物動態試験 (V00400 SB 1 02 試験)、第Ⅱ/Ⅲ相ピボタル試験 (V00400 SB 2 01 試験) 及び第Ⅲ相試験 (V00400 SB 3 01 試験)) における有害事象集計結果に基づき、因果関係が否定できない有害事象を副作用として記載した (MedDRA/J ver.18.0)。また、国内外の臨床試験以外で認められた副作用及び海外添付文書 (欧州添付文書 (SmPC) 及び米国添付文書 (USPI)) で記載されている副作用については、頻度不明として記載した。

これらの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。

◆副作用発現頻度一覧（承認時）

< 国内臨床試験 (M703101-01 試験) >

		3mg/kg/日
症例数		32 例
副作用発現例数		10 例
副作用発現率		31.3%
副作用の種類*1		例数 (%)
精神障害	気分変化	1 (3.1%)
	睡眠障害	1 (3.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘鳴	1 (3.1%)
胃腸障害	下痢	4 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	多汗症	1 (3.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (3.1%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3%)
	拡張期血圧低下	2 (6.3%)
	収縮期血圧低下	2 (6.3%)
	血圧低下	1 (3.1%)
	好中球数減少	1 (3.1%)

*1：副作用の種類は、MedDRA/J ver.18.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示

＜海外臨床試験(V00400 SB 1 02 試験、V00400 SB 2 01 試験及びV00400 SB 3 01 試験)＞

		1mg/kg/日	3mg/kg/日	合計
症例数		200 例	235 例	435 例
副作用発現例数		82 例	84 例	166 例
副作用発現率		41.0%	35.7%	38.2%
副作用の種類*1		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	細気管支炎	2 (1.0%)	-	2 (0.5%)
	気管支炎	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
	鼻咽頭炎	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	気道感染	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	気管気管支炎	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	食欲減退	7 (3.5%)	7 (3.0%)	14 (3.2%)
	低血糖症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	新生児哺乳障害	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	食欲亢進	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	多飲症	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
精神障害	中期不眠症	9 (4.5%)	13 (5.5%)	22 (5.1%)
	睡眠障害	13 (6.5%)	9 (3.8%)	22 (5.1%)
	悪夢	5 (2.5%)	15 (6.4%)	20 (4.6%)
	落ち着きのなさ	7 (3.5%)	2 (0.9%)	9 (2.1%)
	不眠症	3 (1.5%)	4 (1.7%)	7 (1.6%)
	易刺激性	6 (3.0%)	-	6 (1.4%)
	神経過敏	1 (0.5%)	3 (1.3%)	4 (0.9%)
	激越	2 (1.0%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
	初期不眠症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	不安	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	錯乱状態	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	早朝覚醒型不眠症	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	神経系障害	過眠症	6 (3.0%)	4 (1.7%)
傾眠		8 (4.0%)	2 (0.9%)	10 (2.3%)
睡眠の質低下		3 (1.5%)	3 (1.3%)	6 (1.4%)
精神運動亢進		2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
ジスキネジア		1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
頭部動揺		1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
筋緊張亢進		1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
眼障害	眼瞼紅斑	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	流涙増加	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
心臓障害	徐脈	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	第二度房室ブロック	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)

		1mg/kg/日	3mg/kg/日	合計
副作用の種類*1		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
血管障害	末梢冷感	18 (9.0%)	14 (6.0%)	32 (7.4%)
	低血圧	3 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
	拡張期低血圧	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	3 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
	気管支痙攣	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	鼻閉	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	閉塞性気道障害	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
胃腸障害	上気道閉塞	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	下痢	9 (4.5%)	14 (6.0%)	23 (5.3%)
	嘔吐	7 (3.5%)	5 (2.1%)	12 (2.8%)
	便秘	3 (1.5%)	6 (2.6%)	9 (2.1%)
	排便回数増加	3 (1.5%)	3 (1.3%)	6 (1.4%)
	乳児仙痛	3 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
	吐き戻し	3 (1.5%)	-	3 (0.7%)
	腹痛	3 (1.5%)	-	3 (0.7%)
	放屁	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
	異常便	2 (1.0%)	-	2 (0.5%)
	胃食道逆流性疾患	2 (1.0%)	-	2 (0.5%)
	腹部不快感	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	変色便	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	乳児吐出	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	悪心	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
流涎過多	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)	
皮膚および皮下組織障害	紅斑	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
	脱毛症	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
	発疹	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
	冷汗	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	点状出血	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	皮膚変色	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
	泣き	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
	状態悪化	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	医薬品副作用	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
	冷感	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
臨床検査	心電図QT延長	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	3 (1.3%)	3 (0.7%)
	血中カリウム増加	-	3 (1.3%)	3 (0.7%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	体重減少	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	傷害、中毒および処置合併症	過量投与*2	1 (0.5%)	-

*1：副作用の種類は、MedDRA/J ver.18.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示

*2：第II/III相ビボタル試験（V00400 SB 2 01 試験）において、治験責任医師により因果関係が否定できない有害事象と判断された。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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。

(解説)

本剤を過量投与した場合、非選択的β遮断薬の作用として知られている、心拍数の減少等の心血管症状、低血圧、気管支痙攣、低血糖等が発現する可能性がある。また、プロプラノロールは脂溶性が高く、血液脳関門を通過するため、痙攣発作を引き起こす可能性がある。

本剤の投与対象である乳幼児においては、過量投与の影響が強く現れるおそれがあるため、過量投与が疑われる場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

プロプラノロール塩酸塩製剤にて、IHの患者に対し、処方量の10倍のプロプラノロールを服用した例が報告されている。患者は、過量投与時の月齢不明（投与開始時2ヵ月）の男児で、プロプラノロールを誤って20mg投与された。救急処置室では落ち着きがなく、興奮気味で不眠の症状を伴っていたが、血圧、心拍数及び血糖値は正常であり、集中治療室での24時間の経過観察の結果、プロプラノロールの使用は中止されなかったと報告されている⁸⁷⁾。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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)}（外国人データ）。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⁾。

(解説)

ヒスタミン放出はアドレナリン受容体により調節されると考えられており、β受容体刺激によりアナフィラキシー反応のメディエーターであるヒスタミンの合成や放出が抑制される。

従って、β遮断薬はヒスタミン放出を増強し、さらにアナフィラキシー反応に対する呼吸循環系作用を減弱させ、血管内血流量減少や低血圧に対する心血管応答を抑制するおそれがある⁸⁸⁾。

プロプラノロール塩酸塩製剤にて、高血圧治療のためプロプラノロール塩酸塩を投与されていた患者で、昆虫毒、アスピリン、バナナ等を抗原とした重症のアナフィラキシーの発症が報告されている⁸⁹⁾。アトピー患者に本剤を投与する際は、十分に注意して観察を行うこと。

なお、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」⁹⁰⁾には、グルカゴン静注が有効であったとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁹¹⁾

幼若ラットにプロプラノロールの 10、20、40 mg/kg/day を 18 日間（生後 4 日から生後 21 日まで）反復経口投与したところ、器官・機能の発達、生殖能力及び心臓機能に関して、40 mg/kg/day までプロプラノロール投与に関連した変化はみられなかった。これらの指標における無毒性量は雌雄共に 40 mg/kg/day であった。

一般毒性学的パラメータについては、高用量の 40 mg/kg/day のみで所見（死亡、体重の低値）が認められ、一般毒性の無毒性量は、雌雄共に 20 mg/kg/day であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ヘマンジオルシロップ小児用 0.375% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プロプラノロール塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

・「ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%を服用するお子さまの保護者の方へ」（RMP 資材）

・「ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%服用日記」

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/hemangiol/index.html#tool>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：インデラル錠

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2014 年 3 月 14 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヘマンジオル® シロップ 小児用 0.375%	2016 年 7 月 4 日	22800AMX00431000	2016 年 8 月 31 日	2016 年 9 月 16 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年(2016年7月4日～2026年7月3日) (希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
2900003Q1029	2900003Q1029	125100501	622510001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Léauté-Labrèze C., et al.: *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24) : 2649-2651 [11111112-7567] (PMID : 18550886)
- 2) 社内資料 : 安定性試験 [11111112-7663]
- 3) Léauté-Labrèze C., et al.: *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (8) : 735-746 [11111112-7540] (PMID : 25693013)
- 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 [11111112-7668] (2016年7月4日承認、CTD2.7.6.5)
- 5) 社内資料: 乳児血管腫患者を対象とした薬物動態試験 [11111112-7666] (2016年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 6) 社内資料: 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (2016年7月4日承認、CTD2.7.6.4.2.4) [11111112-7665]
- 7) Hoffmann C., et al.: *Naunyn-Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 151-159 [11111112-7571] (PMID : 14730417)
- 8) Bristow M., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1970; 171(1): 52-61 [11111112-7572] (PMID : 4391468)
- 9) Rajfer S.I., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982; 220: 127-132 [20181017-1484] (PMID : 6118428)
- 10) Lamy S., et al.: *Vascul. Pharmacol.* 2010; 53: 200-208 [11111112-7574] (PMID : 20732454)
- 11) Wong A., et al.: *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 130(5): 1012-1021 [11111112-7575] (PMID : 23096601)
- 12) Chim H., et al.: *Ann. Surg.* 2012; 256(1): 146-156 [11111112-7576] (PMID : 22580939)
- 13) Xie W., et al.: *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 739-748 [11111112-7577] (PMID : 23528058)
- 14) Ji Y., et al.: *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47: 2216-2223 [11111112-7578] (PMID : 23217879)
- 15) 社内資料 : 健康成人を対象とした薬物動態試験 [11111112-7667] (2016年7月4日承認、CTD2.7.6.1)
- 16) Shand, D.G.: *Drugs* 1974; 7 (1) : 39-47 [11111112-7635] (PMID : 4151694)
- 17) Cruickshank J.M.: *Am. Heart. J.* 1980; 100(2): 160-178 [11111112-7646] (PMID : 6105819)
- 18) Takechi T., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 2018; 58(10): 1361-1370 [11111112-7707] (PMID : 29746707)
- 19) Borgström L., et al.: *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1981; 9 (4) : 419-429 [11111112-7593] (PMID : 7310641)
- 20) Cruickshank J.M., et al.: *Clin. Sci.* 1980; 59: 453s-455s [11111112-7647] (PMID : 7449299)
- 21) 友田昭二ら: 産婦人科の進歩 1986; 38(5): 669-672 [11111112-7594]
- 22) Bauer J.H., et al.: *Am. J. Cardiol.* 1979; 43: 860-862 [11111112-7595] (PMID : 425926)
- 23) Taylor E.A., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 12: 549-559 [11111112-7636] (PMID : 6117308)
- 24) Hayes A., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1971; 176 (2) : 302-311 [20200408-0025] (PMID : 4998689)
- 25) Evans G.H., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973; 186(1): 114-122 [11111112-7580] (PMID : 4198771)
- 26) Belpaire F.M., et al.: *Biochem. Pharmacol.* 1984; 33(13): 2065-2069 [11111112-7581] (PMID : 6743355)
- 27) Marathe P.H., et al.: *Drug. Metab. Dispos.* 1994; 22(2): 237-247 [11111112-7582] (PMID : 8013280)
- 28) Mehvar R., et al.: *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2001; 4 (2) : 185-200 [11111112-7585] (PMID : 11466176)
- 29) Bertz, R.J., et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 32 (3) : 210-258 [11111112-7605] (PMID : 9084960)
- 30) Rochester C.L., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 28 (1) : 32-39 [11111112-7677] (PMID : 6248289)
- 31) Paterson J.W., et al.: *Pharmacol. Clin.* 1970; 2: 127-133 [11111112-7596]
- 32) Nace G.S., et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 1987; 13: 51-64 [11111112-7648] (PMID : 3304770)
- 33) Walle T., et al.: *Drug. Metab. Dispos.* 1985; 13(2): 204-209 [11111112-7586] (PMID : 2859169)
- 34) Bachmakov I., et al.: *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2006; 20: 273-282 [11111112-7587] (PMID : 16671962)
- 35) Bachmakov I., et al.: *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 1080-1083 [11111112-7588] (PMID : 19740083)
- 36) Bianchetti G., et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 1976; 1 (5) : 373-384 [11111112-8020] (PMID : 1017154)
- 37) メイラー医薬品の副作用大辞典第12版 1998; 456 [11111112-7597]
- 38) グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—第11版上巻 2007; 340 [11111112-7541]
- 39) McMurtry R.J., et al.: *Ann. Intern. Med.* 1974; 80 (5) : 669-670 (PMID : 4823826) [11111112-7603]
- 40) 住友直方ら: 小児不整脈の診断・診療ガイドライン 2010; 26 [11111112-7681]
- 41) 標準小児科学第8版 2013; 426 [11111112-7680]
- 42) 小川久雄ら: 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン(2013年改訂版) 2013; 28 [11111112-7598]
- 43) Nelson Textbook of Paediatrics 18th edition 2007 [11111112-7960]
- 44) 長谷川奉延ら: 日本小児科学会雑誌 2006; 110 (10) : 1472 [20181017-1638]
- 45) 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド 2012-2013 2013; 86 [11111112-7653]
- 46) American Academy of Paediatrics 2000; 30-55 [11111112-7654]
- 47) Jorfeldt L., et al.: *Acta. Anaesthesiologica. Scandinavica.* 1967; 11 (3) : 159-169 [11111112-7604] (PMID : 6060400)
- 48) Pavlakovic H., et al.: *Pediatrics* 2010; 126 (6) : e1589-e1593 [11111112-7599] (PMID : 21115582)

- 49) Cavalli R., et al.: *Dermatology* 2012; 224 (2) : 106-109 [11111112-7600] (PMID : 22516868)
- 50) Belen B., et al.: *BMJ Case Rep.*, 2014; 1-4 [11111112-7601] (PMID : 24842358)
- 51) Luo Y., et al.: *Pediatr. Dermatol.*, 2015; 32 (1) : 151-152 [11111112-7602] (PMID : 24602103)
- 52) Metry D., et al.: *Pediatr. Dermatol.*, 2013; 30 (1) : 71-89 [11111112-7544] (PMID : 22994362)
- 53) Masubuchi Y., et al.: *Drug. Metab. Dispos.* 1994; 22 (6) : 909-915 [11111112-7583] (PMID : 7895609)
- 54) Rowland K., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38: 9-14 [11111112-7590] (PMID : 7946944)
- 55) Turpeinen M., et al.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 29 (2) : 130-138 [11111112-7589] (PMID : 16890411)
- 56) Yoshimoto K., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39 (4) : 421-431 [11111112-7584] (PMID : 7640150)
- 57) Leier C.V., et al.: *Ann. Intern. Med.* 1986; 104 (2) : 197-199 [11111112-7606] (PMID : 3946944)
- 58) Sharma S.D., et al.: *Curr. Ther. Res.* 1979; 26 (2) : 252-259 [11111112-7607]
- 59) Zatuchni J.: *Heart Lung.* 1985; 14 (1) : 94-95 [11111112-7608] (PMID : 3844011)
- 60) Oesterle S.N., et al.: *Am. Heart. J.* 1986; 111 (3) : 489-497 [11111112-7609] (PMID : 3953357)
- 61) Anastassiades C.J.: *Br. Med. J.* 1980; 281 (6250) : 1251-1252 [11111112-7610] (PMID : 6107167)
- 62) Staffurth J.S., et al.: *Br. Med. J.* 1981; 282 (6259) : 225 [11111112-7611] (PMID : 6779963)
- 63) Cairns S.A., et al.: *Lancet* 1976; 1 (7955) : 368 [11111112-7612] (PMID : 54780)
- 64) Marcus F.I.: et al.: *Am. Heart J.* 1983; 106 (4 Pt 2) : 924-930 [11111112-7613] (PMID : 6137140)
- 65) Whelan T.V., et al.: *Ann. Int. Med.* 1987; 106 (2) : 327 [11111112-7614] (PMID : 3800191)
- 66) Conrad K.A., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 33 (2) : 133-138 [11111112-7615] (PMID : 6822025)
- 67) Graham C.F., et al.: *N. Engl. J. Med.* 1981; 304 (21) : 1301 [11111112-7616] (PMID : 7219480)
- 68) Cruickshank J.M., et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 1987; 618 [11111112-7617]
- 69) Watt D.A.L., et al.: *Br. Med. J.* 1968; 3 (5615) : 413-414 [11111112-7618] (PMID : 4174434)
- 70) Cruickshank J.M., et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 1987; 866 [11111112-7623]
- 71) Heagerty A.M., et al.: *Br. Med. J.* 1981; 282 (6280) : 1917-1919 [11111112-7620] (PMID : 6786672)
- 72) Peet M., et al.: *Br. J. Psychiatry* 1981; 138: 112-117 [11111112-7621] (PMID:7030443)
- 73) McLean A.J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 27 (6) : 726-732 [11111112-7622] (PMID : 7379440)
- 74) Cruickshank J.M., et al.: *Beta-blockers in Clinical Practice*, Churchill Livingstone, 1987; 865 [11111112-7623]
- 75) Watkins J., et al.: *Br. Med. J.* 1980; 281 (6242) : 702-705 [11111112-7624] (PMID : 7427409)
- 76) Herman R.J., et al: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 16 (5) : 565-569 [11111112-7625] (PMID : 6639842)
- 77) Yasuhara M., et al: *J. Pharamacobio-Dyn.* 1990; 13 (11) : 681-687 [11111112-7626] (PMID : 2093126)
- 78) Kowey P.R., et al: *J. Clin. Pharmacol.* 1989; 29 (6) : 512-517 [11111112-7627] (PMID : 2754020)
- 79) Scott A.K., et al: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17 (5) : 559-564 [11111112-7628] (PMID : 6733003)
- 80) Hibbard D.M., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 18 (3) : 337-342 [11111112-7629] (PMID : 6487473)
- 81) Breur J.M., et al.: *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28 (2) : 169-171 [11111112-7657] (PMID : 20738795)
- 82) Lawley L.P., et al.: *Ped. Dermatol.* 2009; 26 (5) : 610-614 [11111112-7543] (PMID : 19840322)
- 83) Bosemani T., et al.: *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171 (7) : 1023-1028 [11111112-7656] (PMID : 22234480)
- 84) グッドマン・ギルマン薬理書－薬物治療の基礎と臨床－第11版下巻 2007; 2041 [11111112-7542]
- 85) Jian D., et al.: *J. Dermatolog. Treat.* 2014; 25 (5) : 388-390 [11111112-7630] (PMID : 23216314)
- 86) Nawabi I.U., et al.: *JAMA* 1973; 223 (12) : 1376-1377 [11111112-7631] (PMID : 4739400)
- 87) Zegpi-Trueba M.S., et al.: *Actas. Dermosifiliogr.* 2012; 103(8): 708-717 [20210806-0012] (PMID : 22853960)
- 88) Howard P.J., et al.: *Scot. Med. J.* 1988; 33 (5) : 344-345 [11111112-7633] (PMID : 3227341)
- 89) Hannaway P.J., et al.: *N. Engl. J. Med.* 1983; 308 (25) : 1536 [11111112-7634] (PMID : 6855829)
- 90) 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」 2008; 1-34 [11111112-7545]
- 91) 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験（2016年7月4日承認、CTD2.6.6.6.1） [11111112-7679]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

プロプラノロール経口液剤は、2014年3月に米国で承認されて以降、世界43カ国で承認されている。
(2021年4月現在)

米国及び欧州での承認状況 (2023年5月時点)

項目	米国	欧州
販売名	HEMANGEOL oral solution	HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution
剤形・含量	Oral solution 4.28 mg/mL propranolol hydrochloride (3.75mg/mL propranolol)	Oral solution 1 ml of solution contains 4.28 mg of propranolol hydrochloride equivalent to 3.75 mg of propranolol base
効能又は効果	HEMANGEOL oral solution contains the beta-adrenergic blocker propranolol hydrochloride and is indicated for the treatment of proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy.	HEMANGIOL is indicated in the treatment of proliferating infantile haemangioma requiring systemic therapy: <ul style="list-style-type: none"> ・ 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
用法及び用量	<p>Initiate treatment at ages 5 weeks to 5 months.</p> <p>The recommended starting dose of HEMANGEOL is 0.15 mL/kg (0.6 mg/kg) 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.</p> <p>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.</p> <p>Monitor heart rate and blood pressure for 2 hours after HEMANGEOL initiation or dose increases.</p> <p>If hemangiomas recur, treatment may be re-initiated.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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. HEMANGIOL is to be given during or right after a feed to avoid the risk of hypoglycaemia.</p> <p>If the child is not eating enough or is vomiting it is recommended to skip the dose.</p> <p>In case the child spits up a dose or does not take all of the medicinal product no other dose should be given before the next scheduled dose.</p> <p>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.</p> <p>Clinical monitoring of the child condition, and dose readjustment, need to be performed at least monthly.</p>

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

妊婦：該当資料なし

授乳婦：

米国添付文書の記載

Other risks

(中略) Ask breastfeeding mothers to tell you all the medications they are currently taking, as these may pass into the milk.

欧州添付文書の記載

4.3 Contraindications

Breastfed infants, if the mother is treated with medicinal products contraindicated with propranolol.

4.4 Special warnings and precautions for use

Breast-feeding:

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

・ 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.

(2)小児への使用に関する情報

米国添付文書の記載

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.

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

欧州添付文書の記載

4.2 Posology and method of administration

Paediatric populations

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

国内の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

出生後5週未満の患者には慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、出生後5週未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(2023年5月時点)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

各飲料との配合変化

【試験方法】

本剤に各飲料（調製粉乳、牛乳、野菜ジュース、ほうじ茶、イオン飲料）を混合したときの性状、並びに40℃/2時間保存したときの性状及びプロプラノロール含量を測定した。

【試験結果】

飲料/飲料名	性状		含量
	混合直後	40℃/2時間	40℃/2時間
調製粉乳/明治ほほえみらくらくキューブ	変化なし	変化なし	変化なし
牛乳/成分無調整乳	変化なし	変化なし	変化なし
野菜ジュース/野菜生活	変化なし	変化なし	変化なし
ほうじ茶/ほうじ茶	変化なし	変化なし	変化なし
イオン飲料/ポカリスエット	変化なし	変化なし	変化なし

社内資料: 飲料配合時の安定性試験 [11111112-7664]

患者向け資料

- ・「ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%を服用するお子さまの保護者の方へ」（RMP 資料）
- ・「ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%服用日記」
<https://www.maruho.co.jp/medical/products/hemangiol/index.html#tool>
- ・保護者向け Web サイト「乳児血管腫の治療」
<https://www.maruho.co.jp/kanja/kekkanshu/#hemangio>