

審議結果報告書

平成 28 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局審査管理課

〔販 売 名〕 ヘマンジオルシロップ小児用0.375 %
〔一 般 名〕 プロプラノロール塩酸塩
〔申 請 者 名〕 マルホ株式会社
〔申請年月日〕 平成 27 年 9 月 25 日

〔審 議 結 果〕

平成 28 年 5 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

〔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。

審査報告書

平成 28 年 5 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ヘマンジオールシロップ小児用 0.375 %
- [一 般 名] プロプラノロール塩酸塩
- [申 請 者] マルホ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 9 月 25 日
- [剤形・含量] 1 mL 中にプロプラノロール塩酸塩 4.28 mg (プロプラノロールとして 3.75 mg) を含有するシロップ剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤形医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 319 号、平成 25 年 11 月 15 日付け薬食審査発 1115 第 7 号)
- [審査担当部] 新薬審査第一部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の乳児血管腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

乳児血管腫

[用法及び用量]

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。

[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。

審査報告（1）

平成 28 年 4 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- 〔販 売 名〕 ヘマンジオルシロップ小児用 0.375 %
- 〔一 般 名〕 プロプラノロール塩酸塩
- 〔申 請 者〕 マルホ株式会社
- 〔申請年月日〕 平成 27 年 9 月 25 日
- 〔剤形・含量〕 1 mL 中にプロプラノロール塩酸塩 4.28 mg（プロプラノロールとして 3.75 mg）を含有するシロップ剤
- 〔申請時の効能又は効果〕 乳児血管腫
- 〔申請時の用法及び用量〕 通常、出生後 5 週以上の患者には、プロプラノロールとして 1 日量 1 mg/kg から開始し、1 日量 3 mg/kg で維持する。いずれの投与量においても、1 日 2 回に分けて、食事中又は食後直ちに経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CUP	Compassionate use program	
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

HemECs 細胞		ヒト乳児血管腫由来内皮細胞
HIF	Hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IH	Infantile hemangioma	乳児血管腫
ITT	Intention to Treat	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master File	原薬等登録原簿
PCR	Polymerase chain reaction	
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
RH	Relative humidity	相対湿度
UV	Ultraviolet absorption spectrum	紫外線吸収スペクトル
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
ガイドライン		血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013（血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会 2013 年 3 月 第 1 版）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用		治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤		ヘマンジオルシロップ小児用 0.375 %
本薬		プロプラノロール塩酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

乳児血管腫（Infantile Hemangioma、以下、「IH」）は出生時もしくは生後間もなく発症する血管内皮の増殖を特徴とする良性血管性腫瘍である。一般的に、IHは、生後1～4週に出現し、1年以内に急速に増大するが、その後90%以上は5～7歳までに数年かけて徐々に自然消退する。一方で、病変の大きさや発生部位によっては、うっ血性心不全、気道狭窄、眼瞼眼窩病変による視性刺激遮断弱視、斜視、乱視、耳下腺病変に伴う外耳道閉鎖、出血を伴う潰瘍形成等、重要臓器及び感覚器官に影響を及ぼすことから、このような場合には、速やかな治療が必要とされている。日本人におけるIHの発症率は0.8～1.7%とされている。また、IHのうち、重要臓器及び感覚器官に影響を及ぼすような病変は10%程度という報告がある（「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」〈血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会 2013年3月 第1版〉、以下、「ガイドライン」）。

IHに対する薬物療法としては、副腎皮質ステロイド、インターフェロン α、ビンクリスチン硫酸塩等が試みられてきたが、有効性のエビデンスは十分ではなく、副作用や、乳児の発育に対して影響を及ぼす懸念等もあり（Dermatol Ther 18: 151-159, 2005、J Pediatr 132: 527-530, 1998 等）、本邦においてIHを適応として承認されている医薬品はない。その他の治療方法としては、個々の患者の状況に応じてレーザー治療、凍結療法、手術等が行われているが、乳児においては全身麻酔が必要となることが多く、治療後に血管腫が残存する場合もあり、課題が残されている。

ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%（以下、「本剤」）は、プロプラノロール塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とするシロップ剤である。本薬は、非選択的β-受容体遮断薬であり、本邦においては、本態性高血圧等の効能・効果で承認されている。本薬は、血管収縮作用、血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）及び塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）等の発現抑制を介した血管新生抑制作用等により、特に増殖期のIHに対して効果を示すことが期待されており、国内外の公表文献では、IHに対して本薬が有効であったとの報告がなされている。また、ガイドラインでは本薬は治療選択肢の一つとされている。なお、本剤については、日本小児血液・がん学会から医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して開発要望が提出されている。

今般、申請者は、日本人IH患者を対象とした国内臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。また、本剤は、「乳児血管腫」を予定される効能・効果として、2013年11月15日付で希少疾病用医薬品に指定（指定番号（25薬）第319号）されている。

なお、海外においては、本剤はIHに対して2014年3月に米国、2014年4月に欧州で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬であるプロプラノロール塩酸塩は、日本薬局方収載品であり、MFに登録されている原薬（MF登録番号 []）を用い、[]である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1mL中にプロプラノロール塩酸塩をプロプラノロールとして3.75mg含有するシロップ剤である。製剤には、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、クエン酸水和物、精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は[REDACTED]、包装・表示、試験、保管からなる工程により製造される。[REDACTED]工程が重要工程とされ、工程管理項目が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/UV）、[REDACTED]、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、[REDACTED]及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 ()	パイロット 3ロット	25℃	60 %RH	褐色 ガラス瓶	36 カ月
長期保存試験 ()	パイロット 1ロット				
加速試験 ()	パイロット 3ロット	40℃	75 %RH		6 カ月
加速試験 ()	パイロット 1ロット				

以上より、製剤の有効期間は、褐色ガラス瓶で遮光し室温保存するとき、3 年間と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の IH に対する効力を適切に評価できる動物モデルは確立していないことから、効力を裏付ける試験として、*in vitro* における β -アドレナリン受容体に対する拮抗作用、血管収縮作用、細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用並びにアポトーシス誘導作用等を検討した公表文献が提出された。なお、本項においては、特に言及しない限り、本薬濃度はプロプラノロールとしての濃度で示した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 β -アドレナリン受容体に対する拮抗作用（CTD 4.2.1.1-2：J Pharmacol Exp Ther 171: 52-61, 1970 <参考資料>）

ウサギ右心房心筋、大動脈血管平滑筋及び胃平滑筋の標本を用いて、非選択的 β -アドレナリン受容体作動薬であるイソプロテレノールの反応に対する本薬の拮抗作用が検討された。本薬はいずれの標本においてもイソプロテレノールの濃度反応曲線を高濃度側に平行移動させ、拮抗作用を示した。

3.1.2 血管収縮作用（CTD 4.2.1.1-3：J Pharmacol Exp Ther 220: 127-132, 1982 <参考資料>）

イヌ左冠状動脈前下行枝及び左冠状動脈回旋枝の平滑筋標本に本薬 0.3～30 $\mu\text{mol/L}$ を添加した結果、いずれの血管平滑筋標本においても、濃度依存的に収縮が認められた。

3.1.3 HemECs 細胞に対する細胞増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-5 : Plast Reconstr Surg 130: 1012-1021, 2012 <参考資料>)

ヒト IH 由来内皮細胞 (以下、「HemECs 細胞」) に本薬 50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒 (水) を添加し、4 日間培養後に細胞増殖を測定した。本薬 50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 群では溶媒対照群と比較して有意に細胞増殖を抑制した。

3.1.4 HemECs 細胞の管腔形成及び血管新生促進因子の発現に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-6 : Ann Surg 256: 146-156, 2012 <参考資料>)

HemECs 細胞に本薬 0~300 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、18 時間培養後、毛細血管様構造の管腔長を測定した結果、本薬は濃度依存的に管腔形成を抑制した。

また、HemECs 細胞に本薬 0~300 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、48 時間及び 96 時間培養した結果、いずれの時点においても VEGF-A、VEGF-R1 及び VEGF-R2、並びに HIF-1 α ¹⁾ の発現は濃度依存的に減少した。

3.1.5 HemECs 細胞に対するアポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1-8 : J Pediatr Surg 47: 2216-2223, 2012 <参考資料>)

HemECs 細胞に本薬 25、50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒 (0.1 % DMSO) を添加し、24 時間培養後、アポトーシス細胞の割合をフローサイトメトリーで測定した結果、アポトーシス細胞の割合は濃度依存的に増加した。

また、HemECs 細胞に本薬 25、50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒 (0.1 % DMSO) を添加し、24 時間培養後、本薬のカスパーゼ活性に対する影響について検討した結果、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 群においてカスパーゼ-9 及び-3 の活性化が認められた。

さらに、HemECs 細胞に本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒 (0.1 % DMSO) を添加し、24 時間培養後、アポトーシス誘導遺伝子 (p53 及び Bax) 及びアポトーシス抑制遺伝子 (Bcl-2 及び Bcl-xL) の発現量についてリアルタイム PCR により定量した結果、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 群では溶媒対照群と比較して p53 及び Bax は有意に増加し、Bcl-xL は有意に減少した。なお、本文献の結果では Bcl-2 は変化が認められなかったが、本薬添加 48 時間後に Bcl-2 発現が減少するという報告があること (Oncol Rep 33: 3099-3107, 2015) を考慮すると、培養時間が 24 時間では十分ではなかったため Bcl-2 の変化が検出できなかった可能性がある」と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

IH は、血管内皮細胞の腫瘍性増殖による良性の血管性腫瘍である。IH 病変の血管内皮細胞には β_1 -及び β_2 -アドレナリン受容体が発現しており (Exp Ther Med 4: 594-604, 2012)、増殖期においては血管内皮細胞増殖や血管新生亢進等を介して、組織塊を形成する (ガイドライン)。

本薬は β -アドレナリン受容体の活性化を阻害することで、以下の作用により、増殖期の IH 病変に対し効果を発揮すると考えられる。

- ・血管収縮作用による IH 病変への血流の減少
- ・VEGF 及び HIF-1 α の発現を減少させることによる血管内皮細胞増殖及び血管新生亢進の抑制

¹⁾ IH の増殖期において HIF-1 α の発現が増加し、血管新生促進因子の産生亢進に寄与することが報告されている (J Hematol Oncol 7: 7-13, 2014)

- ・IH 病変部の血管内皮細胞に対するアポトーシス誘導作用

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬は増殖期の IH 病変に対して効果を発揮することが期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は既承認の成分であり、非臨床薬物動態については評価済みであることから、非臨床薬物動態試験に関する資料は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は投与対象が乳幼児であることから、幼若ラットを用いた毒性試験の成績が評価資料として提出された。

5.1 幼若ラットを用いた毒性試験（CTD 4.2.3.5.4-1：試験番号 39331RSR）

4 日齢の雌雄ラットに本薬 10、20 及び 40 mg/kg/日（プロプラノロールとして）又は溶媒（逆浸透脱イオン水）を 18 日間経口投与した。器官・機能の発達、生殖能力及び心臓機能に関して、本薬投与に関連した変化は認められなかった。これらの指標における無毒性量は 40 mg/kg/日と判断された。また、40 mg/kg/日群で、投与 4 日に雄 1/16 例が瘦削、低体温及び脱水により切迫屠殺された。申請者は、これらの変化について投薬との関連性は明らかではないと説明している。一般毒性の無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、幼若ラットを用いた毒性試験成績について毒性学的に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項においては、特に言及しない限り、本薬の投与量等はプロプラノロールとしての量で記載した。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬及び代謝物である 4-OH プロプラノロールの血漿中濃度の測定には、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法が用いられ、定量下限値は 0.50 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：試験番号 V00400 SB 1 02 <■年 ■月～■年 ■月>）

全身治療が必要な増殖期の IH 患者（機能を脅かす IH、顔面の広範な IH 等）（目標症例数 20 例：Group 1〈生後 35～90 日〉及び Group 2〈生後 91～150 日〉各 10 例）を対象に、主に本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、投与開始後 6 日目までは本剤 1 mg/kg/day、7 日目から 13 日目までは 2 mg/kg/day、14 日目以降は 3 mg/kg/day を 1 日 2 回に分け 12 週間反復経口投与することとされた。

薬物動態は、Group 1 及び Group 2 とともに漸増期間中である Day 7 及び Day 14 の本剤投与前（トラフ時点）に測定することとされた。さらに、Group 1 では Day 28、Group 2 では Day 84 の投与前及び投与後 1、2、4、6、9 時間後にも測定することとされた。

総投与症例 23 例（Group 1：10 例及び Group 2：13 例）のうち、4 例（規定どおりに採血が行われなかった 2 例〈いずれも Group 2〉及び採血前に規定された投与間隔で治験薬が投与されなかった 3 例〈Group 1 で 2 例、Group 2 で 1 例、重複あり〉）を除く 19 例が薬物動態解析対象集団とされた。23 例全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。

漸増期間中の各投与量における本薬の血漿中濃度（トラフ値）は表 2 のとおりであった。なお、4-OH プロプラノロールはトラフ時点で定量下限値未満の症例が認められたため中央値等は算出されていないが、検出された症例は、1 mg/kg/day 投与時は Group 1 で 2 例（0.7 及び 0.8 ng/mL）、2 mg/kg/day 投与時は Group 1 で 2 例（1.3 及び 1.4 ng/mL）、3mg/kg/day 投与時は Group 1 で 5 例（0.7～2.1 ng/mL）及び Group 2 で 2 例（0.5 及び 0.6 ng/mL）であった。

表 2 各投与量における血漿中本薬のトラフ値

投与量	投与群 (測定日)	例数	血漿中濃度 (ng/mL)
1 mg/kg/day	Group 1 (Day 7)	8	4.6 [1.2, 12.5]
	Group 2 (Day 7)	10	3.7 [1.1, 29.9]
2 mg/kg/day	Group 1 (Day 14)	8	9.4 [4.1, 15.8]
	Group 2 (Day 14)	8	6.8 [2.3, 25.5]
3 mg/kg/day	Group 1 (Day 28)	8	22.4 [7.3, 36.8]
	Group 2 (Day 84)	11	10.1 [4.4, 47.4]

中央値 [最小値, 最大値]

また、本薬及び 4-OH プロプラノロールの血漿中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 本薬及び 4-OH プロプラノロールの血漿中薬物動態パラメータ

本薬					
投与量	投与群 (測定日)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (h・ng/mL)	t _{max} (h)
3 mg/kg/day	Group 1 (Day 28)	8	74 [48, 119]	555 [360, 804]	2.0 [1.0, 9.0]
	Group 2 (Day 84)	11	88 [21, 448]	438 [116, 1193]	2.0 [1.0, 4.0]
4-OH プロプラノロール					
投与量	投与群 (測定日)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{9h} (h・ng/mL)	t _{max} (h)
3 mg/kg/day	Group 1 (Day 28)	8	5.7 [2.9, 14.4]	25.2 [16.8, 53.8]	1.1 [1.0, 2.0]
	Group 2 (Day 84)	10	5.0 [0.9, 10.9]	19.4 [5.3, 23.8]	2.0 [1.0, 4.0]

τ =12 時間、中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は Group 1 で 80.0 %（8/10 例）及び Group 2 で 92.3 %（12/13 例）に、副作用は Group 1 で 70.0 %（7/10 例）及び Group 2 で 61.5 %（8/13 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、下痢（Group 1：0 %、Group 2：15.4 %〈2/13 例〉）、悪夢（Group 1：30.0 %〈3/10 例〉、Group 2：30.8 %〈4/13 例〉）及び末梢冷感（Group 1：30.0 %〈3/10 例〉、Group 2：7.7 %〈1/13 例〉）であった。重篤な有害事象は 1 例に「泣き、蒼白、急性中耳炎」が認められたが治験薬との因果関係は否定された。

表 4 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	Group 1 (10 例)	Group 2 (13 例)
全有害事象	80.0 % (8)	92.3 % (12)
鼻咽頭炎	30.0 % (3)	23.1 % (3)
気管支炎	10.0 % (1)	15.4 % (2)
下痢	20.0 % (2)	38.5 % (5)
歯痛	0 % (0)	23.1 % (3)
悪夢	30.0 % (3)	30.8 % (4)
発熱	30.0 % (3)	30.8 % (4)
末梢冷感	30.0 % (3)	7.7 % (1)
結膜炎	30.0 % (3)	7.7 % (1)
咳嗽	10.0 % (1)	23.1 % (3)
食欲減退	20.0 % (2)	0 % (0)

MedDRA/J ver.13.0 発現割合% (発現例数)

6.2.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : M703101-01 < 年 月 ~ 年 月 >)

IH 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 13 施設で実施された。試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については 7.1 参照。

薬物動態は、3 mg/kg/day の投与開始 2 日目の治験薬投与（朝）後 1、2、3、4、6 時間のいずれか 1 ポイント（登録時に割付）、及び 12 週間後の投与（朝）後 2 時間に測定することとされた。総投与症例 32 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬及び 4-OH プロプラノロールの血漿中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本薬及び 4-OH プロプラノロールの血漿中濃度

本薬				
投与量	測定日	例数	血漿中濃度 (ng/mL)	
3 mg/kg/day	3 mg/kg/day 投与開始 2 日目	投与後 1 時間	7	72.3 [13.2, 161.0]
		投与後 3 時間	6	171.5 [45.9, 299.0]
		投与後 6 時間	6	104.9 [27.2, 168.0]
	治験開始 12 週間後	投与後 2 時間	31 ^{a)}	67.4 [15.4, 177.0]
4-OH プロプラノロール				
投与量	測定日	例数	血漿中濃度 (ng/mL)	
3 mg/kg/day	3 mg/kg/day 投与開始 2 日目	投与後 1 時間	7	6.9 [2.5, 7.8]
		投与後 3 時間	6	3.9 [2.3, 9.8]
		投与後 6 時間	6	2.3 [1.3, 3.8]
	治験開始 12 週間後	投与後 2 時間	31 ^{a)}	5.1 [1.2, 11.6]

中央値 [最小値, 最大値]

a) 12 週後の PK 測定用の採血が行われなかった 1 例を除く

6.R 機構における審査の概略

申請者は、国内外の IH 患者における本剤の薬物動態について以下のように説明した。

本薬の代謝には、CYP2D6、CYP1A2 及び CYP2C19 が寄与しており、代謝への寄与率は CYP2D6 及び CYP1A2 で約 80%を占める (Drug Met Disp 13: 204-209, 1985)。CYP2D6 には遺伝子多型が存在することが知られているが、遺伝子多型による本薬の血漿中濃度推移の差異は特に認められなかったとの報告がある (Pharmacotherapy 17: 1305-1310, 1997)。

また、国内第 III 相試験及び海外第 I 相試験における本剤 3 mg/kg/day 投与時の血漿中本薬及び 4-OH プロプラノロール濃度を年齢区分別に比較し、表 6 に示した。比較には、国内第 III 相試験は年齢区分を問わず投与開始 12 週間後の投与後 2 時間の血漿中濃度を、海外第 I 相試験は生後 35 日～90 日齢の患者では投与開始 4 週間後、生後 91 日～150 日齢の患者では投与開始 12 週間後のそれぞれ投与後 2 時間の血漿中濃度を用いた。

表 6 より、ばらつきの範囲を考慮すると、国内外の IH 患者における本薬及び 4-OH プロプラノロールの血漿中濃度は概ね類似していると考えられた。

表 6 本薬及び 4-OH プロプラノロールの血漿中濃度

投与量	年齢区分	35～90 日 齢		91～150 日 齢	
	試験	海外第 I 相試験	国内第 III 相試験	海外第 I 相試験	国内第 III 相試験
	例数	8	11	11	20
3mg/kg/day	本薬				
	血漿中濃度 (ng/mL)	62 [34, 119]	65 [15, 146]	74 [21, 125]	86 [27, 177]
	4-OH プロプラノロール				
	血漿中濃度 (ng/mL)	5.0 [1.8, 8.8]	3.5 [1.2, 9.0]	3.9 [0.8, 6.7]	5.5 [2.1, 11.6]

中央値 [最小値, 最大値]

機構は、申請者の説明も踏まえ、国内外の IH 患者における本剤の薬物動態について、現時点では、特に問題となるような差異は認められていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

7.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : 試験番号 M703101-01 < 年 月～年 月 >)

IH 患者 (表 7) (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 13 施設で実施された。

表 7 主な選択・除外基準

< 主な選択基準 >
登録時に生後 35～150 日
長径 1.5 cm 以上の増殖期の IH を有する患者
< 主な除外基準 >
先天性血管腫
生命に影響を及ぼす IH
Kasabach-Merritt 症候群
気管支喘息、気管支痙攣
低血糖 (血糖値が 40 mg/dL 未満またはその恐れのある患者)
低血圧 (収縮期 50 mmHg 未満、拡張期 30 mmHg 未満)
徐脈 (80/分未満)
コントロール不良の心不全、等

用法・用量は、本剤を、1 日 2 回 24 週間漸増しながら経口投与することとされた。本剤は入院下で 1 mg/kg/day より開始され、治験担当医が忍容性を確認しながら、2 日ごとに 1 mg/kg ずつ (投与開始 3 日目に 2 mg/kg/day、投与開始 5 日目に 3 mg/kg/day) 増量することとされた。3 mg/kg/day 増量翌日までは入院とされた。なお、治験担当医が増量すべきでないと判断した場合は増量せず、増量後に忍容性に問題がある場合は増量前の用量に減量し、維持するとされた。治験薬投与終了後に、投与開始から 24 週後、28 週後、32 週後及び 36 週後に、投与終了後の経過と治療状況について調査が実施された。

本試験に組み入れられた 32 例全例が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされ、中止例はなかった。なお、32 例全例が規定された漸増期間を経て本剤 3 mg/kg/day で維持された。

有効性について、主要評価項目であるベースラインと比較した 24 週後の有効率とされた。有効率については、写真判定において、評価時とベースライン (治療開始日) を比較し、IH の状態を「有効 (治癒又はほぼ治癒)」又は「無効」の 2 段階で評価した。「ほぼ治癒」とは、毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界のゆがみの 5 項目すべて又はいずれかが最小限になっていることとされた。

ベースラインと比較した 24 週後の有効率 [95%信頼区間] は 78.1 % (25/32 例) [60.0 %, 90.7 %] であり、95%信頼区間の下限値は、予め設定された有効性の判断基準である 12 %を上回った。

安全性について、有害事象は 96.9 % (31/32 例) に、副作用は 31.3 % (10/32 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。このうち副作用とされたのは、下痢 4 例、ALT 増加、AST 増加、拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下各 2 例であった。

表 8 2 例以上に認められた有害事象

	本剤群 (32 例)		本剤群 (32 例)
全有害事象	96.9 % (31)	鼻漏	9.4 % (3)
鼻咽頭炎	31.3 % (10)	皮膚乾燥	9.4 % (3)
下痢	28.1 % (9)	紅斑	9.4 % (3)
乳児湿疹	25.0 % (8)	便秘	6.3 % (2)
発熱	18.8 % (6)	ALT 増加	6.3 % (2)
上気道の炎症	18.8 % (6)	AST 増加	6.3 % (2)
湿疹	12.5 % (4)	拡張期血圧低下	6.3 % (2)
結膜炎	9.4 % (3)	収縮期血圧低下	6.3 % (2)
擦過傷	9.4 % (3)	蕁麻疹	6.3 % (2)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第 II/III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2 : 試験番号 V00400 SB 2 01 <2010 年 2 月～2013 年 11 月>)

IH 患者 (表 9) (目標症例数最大 450 例) を対象に、本剤の用量、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 16 カ国 56 施設で実施された。

表 9 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 登録時に生後 35～150 日 長径 1.5 cm 以上の増殖期の IH を有し、全身治療が必要な患者 <主な除外基準> 先天性 IH 以下に該当する IH 生命を脅かすもの 機能を脅かす (視力障害、呼吸障害等) もの 痛みを伴い、通常の創傷治療で効果がない潰瘍を形成したもの 早産児で正期産に相当する日齢に達していない Kasabach-Merritt 症候群 気管支喘息、気管支痙攣 低血糖 (血糖値が 40 mg/dL 未満またはその恐れのある患者) 低血圧 (収縮期 50 mmHg 未満、拡張期 30 mmHg 未満) 徐脈 (80/分未満) コントロール不良の心不全、等

用法・用量は、プラセボ又は本剤を、表 10 のように 1 日 2 回 24 週間経口投与することとされた。投与終了後に 72 週間 (投与開始から 96 週間後まで) の追跡調査期間が設定された。

表 10 用法・用量

プラセボ群：プラセボを 24 週間投与
1 mg 3 M 群：本剤 1 mg/kg/day を 3 カ月間投与し、4～6 カ月目はプラセボを投与
1 mg 6 M 群：本剤 1 mg/kg/day を 6 カ月間投与
3 mg 3 M 群：本剤 3 mg/kg/day を 3 カ月間投与し、4～6 カ月目はプラセボを投与
3 mg 6 M 群：本剤 1 mg/kg/day を 6 カ月間投与
* 3 mg 3 M 群及び 3 mg 6 M 群では、投与開始後 6 日目までは 1 mg/kg/day、 7 日目から 13 日目までは 2 mg/kg/day、14 日目以降は 3 mg/kg/day と漸増する (プラセボ群及び 1 mg 投与群では、擬似的に漸増する)

本試験は 2 つの Stage から構成されたアダプティブデザインとして実施された。

Stage 1 では、被験者は、プラセボ群、1 mg 3 M 群、1 mg 6 M 群、3 mg 3 M 群及び 3 mg 6 M 群に対して 1:2:2:2:2 の比率でランダムに割付けられ、本剤各群が 40 例、プラセボ群が 20 例の被験者が 24 週間の投与を完了する又は中止した時点で中間解析を実施することとされた。

中間解析は、IH 専門の小児皮膚科医、小児循環器専門医及び統計専門家の 3 名で構成された独立データモニタリング委員会（以下、IDMC）により非盲検下で実施され、試験デザインに関する意思決定を事前に計画された以下の選択肢の中から選択し、治験依頼者に勧告することとされた。

- ① 安全性上の問題又は効果がないことを理由に、治験を中止する。
- ② 本剤の 4 つの用法・用量の中で最も効果があり、安全性に問題がない用法・用量を 1 つ又は 2 つ選択し、それらの本剤群とプラセボ群のみ治験を継続する。
- ③ 選択した本剤群のプラセボ群に対する優越性を検証するための検出力が 80%を下回る場合、目標症例数を再設定（追加）する。

Stage 2 では、中間解析に基づく IDMC からの勧告が②となった場合には、プラセボ群及び Stage 1 の中間解析の結果から選択された本剤群に対して 1:2 の比率でランダム割付けを実施し、ランダム化された症例が、プラセボ群は Stage 1 との合計で 50 例、選択された本剤群では Stage 1 との合計で 100 例/群になるまで、Stage1 に引き続き被験者を組み入れることとされた。

中間解析では、ランダムに割付けられた 190 例のうち、治験薬が投与された 188 例（プラセボ群 25 例、1 mg 3 M 群 41 例、1 mg 6 M 群 40 例、3 mg 3 M 群 39 例及び 3 mg 6 M 群 43 例）全例が ITT 集団とされ、中間解析時の有効性及び安全性解析対象集団とされた。中間解析時の有効性について、ベースラインと比較した 24 週後の有効率（「治癒/ほぼ治癒²⁾」の割合）（中央判定）は表 11 のとおりであった。

表 11 中間解析時の 24 週後の有効率（ITT 集団）

	プラセボ群 (25 例)	1 mg 3 M 群 (41 例)	1 mg 6 M 群 (40 例)	3 mg 3 M 群 (39 例)	3 mg 6 M 群 (43 例)
有効率 (例数)	8.0 % (2 例)	9.8 % (4 例)	37.5 % (15 例)	7.7 % (3 例)	62.8 % (27 例)

IDMC は、中間解析の結果、本剤 3 mg 6 M 群の有効率が最も高くかつ安全性にも特段問題がなかったことから意志決定の②に該当すると判断し、本剤 3 mg 6 M 群とプラセボ群のみ治験を継続するよう治験依頼者に勧告した。なお、IDMC の勧告が出るまで、プラセボ群及び本剤の 4 つの群に対する被験者の組入れは継続されたことから、結果として IDMC の勧告時点で Stage 2 の目標症例数に達していたため、その時点で被験者の組入れは終了された。

最終解析では、Stage 1 と Stage 2 を併合し、ランダムに割付けられた 460 例のうち、治験薬が投与された 456 例（プラセボ群 55 例、1 mg 3 M 群 98 例、1 mg 6 M 群 102 例、3 mg 3 M 群 100 例及び 3 mg 6

²⁾ 「ほぼ治癒」は国内試験と同じ定義

M 群 101 例) 全例が ITT 集団とされ、最終解析時の有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 133 例³⁾ (プラセボ群 36 例、1 mg 3 M 群 35 例、1 mg 6 M 群 14 例、3 mg 3 M 群 35 例及び 3 mg 6 M 群 13 例) であった。

プラセボ群と 3 mg 6 M 群における主要評価項目であるベースラインと比較した 24 週後の有効率は表 12 のとおりであり、3 mg 6 M 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (有意水準片側 0.5 %、Posch et al. の統合検定法 (Stat Med 24: 3697-3714, 2005))。

表 12 最終解析時の 24 週後の有効率 (ITT 集団)

	プラセボ群 (55 例)	3 mg 6 M 群 (101 例)
有効率 (例数)	3.6 % (2 例)	60.4 % (61 例)
調整 p 値 (片側) ^{a)}	< 0.0001	

a) Posch et al. の統合検定法 (Stat Med 24: 3697-3714, 2005)

安全性について、有害事象はプラセボ群 72.7 % (40/55 例) 、1 mg 3 M 群 90.8 % (89/98 例) 、1 mg 6 M 群 88.2 % (90/102 例) 、3 mg 3 M 群 91.0 % (91/100 例) 及び 3 mg 6 M 群 95.0 % (96/101 例) に、副作用はプラセボ群 29.1 % (16/55 例) 、1 mg 3 M 群 44.9 % (44/98 例) 、1 mg 6 M 群 32.4 % (33/102 例) 、3 mg 3 M 群 35.0 % (35/100 例) 及び 3 mg 6 M 群 34.7 % (35/101 例) に認められた。いずれかの群で 5.0 % 以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

³⁾ 主な理由 (重複あり) は、効果不十分 103 例 (プラセボ群 32 例、1 mg 3 M 群 30 例、1 mg 6 M 群 7 例、3 mg 3 M 群 25 例及び 3 mg 6 M 群 9 例)、保護者の申し出 37 例 (プラセボ群 7 例、1 mg 3 M 群 9 例、1 mg 6 M 群 5 例、3 mg 3 M 群 12 例及び 3 mg 6 M 群 4 例)、治療と関係ない安全性上の理由 8 例 (プラセボ群 2 例、1 mg 3 M 群 1 例、1 mg 6 M 群 1 例、3 mg 3 M 群 3 例及び 3 mg 6 M 群 1 例) 等であった

表 13 いずれかの群で 5.0 %以上に認められた有害事象

群	プラセボ群 (55 例)	1 mg 3 M 群 (98 例)	1 mg 6 M 群 (102 例)	3 mg 3 M 群 (100 例)	3 mg 6 M 群 (101 例)
平均投与期間 ^{a)}	82.6 日	142.7 日	156.9 日	146.6 日	161.0 日
全有害事象	72.7 % (40)	90.8 % (89)	88.2 % (90)	91.0 % (91)	95.0 % (96)
鼻咽頭炎	18.2 % (10)	29.6 % (29)	16.7 % (17)	32.0 % (32)	33.7 % (34)
下痢	7.3 % (4)	16.3 % (16)	13.7 % (14)	16.0 % (16)	27.7 % (28)
発熱	9.1 % (5)	20.4 % (20)	19.6 % (20)	22.0 % (22)	26.7 % (27)
生歯	10.9 % (6)	17.3 % (17)	21.6 % (22)	15.0 % (15)	20.8 % (21)
気管支炎	1.8 % (1)	5.1 % (5)	7.8 % (8)	11.0 % (11)	16.8 % (17)
上気道感染	7.3 % (4)	6.1 % (6)	12.7 % (13)	19.0 % (19)	13.9 % (14)
嘔吐	5.5 % (3)	13.3 % (13)	11.8 % (12)	10.0 % (10)	12.9 % (13)
咳嗽	7.3 % (4)	14.3 % (14)	14.7 % (15)	16.0 % (16)	11.9 % (12)
胃腸炎	3.6 % (2)	2.0 % (2)	5.9 % (6)	4.0 % (4)	10.9 % (11)
末梢冷感	1.8 % (1)	8.2 % (8)	7.8 % (8)	1.0 % (1)	9.9 % (10)
歯痛	3.6 % (2)	5.1 % (5)	2.0 % (2)	7.0 % (7)	8.9 % (9)
細気管支炎	5.5 % (3)	6.1 % (6)	6.9 % (7)	6.0 % (6)	8.9 % (9)
おむつ皮膚炎	3.6 % (2)	4.1 % (4)	4.9 % (5)	4.0 % (4)	8.9 % (9)
ワクチン接種合併症	3.6 % (2)	6.1 % (6)	8.8 % (9)	6.0 % (6)	7.9 % (8)
結膜炎	3.6 % (2)	4.1 % (4)	7.8 % (8)	2.0 % (2)	7.9 % (8)
睡眠障害	1.8 % (1)	12.2 % (12)	4.9 % (5)	1.0 % (1)	6.9 % (7)
中期不眠症	5.5 % (3)	6.1 % (6)	3.9 % (4)	7.0 % (7)	5.0 % (5)
発疹	1.8 % (1)	3.1 % (3)	2.9 % (3)	3.0 % (3)	5.0 % (5)
悪夢	1.8 % (1)	3.1 % (3)	2.0 % (2)	3.0 % (3)	5.0 % (5)
便秘	1.8 % (1)	9.2 % (9)	5.9 % (6)	9.0 % (9)	4.0 % (4)
耳感染	0 % (0)	7.1 % (7)	3.9 % (4)	7.0 % (7)	4.0 % (4)
鼻炎	9.1 % (5)	10.2 % (10)	11.8 % (12)	5.0 % (5)	4.0 % (4)
不眠症	5.5 % (3)	2.0 % (2)	1.0 % (1)	2.0 % (2)	4.0 % (4)
鼻漏	3.6 % (2)	3.1 % (3)	2.9 % (3)	8.0 % (8)	3.0 % (3)
状態悪化	3.6 % (2)	3.1 % (3)	1.0 % (1)	5.0 % (5)	2.0 % (2)
歯肉痛	1.8 % (1)	3.1 % (3)	0 % (0)	5.0 % (5)	2.0 % (2)
易刺激性	5.5 % (3)	5.1 % (5)	5.9 % (6)	1.0 % (1)	2.0 % (2)
食欲減退	1.8 % (1)	4.1 % (4)	1.0 % (1)	5.0 % (5)	1.0 % (1)
湿疹	1.8 % (1)	8.2 % (8)	3.9 % (4)	2.0 % (2)	1.0 % (1)
傾眠	1.8 % (1)	6.1 % (6)	3.9 % (4)	1.0 % (1)	1.0 % (1)

MedDRA/Jver.13.1 発現割合% (発現例数)

a) 1mg3M 群と 3mg3M 群では、4~6 カ月目のプラセボ投与期間を含む

表 14 いずれかの群で 5.0 %以上に認められた副作用

群	プラセボ群 (55 例)	1 mg 3 M 群 (98 例)	1 mg 6 M 群 (102 例)	3 mg 3 M 群 (100 例)	3 mg 6 M 群 (101 例)
平均投与期間 ^{a)}	82.6 日	142.7 日	156.9 日	146.6 日	161.0 日
全副作用	29.1 % (5)	44.9 % (44)	32.4 % (33)	35.0 % (35)	34.7 % (35)
末梢冷感	0 % (0)	8.2 % (8)	7.8 % (8)	1.0 % (1)	8.9 % (9)
下痢	3.6 % (2)	5.1 % (5)	4.9 % (5)	4.0 % (4)	7.9 % (8)
睡眠障害	1.8 % (1)	10.2 % (10)	2.0 % (2)	1.0 % (1)	6.9 % (7)
悪夢	1.8 % (1)	3.1 % (3)	2.0 % (2)	3.0 % (3)	5.0 % (5)
中期不眠症	5.5 % (3)	5.1 % (5)	3.9 % (4)	7.0 % (7)	4.0 % (4)
不眠症	5.5 % (3)	2.0 % (2)	1.0 % (1)	1.0 % (1)	3.0 % (3)
傾眠	0 % (0)	5.1 % (5)	2.9 % (3)	1.0 % (1)	1.0 % (1)

MedDRA/Jver.13.1 発現割合% (発現例数)

a) 1mg3M 群と 3mg3M 群では、4~6 カ月目のプラセボ投与期間を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 5.5 % (3/55 例)、1 mg 3 M 群 5.1 % (5/98 例)、1 mg 6 M 群 2.9 % (3/102 例)、3 mg 3 M 群 9.0 % (9/100 例) 及び 3 mg 6 M 群 5.9 % (6/101 例) に認められた。重篤な副作用は、プラセボ群 1 例「状態悪化」、1 mg 3 M 群 1 例「第二度房室ブロック」及び 3 mg 3 M 群 3 例（「状態悪化」、「徐脈」及び「気管支炎」各 1 例）に認められたが、転帰はいずれも回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10.9 % (6/55 例)、1 mg 3 M 群 4.1 % (4/98 例)、1 mg 6 M 群 2.0 % (2/102 例)、3 mg 3 M 群 7.0 % (7/100 例) 及び 3 mg 6 M 群 3.0 % (3/101 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、国内第 III 相試験を非盲検非対照で実施し、海外第 II/III 相試験とともに臨床データパッケージを構成したことについて、以下のように説明している。

IH は患者数が限られており、本剤は、欧米においても IH に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている。本邦の IH の発症率は欧米に比べて低く 0.8 %～1.7 %との報告があり（ガイドライン）、臨床試験計画時の本邦の 1 歳未満の人口 104 万人（総務省統計局 人口推計 第 1 表 平成 24 年 10 月 1 日）から、増殖期の IH の患者数は約 8,300～17,700 人と推計された。IH は 85 %～90 %が自然に消退し、治療が必要なのは 5～10 %との報告（Eur J Pediatr 174: 855-865, 2015）があり、積極的な治療の必要がなく経過観察する場合も多いため、本剤による治療が必要とされる患者はさらに限られる。

また、IH に対する本薬の効果に関する国内外の公表文献（Pediatrics 128: e259-e266, 2011、日本小児科学会雑誌 116: 1351-1356, 2012、他）が集積されており、既に本邦でも適応外使用がなされていたこと、国内第 III 相試験は海外第 II/III 相試験で除外されていたリスクの高い患者も対象としたことから、乳児を対象にプラセボ群を設定した場合に同意取得が困難と予想された。

一方で、海外第 II/III 相試験ではプラセボ群を設定し、IH に対する本剤の至適用量、有効性及び安全性の検討がなされていることから、当該試験成績の利用可能性について検討した。外因性民族的要因について、本邦のガイドラインは、血管腫・血管奇形の国際学会が提唱している分類（ISSVA : The International Society for the Study of Vascular Anomalies）に従って作成されており、国内外で診断基準に違いはない。治療法は、欧米では本薬が IH に対して既に承認されているが、その他の治療法として副腎皮質ステロイドやレーザー治療等がなされる点は国内外でほぼ同様である。また、有効性の評価方法は、海外第 II/III 相試験では写真に基づく第三者評価がなされており、本邦で実施する国内第 III 相試験でも同じ評価方法を用いることで、海外第 II/III 相試験との比較は可能と考えた。内因性民族的要因については、本薬の代謝に関わる CYP2D6 等には遺伝多型が存在することが知られているが、国内外の小児に 3 mg/kg/day を経口投与した際のプロプラノロール及び代謝物である 4-OH プロプラノロールの血漿中濃度には大きな差異は認められなかったことから（6.R 参照）、海外第 II/III 相試験成績の利用は可能と考えた。

以上を踏まえ、国内第 III 相試験は非盲検非対照試験として実施し、その結果、本剤の有効性及び安全性は海外第 II/III 相試験成績と大きく変わらないことが確認できたことから、国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験を主な臨床データパッケージとして申請した。

機構は、本邦の IH の患者数や治療環境、外因性及び内因性民族的要因に関する申請者の説明等を踏まえると、国内第 III 相試験は非盲検非対照試験として実施し、海外第 II/III 相試験成績とともに臨床データパッケージを構成したことは特段問題ないと考える。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討を踏まえ、国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験から、本剤の IH に対する有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験の主要評価項目について、以下のように説明した。

いずれの臨床試験でも写真を用いた中央判定により有効（「治癒」又は「ほぼ治癒」）又は「無効」の2段階で評価した。「ほぼ治癒」とは、毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界のゆがみの5項目すべて又はいずれかが最小限になっている場合とした。評価の手順については、効果判定委員が、標準化手順に従って撮影された評価対象病変の正面及び側面のデジタル写真を用い、ベースラインと24週後の同一患者内の比較を行うことにより判定した。国内第III相試験の効果判定委員は、海外第II/III相試験の評価者から、海外第II/III相試験の実際の症例写真を用いたトレーニングを受け、国内外の試験における視覚的判断基準の統一を図った。

評価期間については、国内第III相試験は海外第II/III相試験と同様に24週間と設定した。なお、海外第II/III相試験の評価期間は、IH患者に対する本薬の有効性及び安全性が検討された海外公表文献（New England Journal of Medicine 358:2649-2651, 2008、他）において約24週間投与されていたことを参考に設定した。

国内第III相試験の中央判定による24週後の有効率〔95%信頼区間〕は78.1%（25/32例）〔60.0%, 90.7%〕であり、95%信頼区間の下限値は、予め設定された有効性の判断基準である12%を上回った。海外第II/III相試験における中央判定による24週後の有効率（最終解析）はプラセボ群3.6%（2/55例）及び3mg/6M群60.4%（61/101例）であり、3mg/6M群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ 、Posch et al.の統合検定法）。国内第III相試験における有効率は海外第II/III相試験における有効率と比べて劣る傾向は認められなかった。また、国内第III相試験の治験担当医による24週後の有効率は78.1%（25/32例）であり、中央判定と同様の結果であった。

以上より、本剤のIHに対する有効性は示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 日齢及び病変部位別の有効率

国内第III相試験及び海外第II/III相試験の日齢及び評価対象病変の部位別の有効率は表15のとおりであった。

表15 中央判定による日齢及び評価対象病変部位別の24週後の有効率

		海外第II/III相試験		国内第III相試験
		プラセボ群（55例）	3mg/6M群（101例）	本剤3mg/kg群（32例）
日 齢	生後35～90日	10.0%（2/20例）	67.6%（25/37例）	72.7%（8/11例）
	生後91日～	0%（0/35例）	56.3%（36/64例）	81.0%（17/21例）
評価対象 病変部位	顔面 ^{a)}	5.0%（2/40例）	60.6%（43/71例）	80.0%（16/20例）
	顔面 ^{a)} 以外	0%（0/15例）	60.0%（18/30例）	75.0%（9/12例）

海外第II/III相試験：ITT集団、国内第III相試験：FAS

a) 国内第III相試験では、頭頸部と頭頸部以外で区分

機構は、日齢別の有効率について、国内第III相試験では、海外第II/III相試験に比べ劣る傾向はないことを確認した。

また、評価対象病変の部位について、国内外試験ともに、顔面と顔面以外で有効性が大きく異なる傾向は認められないことを確認した。

7.R.2.3 評価対象病変の経過について

申請者は評価対象病変の経過について以下のように説明した。

中央判定により各患者の来院毎に前回来院時と比較し、改善、不変、悪化の3段階で評価された。

国内第 III 相試験では、中央判定では最初の評価時点である 5 週後に全例で改善となり、8～20 週後は改善と不変がいずれも 50 %前後であった。24 週後は改善 31.3 % (10/32 例)、不変 68.8 % (22/32 例)であった。前回来院時から悪化したのは、8 週後に 1 例及び 16 週後に 1 例であった。

海外第 II/III 相試験で前回来院時と比較して改善を認めた被験者（中央判定）は、プラセボ群では最初の評価時点である 5 週後は 5.4 % (2/37 例)、8 週後以降は 3.8～4.8 %であった。一方、3 mg 6 M 群の改善は、5 週後に 88.0 % (88/100 例) に達し、8 週後以降も 85.9 %～96.7 %であった。

機構は、前回来院時との比較において、ほとんどが改善もしくは不変であり、国内第 III 相試験では悪化例はなかったことを確認した。

7.R.2.4 評価対象病変の面積、長径、色の変化について

申請者は、評価対象病変の中央判定による面積、長径及び色の変化について以下のように説明した。

国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験における評価対象病変の中央判定による面積、長径及び色の変化は表 16 のとおりであった。

海外第 II/III 相試験の 3 mg 6 M 群はプラセボ群に比べ面積及び長径は減少する傾向が認められたが、明確な差はなかった。色の変化は、3 mg 6 M 群はプラセボ群に比べ、ベースラインからの変化が大きかった。

国内第 III 相試験は、海外第 II/III 相試験に比べ、面積、長径及び色の変化のいずれも変化が大きかった。

表 16 中央判定による 24 週後のベースラインからの変化

	海外第 II/III 相試験		国内第 III 相試験
	プラセボ群 (55 例)	3 mg 6 M 群 (101 例)	本剤 3mg/kg 群 (32 例)
面積 (cm ²)	0.464±1.804 (19 例)	-1.207±2.439 (88 例)	-5.242±10.866 (31 例)
長径 (cm)	-0.028±0.743 (19 例)	-0.179±0.731 (88 例)	-1.195±2.096 (31 例)
色差 (dE*2000)	-0.054±4.824 (19 例)	-7.369±7.430 (88 例)	-13.53±13.36 (31 例)

平均値±標準偏差 (例数)

海外第 II/III 相試験：ITT 集団、国内第 III 相試験：FAS

機構は、海外第 II/III 相試験において面積、長径及び色の変化はいずれも 3 mg 6 M 群はプラセボ群に比べて改善傾向にあること、国内第 III 相試験は海外第 II/III 相試験に比べ劣る傾向はないことを確認した。

7.R.2.5 本剤の投与終了後の経過について

申請者は、国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験において本剤の 24 週間の投与が終了した後の経過について以下のように説明した。

国内第 III 相試験では、本剤の 24 週間投与が完了した 32 例全例について、36 週後（投与終了 12 週後）まで再治療の有無に関する調査を実施した。24 週後の中央判定で有効であった 25 例のうち、再治療が行われなかったのは 72.0 % (18/25 例)、再治療が行われたのは 28.0 % (7/25 例)であった。なお、再治療が行われた 7 例の再治療の内容は 6 例が本薬の経口投与及び 1 例が色素レーザー療法であった。

海外第 II/III 相試験では、ITT 集団を対象に、96 週後（投与終了 72 週後）までの有効性について追跡調査が行われた。3 mg 6 M 群で 24 週後に主要評価項目で有効と判定され、追跡調査期間に移行した 61 例のうち 54 例で 96 週後の中央判定による有効性が評価された。このうち追跡調査期間中に追加治療なしで 96 週後にも有効と判定された患者は 64.8 % (35/54 例)であった。なお、プラセボ群において 24 週

後有効と判定されて追跡調査期間に移行した 2 例は、追加治療なしで 96 週後も有効と判定された。

機構は、海外第 II/III 相試験と国内第 III 相試験では調査期間や調査内容が異なるものの、本剤を 24 週間投与して有効であった症例のうち 60～70 % の症例は、その後も一定期間、再治療を行わず経過することを確認した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を踏まえ、IH の治療に精通した医師が、本剤のリスクを踏まえた上で本剤による治療が必要と判断した患者に対し慎重に投与し、また、保護者に対し十分な説明を行い適切な投薬管理がなされる場合には、本剤の安全性は許容可能と考える。また、国内第 III 相試験の症例数は限られていたことから、製造販売後調査等において使用実態下での安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 国内外の臨床試験における有害事象の発現状況の概要

申請者は、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況について以下のように説明した。

国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験の有害事象の発現状況の概要は表 17 のとおりであった。海外第 II/III 相試験の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤各群はプラセボ群に比べて高いものの、重篤な有害事象の発現割合には明確な違いは認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群が最も高かった。個別の有害事象（表 8 及び 13 参照）は、乳児に多い非特異的な事象又は本薬の既知の副作用であった。（本薬の既知の副作用については、7.R.3.2 参照）

表 17 国内第 III 相試験と海外第 II/III 相試験の有害事象の発現状況

試験	国内第 III 相試験 (M703101-01)	海外第 II/III 相試験 (V00400 SB 2 01)				
群	本剤 3 mg/kg 群 (32 例)	プラセボ群 (55 例)	1 mg 3 M 群 (98 例)	1 mg 6 M 群 (102 例)	3 mg 3 M 群 (100 例)	3 mg 6 M 群 (101 例)
平均投与期間 ^{a)}	168.3 日	82.6 日	142.7 日	156.9 日	146.6 日	161.0 日
全有害事象	96.9 % (31)	72.7 % (40)	90.8 % (89)	88.2 % (90)	91.0 % (91)	95.0 % (96)
副作用	31.3 % (10)	29.1 % (16)	44.9 % (44)	32.4 % (33)	35.0 % (35)	34.7 % (35)
重篤な有害事象	0 % (0)	5.5 % (3)	5.1 % (5)	2.9 % (3)	9.0 % (9)	5.9 % (6)
重篤な副作用	0 % (0)	1.8 % (1)	1.0 % (1)	0 % (0)	3.0 % (3)	0 % (0)
投与中止に至った有害事象	0 % (0)	10.9 % (6)	4.1 % (4)	2.0 % (2)	7.0 % (7)	3.0 % (3)
投与中止に至った副作用	0 % (0)	1.8 % (1)	2.0 % (2)	1.0 % (1)	5.0 % (5)	0.0 % (0)

発現割合 % (発現例数)

a) 1 mg 3 M 群と 3 mg 3 M 群では、4～6 カ月目のプラセボ投与期間を含む

国内外の臨床試験で認められた重篤な有害事象を表 18 に示した。国内第 III 相試験及び海外継続試験 (V00400 SB 3 01 : 参考資料) では重篤な有害事象は認められず、海外第 I 相試験及び海外第 II/III 相試験で認められた重篤な有害事象で特定の事象が発現する傾向は認められなかった。重篤な副作用は 4 例に認められたが (7.2 参照)、いずれも回復した。

表 18 国内外の臨床試験^{a)}で発現した重篤な有害事象

投与群	重篤な有害事象 (*印は副作用と判断された事象)
プラセボ 6 カ月	状態悪化*2 例 (*1 例)、薬効欠如 1 例
1 mg/kg 3 カ月+プラセボ 3 カ月	細気管支炎、白内障手術、薬効欠如、膀胱炎、第二度房室ブロック*、各 1 例
1 mg/kg 6 カ月	回腸瘻閉鎖・兎径部ヘルニア修復、てんかん、気管支肺炎・胃腸炎、各 1 例
3 mg/kg 3 カ月+プラセボ 3 カ月	胃食道逆流性疾患 2 例、 腎盂腎炎、無感情・チアノーゼ、脱水・ウイルス感染、気管支炎・ロタウイルス感染、状態悪化*、細気管支炎、徐脈*・腸炎、各 1 例
3 mg/kg 3 カ月	泣き・蒼白・急性中耳炎 1 例
3 mg/kg 6 カ月	頭部損傷、無感情、薬効欠如、細気管支炎、気管支炎、各 1 例

^{a)} 国内第 III 相試験 (M703101-01)、海外第 I 相試験 (V00400 SB 1 02)、海外第 II/III 相試験 (V00400 SB 2 01)、海外継続試験 (V00400 SB 3 01)

7.R.3.2 本薬で特に注意すべき既知の事象について

申請者は、国内外の臨床試験では、本薬の既知の副作用である徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症を特に重要な有害事象として挙げ、海外 3 試験と国内第 III 相試験では投与開始時及び増量時のモニタリング (表 19) を規定していた。また、海外 3 試験では発症時の措置 (表 20) も規定されていたが、国内第 III 相試験は 3 mg/kg/day に増量後翌日までは入院することとされたため、発症時の措置は規定されなかった。その他、海外 3 試験では保護者に対し、安全性の注意事項 (①被験児に疲労、気分変化、起床困難、筋力低下及び易疲労、授乳・摂食困難、蒼白、咳嗽、呼吸困難、頻呼吸等の症状が認められた場合には、直ちに治験薬を中止し、治験担当医等に連絡すること。②低血糖症を回避するため投与は食事・授乳とともにを行い、嘔吐等があった場合等には一時的に治験薬の投与を休薬すること。③低血糖の症状が認められた場合は砂糖を含んだ経口溶液を服用させ、症状が持続する場合は受診すること等) が記載された文章が提供された。

表 19 投与開始時及び増量時の心拍数、血圧、気管支痙攣及び血糖のモニタリング

	海外 3 試験	国内第 III 相試験
バイタルサイン (心拍数、血圧、呼吸数、体温)	投与開始日及び 増量日 (投与開始後 7 日目及び 14 日目) 投与 4 時間後まで 1 時間ごと 同時に呼吸音も聴診	投与開始日及び 増量日 (投与開始後 3 日目及び 5 日目) 朝：投与前、投与 1、2、4 時間後 夜：投与前、投与 2、4 時間後 開始日翌日及び増量日翌日 朝：投与前、投与 2、4 時間後
血糖	投与開始日及び 増量日 (投与開始後 7 日目及び 14 日目) 投与前、投与 2 及び 4 時間後	投与開始日及び 増量日 (投与開始後 3 日目及び 5 日目) 朝：投与前、投与 2 及び 4 時間後
心電図	投与開始日及び 増量日 (投与開始後 7 日目及び 14 日目) 投与前、投与 2 及び 4 時間後	投与開始日及び 増量日 (投与開始後 3 日目及び 5 日目) 朝：投与前、投与 2 及び 4 時間後
その他		3 mg/kg/day → 増量後翌日 (最短で投与開始後 6 日目) まで入院

表 20 心拍数、血圧、血糖値に関する措置 (海外 3 試験)

投与開始日の投与前	7 日目及び 14 日目の漸増投与前	投与後	措置
心拍数：80/分未満又は 血圧：50/30 mmHg 未満又は 血糖値：40 mg/dL 未満	心拍数：60/分未満又は 血圧：50/30 mmHg 未満又は 血糖値：40 mg/dL 未満		治験薬の投与を中止し、実施施設で継続してモニタリングする
追加のモニタリングを実施後も、心拍数が 80/分未満又は 血圧が 50/30 mmHg 未満又は 血糖値が 40 mg/dL 未満	1) 追加のモニタリングを実施後も、心拍数が 60/分未満又は血圧が 50/30 mmHg 未満又は血糖値が 40 mg/dL 未満 2) 投与前のいずれかの時点で心拍数 50/分未満又は血糖値 30 mg/dL 未満	1) 追加のモニタリング (規定の 4 時間経過後) を実施後も、心拍数が 60/分未満又は血圧が 50/30 mmHg 未満又は血糖値が 40 mg/dL 未満 2) 投与後のいずれかの時点で心拍数 50/分未満又は血糖値 30 mg/dL 未満	治験薬の投与を完全に中止し、実施施設で継続してモニタリングする

申請者は、海外 3 試験と国内第 III 相試験で認められた徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症に関する

る有害事象及びモニタリング方法について以下のように説明した。

① 徐脈

海外第 II/III 相試験では、漸増期間中に 1 例（3 mg 3M 群）及び維持投与中に 1 例（1 mg 6M 群）で徐脈が発現した。漸増期間中に発現した 1 例は、在胎期間 25 週の出生時より状態不良であったが、Day 6 の 1 mg/kg/day 投与中に腸炎を発症し脈拍が 90～100/分となり治験薬投与が中止され、3 日後に回復した。維持投与（1 mg/kg/day）中に発現した 1 例は、軽度で症状はなく、治験薬の投与を変更することなく回復した。その他の海外試験及び国内第 III 相試験では徐脈は認められなかった。

② 低血圧

海外第 II/III 相試験では、プラセボ群で 1 例、3 mg 3M 群で投与開始日（1 mg/kg/day 投与中）に 1 例及び 1 mg/kg/day から 2 mg/kg/day への増量日に 2 例、1 mg 3M 群で 2 例及び 1 mg 6M 群で 1 例に低血圧が発現したが、いずれも症状はなく、治験薬の投与を変更することなく回復した。その他の海外試験では低血圧は認められなかった。国内第 III 相試験では、収縮期血圧低下 2 例（いずれも投与開始後 6 日目 3 mg/kg/day 投与中に発現）、拡張期血圧低下 2 例（1 例は投与開始後 5 及び 6 日目の 3 mg/kg/day 投与中に発現、1 例は投与開始後 3 日目の 2 mg/kg/day 投与中と 5 及び 15 日目の 3 mg/kg/day 投与中）、血圧低下が 1 例（投与開始後 15 日目の 3 mg/kg/day 維持投与中）に認められたが、いずれも軽度で、治験薬の投与量の変更や症状に対する処置をすることなく回復した。

③ 気管支痙攣

海外第 II/III 相試験では、プラセボ投与中に 2 例、3 mg 3M 群で維持投与（3 mg/kg/day 投与）中に 1 例、3 mg 6M 群で漸増期間（2 mg/kg/day 投与）中に 1 例で気管支痙攣が発現した。漸増期間（2 mg/kg/day 投与）中に発現した例では、治験薬の投与を変更することなく回復し、維持投与（3 mg/kg/day 投与）中に発現した例では、治験薬は一時的に休薬され、回復した。その他の海外試験及び国内第 III 相試験では気管支痙攣は認められなかった。

④ 低血糖症

海外第 II/III 相試験では漸増期間中に 2 例（1 mg 6M 群及び 3 mg 6M 群の 2 mg/kg/day 投与中の各 1 例）で低血糖症が発現したが、いずれも軽度で症状はなく、治験薬の投与量を変更することなく 1 日以内に回復した。その他の海外試験及び国内第 III 相試験では低血糖症は認められなかった。

以上、国内外の臨床試験では、①～④の事象は、適切な注意喚起とモニタリングを行うことで発現を抑制でき、また発現した場合にも迅速に対応することで大半は治験薬の投与量を変更することなく継続可能であった。

また、添付文書における①～④の事象のモニタリングに関する注意喚起については次のように考える。

国内外の臨床試験では、投与後 4 時間までバイタルサインを確認した（表 18 参照）。その結果、バイタルサインの変化はほとんどが投与 2 時間以内に認められ、その変化は休薬や治療をせずに回復する程度であり、投与 2 時間以降 4 時間までに臨床的に問題となるようなバイタルサインの変動は認められなかった。海外では、IH に対して本薬を投与した臨床試験の数多くの公表文献があり、それらの情報も元に策定された欧州のコンセンサス（Eur J Pediatr 174: 855-865, 2015）では、特に投与開始時や増量時には投与後 2 時間のモニタリングが推奨されている。本剤の海外市販後においては、これまでに、外来使用でも規制上の措置が必要となるような安全性の問題は生じていない。以上を踏まえ、本邦の添付文書では、投与開始時と増量時のモニタリングを少なくとも 2 時間まで行う旨を注意喚起する予定である。

7.R.3.3 海外の安全性情報について

申請者は、本剤の海外の安全性情報について、フランスの CUP の 年 月 日から 2014 年 7 月 日までの情報、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）及び欧州医薬品庁（以下、「EMA」）申請時に提出された公表文献⁴⁾ 60 報、及び PSUR から、以下のように説明している。

フランスの CUP では 1,661 例が本剤の投与を受け、副作用は 9.7% (161 例) から報告され、このうち 2.4% (40 例) が重篤であった。死亡は 3 例報告されたが、本剤との因果関係は 2 例（食物による窒息及び完全房室ブロック・急性心不全⁵⁾）は否定され、1 例（薬効欠如：生後 3 日で多巣性リンパ管内皮腫症に対する適応外使用）は評価不能であった。5 例以上報告された副作用は、細気管支炎 38 例（重篤 12 例）、不眠症及び睡眠障害 39 例（重篤 0 例）、激越 8 例（重篤 0 例）、食欲減退 8 例（重篤 1 例）、低血糖症 7 例（重篤 4 例）、気管支炎 7 例（重篤 0 例）、気管支痙攣 6 例（重篤 6 例）、咳嗽及び末梢冷感各 6 例（重篤 0 例）、倦怠感 5 例（重篤 4 例）、筋緊張低下及び蒼白各 5 例（重篤 1 例）、下痢 5 例（重篤 0 例）（重複あり）であった。中止に関するデータは 697 例から得られ、中止理由は 83.8% (584 例) が「高い有効性」であり、副作用による中止は 4.2% (29 例) であった。中止となった副作用のうち複数で認められたものは、細気管支炎 20 例、悪夢 4 例、気管支痙攣 4 例、睡眠障害及び喘息 3 例、徐脈、咳嗽、低血糖症、呼吸窮迫及び成長障害各 2 例（重複あり）であった。

FDA 及び EMA 申請時に提出された公表文献 60 報 (1,367 例) の本剤の投与量は大多数が 2 mg/kg/day で、投与期間は最長 30 カ月間であった。未知の重篤な副作用の報告はなく、主な副作用は、睡眠障害 20 例、低血圧 18 例及び下痢 13 例であった。多くの文献では重症度の記載がなかったが、13 例で投与中止に至ったと記載されており、事象名は徐脈、低血圧、呼吸障害及び低血糖症等であった。本剤の減量及び休薬に至った事象も同様であり、その他の事象は睡眠障害、疲労、落ち着きのなさ及び胃腸障害等であった。

本剤は、2016 年 3 月までに、3 回の PSUR が報告され（第 1 回：2014 年 4 月 23 日～2014 年 10 月 23 日、第 2 回：2014 年 10 月 24 日～2015 年 4 月 23 日、第 3 回：2015 年 4 月 24 日～2015 年 10 月 23 日）、第 2 回の PSUR では、潰瘍を伴う巨大な IH の患者に本剤を投与したところ高カリウム血症が認められたとの公表文献に基づき、本剤の重要な特定されたリスクとして「潰瘍を伴う巨大な乳児血管腫患者での高カリウム血症」が追加された。なお、本剤は毛細血管内皮細胞におけるアポトーシスを誘発するため、IH が大きい場合には、急速な細胞崩壊により高カリウム血症を引き起こすものと考えられる。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の申請者の説明に対し、以下のように考える。

本剤の既知の副作用である徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症について、投与開始時及び増量時のモニタリング等を規定して実施した国内第 III 相試験及び海外試験において、特段問題となる事例は認められなかった。また、CUP 及び国内外の公表文献報告における安全性情報から、本剤及び本剤の IH における安全性は、本剤の既知の安全性プロファイルと概ね同様と考えられた。

本剤を IH に投与する場合には、本剤の既知の副作用である徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症等

⁴⁾ 本剤の開発元である Pierre Fabre Dermatologie 社が 年 月 日に、「propranolol」及び「hemangioma」を検索語として、13 種類のデータベース () を検索。その後は、5 種類のデータベース () を定期的に検索し 年 月 日に開始した検索(データベース:) 及び 、検索語:「propranolol」及び「newborn, infant, or child」結果と定期的にクロスチェックした 年 月 日までを対象とし、安全性に関して何らかの情報を示す(有害事象が 1 件以上報告された)もの 60 報を選択。Pierre Fabre Dermatologie 社の製剤を使用した文献はなし。

⁵⁾ 門脈圧亢進症を伴う胆道閉鎖症があり、食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法中の薬物（ラウロマクロゴール等）投与後より発症

に注意することが重要と考えられることから、医師に対し副作用について周知徹底し、投与開始時及び増量時は、少なくとも投与 2 時間後まで医療機関でバイタルサインを確認すること、重度の徐脈や低血圧等が発現した場合には投与を中止する等の適切な対応をとること等を、添付文書や医療従事者向けの資料において十分に注意喚起する必要がある（7.R.3.2 参照）。

また、本薬の既知の副作用に加えて、潰瘍を伴う IH における高カリウム血症に関しては、海外添付文書と同様に本邦の添付文書においても注意喚起することが妥当である。

7.R.4 効能又は効果について

申請者は、申請時の効能・効果の設定理由について以下のように説明した。

海外第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験は、増殖期の IH を有する患者を対象として実施し、有効性及び安全性が確認されたことから、申請効能・効果は「乳児血管腫」とした。

投与開始時の日齢については、海外第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験の対象は生後 35～150 日の患者であり、海外添付文書では海外第 II/III 相試験に基づいて生後 5 週から生後 5 カ月の患者に投与を開始することとされている。CUP では投与開始時の年齢データが収集できた 1,645 例のうち生後 5 週未満の患者は 3.6 %（59 例）であった。CUP はその目的上、有効性及び安全性を検討するための十分なデータは収集されていないが、治療を中止した症例については理由を調査していた。中止理由を確認できた 686 例のうち生後 5 週未満は 18 例であり、88.9 %（16/18 例）が「good efficacy」で、「insufficient efficacy」又は有害事象による中止はなかった。以上より、生後 5 週未満の患者に対して、本剤を申請用法・用量で投与した場合の安全性及び有効性に特段、重大な問題は認められていないと考える。しかし、現時点では生後 5 週未満の患者に対して投与した場合の情報は十分に得られていないことから、通常、本剤は生後 5 週以上の患者に投与することが適当と考える。

投与開始時の日齢が生後 150 日を超える患者に対する投与例は、CUP では 538/1,645 例（32.7 %）であった。治療中止例で理由が確認できた 686 例のうち生後 150 日超の患者は 213 例であり、76.1 %（162/213 例）が「good efficacy」、10.3 %（22/231 例）が「insufficient efficacy」で、有害事象による中止は 3.3 %（7/213 例）であった。また、国内外の公表文献において、本剤の投与開始時が生後 150 日超の患者で、詳細な症例経過等を確認できた日本人 9 報 16 例及び外国人 9 報 33 例においては、42/49 例で有効であったことが報告されている。安全性については、国内公表文献では生後 10 カ月の 1 例で嘔吐、海外公表文献では生後 6 カ月の 1 例で軽度の血圧低下が認められたことが報告されている。以上より、現時点では、投与開始時の年齢が生後 150 日超の患者に対して本薬を投与した場合も一定の有効性はあると考えられ、安全性にも特段の懸念事項はないと考える。さらに、本剤は増殖期にある IH 患者が投与対象となると考えられることから、投与開始時の年齢の上限を 150 日に制限する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績から、本剤の効能・効果を「乳児血管腫」とすることに特段問題はない。ただし、本剤はその作用機序から増殖期の IH に有効性を示すと考えられるため（3.R 参照）、増殖期の IH に使用する旨の注意喚起をすることが妥当である。また、本剤のリスク（7.R.3 参照）を踏まえ、IH の治療に精通した医師が本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断した場合に投与する旨を注意喚起することが妥当である。

投与開始時の日齢については、海外の CUP の情報を鑑みると、生後 5 週未満あるいは生後 150 日超の患者が少なからず含まれており、生後 5 週未満あるいは生後 150 日超の場合でも本剤による治療が必要

な場合があると想定される。海外の CUP や国内外の公表文献から得られた有効性及び安全性の情報からは、現時点では生後 5 週未満あるいは生後 150 日超の患者において特段の懸念は認められていない。したがって、IH の治療に精通した医師が、本剤による治療が必要と判断し、適切な管理のもとで使用するのであれば、投与開始時の日齢を厳密に制限する必要はない。ただし、国内外の臨床試験における生後 5 週未満あるいは生後 150 日超の患者に対する使用経験はないことから、製造販売後調査等において、当該日齢の患者における安全性及び有効性については情報収集する必要がある。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、本剤の申請用法及び用量の設定理由について、以下のように説明している。

① 投与量、増量等について

本薬は、乳児に対しても不整脈や高血圧等に対する長年の使用経験があり、安全性及び有効性が良好な用量範囲は 1~4 mg/kg/day であること、IH に関する公表文献の用量はほぼ 3 mg/kg/day 以下であったことから、臨床試験の最大用量は 3 mg/kg/day と設定とした。海外第 II/III 相試験では、本剤 1 mg/kg/day と 3 mg/kg/day について、それぞれ 3 カ月間と 6 カ月間投与群を設定し、試験結果から 3 mg/kg/day の 6 カ月間投与が最も有効率が高いことが確認された。本薬の既承認の小児の不整脈に対する推奨用量は、日本と欧米で同一であることも参考に、国内第 III 相試験における本剤の用量は、海外第 II/III 相試験で有効性が検証された 3 mg/kg/day の 6 カ月間投与として実施し、日本人の IH 患者においても本剤の安全性及び有効性が確認された。従って、本剤の用量は 3 mg/kg/day で維持することと設定した。

開始用量及び増量幅については、海外第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験のいずれも 3 mg/kg/day 投与群では 1 mg/kg/day から開始し、1 mg/kg/day ずつ増量する設定であったことに準じた。

患者あたりの 1 日最大投与量については、国内外の臨床試験では 32.9 mg/body、フランスの CUP（治療開始時の体重最大値 29kg、最年長 6.4 歳）では 87 mg/body（平均 32.5 mg/body）であった。本邦で他疾患の適応で承認されている本薬の小児に関する用法・用量では、「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」に対しては、1 日最大投与量はプロプラノロール塩酸塩として 90 mg/body（プロプラノロールとして 79 mg/body）とされているものの、「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」の乳幼児では 1 日最大投与量は設定されていない。本剤の主な対象は乳幼児であるため、本邦における他疾患の既承認の 1 日最大投与量である 90 mg/body（プロプラノロールとして 79 mg/body）を超える場合は限られていると考える。また、本剤の海外の添付文書でも、患者あたりの 1 日最大投与量は設定されていない。以上より、患者あたりの 1 日最大投与量は用法・用量に設定しないこととした。

増量間隔は、海外第 II/III 相試験では 1 週間であったが、海外第 I 相試験（V00400 SB1 02）データから本剤の血漿中濃度は投与 3 回目（2 日目の朝）以降に定常状態に達すると推察されたこと、1 週間未満で増量しても安全性に問題が認められなかった旨の国内公表文献（PEPARS 71:26-35, 2012、日本小児科学会雑誌 116:1351-1356, 2012）があることから、国内第 III 相試験では 2 日間とした。国内第 III 相試験ではすべての被験者で規定どおり 2 日間ごとに増量され、安全性の問題から減量された被験者はいなかった。したがって、増量間隔は 2 日間以上あけることとした。

② 投与タイミングについて

投与タイミングは、低血糖のリスクを考慮し、食事（授乳）中又は食（授乳）直後に投与とし、食事をしていない又は嘔吐している場合は投与しないよう注意喚起することが必要と考えた。また、海外第

II/III 相試験及び国内第 III 相試験に準じ、本剤は 1 日量を 2 回に分けて投与するが、投与間隔は 9 時間以上あけるよう注意喚起することが必要と考えた。

③投与期間について

投与期間は、海外第 II/III 相試験で本剤 3 mg/kg/day の 6 カ月間（24 週間）投与が最も有効率が高かったことから、国内第 III 相試験の投与期間は 6 カ月間（24 週間）として実施した。

一方で、CUP における投与期間は平均 8.6 カ月間、最大 36.8 カ月間であったことや、国内外の公表文献で報告されている本薬の投与期間等も踏まえると、患者の病状によっては 6 カ月間（24 週間）を超える本剤の投与が必要となる場合もあると考えられる。海外第 I 相試験及び海外第 II/III 相試験に参加した患者で、試験終了後も本剤の投与が必要と判断された患者を対象とした海外継続試験（V00400 SB3 01：参考資料）では、24 週間を超えた使用経験（総投与期間が 24 週間超の症例は 7 例（範囲：169～346 日））がある。海外継続試験で認められた主な有害事象は感染症及び胃腸障害等であり、国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験での有害事象の発現状況と異なる傾向はなく、重篤な有害事象も認められなかった。なお、海外継続試験に組み入れられた 11 例全例で評価対象の IH はベースラインと比較して改善傾向が認められた。

以上より、現時点では、本剤を IH 患者に長期投与した場合に安全性上新たに問題となる事象は認められていないこと、海外においても投与期間は特に制限されていないことから、24 週間を超える投与を禁止する必要はないと考える。なお、本剤の添付文書では通常の投与期間は 24 週間である旨及び、24 週を超える投与は治療上の必要性を考慮した上で行う旨を注意喚起する予定である。

機構は以下のように考える。

本剤の用量・用法については、国内第 III 相試験において有効性は示され（7.R.2 参照）、適切な管理のもとで使用されるのであれば安全性は許容可能と考えられることから（7.R.3 参照）、国内第 III 相試験に準じて設定することで差し支えない。投与期間についても、申請者の説明に特段問題はない。

なお、国内第 III 相試験では、治験担当医師が増量すべきでないと判断した場合は増量しないこと、増量後に忍容性に問題がある場合は増量前の用量に減量することが規定されていた。したがって、本剤の用法・用量においても、患者の状態に応じて本剤を適宜減量する旨を記載すべきである。

本剤の用法・用量については専門協議の議論を踏まえて判断したい。

7.R.6 適正使用のための方策について

本剤は液剤であり、保護者が患児の体重に応じた用量を専用のピペットで秤量して適切に投与する必要があること、低血圧や低血糖等のリスクがあり、患児の状態によっては投与を中止する等の対応を取る必要があることから、保護者に対する注意喚起と情報提供が重要である。フランスの CUP では本剤の投与を受けた 1,661 人のうち、累計 8 例（重篤 2 例）の誤投与が報告され、重篤な 2 例はいずれも空腹時に本剤が投与され、その後に低血糖が発現していた（1 例は胃腸炎による嘔吐等を発現していた）。また、非重篤な 6 例のうち、2 例はピペットの不適切使用⁶⁾であった。

また、本剤を IH に投与する際には、特に本薬の既知の副作用である徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症等に注意することが重要である。IH は主に形成外科等で診療され、本剤を用いる医師は必ずしも循環器が専門ではないと想定されることから、本剤の副作用については周知徹底し、投与開始時及び増

⁶⁾ 別製品のピペットを使用した 1 例と、mg と mL を混同した 1 例

量時のモニタリングや、徐脈や低血圧等が発現した場合の対応等も確実に情報提供する必要がある。したがって、添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向けの資材等も用いた十分な注意喚起が必要である（7.R.3 参照）。

機構は、保護者向けの資材及び医療従事者向け資材の作成を含む注意喚起の方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤については、保護者向け資材を作成し、本剤の具体的な投与方法（ピペットの使用方法も含む）、留意点、注意すべき副作用及び対処方法等について、分かりやすい情報提供と注意喚起を行う。

医療従事者向け資材においては、本剤の副作用について周知徹底し、投与開始時及び増量時のモニタリングや、徐脈や低血圧等が発現した場合の対応等について情報提供及び注意喚起を行う。また、医師等が保護者に対して予め十分な説明を行い、保護者の理解を得ることが重要であることから、医療従事者向けの資材には保護者に対する事前説明に関する内容を含める。

機構は、申請者の説明は概ね受入れ可能と考えるが、適正使用のための方策については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 21 のような使用成績調査を計画している。

表 21 使用成績調査計画骨子（案）

目 的	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と考えられる要因を検討する
調査実施期間	3 年間
予定症例数	300 例
予定施設	本剤が納入されたすべての医療機関
対象患者	IH 患者
観察期間	投与開始から 76 週間（投与終了後の観察期間を含む）
主な調査項目	- 患者背景（性別、生年月日、出生時の身長、体重、頭囲、在胎期間、合併症、既往歴、発症時期、病変部位等） - 本剤の投与状況（投与量、投与量変更や使用終了/中止の理由等） - 併用薬・併用療法 - バイタルサイン、身長、体重、頭囲、胸囲 - 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） - 血管腫の経過

機構は、使用成績調査では以下の点についても情報収集し検討する必要があると考えるが、製造販売後の検討事項については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・投与開始時及び増量時の安全性
- ・24 週間を超えて投与された例の安全性及び有効性
- ・再投与例における安全性及び有効性
- ・投与開始時の日齢が生後 35 日未満又は 150 日超の患児に投与された場合の安全性及び有効性

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の乳児血管腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は乳児血管腫を効能・効果とする初めての医薬品であり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、適正使用の方策及び製造販売後の検討事項については、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 28 年 5 月 16 日

申請品目

〔販 売 名〕 ヘマンジオルシロップ小児用 0.375 %
〔一 般 名〕 プロプラノロール塩酸塩
〔申 請 者〕 マルホ株式会社
〔申請年月日〕 平成 27 年 9 月 25 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した論点のうち、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.6 適正使用のための方策について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」、「7.R.5 用法及び用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関しては、以下のような意見が出された。

1.1 安全性について

審査報告（1）に示した機構の判断に対し、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 本剤の投与対象は新生児から乳児であることから、徐脈、低血圧、低血糖等の副作用が判断しにくく、注意が必要である。乳児血管腫（以下、「IH」）の治療は、日常的に小児の全身管理を行っていない形成外科医や皮膚科医等が行うことも想定されることから、少なくとも初回投与時や増量時は小児科医との連携を図る必要がある。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「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」旨を注意喚起する必要があると考えた。

以上の点について、機構は申請者に対応するよう求めたところ、適切に対応されたことから、機構はこれを了承した。

1.2 効能又は効果等について

審査報告（1）に示した機構の判断に対し、投与対象に関して、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 本剤による治療が必要な IH は、機能障害（遮光性弱視、哺乳障害、気道閉塞等）が予想される病変や瘢痕又は醜形のリスクを伴う病変等であると考えられ、すべての IH が本剤の投与対象になるわけではない。本剤の効能又は効果としては、増殖期の IH のうち、内服による全身治療を必要とする IH であることが明確になるようなものにした方が良い。

- ・ 血管腫と称される疾患は多様であるため、専門医でなければ診断が難しい場合がある。したがって、適切に IH と診断した上で、本剤の投与の必要性を検討する必要があることから、審査報告（1）で機構が提案しているような、「IH の診断・治療に精通した医師が有益性が危険性を上回ると判断した場合に投与する」旨の注意喚起は必要と考える。
- ・ 5 週齢未満や 150 日超の患者に投与できる状況にすることは必要と考える。ただし、投与症例が少ないので、審査報告（1）で機構が提案しているように、製造販売後調査等による情報収集が必要である。

機構は、専門委員からの意見について以下のように考える。

IH の発生部位や IH による機能障害は患者によって異なることから、臨床現場では、個々の患者の状態に応じて IH の治療に精通した医師が本剤による治療の必要性を判断することが適切と考える。したがって、本剤の【効能又は効果】及び＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞は以下のように設定し、治療対象となる IH の具体的な例示については、医療従事者向け資材で情報提供することが適切と考えた。

【効能又は効果】

乳児血管腫

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 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。
- ・ 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。

以上の機構の意見は専門委員から支持された。機構は、上記について申請者に対応するよう求めたところ、適切に対応されたことから、機構はこれを了承した。

1.3 用法及び用量等について

審査報告（1）に示した機構の判断は専門委員から支持された。そのほか、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 増殖期の IH は徐々に退縮期に移行していくため、漫然と投与されることのないよう注意する必要がある。
- ・ 実際には 3 mg/kg まで増量しなくても効果がある患者は存在すると考えられるため、患者の状態に応じ、医師の判断により適宜減量することができる用法及び用量とすることが必要と考える。
- ・ 乳児の哺乳や食事の状況は、乳児の状態や周囲の環境により様々に変動するため、哺乳や食事のタイミングが一定しないと考えられる。したがって、哺乳や食事ができなかった場合には、その回の投与は行わない等の具体的な対応方法を、適切に情報提供する必要がある。なお、本剤の服用が行えない場合があったとしても、1 回の休薬によって IH が急激に増大するリスクは少ないと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」は以下のようにすることが適切と考えた。また、乳児の哺乳や食事が行えなかった場合の対応については、保護者向け資材において分かりやすく情報提供することが必要と考えた。

【用法及び用量】

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 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

		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

- 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。

「重要な基本的注意」

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。

以上の点について、機構は申請者に対応するよう求めたところ、適切に対応されたことから、機構はこれを了承した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応した。

- 投与開始時及び増量時の安全性
- 24 週間を超えて投与された場合の安全性及び有効性
- 再投与例における安全性及び有効性
- 投与開始時の日齢が生後 35 日未満又は 150 日超の患児に投与された場合の安全性及び有効性

機構は、専門協議を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、及び表 24 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性に関する検討事項

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		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・保護者向け資料等の提供

表 24 特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性
調査実施期間	3 年間
予定症例数	300 例
予定施設	約 60 施設
対象患者	IH 患者
観察期間	投与開始から 76 週間（投与終了後の観察期間を含む）
主な調査項目	・患者背景（性別、生年月日、出生時の身長、体重、頭囲、在胎期間、合併症、既往歴、発症時期、病変部位等） ・本剤の投与状況（投与量、投与量変更や使用終了/中止の理由等） ・併用薬・併用療法 ・バイタルサイン、身長、体重、頭囲、胸囲 ・有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） ・IH の経過等 <重点調査項目> ・徐脈、房室ブロック、低血圧、低血糖及び気管支関連有害事象、高カリウム血症

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年間、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

乳児血管腫

[用法及び用量]

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。

[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。

以上