

ヘマンジオルシロップ小児用0.375%

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
V0400SB	有効成分としてプロプラノロールを含有する経口液剤
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APT	All patients treated
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the time-concentration curve : 時間-血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-12h}	Area under the time-concentration curve from 0 to 12 hours : 時間-血漿中濃度曲線下面積 (0から12時間まで)
BID	Bis in die : 1日2回
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準
CUP	Compassionate Use Program : コンパッションネート・ユース制度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロームP450
C _{max}	Maximal plasma concentration : 最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation : 変動係数
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation : ICH会議 (医薬品許認可のための技術要件の調和に関する国際会議)
IDMC	Independent data monitoring committee : 独立データモニタリング委員会
IFN	Interferon : インターフェロン
IH	Infantile hemangioma : 乳児血管腫
ISSVA	The International Society for Study of Vascular Anomalies : 国際血管腫・血管奇形学会
ITT	Intent-to-treat : Intent-to-treat解析
PFD	Pierre Fabre Dermatologie
PHACES	Posterior fossa brain anomalies, hemangiomas, arterial anomalies and cardiac defects and coarctation of the aorta, eye abnormalities and sternal abnormalities or ventral developmental defects : PHACES症候群
PIP	Pediatric investigation plan : 小児調査計画
PPK	Population pharmacokinetics : 母集団薬物動態
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred term : 基本語
PUMA	Pediatric use marketing authorization : 小児用途販売承認
QT	Interval from the start of the Q-wave to the end of the T-wave

略号	省略していない表現
SPA	Special Protocol Assessment：優先的治験相談制度
TEAE	Treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
TE SAE	Treatment-emergent serious adverse event：治療下で発現した重篤な有害事象
$t_{\max}$	Time to peak plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
VAS	visual analogue scale
4-OHプロプラ ノロール	4-hydroxypropranolol：4-ヒドロキシプロプラノロール

目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価	5
2.5.1 製品開発の根拠	5
2.5.1.1 製品の概要	5
2.5.1.2 乳児血管腫	5
2.5.1.3 臨床開発プログラム	11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.2.1 製剤の開発	16
2.5.2.2 バイオアベイラビリティ試験（市販錠剤と本剤の比較）	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
2.5.3.1 健康成人被験者での薬物動態	17
2.5.3.2 乳児血管腫患者での薬物動態	17
2.5.4 有効性の概括評価	19
2.5.4.1 申請する適応症に対する有効性データ	19
2.5.4.2 特殊な集団における有効性データ	35
2.5.4.3 治療効果の持続性	38
2.5.4.4 有効性の結論	39
2.5.5 安全性の概括評価	40
2.5.5.1 患者集団	40
2.5.5.2 治験薬への暴露の程度（投与期間）	41
2.5.5.3 有害事象	42
2.5.5.4 臨床検査値の評価	48
2.5.5.5 バイタルサイン、心電図及び身体的診察	49
2.5.5.6 プロプラノロールの重要な既知のリスクのモニタリング及び予防、軽減、管理 方法	52
2.5.5.7 特別な患者集団における安全性	54
2.5.5.8 過量投与及び長期投与	54
2.5.5.9 市販後の使用成績	55
2.5.5.10 安全性の結論	56
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	57
2.5.6.1 ベネフィット	57
2.5.6.2 リスク	57
2.5.6.3 ベネフィットとリスクの総合評価	58
2.5.6.4 本剤の臨床的位置づけ	58
2.5.6.5 申請する効能・効果（案）及び用法・用量（案）	59
2.5.7 参考文献	62

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 製品の概要

プロプラノロール塩酸塩は非選択的 β 遮断薬であり、日本薬局方、欧州薬局方及び米国薬局方の医薬品各条に収載されている。プロプラノロール塩酸塩は、1960年代から臨床使用され、その薬理学的性質は十分確認されており、高血圧、狭心症、不整脈などの治療薬として世界中で使用されている。小児では、適応範囲を限定して推奨用法・用量が確立され、高血圧、不整脈、ファロー四徴症の低酸素発作、肥大型心筋症、甲状腺中毒症などで承認されている。英国では、プロプラノロール経口液剤（Syprol[®]）が不整脈、褐色細胞腫、甲状腺中毒症、片頭痛及びファロー四徴症の治療薬として、小児での使用が承認されている。米国でも経口液剤（Roxane Lab）が市販されているが、成人のみを適応とする製剤である。日本では、プロプラノロール塩酸塩製剤は錠剤、徐放カプセル及び注射薬が承認されているが、成人用も含め経口液剤は未承認である。

プロプラノロールが乳児血管腫（以下、IH）に対して優れた治療効果を示すことが、2008年に初めて報告された¹⁾。この報告以降、プロプラノロールのIHに対する有効性が多くの公表文献で報告され、適応外使用かつ小児向けの製剤がない状況にもかかわらずIHに使用されていた。

このアンメットメディカルニーズに対処するため、フランスのPierre Fabre Dermatologie（以下、PFD）社は乳児用にデザインしたプロプラノロール経口液剤を開発した（コード番号：V0400SB、以下本剤）。本剤の開発は、リフレクションペーパー「小児集団に最適な製剤」（EMA/CHMP/PEG/194810/2005）を踏まえて行われ、2014年3月に米国食品医薬品局（以下、FDA）から製造販売承認を取得し（商品名：Hemangeol[™]）、2014年4月に欧州医薬品庁（以下、EMA）から小児用途販売承認（pediatric use marketing authorization：PUMA）として製造販売承認（商品名：Hemangiol[®]）を取得した。2016年3月現在、スイス、オーストラリア、韓国及びロシアでも承認されている（1.6）。

本剤は、米国及び欧州では、全身治療を必要とする増殖期のIHの治療薬として、乳児（治療開始時生後5週～5カ月）への投与を目的とした小児用経口液剤である。承認製剤の含量は、3.75 mg/mL（プロプラノロール塩基換算量）である。この含量は、体重範囲2～12 kgと予想される治療対象乳児に、5 mL未満の服用量で維持用量の3 mg/kg/dayを投与できる。この含量は、小児用医薬品に関する欧州規制（EC）No 1901/2006及び小児用医薬品に関するICH会議（医薬品許認可のための技術要件の調和に関する国際会議）の最新の勧告、及びEMA/CHMP/PEG/194810/2005に準拠している。本剤はpH調整されており、添加物に水、香料、1種類の甘味料（ショ糖、果糖、ソルビトール、キシリトール及びアスパルテムは不含）を使用し、上記のガイドラインに沿って、最大限の安全性を確保すると同時に苦味をマスクする工夫がなされている（2.7.1.1.2）。また、本剤は、子供が開けられないようにしたガラス瓶に包装し、目盛付の経口ピペットで各患者の投与量を正確に量り取れる特徴を有する。

2.5.1.2 乳児血管腫

2.5.1.2.1 乳児血管腫の病態

IHは、異常な血管内皮細胞の腫瘍性増殖を本態とする小児期の良性的血管性腫瘍である。

日本では従来、莓状血管腫との用語が汎用されてきたが、血管病変を腫瘍と奇形に分類するThe International Society for the Study of Vascular Anomalies（ISSVA）の分類に従って、IHの邦訳である「乳児血管腫」と呼称されつつある。2014年に改訂されたISSVA分類²⁾では、IHは、皮膚表面から

深部にかけての腫瘍細胞の局在により、superficial、deep、mixed（superficial+deep）など5つに分類されている。発症パターンでは、focal（単病巣型）、multifocal（多病巣型）、segmental（分節型）及びindeterminate（不定形型）に分類されている。2013年に発行された日本の血管腫・血管奇形治療ガイドライン³⁾では、局面型、腫瘤型及び皮下型の3種に大別されており⁴⁾、これらはISSVA分類によると、局面型及び腫瘤型はsuperficial、皮下型はdeepに該当するものである。

局面型は、血管拡張や発赤といった初期症状の後、皮膚表面からわずかに隆起し、境界明瞭な鮮紅色斑となる。熱感はずかにあるが拍動は通常触知されない。そう痒感があるため掻爬する様子がみられる事がある。消退は他の2型よりも早期で整容的な問題は比較的少ない³⁾。

腫瘤型は、初期症状の後、早期に隆起し、境界明瞭な赤色斑と弾性はやや硬く境界が比較的明瞭な一塊の腫瘤として触知される。腫瘤の大きさには日内変動があり、熱感・拍動を触知する機会が多い。皮膚表面の赤色斑と皮下に触知する腫瘤の範囲は必ずしも一致しない。擦過により容易に皮膚潰瘍化し、感染や出血がみられる事がある。腫瘤が縮小しても赤色斑部がしわ状に萎縮した皮膚として残存し、整容的な問題になりやすい³⁾。

皮下型は、表面に皮膚病変がないため赤色斑や熱感を触知することはなく、弾性はやや硬く境界が比較的明瞭な腫瘤として触知される。消退後に表面皮膚の整容的な問題がなくとも、皮下の腫脹が遺残する場合がある³⁾。

腫瘤を形成する腫瘤型及び皮下型では、発生部位とその大きさによって、増殖期に機能的な問題が発生する場合がある⁵⁾。

2.5.1.2.2 乳児血管腫の自然経過

IHの自然経過は、発症後早期に急速に増殖し（増殖期）、その後徐々に病変が縮小する（消退期）。また、多数の症例で後遺症がみられることがある⁶⁾。IHは、出生時には病変がみられず、通常生後4～6週までに出現する。新生児期に発生した病変は、乳児期に発生した病変より急速に増殖する。患者433例のIH病変526個を対象とした前向きコホート研究⁷⁾では、生後5カ月（すなわち生後150日）より早期に増殖し始めたIHが大多数であった。増殖が停止する時期の長さには個人差があり、続く消退期には、病変の色調が薄くなり、軟化するとともに病変が縮小する。消退期の経過及びIHの退縮の程度には個人差がある。

2.5.1.2.3 乳児血管腫の疫学及び発症部位

IHは最もよくみられる小児軟部腫瘍であり、発症率は出生児の3%～10%と言われている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾が、発生頻度には人種差が存在する。1歳の白人種では10%～12%に存在するが、日本人では0.8%¹²⁾、1.7%¹³⁾又は1%¹⁴⁾などの報告があり、おおむね1%前後に発症すると考えられる。

80%のIHは単発で、20%は多発性とされる⁶⁾。発症部位は、頭頸部が最も多く、頭頸部60%、体幹25%、四肢15%である¹⁵⁾。また、IH発症のリスク因子として、女性（男女比は1:2.4）、白人種、出生時低体重（特に1500 g未満の場合）、多胎妊娠による出生児であるとの報告もある⁹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

2.5.1.2.4 乳児血管腫の合併症及び後遺症

2.5.1.2.4.1 合併症

ほとんどのIHでは合併症がないが、一部のIHは生命（気道のIHでの呼吸不全、肝臓のIHでのうっ血性心不全等）又は機能（眼周囲のIHでの不同視、乱視及び弱視や、口唇のIHでの摂食困難）を脅かすおそれのある合併症を伴う。このようなIHの多くは、無治療で放置すると永続的な後遺

症が残り、最初は保護者、その後は患者に心理学的な病的状態を誘発するおそれがある¹⁸⁾¹⁹⁾。IH症例の約12%は、治療法の検討のために専門医の受診が必要である²⁰⁾。米国の小児皮膚科クリニック7施設で検査を受けたIH患者1058例のコホート研究では、24%の患者で合併症があり、主な合併症は潰瘍形成、視覚障害及び気道閉塞であった²¹⁾。病変が広範な場合、顔面に生じた場合、分節型の場合には、合併症の発生リスクが相対的に高い結果が得られている。IHの主な合併症及び特に考慮すべき合併症を表 2.5-1 に示した。

表 2.5-1 乳児血管腫の合併症及び特に考慮すべき合併症

合併症	発現率	合併症に伴う問題及び補足説明
潰瘍形成	16.0%	痛みを伴い、摂食及び睡眠障害を引き起こす。治療を必要とする出血及び感染を伴う場合もある。潰瘍形成部位のパターン（肛門性器部、下口唇及び頸部）によっては、浸軟及び摩擦が要因となる可能性が高い ²²⁾ 。
視覚障害	5.6%	病変による視軸の遮蔽、屈折障害（乱視又は近視）、retrobulbar involvement（球後病変）、弱視、涙管閉塞 ²³⁾ 。眼瞼又は眼窩に病変がある場合、乱視又はmechanical ptosis（器械性眼瞼下垂）による視覚遮断が原因の弱視の発現率が43%～60%にのぼる ²⁴⁾²⁵⁾ 。
気道閉塞	1.4%	IHが頤部、口唇又は下顎部にある場合、生命を脅かしうる気道閉塞が起こる可能性があり、特にあごひげ状に分布する場合 ¹⁾ 、気道閉塞が起こるリスクが最も高い。IHは鼻孔から気管気管支樹までのあらゆる部位に発生しうるが、最も典型的な発生部位は声門下部である。生後4～8週まで症状〔両呼吸相性（吸気性及び呼気性）喘鳴、並びに陥没呼吸〕が現れないことが多い ²⁶⁾ 。 あごひげ分布 ¹⁾ あごひげ状に分布する局面型IHを有する症例では、気道（一般的に声門下）に血管腫を合併する割合が65%にのぼる ²⁶⁾ 。あごひげ状に分布する局面型IHを有する患者では必ず、気道のIHの有無の確認のため診断検査が必要である。
内臓のIH	0.1%	肝臓の病変は限局性、多病巣性又はびまん性で、病変の分布によっては、血小板減少症、うっ血性心不全（重大な動静脈シャントがある場合）及び甲状腺機能低下症が発生する可能性がある。 外表部に多病巣性血管腫（血管腫症として知られる）を有する患者は、内臓にもIHを有するリスクが高く、好発臓器は肝臓である。前向き研究では、5個を超える皮膚病変を有する患者の16%が肝臓のIHを有する ²⁷⁾ 。
特に考慮すべき合併症		
仙椎及び腰椎のIH	-	二分脊椎、繫留脊髄や、肛門直腸、尿道、外生殖器の奇形等の發育異常を伴う ²³⁾ 。これらの患者では、奇形の有無の確認のため超音波検査又はMRI検査が必要である。
PHACES症候群	20% （顔面に分節性IHを有する乳児での発現率） ²⁾	安全性は未検討である。 顔面に大きな分節性IHを有する患者では、特別の注意が必要で、心臓の精密検査及び神経画像検査を行い、IHの治療開始前に診断を確定する必要がある。

1 耳介前部及び下顎部に沿って頤部、前頸部及び下唇に分節性の局面型IHがみられる。

2 Frieden (2005)¹⁸⁾に基づく

IH：乳児血管腫

PHACES：Posterior fossa brain anomalies, hemangiomas, arterial anomalies and cardiac defects and coarctation of the aorta, eye abnormalities and sternal abnormalities or ventral developmental defects

2.5.1.2.4.2 後遺症

IHの中等度の後遺症には、血管拡張、萎縮性瘢痕、皮膚の黄色化等がある。より高度な後遺症では、直下に線維脂肪組織を伴う皮膚のたるみ、直下の軟骨破壊、広範囲の瘢痕化等が生じうる。潰瘍形成（増殖の合併症）が発生した場合、瘢痕化は避けられない。退縮・消退期の最終転帰は、主として増殖期のIHの大きさ、病型（局面型、皮下型又は混合型）及び潰瘍形成の有無で決まる。未治療例の69%で病変が遺残することが後ろ向き研究⁶⁾で示された。局面型の結節性IHでは、病変の遺残率（74%）が皮下型IH（25%）より高く、その原因はおそらく、局面型IHによる回復不可能な皮膚損傷にあると考えられる。感染、潰瘍形成又は出血の未治療例では、97%に瘢痕が遺残する⁶⁾。

2.5.1.2.5 乳児血管腫の治療

2.5.1.2.5.1 治療の対象となる乳児血管腫

IHは、病変の大きさ及び部位、合併症のリスク、増殖及び退縮・消退の速さや、退縮・消退後の状態の個人差が大きい。このため、疾患の重症度分類が確立されておらず、治療を行うか否かは、リスクとベネフィットを比較して患者ごとに決定される。予後不良因子がある場合には、増殖期のうちに遅滞なく治療を決める必要がある。

American Academy of DermatologyのIHの治療ガイドライン⁸⁾では、IHの主な治療目標は、生命又は機能への悪影響の予防又は除去、退縮・消退後に遺残する皮膚変化の永続的な醜形の予防、IH患者及び家族の心理社会的苦痛の軽減、IHの潰瘍形成の予防又は治療による瘢痕化及び疼痛の軽減、無治療でも予後良好である可能性が高いIHに対する積極的な治療の回避である。そのため、治療が必要なIHの定義は以下であった⁸⁾。

- 生命及び機能を脅かすIH（視覚障害、気道のIHの呼吸障害、うっ血性心不全、肝臓のIH等）
- 永続的な瘢痕や変形が残りやすい特定の解剖学的部位にあるIH（特に鼻、口唇、耳及び眉間）
- 顔面の広範なIH、特に皮膚の隆起を伴うIH（永続的な瘢痕が残る可能性が高い）
- 露出部（顔面、手等）の比較的狭い範囲の血管腫には、瘢痕化又は重大な副作用を引き起こす可能性が低い治療法を検討してもよい。
- 潰瘍形成
- 有茎性血管腫（退縮・消退後に大きい線維脂肪組織が残る可能性が高い）

本申請では、生命を脅かすIH、機能を脅かすIH及び重度に潰瘍形成を起こしたIHを高リスクIHとして記載した。なお、プロプラノロールの有効性の発見後に「醜形（顔面又は露出部に限定せず）の潜在的リスクのあるIH」が、治療が必要なIHの定義に追加された。

日本の治療ガイドライン（2013年）では、早期に治療が必要なIHは、重要臓器や感覚器官に影響を及ぼす恐れのある病変、又は未治療の場合整容面で醜状を残す恐れのある病変³⁾とされている。国内でも、American Academy of Dermatologyのガイドラインを参考に治療対象か否かの判断がなされている²⁸⁾ことから、治療対象となるIH患者の病態は、日本と外国で同様であると考えられる。

2.5.1.2.5.2 治療選択肢

(1) 外国での治療法及び問題点

既存のIH治療法の主流は、コルチコステロイドであったが²⁹⁾、重度のIH (severe forms of hemangioma) の治療薬として承認されているのは欧州の2カ国 (フランス、ドイツ) のみである。インターフェロン (IFN) α は2次治療、ビンクリスチンは3次治療で使用される。

コルチコステロイドでは、30%の患者で「劇的かつ速やかな著しい改善」⁵⁾が見られ、84%で「増殖停止又は病変縮小」が得られるが、36%で再発する³⁰⁾。実際、コルチコステロイドはIHを縮小させず、IHの増殖を阻害するのみと考えられる⁷⁾。コルチコステロイドでは副作用の発生率が35%と高いが、ほとんどは一過性かつ限定的な作用である。しかし、一部の副作用は視床下部-下垂体-副腎系の抑制、高血圧、閉塞性肥大型心筋症³¹⁾、Pneumocystis carinii肺炎など、重篤になりうる。

IFN α では40%～50%の患者で完全奏効¹⁸⁾するが、神経毒性の発生率が10%～30%³²⁾であり、両麻痺はほとんどの場合不可逆性である³³⁾。ビンクリスチンでは90%超の患者で奏効³⁴⁾するが、重大な副作用のニューロパチー、神経障害等がみられる。その他に、血管専用のパルス色素レーザー、外科的切除及び保存的治療 (疼痛緩和、創傷治療、ハイドロコロイドによるドレッシング、二次感染の治療等) が使用される。

この状況の中、2008年にプロプラノロールの増殖期のIHに対する治療効果が報告された¹⁾以降、プロプラノロール経口剤のIH治療薬としての適応外使用が増加した。プロプラノロールの増殖期のIHに対する作用機序は明確ではないが、血管収縮作用、血管内皮細胞の増殖抑制、血管新生抑制作用及びアポトーシス誘導作用が考えられている (2.4.2.1.2)。2011年頃にはプロプラノロールはコルチコステロイド等の治療法よりも、有効性及び安全性に優れた1次治療であると多数の臨床医に認識されつつあった³⁵⁾³⁶⁾。

しかし、2014年に本剤が欧米で承認される前までは、プロプラノロール錠からの経口液の用時調製が多く、この方法では不正確な用量の投与、バイオアベイラビリティの変化、投薬ミス³⁷⁾などのリスクがあった。また、米国及び英国では経口液剤が市販されていたが (Roxane Lab及びSyprol[®])、両剤ともIH治療への適応はなく、小児集団に関するガイドラインに沿った製剤処方ではなかった (「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (CPMP/ICH/2711/99)」及びEMA/CHMP/PEG/194810/2005)。

(2) 国内の治療方法及び問題点

日本では、2013年に血管腫・血管奇形診療ガイドライン³⁾が示され、上記の(1)外国と同様の治療法が選択されており、外国と日本でIHの治療方法に違いはない。

薬物療法では、コルチコステロイド及びプロプラノロール、ビンクリスチン、IFN α などがあるが、いずれも適応外使用であり、国内でIHを適応症とした医薬品は未承認である。その他に外科手術、レーザー照射及び塞栓療法などもある (表 2.5-2)。

薬物療法では従来からコルチコステロイドがIH治療に多く用いられ、ガイドラインでの推奨度はB (科学的根拠があり、行うよう勧められる) であるが、至適用量や治療期間、治療中止方法等の系統的な研究は無く、医師の裁量で決定されている現状がある³⁸⁾。また、30%のIH患者で数週間以内に急速に改善するが、残りの2/3は高用量又は長期間投与でも改善しない⁵⁾など、その有効性は十分とはいえない。更に、乳児への全身性副腎皮質ホルモン投与は、気分の変調、不眠、胃腸症状、クッシング様顔貌、高血圧³⁹⁾、肥大型心筋症⁴⁰⁾、免疫抑

制関連の副作用（*Pneumocystis carinii*肺炎）等、様々なリスクを引き起こす可能性があるだけでなく、乳児の発育に影響を及ぼす可能性がある⁴¹⁾。ビンクリスチン、IFN α も外国での事例と同様に、副作用の問題がある。

国内でも、2011年以降にIH（又は莓状血管腫）に対するプロプラノロール治療の症例報告で有効性が報告され始めた²⁸⁾⁴²⁾。日本では、経口液剤が未承認のため、経口剤を用事調製する⁴³⁾などして、適用外使用されており、上記(1)の外国と同様の問題がある。また、プロプラノロールの用量や投与期間などは症例ごと、又は医療機関ごとに異なる状況であり、IHに対する治療方法は確立されていない。そのため、乳幼児のIH患者が服用しやすい製剤で、かつ有効性及び安全性が確認されたプロプラノロール製剤が望まれている。薬物療法以外には、レーザー療法、持続圧迫療法等があり、更に学童期を過ぎても弛みや膨らみが消失しない場合は、外科的手術も行われる⁴⁴⁾。レーザー療法では、全身麻酔が必要な場合もあり⁴⁵⁾、それぞれの治療法に課題がある。色素レーザー照射も治療選択肢の一つであるが、レーザー治療後に皮下型の血管腫が残存することもある⁴⁶⁾。副作用には、色素異常等の合併症の可能性もある。そのため、IHの治療方法には課題が残されている状況にある。

表 2.5-2 乳児血管腫の治療法（血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013³⁾抜粋）

治療法	内容	推奨度 ^{a)}
コルチコステロイド	過去の治療実績が多く集積されている。投与量と投与期間を適切に行えば有用な治療方法である。機能的な障害に対して使用することが望ましい局所投与（局所注射） 短時間作用と長時間作用のステロイドを組み合わせる注射する。血管腫が広範囲に存在する場合は不適。局所注射は危険な場合がある ⁴⁷⁾⁴⁸⁾ 。 フィルムを貼る方法もある。主な副作用は、そう痒感、色素脱失、出血、感染、真皮萎縮であり、全身性の副作用も起こる。 全身投与 経口投与又は高容量パルス療法（静脈投与）。パルス療法は早い効果を得るのに適している。主な副作用は、神経発達障害、体重増加不良、大腿骨頭壊死、肥満、骨粗鬆症、副腎不全、緑内障、自己免疫疾患、炎症性疾患などである。	B
プロプラノロール	比較的新しい方法で、ステロイド治療よりも高い効果が期待できる。効果が科学的に十分証明されているわけではないが、副腎皮質ホルモンで効果が見られない症例では使用を考慮してもよいと考えられる。 ・機能的予後や、生命予後に問題が生じることが危惧されるIHに対して使用すべきである。 全身投与（内服）と局所投与（外用）が行われている。喘息や心不全を持つ患児には適応できない。主な副作用は、気管支痙攣、徐脈、低血圧、低血糖、高カリウム血症、乾癬様の発赤、てんかん発作、下痢である。	C1
ビンクリスチン	効果が科学的に十分証明されているわけではないが、副腎皮質ホルモンで効果がみられない症例では、使用を考慮する。 好中球減少症、重度の便秘などの副作用がみられることがある。	C1
インターフェロン α -2a、2b（皮下注射）	ステロイド治療が無効なKasabach-Merritt現象（Phenomenon）の治療などに用いられる ³²⁾ 。副作用として持続的な対麻痺などがある。	C1
外科手術	消退期以降では有効な方法である。腫瘍からの出血等の緊急性がない限り、増殖期には通常適用しない。	(-)

治療法	内容	推奨度 ^{a)}
色素レーザー	増殖期のごく早期に照射することで、腫瘍細胞の増殖を抑制し、可及的早期に消退期に誘導することを目的に行われる。臨床的に大きく危惧すべき問題がない病変に対する照射の必要性に関しては、意見が分かれており、エビデンスレベルの高い報告では積極的な照射は必要ないとされている。 ・有効であるが色素異常等の合併症の可能性がある。 ・病変内レーザー治療は潰瘍形成等の合併症の頻度が高いため推奨されない。	C1又はC2
炭酸ガスレーザーなど	ごく小範囲の病変に対し、直接的にエネルギーを加え、蛋白凝固により、細胞数の減少・容積減少を図る。気道内病変に古くから用いられている。	(－)

a) B : 科学的根拠があり、行おうよう勧められる。

C1: 科学的根拠はないが、行うよう勧められる。

C2：科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。

IH：乳児血管腫

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 PFD社の開発計画

PFD社は、EUの規制に従い、本剤のIH治療薬としての十分かつ適切な開発を保証するために小児開発計画（以下、PIP）を提出し、2010年10月27日にEMAの小児委員会で承認された。その後、4回改訂後、PIPが最終決定された（P/0004/2013）。EMA及びFDAの勧告に沿って、本剤の国際的な臨床開発計画が立案され、健康成人を対象とした試験（V00400 SB 1 01試験（以下、101試験））、IH患者を対象とした薬物動態試験（V00400 SB 1 02試験（以下、102試験））及び第II/III相ピボタル試験（V00400 SB 2 01試験（以下、201試験））が実施された。更に、フランスの医薬品安全局[Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM、旧AFSSAPS)]の要求に応じて、臨床試験に参加した患者のうち、治験責任医師又は治験分担医師がプロプラノロールの経口投与の継続が適切であると判断した患者が本剤を継続使用できるようにする目的でV00400 SB 3 01試験（以下、301試験）が実施された。

また、フランスではCompassionate use program（以下、CUP）があり、〇〇年〇月〇日に最初の個人登録方式（指定患者ベース）の使用許可が承認され、〇〇年〇月に集団登録方式の使用許可に変更された。フランスのCUPは、2014年7月〇〇に終了した。CUPでは、201試験の対象から除外された増殖期の高リスクIH患者にも本剤が処方された。また、スイスでも、〇〇年〇月からCUPが開始され2014年末に終了した。

2.5.1.3.2 規制当局によるガイダンス及び助言 (FDA・EMA)

201試験のデザインは、Parallel Scientific Advice Discussion（米国での優先的治験相談制度（SPA）及び欧州でのPIP）の後、EMA及びFDAの勧告に沿って策定した。当該試験では、

を採用了。

2.5.1.3.2.1 承認に必要とされた臨床データの要件

EMA/FDAとのParallel Advice Meeting（2009年1月30日）の結果、
とされた。

FDAは、[REDACTED]と

述べた。また、[REDACTED] 旨のFDAの助言（[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付レター）を受け、[REDACTED]。

しかし、[REDACTED]。

2.5.1.3.2.2 安全性解析に必要とされた臨床データの要件

ICH E1での一般的な治験薬の安全性データベースの規模（約1500例の投与患者）には例外がある。当該薬剤又は薬剤クラスに関する既存データが十分得られており、かつ治療対象集団が小規模の場合には、約1500例より少ない患者数が許容されると考える。プロプラノロールは1つ目の要件を目標集団のIH患者は2つ目の要件を満たす（出生児の3%～10%の12%、すなわち出生児の0.36%～1.2%）。

PFD社は、全身治療を必要とするIH治療での本剤の安全性の裏付けに、フルパッケージの申請データの提出を試みた。PFD社がFDA及びEMAへの初回承認申請時には、201試験の追跡調査期間及び301試験、CUPも継続中であった。そのため、安全性解析に用いられたデータは、201試験（24週後までの解析）及び102試験の併合データベースの有害事象、CUPの累積データの安全性解析、すべての重篤な有害事象、公表文献60報のレビューであった。その後、201試験及び301試験の終了後に追加で試験成績が提出された。

PFD社は、以下の情報源の合計3463例以上のプロプラノロール投与患者のデータを用いて安全性解析を行い、2016年3月時点で米国、EU、スイス、オーストラリア、韓国及びロシア以外の国及び地域で承認申請中である。

- (1) 併合データベース（201試験、102試験及び301試験）の有害事象の発現頻度：本剤を最長24週間投与されたIH患者435例
- (2) [REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日から2014年7月[REDACTED]日までのフランスでのCUP（患者1661例）の累積データの安全性解析（非重篤の副作用報告を含む）
- (3) 201試験、102試験、301試験及びCUPでのすべての重篤な有害事象
- (4) 公表文献60報（プロプラノロール投与されたIH患者：1367例）の文献レビュー：60報中39報（プロプラノロールを投与されたIH患者：623例）から副作用の個別症例を抽出し、詳細を報告
- (5) 201試験及び301試験の治験薬投与終了後に最長72週間追跡した安全性データ

2.5.1.3.3 現行の標準的な臨床研究方法への準拠状況

本剤のPFD社での開発開始時に利用できたIHの治療ガイドラインは、プロプラノロールのIHに対する治療効果の発見前に発表されたGuidelines of Care for Hemangiomas of Infancy⁸⁾のみであった。したがって、PFD社の開発開始時には、プロプラノロールの最適な治療法、投与期間及びモニタリング期間に関する統一ガイドラインはなく、プロプラノロールの適応外使用は、主として医師の経験及び文献情報に基づき行われてきた。また、IHの経過及び治癒の測定に使用できる公式かつバリデートされた評価法及びツールもなかった。

これらの理由から、PFD社は臨床開発中に、規制当局及びこの分野の専門家と緊密に連携し、

2.5.4.1.1 に示す全般的な試験デザインとともに、以下の項目を特に留意した。

- ・ 201試験における有効性の主要評価項目の定義：24週後における評価対象IHの「治癒」／「ほぼ治癒」（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すべて又はいずれかが最小限になっていることと定義）
- ・ 有効性評価の写真を用いた、盲検下での効果判定委員による中央判定の標準化、効果判定委員のトレーニング、試験開始前及び試験期間中の評価者内及び評価者間での一致性評価（2.5.4.1.1）
- ・ 201試験のアダプティブデザインの頑健性とその統計解析
- ・ プロプラノロール投与の小児で報告されている、稀だが既知の副作用（徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖）のモニタリング及び予防
- ・ 安全性及び有効性データ（治癒及び後遺症）の長期追跡の実施

2.5.1.3.4 FDA及びEMAでの審査

PFD社は、本剤を既存有効成分の新剤型で承認申請し、全身治療を必要とする増殖期のIHの治療薬として米国及びEUで承認されている。FDAでの承認審査では、

2.5.1.3.5 国内の開発計画

国内では、IHを適応疾患とする医療用医薬品は未承認であることから、マルホ株式会社（申請者）はPFD社から本剤を導入し、国内での開発を開始した。

PFD社が実施した201試験の結果から、本剤のIHに対する至適用法・用量の情報は得られており、その有効性及び安全性は確認されていると判断した（2.5.1.3.5.1）。また、IHは乳児特有の疾患であり、かつ欧米（白人種）に比較すると日本人でのIH発症率は低いこと、プラセボ対照の二重盲検比較試験を計画した場合、倫理的な観点から治療対象の高リスクのIH患者を含められず、製造販売承認後に想定される患者層での情報が得られない可能性があると判断した。そのため、国内では、201試験の用法・用量を用いて、第Ⅲ相非対照試験を実施し、日本人IH患者（高リスクIH患者含む）での有効性及び安全性を確認する方針とした。

なお、国内のIH患者数、治療の必要性及び治療の現状を考慮し、希少疾病用医薬品指定の申請を行い、2013年11月15日に指定された（1.13）。

2.5.1.3.5.1 外国臨床データの利用計画及び臨床データパッケージ

PFD社の臨床開発計画に基づく臨床データは、治療対象となるIH患者層、国内外での治療方法に差がないこと、及びプロプラノロールの薬物動態の人種差の観点などを検討した結果、国内申請の臨床試験成績として利用可能と判断した。そのため、日本人IH患者を対象としたM703101-01試験を評価資料とし、PFD社が実施した臨床試験のうち、用法・用量の設定根拠として用いたIH患者を対象とした臨床薬理試験（102試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（201試験）を評価資料とした。健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ試験（101試験）及び102試験及び201試験に参加後に本剤を使用可能とするために計画された第Ⅲ相試験（301試験）を参考資料とした。

本申請の臨床データパッケージを表 2.5-3に、各試験のデザインを表 2.5-5に示す。

また、臨床試験のみでは日本人IH患者での使用実績が少ないことを考慮して、PFD社が実施したCUPからの情報の分析及び公表文献の情報を含めることとした。CUPでの本剤の使用患者は1661例、公表文献のプロプラノロール使用患者は1367例である。また、日本人IH患者でのプロプラノロールの使用実績に関する公表文献の情報も、本承認申請資料に含めることとした。

PFD社が実施した臨床試験は、治験実施計画書及びICHの医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) ガイドラインに準拠し、現地の適用規制を全面的に遵守するとともに、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、並びに21 CFR (米国連邦規則集) Part 312.120及びPart 56に準拠された。

国内で実施した臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) を遵守した。

表 2.5-3 臨床データパッケージの一覧

試験番号 (略称) 実施国	相	試験標題	試験目的	対象被験者 登録例数	資料区分 (添付場所)
M703101-01 (一) 日本	III	M703101のIH患者を対象とした第III臨床試験	日本人IH患者を対象にV0400SBの有効性と安全性を検討する	IH患者 32名	評価資料 (5.3.5.2-1)
V00400 SB 2 01 ⁴⁹⁾ (201試験) 16カ国	II/III	全身治療が必要な増殖期のIH患者を対象としてプロプラノロール経口液剤の4つの治療法 (1又は3 mg/kg/dayの3又は6カ月間投与) をプラセボと比較するランダム化、反復投与、多施設共同、アダプティブ第II/III相比較試験 (二重盲検法)	本剤治療の適当な用量及び投与期間を確認するために、治療対象となるIH患者が治癒/ほぼ治癒を評価基準に、プラセボに対する優越性を明らかにする。	IH患者 460名	評価資料 (5.3.5.1-1)
V00400 SB 1 02 (102試験) フランス	I	全身治療が必要な増殖期のIH患者を対象としたプロプラノロール経口液剤の多施設共同、非盲検、反復投与薬物動態試験	全身治療が必要な増殖期IHを治療中の乳児を対象に、定常状態における本剤の薬物動態を検討する。	IH患者 23名	評価資料 (5.3.3.2-1)
V00400 SB 3 01 (301試験) フランス	III	全身治療が必要な増殖期のIH患者を対象としたプロプラノロール経口液剤の多施設共同非盲検試験	臨床試験参加後も、本剤の投与を必要とするIH患者を対象に、適切な投与条件での本剤の使用及び追跡調査を可能とすること。安全性 (長期投与の影響を含む) 及び増殖期の評価対象IHの治療効果を記録した。	IH患者 11名	参考資料 (5.3.5.2-2)
V00400 SB 1 01 2A (101試験) フランス	BA	プロプラノロール塩酸塩の新剤型 (経口用液) とプロプラノロール塩酸塩の対照剤型 (錠剤) の薬物動態学的パラメータの比較評価。単施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2期クロスオーバー試験	健康被験者12例に単回経口投与したときのV0400SB (液剤) の薬物動態パラメータをプロプラノロール錠剤と比較する。	健康成人被験者 12名	参考資料 (5.3.1.2-1)
V00400 SB 1 01 (PPK試験) フランス	PPK	全身治療が必要な増殖期のIH患者を対象としたプロプラノロール経口液剤の多施設共同、非盲検、反復投与試験	IH患者における母集団薬物動態解析	IH患者 22名	参考資料 (5.3.3.5-1)

IH : 乳児血管腫

PPK : population pharmacokinetics

2.5.1.3.5.2 規制当局によるガイダンスや助言 (PMDA)

国内臨床開発では、医薬品[]相談（受付日・番号：平成[]年[]月[]日/#[]）の
対面助言を受けた。独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの主な助言と助言に対する申請者
の対応を以下に示した。

項目	助言	対応
		助言にしたがい、日本では一般臨床試験（非対照試験）を実施した。また、本申請資料中に日本でのプロプラノロールを用いたIH治療に関する使用実態の内容（公表文献）を含めた。
		助言にしたがい、以下の項目を副次評価項目に追加した。 ・評価項目：IHの面積、直径、色の変化量 ・評価時期：12週後、24週後、中止来院日 ・評価方法：効果判定委員が評価写真の画像解析を行い、IHの面積、直径、色を評価した。データベースロック後に、評価されたIHの面積、直径及び色のデータを入手し、投与開始日からの変化量を算出した。
		助言にしたがい、本試験のプラセボ群の有効率を海外第II/III相試験（201試験）のプラセボの有効率3.6%（95%信頼区間0.44～12.53%）と同程度と想定し、12%を推定値とした。したがって、3 mg/kg/day投与時の有効率の95%信頼区間の下限が12%を上回ることを試験の成立要件とし、治験実施計画書に明記した。
		助言にしたがい、実施医療機関には総合病院を選定し、漸増期間中は入院管理した。また、治療期間を通じて、漸増方法の違いによる有害事象の発現傾向の違いを注意深くモニタリングすることとした。
		助言にしたがい、投与終了後12週間のフォローアップ期間を設定し、投与終了後の再発（IHが悪化し、処置が必要な状態）を確認することとした。 より長期間のフォローアップ期間での再発の有無及び発達への影響は海外第II/III相試験（201試験）のデータを用いた。

項目	助言	対応
[REDACTED]	[REDACTED]	可能な限り3 mg/kg/dayで維持された症例を多く集積するために、目標症例数を3 mg/kg/dayで維持された症例数を30例と設定した。そのため、漸増方法の規定を以下のようにした。 原則は、治療開始日の2日後の朝から1日あたり2 mg/kg（STEP 2）、更に治療開始日の4日後の朝から1日あたり3 mg/kg（STEP 3）と段階的に2日ごとに増量することとした。 STEP 2又はSTEP 3の開始日に、やむを得ない理由で、治験責任医師又は治験分担医師が増量しないと判断した場合は、忍容性を確認しながらSTEP 1又はSTEP 2の開始7日後までの朝に増量することとした。STEP 1又はSTEP 2開始7日後までに増量できない場合は、その用量を維持して治験を継続すること。
[REDACTED]	[REDACTED]	国内試験の結果、及び102試験、201試験及び301試験成績、CUPの情報、公表文献の情報から、申請用法・用量（案）及び使用上の注意を設定した（1.8.2）。

2.5.1.3.5.3 進行中及び計画中の臨床試験

2015年6月時点で、本剤を用いた実施中又は計画中の臨床試験はない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤の開発

国内の市販予定製剤は、含量3.75 mg/mL（プロプラノロール換算量）でガラス瓶に保存し、投与時に専用の目盛付ピペットを用いて、一定量採取して投与するものである。

M703101-01試験で用いた治験薬及び国内の市販予定製剤は、外国の市販製剤と同一製剤である。

専用の目盛付きピペットは、M703101-01試験では、外国の市販品のピペットを用いた。しかし、国内で製造販売承認後に添付予定のピペットは、臨床試験で用いたピペットと異なるものの、計量精度や製剤との適合性に問題ないことを確認した (2.3.P7)。

2.5.2.2 バイオアベイラビリティ試験（市販錠剤と本剤の比較）

本剤の生物薬剤学に関する既存データはなかったため、乳児への本剤投与前に、本剤の薬物動態プロファイルを対照錠剤（Avlocardyl®）と比較するため、健康成人被験者を対象とした単回投与、相対的バイオアベイラビリティ試験（101試験）を欧州で実施した。

その結果、プロプラノロールの吸収は、本剤と対照錠剤の間に有意差はみられなかった。更に、液剤である本剤の薬物動態のばらつきは、錠剤より小さかった (2.7.1.2.2.1)。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

プロプラノロールは心血管系疾患を適応として成人では長年使用され、成人での薬物動態学的特性は十分確認されているが、小児、特に乳児での薬物動態データは十分に得られていない。

そのため、まず成人を対象に本剤の薬物動態プロファイル及び相対的バイオアベイラビリティを錠剤と比較した (101試験)。その後、IH患者を対象に反復投与時のプロプラノロールの薬物動態プロファイルを検討した (102試験)。更に、102試験データを用いた母集団薬物動態解析を行った (PPK試験)。また、日本人IH患者を対象に、本剤の反復投与時の血漿中プロプラノロール濃度及び血漿中代謝物 (4-OHプロプラノロール) 濃度を確認し、102試験データと比較した (M703101-01試験)。

2.5.3.1 健康成人被験者での薬物動態

プロプラノロールは1960年代から臨床使用され、その薬物動態学的特性はよく知られており、数多くの文献があることから、プロプラノロールの薬物動態学的特性の要約を本項に示し、詳細を2.7.2.1.1に示した。

2.5.3.1.1 吸収及び分布

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。プロプラノロールの経口バイオアベイラビリティの平均値は約25%である。血漿蛋白結合率が高く (約90%)、血漿中の主な結合蛋白は α 1-酸性糖蛋白質である。分布容積は3.6 L/kgである。

2.5.3.1.2 代謝及び排泄

プロプラノロールは、環ヒドロキシ化、側鎖の酸化及び直接グルクロン酸抱合で代謝される。プロプラノロールの代謝に関与する主な酵素はCYP1A2及びCYP2D6であり、CYP2C19もわずかに関与する。プロプラノロールは代謝物として尿中排泄され、終末相の消失半減期 ($t_{1/2}$) は4～6時間である。

2.5.3.1.3 薬物間相互作用

プロプラノロールの代謝には複数のCYP分子種 (CYP1A2、CYP2D6及びCYP2C19) が関与するため、これらの基質、誘導剤又は阻害剤を併用すると、臨床的に重要な相互作用が生じる可能性がある。

2.5.3.1.4 人種差

日本人と白人の間でプロプラノロールの代謝活性に関わる分子種の変異型の頻度には人種差が認められるが、両者の健康成人にプロプラノロール塩酸塩を経口投与したときの主要な薬物動態パラメータ ($t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$) はほぼ同程度であった。

2.5.3.2 乳児血管腫患者での薬物動態

2.5.3.2.1 外国人乳児血管腫患者での薬物動態 (102試験)

PFDS社での開発開始時に、成人及び小児でのプロプラノロールの既知の薬物動態プロファイル

に基づき、許容できるピーク／トラフ比、有効性及び安全性、保護者が投与する際の簡便性を考慮して、1日2回投与が選択された。

1日2回投与時の定常状態におけるプロプラノロールの薬物動態を、日齢ごとに2つのIH患者群〔Group 1（登録時の日齢：生後35～90日）及びGroup 2（登録時の日齢：生後91～150日）〕に分けて評価した。この試験では、Group 1では治療開始日から4週間後、Group 2では12週間後に、投与後1、2、4、6及び9時間の時点で採血した。

t_{max} は両群ともに2時間で、最高血漿中濃度（ C_{max} ）の幾何平均値は約79 ng/mLであった。これらの値は、心血管系疾患の乳児患者での文献報告値と同程度であった。血漿中暴露量（血漿中濃度-時間曲線下面積； AUC_{0-12} ）は、Group 1及びGroup 2でそれぞれ541及び430 ng·h/mLであった。

プロプラノロールの全身（血漿）クリアランスは、Group 1及びGroup 2でそれぞれ2.7及び3.3 L/h/kgであった。これらの値を体重補正すると、乳児で測定した主要な薬物動態学的パラメータ（クリアランス（CL/F）等）は、成人での文献報告値（2.1～5.2 L/h/kgの範囲）と類似し、CL/Fが年齢にかかわらず一致することを示した（2.7.2.3.1）。

また、血漿クリアランスと体重の関係を用いて母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルにより、乳児でのプロプラノロールの薬物動態が適切に予測できたことから、年齢範囲での用量調整ではなく、体重（mg/kg）単位での用量調整が適切であると考えた。更に、このモデルを用いて、1日2回投与時の投与間隔が C_{max} に与える影響を推定した結果、投与間隔が9時間でも12時間でも、ほとんど C_{max} に影響しなかった（表2.7.2-9）。

2.5.3.2.2 日本人乳児血管腫患者での薬物動態（M703101-01試験）

日本人IH患者の本剤1日2回投与時の定常状態におけるプロプラノロールの薬物動態を、日齢ごとに2つのIH患者群に分けて評価した（登録時の日齢が、生後35～90日及び生後91～150日）。M703101-01試験では、3 mg/kg/dayの増量日の翌日の投与後1、2、3、4及び6時間及び治療開始12週間後の投与後2時間に採血した。増量日の翌日の採血ポイントは患者あたり1時点とし、投与後1、2、3、4及び6時間のうちのいずれかを登録時に割付けた。治療開始12週間後の投与後2時間は全例採血した。

生後35～90日、生後91日～150日ともに、最終測定時点の投与後6時間の血漿中プロプラノロール濃度は、投与後2又は3時間時点での濃度よりも低い値を示し、減少する傾向が認められた。12週後の治験薬投与後2時間の幾何平均濃度（幾何CV%）は、生後35～90日齢で60.4（75.7） ng/mL、生後91～150日齢で81.0（61.2） ng/mLであり、最小値～最大値の範囲やCV（%）を考慮すると、日齢区分での差はないと考えた。また、血漿中プロプラノロールが高かった患者に共通する背景因子などは見いだせなかった（2.7.2.2.2.2.2）。

日本人IH患者での採血ポイントが少ないことから、薬物動態パラメータの算出は困難であった。そのため、定常状態での血漿中プロプラノロール濃度の記述統計量を102試験と比較した。なお、102試験の生後35日～90日齢の患者は4週間投与、M703101-01試験では12週間投与後の血漿中プロプラノロール濃度を測定しており、投与期間が異なっていた。しかし、プロプラノロールは、投与3回目以降は定常状態に達していると推察されたことから、生後35日～90日齢のデータも比較の対象に含めることとした。比較には、治験薬投与2時間後の測定値を用いた。

日本人IH患者での投与開始12週後の血漿中プロプラノロール濃度（幾何平均値）は、生後35～90日、91～150日でそれぞれ60.4及び81.0 ng/mLで、平均値、濃度範囲及びCV値を考慮すると、102試験と差はないものと考えた。また、M703101-01試験では、時点ごとの患者数が少ないことから

厳密な比較は困難であったが、3 mg/kg/dayの増量日の翌日の血漿中プロプラノロール濃度の分布では、投与後2又は3時間で高い値を示す傾向が見られ、投与後6時間には概ね低い値を示す傾向が見られたことから、日本人IH患者における薬物動態は、102試験と同じような経過をたどると推察された（図2.7.2-3）。

また、血漿中4-OHプロプラノロール濃度も102試験とM703101-01試験の実測値は同程度であった。したがって、本剤投与後の薬物動態は、外国人IH患者と日本人IH患者で同様であると考えた（2.7.2.3）。

表 2.5-4 102試験とM703101-01試験の血漿中プロプラノロール濃度（治験薬投与4週後又は12週後の投与後2時間値）

試験	102 試験		M703101-01試験	
	35-90 days	91-150 days	35-90 days	91-150 days
例数	8	11	11	20
幾何平均（幾何CV%）	67.0 (41.8)	60.5 (79.9)	60.4 (75.7)	81.0 (61.2)
最小値、中央値、最小値	34.1, 61.8, 119	21.3, 74.3, 125	15.4, 65.4, 146	27.4, 85.9, 177
算術平均（標準偏差）	71.7 (28.1)	73.6 (41.9)	72.4 (42.4)	93.2 (48.0)

102試験：生後35～90日齢の治験薬投与期間は4週間

表2.7.2-10から引用

上記の結果を総合すると、体重補正したIH患者での主要な薬物動態学的パラメータ（血漿クリアランス等）は、成人の文献報告値と類似しており、IH患者特有の薬物動態の問題はなかった（102試験）。また、M703101-01試験で得られた血漿中プロプラノロール濃度及び4-OHプロプラノロール濃度は、102試験と同程度であったと考えることから、日本人IH患者のみで薬物動態に関する追加の注意喚起が必要な事項はないと考えた。

したがって、本剤の薬物動態の結果からは、IH患者でもプロプラノロールの成人と同じ使用上の注意及び薬物間相互作用に関する注意を行うことが適切と考えた（1.8）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 申請する適応症に対する有効性データ

IH患者を対象とした臨床薬理試験の102試験、第II/III相試験の201試験及び長期投与時の有効性を確認した301試験、及び日本人IH患者を対象としたM703101-01試験で得られた有効性データをに基づき本剤のIHに対する有効性を評価した。臨床試験の全般的デザイン及び有効性解析対象集団を表 2.5-5に示した。

IHに対する本剤の有効性は、主として201試験の結果に基づき考察した。102試験及び201試験のデザイン（対照群の有無、盲検化の有無、投与期間、主要目的）に相違があり、102試験の主目的は薬物動態の確認で、有効性の評価方法が201試験と異なるものの、高リスクIH患者を含むIH患者を対象としたことから、評価に含めた。

本剤の日本人IH患者での有効性は、201試験とM703101-01試験の結果の比較（主に中央判定の結果）から考察した。

301試験は患者数が11例と少なく、102試験又は201試験からの継続投与の試験のため、日齢などの試験対象集団が異なることから、長期投与時のデータを示す目的で別個に扱った。

2.5.4.1.1 デザイン及び試験対象集団

2.5.4.1.1.1 デザイン

(1) 201試験

201試験のデザインは、EMA及びFDAの勧告に沿ってPFD社が策定した (2.7.3.1.1)。

201試験では、治験実施国の大半で、IH治療薬としてステロイドが未承認のため、コルチコステロイド等の実薬の同時対照は設定できないと判断した。増殖期のIH患者を対象患者とした場合、登録後最初の6カ月間に治療しない場合には改善がみられないと予想した。そのため、投与期間中のIHの自然軽快による改善の有無を確認するための対照として、プラセボ群を設定した。なお、201試験及び102試験ともに、増殖期のIHを治療対象とするため、登録時の日齢上限を生後150日に固定した。この患者集団での安全性及び有効性を正確に評価するため、患者を2つの年齢層（生後35～90日及び生後91～150日）に層別化した。

(2) 102試験

102試験の主要目的は、全身治療を必要とする増殖期のIH患者（生後35～150日）でのプロプラノロールの定常状態での薬物動態の検討であったため、非対照、非盲検デザインとした。

(3) 301試験

301試験の主要目的は、102試験又は201試験への参加後も全身治療を必要とした増殖期IH患者での本剤の使用を可能にすることであったため、非対照、非盲検デザインとした。

(4) M703101-01試験

本申請の主要な試験（検証試験）は201試験であり、M703101-01試験は201試験と同じ治療用量での日本人IH患者での有効性及び安全性を確認する試験と位置づけた。日本人のIH患者数が少ないこと、高リスクのIH患者を含むことから、プラセボ群の設定は倫理的及び治験実施上困難と考え、非対照、非盲検デザインとした。

表 2.5-5 有効性評価の臨床試験の試験デザイン及び解析対象集団

試験番号 (略称)	デザイン	実施国 医療機関	用法・用量 (1日2回)	投与 期間	患者総数 ^a	有効性の 解析対象 例数 ^b
V00400 SB 201 (201試験)	プロプラノロールの4つの治療法（1又は3 mg/kg/dayの3カ月又は6カ月投与）をプラセボと比較する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、アダプティブ第II/III相試験	世界16カ国 55施設	V0400SB 1 mg/kg/dayの後、プラセボ	3カ月 + 3カ月	98	41
			V0400SB 1 mg/kg/day	6カ月	102	40
			V0400SB 3 mg/kg/dayの後、プラセボ	3カ月 + 3カ月	100	39
			V0400SB 3 mg/kg/day	6カ月	101	101
			プラセボ	6カ月	55	55
V00400 SB 102 (102試験)	多施設共同、非対照、非盲検、薬物動態試験	フランス 4施設	V0400SB 3 mg/kg/day	3カ月	23	23
V00400 SB 301 (301試験)	多施設共同、非対照、非盲検試験	フランス 2施設	V0400SB 2又は3 mg/kg/day	最長 6カ月 ^c	11	11
M703101-01 (一)	多施設共同、非対照、非盲検試験	日本 13施設	V0400SB 3 mg/kg/day	6カ月	32	32

BID：1日2回；Day 0～Day 14に漸増、M703101-01試験のみDay 0～Day 5（治療開始日をDay 0）

a：治療薬を1回以上投与された患者（安全性解析対象集団）

b：intent-to-treat（ITT）解析対象集団。201試験では、Stage 1 + Stage 2（overrunを除く）：24週後の解析では、太字で表示した2つの治療法の比較のみを行う計画であった。

c：301試験での最長の投与期間（102試験、201試験時の投与期間を含まない）。

(5) 各試験での追跡調査期間

201試験及び301試験では、24週間の実薬投与期間の後、治療薬を投与しない最長72週間の非盲検の追跡調査期間を設けた。

M703101-01試験では、24週間の実薬投与期間の後、治療薬を投与しない12週間の追跡調査期間を設定し、IHに対する再治療の有無を調査した。

2.5.4.1.1.2 試験対象集団

201試験でプラセボ対照群を置くことは倫理面で限界があったため、201試験には、生命を脅かすIH、機能を脅かすIH又は（痛みを伴い、通常の創傷治療で効果が得られない）潰瘍形成を起こした高リスクのIH患者を含めなかった。

102試験では、生命を脅かすIHは除外したが、機能を脅かすIH及び重度に潰瘍形成を起こしたIH患者を含めた。

301試験では、301試験への登録前に102試験又は201試験（以下、先行試験）に参加していたため、対象患者集団のベースライン特性は以下の点で102試験及び201試験の対象患者集団と異なり、患者により様々であった。

- 登録時の日齢
- 先行試験で受けた用法・用量及び投与期間（プラセボのみ、本剤1又は3 mg/kg/dayのみ、本剤又は3 mg/kg/dayの後にプラセボ）

- ・ 先行試験終了時での評価対象IHの治療成績（改善、不変、悪化）
- ・ 301試験で治験責任医師又は治験分担医師が選択した投与（2又は3 mg/kg/day）
- ・ 治験責任医師又は治験分担医師による評価対象IHの治療成績の判定：ベースラインとの比較、又は前回来院との比較*

*：治験実施計画書では、ベースラインとの比較を規定していたが、1施設では、前回来院との比較で評価対象IHの有効性が判定された（軽微な逸脱）。

M703101-01試験では、生命を脅かすIH患者は除外したが、機能を脅かすIH及び潰瘍形成を起こした高リスクのIH患者を含めた（表2.7.3-1）。

2.5.4.1.1.3 有効性の評価

102試験、201試験及びM703101-01試験の有効性評価項目の一覧を表 2.5-6に示した。

301試験の評価項目は、本文中に示した。

表 2.5-6 有効性評価項目一覧

項目 評価者	102試験	201試験	M703101-01試験
主要評価 中央判定	なし	24週後におけるIHに対する有効率 (有効の定義：治癒/ほぼ治癒)	24週後におけるIHに対する有効率 (有効の定義：治癒/ほぼ治癒)
副次評価 中央判定	なし	・ 12週後におけるIHに対する有効率 ・ 前回VisitからのIHの改善率 ・ IHが改善するまでの期間 ・ 12、24週後におけるIHの直径、面積、色の変化率	・ 12週後におけるIHに対する有効率 ・ 前回VisitからのIHの改善率 ・ IHが改善するまでの期間 ・ 12、24週後におけるIHの直径、面積、色の変化率
副次評価 施設	・ 前回VisitからのIHの変化 ・ IHの治癒 ・ IHの合併症	・ 各VisitにおけるIHに対する有効率 ・ IHに対して有効と判定されるまでの期間 ・ 前回VisitからのIHの改善率 ・ IHが改善するまでの期間 ・ 24週後におけるIH治癒後の皮膚所見（後遺症）の評価 ・ 各VisitにおけるIH治癒後の皮膚所見（後遺症）の評価 ・ 各VisitにおけるIHの合併症の評価	・ 各VisitにおけるIHに対する有効率 ・ IHに対して有効と判定されるまでの期間 ・ 前回VisitからのIHの改善率 ・ IHが改善するまでの期間 ・ 24週後におけるIH治癒後の皮膚所見（後遺症）の評価
副次評価 保護者	前回VisitからのIHの変化	・ 前回VisitからのIHの変化 ・ IHが改善するまでの期間	なし

IH:乳児血管腫

(1) 201試験

PFD社は、有効性の主要評価項目について規制当局と広範囲に議論し、様々な病型のIHの自然経過及び臨床像を十分に反映する評価項目の定義が重要とされた。

最終合意した定義は、「24週後における評価対象IHの治癒／ほぼ治癒」であり、標準化された写真撮影及び効果判定委員による盲検下での中央判定に基づき評価することとした。

PFD社は、外部のIH専門家からなる諮問委員会と共同で、「ほぼ治癒」を「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すべて又はいずれかが最小限になっていること」と定義した。この有効性評価項目は、公表文献で報告された有効性評価項目より厳格なため、既存データと比較する際は解釈にバイアスがかからないよう考慮

する必要がある。

201試験で撮影したすべての写真（撮影時点：ベースライン及び5～24週後）について、トレーニングを受けた第三者の効果判定委員が盲検下で中央判定した。

201試験の主要な有効性評価の標準化及び妥当性の具体的な根拠を以下に示した。主要評価項目の定義、写真撮影及び効果判定委員による中央判定の標準化に関する詳細は、[2.7.3.1.4.1](#)に示した。

- IHに対するプロプラノロールの効果は、初回投与後24時間の早期（文献で多く報告されている現象）又は投与開始後数週間でみられるため、効果判定委員による中央判定のみを用いることで盲検性を100%確保できた。また、治験責任医師又は治験分担医師、及び保護者はプロプラノロールの副作用に気付く可能性があり、有効性評価に影響を及ぼす可能性があった。
- 各実施医療機関内での治験責任医師又は治験分担医師1名による評価よりも、効果判定委員2名による中央判定の方が、高い頑健性を示した。
- 「ほぼ治癒」は明確かつ頑健な定義であり、治験責任医師又は治験分担医師は経験豊富と考えられたものの、効果判定委員による中央判定を用いて実施医療機関の影響を回避する方が適切であった。
- 効果判定委員による中央判定では、試験期間中に撮影した写真以外の情報を提供しなかった。できる限り患者日齢の盲検性を確保するため、写真をマスクした。
- 効果判定委員が「治癒」又は「ほぼ治癒」の中央判定に用いた写真では、撮影時点を盲検化した（ベースラインと12週後又は24週後との比較で評価したが、効果判定委員による中央判定では撮影時点が12週後、24週後のいずれかを知らされなかった）。

有効性の副次評価項目には、治験責任医師又は治験分担医師による以下の定性的評価を設定した。

- 各VisitにおけるIHに対する有効率：評価対象IHのベースラインからの「治癒」／「ほぼ治癒」の患者の割合
- 前回VisitからのIHの改善率：2回連続のVisit間における評価対象IHの経過の3ポイントスケール（改善、不変、悪化）による評価
- 評価対象IHの合併症（定義されたグレード判定に基づく）の評価

(2) 102試験

102試験では、ガイドラインがなかったため、有効性評価は医師の経験に基づき行われた（評価時には、資料（写真、画像）や診療記録が補助的に使用されたと考える）。したがって、評価は主観的で標準化されていないが、有効性評価は本試験の副次目的のため、許容できると判断した。また、102試験での「ほぼ治癒」の定義は、201試験の定義と同じとしたが、「ほとんど触知されない」という項目もあった。

(3) 301試験

301試験では、評価対象IHの96週後までの治療成績を記録した。治療成績の評価項目は、治験責任医師又は治験分担医師による実施医療機関内での評価対象IHの経過の定性的評価（治癒、改善、不変、悪化）、評価対象IHの合併症及び侵襲的処置の使用状況のみとした。

IHの経過の評価では、1施設で軽微な逸脱（ベースラインとの比較ではなく前回来院との比較を実施）が生じたため、結果が更に不均一であった。有効性評価項目の詳細は2.7.3.1.4.1に示した。

(4) M703101-01試験

日本では2013年に血管腫・血管奇形診療ガイドライン³⁾が発行されたものの、IHの有効性評価方法は確立されていない。また、201試験を国内申請での主要な試験と位置づけ、M703101-01試験は日本人IH患者での有効性を確認し、得られた結果を201試験と比較する目的で実施した。そのため、M703101-01試験の有効性評価方法は、201試験と同じく、写真を用いた第三者の効果判定委員による中央判定を採用した。

本試験での効果判定委員は、日本人の専門医2名とし、この医師2名は治験開始前に201試験の効果判定委員から、201試験で撮影した写真を用いて評価基準、判定結果に関するトレーニングを直接受け、M703101-01試験での評価基準を201試験と統一した。これらの有効性評価方法に関する詳細を2.7.3.1.4.1に示した。

2.5.4.1.2 統計手法、治験実施計画書の改訂及び計画外の解析

本項には、主要な試験の201試験及び国内試験のM703101-01試験の解析手法について記載した。

(1) 201試験

201試験では、最適化された第II/III相アダプティブデザインを用いた。

頑健な統計手法に基づき、有用性に優れた1つ又は2つの治療法を中間解析時に選択し（Stage 1：最初のランダム割付例190例を24週後又は早期投与中止まで追跡調査）、全患者が24週を完了するか治験薬投与の早期中止に至った後、選択した治療法の有効性をプラセボと比較した（24週後の解析）。

中間解析は、最初の190例が24週を完了するか治験薬投与の早期中止に至った後、第三者の統計担当者が行った。治験関係者の盲検解除、並びに試験の完全性及び妥当性への悪影響を回避するため、中間解析の結果は独立データモニタリング委員会（以下、IDMC）が評価した。更に、最適な盲検状態を確保するため、IDMCはPFD社に対し、1つの実薬の治療法をStage 2に進めることを提案する勧告のみを、書簡で通知した。この治療法の内容は24週後の解析後に初めてPFD社に開示された。

試験期間中、治験実施計画書を数回改訂した（詳細は2.7.3.1.1.1）。

プロプラノロールはIH治療薬として適応外使用されていたため、試験への患者登録が難航したことから、患者登録の推進のために以下の大幅な改訂を行った。

- プラセボ群へのランダム割付例数を減らした。

Stage 1（治療法を選択に用いた試験期）のランダム割付比を1:1:1:1から2:2:2:1（V0400SBの4群：プラセボ群）に改訂し、Stage 2（中間解析による最適な治療法選択後の試験期）のランダム割付比を1:1から2:1（選択したV0400SB群：プラセボ群）に改訂した。

- IHの病変部位に関連する選択基準を拡大した。

顔面のIHと同じ病態生理学的パターンを示す顔面以外のIH（おむつが当たる部位は除外）まで拡大した。

- 新たな登録国／施設の追加

これらの改訂の結果、IDMCの会議で最適な治療法を選択する前に、予定例数の患者が5つの投与群に組み入れられ、予定例数より多い患者に、選択前の治療法が投与された（**overrun**症例と定義）。したがって、主要評価項目は、**overrun**症例を含めた条件も記述した（2.5.4.1.4.2 参照）。

これらの治験実施計画書の変更が24週後の解析に影響を及ぼした可能性は、部分集団解析の項で評価した（2.5.4.2.1）。治療奏効期間（24週後までの治療効果の維持）の解析のために、補助的解析を行った。

201試験では、96週後までの安全性及び有効性（治療効果の持続性）の結果は、治験薬を投与しない72週間での以下のバイアスの影響を受けた。

- 24週間の投与期間中の成績により、追跡調査期間への移行に差が生じた。
- 追跡調査期間中のIH治療に差異がみられた（追跡調査期間中の治療は、投与期間中にプラセボ群又は本剤3カ月＋プラセボ3カ月群であった患者で主に開始された）。
- 様々な集団及び小規模な解析対象群（投与期間にプラセボを投与され、追跡調査期間にβ遮断薬を投与されなかった患者等）が生じた。

そのため、「高い」有効性が得られた患者が徐々に増加し、群間差が縮小した。特にtime-to-event型解析でこの傾向がみられ、投与群間で打切りに不均衡が生じた。そのため、有効性評価では、intent-to-treat（ITT）原則により近く、バイアスが生じにくい解析を重要視することとした。

(2) M703101-01試験

倫理面や実施可能性の観点からプラセボ群の設定は困難だが、試験デザインや有効性の評価方法を可能な限り201試験と同一としたことから、日本人IH患者にプラセボ投与すると仮定した場合、201試験のプラセボ群の有効率と同様の結果が想定できた。そこで、201試験のプラセボ群の有効率3.6%（2/55例）の95%信頼区間（exact）の0.44%～12.53%から、プラセボ群の有効率の推定値12%を設定した。M703101-01試験の有効率の95%信頼区間の下限がプラセボの有効率の推定値の12%を上回る場合、日本人IH患者での本剤の有効性が認められると判断することとした。

2.5.4.1.3 患者の内訳及び有効性の結果

2.5.4.1.3.1 患者の内訳

(1) 201試験

1) 治験薬投与の中止

治験薬の投与を受けた患者456例中137例が、ランダムに割り付けられた投与を早期に中止した。プラセボ群の中止率が2/3近くの65.5%（36/55例）であったのに対し、実薬群の中止率は、36.4%（36/99例）（1 mg/kg/day 3カ月群）、35.6%（36/101例）（3 mg/kg/day 3カ月群）、14.6%（15/103例）（1 mg/kg/day 6カ月群）及び13.7%（14/102例）（3 mg/kg/day 6カ月群）であった。主な投与中止理由は、すべての投与群で治療無効であった。治療無効による中止率は、プラセボ群で最も高く、58.2%（32/55例）、次に高かった2つの3カ月群は30.3%（30/99例）及び24.8%（25/101例）で、大多数の中止時点が12週より後（すなわちプラセボ投与へ

の移行後)であった。中止率が最も低かったのは2つの6カ月群で6.8% (7/103例) 及び8.8% (9/102例) であった (表2.7.3-33)。

図 2.5-1 201試験における治験薬投与中止までの期間 - 安全性解析対象集団

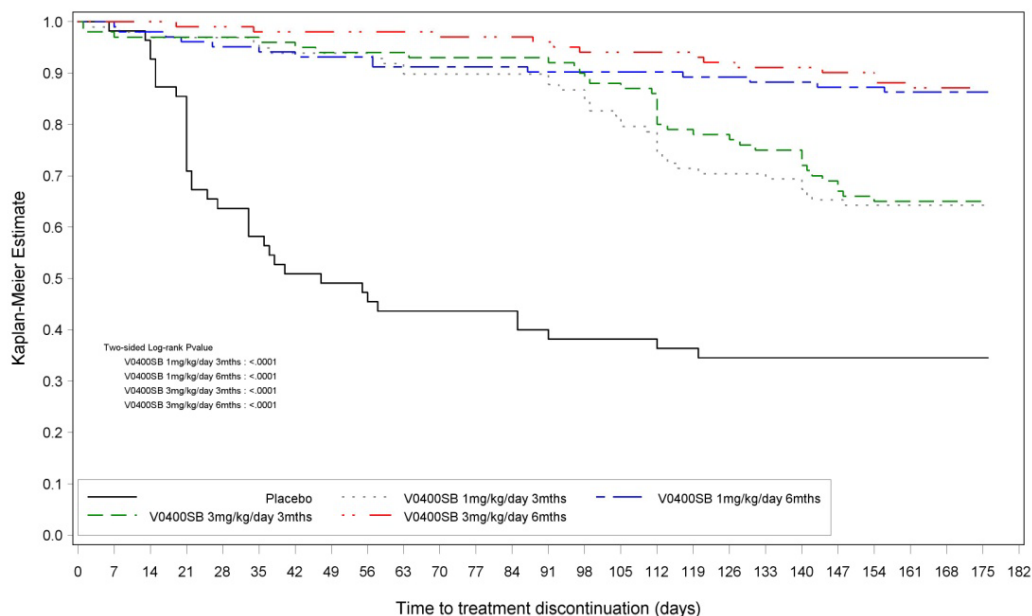


図2.7.6-8から引用

2) 治験の中止

治験中止にも治験薬投与中止と同様のパターンが認められた。治験中止率は、プラセボ群 (49.1%) がその他の投与群 [20.4% (1 mg/kg/day 6カ月群) ~24.2% (1 mg/kg/day 3カ月群)] と比較して高かった。治験中止率が最も高く、かつ中止時期が最も早かったのは、プラセボ群で、次に2つの3カ月群で、最も治験中止率が低く中止時期が遅かったのは2つの6カ月群であった。391例 (85.0%) が追跡調査期間に移行し、その内訳は、プラセボ群33例 (60.0%)、1 mg/kg/day 3カ月群85例 (85.9%)、1 mg/kg/day 6カ月群91例 (88.3%)、3 mg/kg/day 3カ月群87例 (86.1%)、3 mg/kg/day 6カ月群95例 (93.1%) であった。平均追跡調査期間 (SD) は、3 mg/kg/day 6カ月群の467 (123) 日からプラセボ群の517 (140) 日までの範囲であり、追跡調査期間に移行した12.3% (48/391例) が、追跡調査期間を早期に中止した。中止理由の経時推移に一定の傾向はみられなかった (2.7.3.2.1.6.1)。

(2) 102試験

投与を受けた患者23例中1例は、有害事象のために用量調整 (治験実施計画書の規定外) された後、早期中止された。

(3) 301試験

11例中6例が投与中止され、5例が投与期間を完了した。全11例が追跡調査期間に移行し、その内1例が追跡調査期間中に治験を中止した。

(4) M703101-01試験

M703101-01試験では、治験薬投与の完全な中止はみられなかった。全32例が再治療の有無調査期間に移行し、追跡調査を終了した。

2.5.4.1.3.2 人口統計学的及び基準値の特性

有効性解析対象集団のベースラインでの人口統計学的特性は、201試験、102試験及びM703101-01試験で全般的に同様であり、本剤の対象となるIH集団を代表するものであった（表2.5-7）。すなわち、女性が約7割で多く、日齢の平均は約100日で、早産児も組み入れられていた。IHの特性では、顔面のIHが約6割～7割程度であった。臨床試験での対象集団は、市販後に使用が想定されるIH患者集団と一致していた。更に、M703101-01試験では、高リスク（潰瘍形成のある患者、機能障害の可能性のある患者）のIH患者も含んでいた。なお、301試験では、前述したように先行試験からの投与継続のための試験であったことから、他の試験とは特性が異なっていた（2.5.4.1.1.2）。試験ごとの結果を以下に示した。

(1) 201試験

早産児率は29.0%（80/276例）で、うち8例は2カ月を超える早産、30例が1～2カ月の早産であった。全投与群の大多数が顔面のIH（64.0%～72.7%）及び限局性のIH（88.0%～90.0%）を有していた。IHの平均発症時日齢は生後12～17日、発症からの平均期間は86～92日であった。

(2) 102試験

ベースラインの評価対象IHの疾患特性、早産に関する情報を収集しなかった。

(3) 301試験

11例（女児10例及び男児1例）が生後101～397日で、体重は4.6～8.9 kgであった。IHの形態学的サブタイプは、大多数の症例が限局性で、2例が機能障害（潰瘍形成）を有していた。9例は、無効のため先行試験の投与期間を早期に中止した（6例はプラセボ、1例は1 mg/kg/day、2例は3 mg/kg/dayの投与期間中）。2例は、3 mg/kg/dayの投与期間を完了した。

(4) M703101-01試験

早産児率は12.5%（4/32例）であり、うち3例が1～2カ月、1例が0～1カ月までの早産であった。評価対象IHは、頭頸部のIHが62.5%（20/32例）と多く、腫瘤型が75.0%（24/32例）、局面型が21.9%（7/32例）、皮下型が31.3%（10/32例）であった。ISSVA分類での集計では、Superficialが68.8%（22/32例）、Deepが6.3%（2/32例）、Mixedが25.0%（8/32例）であった。また、潰瘍形成は18.8%（6/32例）でみられ、機能障害の可能性があったのは31.3%（10/32例）であったことから、高リスクのIH患者を含む集団であった。（表2.7.6-65及び表2.7.6-66）。

表 2.5-7 102試験 (APT解析対象集団)、201試験 (ITT解析対象集団) 及びM703101-01試験 (FAS) のベースラインの人口統計学的特性

	102試験		201試験				M703101-01
人口統計学的特性	3 mg/kg/day 3カ月群 (n=23)	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=41)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=40)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=39)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=32)
性別、n (%)							
例数／欠測	23/0	55/0	41/0	40/0	39/0	101/0	32/0
男児	6 (26.1%)	17 (30.9%)	15 (36.6%)	11 (27.5%)	9 (23.1%)	31 (30.7%)	9 (28.1%)
女児	17 (73.9%)	38 (69.1%)	26 (63.4%)	29 (72.5%)	30 (76.9%)	70 (69.3%)	23 (71.9%)
年齢 ¹ 、日							
例数／欠測	-	55/0	41/0	40/0	39/0	101/0	32/0
平均(SD)	102.7 (34.6)	103.91 (31.06)	102.93 (30.04)	102.08 (29.31)	106.08 (33.64)	101.63 (31.00)	107.9(28.7)
範囲	50 152	37 151	46 149	44 149	49 150	35 152	53 150
年齢層 ²							
例数／欠測	23/0	55/0	41/0	40/0	39/0	101/0	32/0
生後35～90日	10 (43.5%)	20 (36.4%)	16 (39.0%)	16 (40.0%)	15 (38.5%)	37 (36.6%)	11 (34.4%)
生後90日超	13 (56.5%)	35 (63.6%)	25 (61.0%)	24 (60.0%)	24 (61.5%)	64 (63.4%)	21 (65.6%)
体重 ³ 、kg							
例数／欠測	-	55/0	98/0	98/4	98/2	100/1	32/0
平均(SD)	5.65 (1.19)	5.746 (1.202)	5.938 (0.991)	5.977 (1.123)	5.960 (1.111)	5.876 (1.153)	6.127(1.103)
範囲	3.60 8.50	3.49 8.94	3.52 9.00	1.89 9.34	2.22 9.15	3.21 9.50	3.15 8.71
(min,med,max)	5.50	5.52	6.00	5.99	5.96	5.80	6.12

表2.7.6-5、表2.7.6-26及び表2.7.6-65及び表2.7.6-66から引用

- : 例数／欠測データが不明；IH：乳児血管腫；SD：標準偏差；tx：投与

1 201試験では、ランダム化時の日齢、M703101-01ではFASの日齢

2 201試験では、ランダム化時の年齢層、M703101-01ではFASの年齢層

3 ベースライン時の体重。201試験は、安全性解析対象集団（456例）。

2.5.4.1.4 有効性データの解析

2.5.4.1.4.1 201試験：中間解析における治療法の選択

Stage 1のITT解析対象集団188例で中間解析した。最初の190例が24週間の治験薬投与期間を完了したか治験薬投与を早期に中止し、うち188例が治験薬投与を受けた。

有効性は、3 mg/kg/day 6カ月群で明らかに良好で、「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合が62.8% (27/43例) であったのに対し、プラセボ群では8.0% (2/25例)、1 mg/kg/day 3カ月群では9.8% (4/41例)、1 mg/kg/day 6カ月群では37.5% (15/40例)、3 mg/kg/day 3カ月群では7.7% (3/39例) であった (表 2.5-8)。

これらの有効性及び安全性成績に基づき、IDMCは24週後の解析に用いる治療法は、3 mg/kg/day 6カ月を選択し、被験者数の調整／再推定を行わずに試験を継続するよう勧告した。

表 2.5-8 24週後における有効率（「治癒」又は「ほぼ治癒」）の中間解析：中央判定
（Stage 1のITT解析対象集団）

	プラセボ群 (n=25)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=41)		V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=40)		V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=39)		V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=43)	
		例数(%)	P値	例数(%)	P値	例数(%)	P値	例数(%)	P値
例数／欠測	25 / 0	41 / 0		40 / 0		39 / 0		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%)	<.0001
無効	23 (92.0%)	37 (90.2%)		25 (62.5%)		36 (92.3%)		16 (37.2%)	

表2.7.6-29から引用

P値はプラセボ群との比較による算出値。

2.5.4.1.4.2 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) 201試験

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

Stage 1及びStage 2の患者に分けて解析した結果と一致し、プラセボ6カ月と3 mg/kg/day 6カ月との差の絶対値もStage 1とStage 2で一致した。これらの結果は、Per Protocol解析対象集団 (PP解析対象集団) の解析及び治療無効の定義を拡大した感度分析で裏付けられた (2.7.6.4.2.3.(2)3))。

4つの実薬群に組み入れられた全患者 (overrun症例を含む) を対象に24週後 (又は投与の早期中止時) に評価した結果を以下に示した (表2.7.6-32)。

- 3カ月投与群では本剤投与でIHが改善したが、6カ月投与時の有効率は低く、1 mg/kg/day 3カ月投与群で8.2% (8/98例)、3 mg/kg/day 3カ月投与群で12.0% (12/100例) であった。
- 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率は60.4% (61/101例) で、1 mg/kg/day 6カ月群の49.0% (50/102例) より高かった。

これらの結果は1 mg/kg/day 6カ月群の有効率がわずかに高いこと以外は、中間解析結果と同様であった。バイアスは確認されず、この結果を説明できる要因はランダムな変動のみと考えた。

(2) M703101-01試験

24週後に評価対象IHが「治癒」又は「ほぼ治癒」し、有効と判定された患者は、3 mg/kg/day 6カ月で78.1% (25/32例) (95%信頼区間：60.0%～90.7%) であった (FAS)。この有効率は、あらかじめ設定した試験成立条件である有効率の95%信頼区間の下限12%を超える値であった。Per protocol set (PPS) でもほぼ同じ値の77.4% (24/32例) であった。201試験の3 mg/kg/day 6カ月投与群の有効率の結果と矛盾しない結果であったことから、本剤の日本人IH患者に対する有効性は確認できたと考える。

表 2.5-9 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（201試験、M703101-01試験）

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

表2.7.3-35、表2.7.6-68から改変

2.5.4.1.4.3 副次評価項目

2.5.4.1.4.3.1 IHが改善するまでの期間、面積、長径、色の変化量（中央判定）

201試験及びM703101-01試験での有効性の副次評価項目（中央判定）の結果を表 2.5-10に示した。

(1) 201試験

前回Visitからの評価対象IHの改善が投与期間の早期に3 mg/kg/day 6カ月群でみられ、5週後に88.0% (88/100例) の改善（及び1.0%の悪化）であったのに対して、プラセボ群では5.4% (2/37例)（及び10.8%の悪化）であった（表2.7.6-34）。

持続的な改善（すなわち、改善がみられた以後の各評価時にも維持された改善）は3 mg/kg/day 6カ月群で早期にみられ、5週後には患者の72.7% (72/99例) に改善がみられた。

3 mg/kg/day 6カ月群では、プラセボ群と比較して評価対象IHの面積及び色の平均減少量が有意に大きかった。

(2) M703101-01試験

前回Visitからの評価対象IHの改善が最初の評価時点である5週後に全32例で認められた。その後も、各評価時点で、31.3%～56.3%に改善が認められた。前回VisitからのIHの悪化は2例で認められ、1例は8週後、1例は16週後で異なる患者であった。

IHが改善と判定され、その後悪化が認められなかった患者は30例で、いずれも5週後から改善が認められた。24週後における面積、長径及び色の治療開始日からの平均変化量 (SD) は、それぞれ-5.242 (10.866) cm²、-1.195 (2.096) cm、-13.53 (13.36) dE*2000であり、すべての項目で治療開始日から減少した。

表 2.5-10副次評価項目：IHが改善するまでの期間、面積、長径、色の変化量（中央判定）（201試験：24週後の解析、M703101-01試験）

試験	201試験		M703101-01	
有効性の副次評価項目	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	P値	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=32)
5週後に持続的な改善がみられた割合				
KM rate*	5.4%	72.7%		100%
24週後に持続的な改善がみられた割合				
KM rate*	9.0%	79.5%	<.0001 [†]	100%
24週後における面積の変化量(cm ²)				
平均(SD)	0.464 (1.804)	-1.207 (2.439)	0.0093	-5.242(10.866)
24週後における長径の変化量(cm)				
平均(SD)	-0.028 (0.743)	-0.179 (0.731)	0.4127	-1.195(2.096)
24週後における色変化量(dE*2000)				
平均(SD)	-0.054 (4.824)	-7.369 (7.430)	<.0001	-13.53(13.36)

表2.7.6-35、表2.7.6-36、表2.7.6-37、表2.7.6-38及び表2.7.6-71、表2.7.6-72、表2.7.6-73、表2.7.6-74、表2.7.6-75から改変
SD：標準偏差

* KM rate=Kaplan-Meier法による累積発現率の推定値、悪化した患者を除いた集計

† 最初に持続的な改善が確認されるまでの期間（評価時点：Day 0、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後）について算出

2.5.4.1.4.3.2 治験責任医師又は治験分担医師による評価

201試験、102試験及びM703101-01試験のデータを表 2.5-11に示した。

(1) 201試験及び102試験

治験責任医師又は治験分担医師による評価でも、IHの改善（持続的な改善、最初に改善が確認されるまでの期間等）は同様の結果が認められた。

改善がみられた患者の割合は、3 mg/kg/day 6カ月群でプラセボ群と比較して高く、投与期間及び試験デザインの相違による限界を除くと、2試験で類似するデータが得られた。

治験責任医師又は治験分担医師による評価では、評価対象IHの有効率（「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合）は、102試験の方が201試験の3 mg/kg/day 6カ月群と比較して高く、「治癒」又は「ほぼ治癒」するまでの期間も102試験の方が早かった。

201試験では、24週後に「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合（26.7%）は、効果判定委員による中央判定で得られた割合（60.4%）より低く、プラセボ群との統計学的な有意差を示さなかった（P= 0.4419）。評価条件（効果判定委員による中央判定、又は治験責任医師又は治験分担医師による評価）が異なるため、2種類の評価方法を比較する意義が低いと考えた。更に102試験では、評価対象IHの改善がみられた患者の割合は、201試験の3 mg/kg/day 6カ月群と比較して高かった。このような差は、試験デザインの相違（102試験が非盲検試験、201試験がプラセボ対照、二重盲検試験）が、治験責任医師又は治験分担医師の評価に影響を与えた可能性があると考えられる。

201試験のみ、治験責任医師又は治験分担医師による評価で、「治癒」した患者の割合を算出した。治験責任医師又は治験分担医師による評価で「治癒」した患者の割合は、

3 mg/kg/day 6カ月群で低く（24週後に8.9%；24週後に持続的な「治癒」又は「ほぼ治癒」がみられ、かつ皮膚所見（後遺症）が全く又はほとんどなかった患者の割合は8.9%）、プラセボ群では0%であった（2.7.3.3.2.2.1）。102試験では、Day 28で評価対象IHが「治癒」又は「ほぼ治癒」した4例（18.2%）のうち、「治癒」がみられた例数は3例であった（うち1例は後遺症が全くなく、2例は後遺症がほとんどなかった）（2.7.6.2.2.4(3)）。

(2) M703101-01試験

治験責任医師又は治験分担医師による評価では、各Visitにおける評価対象IHの有効率（「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合）は、5週後で3.1%（1/32例）で、それ以降は24週後まで経時的に増加し、24週後の有効率は78.1%（25/32例）であった。

前回Visitからの改善は最初の評価時点の1週後以降に認められ、それ以降65.6%～87.5%の範囲で推移し、悪化した患者はいなかった。

24週後のIHに対する「治癒」／「ほぼ治癒」の評価について、中央判定の評価と治験責任医師又は治験分担医師の評価とを比較した。その結果、中央判定の評価が「有効」で治験責任医師又は治験分担医師の評価が「無効」であったのは3例、中央判定の評価が「無効」で治験責任医師又は治験分担医師の評価が「有効」であったのは3例であった。201試験での相違の程度と比較すると、この割合は低いと考えた（表2.7.6-40）。これは、M703101-01試験は1カ国で医療機関数も少ないこと、治験開始前に中央判定委員が評価方法の統一を目的に、治験責任医師らを対象に有効性の評価方法を説明したことなどが主な要因と考えた。

表 2.5-11 治験責任医師又は治験分担医師による評価（24週後の解析）

102試験、201試験及びM703101-01試験

試験	102試験		201試験		M703101-01
	V0400SB		V0400SB		V0400SB
投与群	3 mg/kg/day 3カ月群 (n=23)	プラセボ群 (n=55)	3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	P値	3 mg/kg/day 6カ月群 (n=32)
各Visitにおける評価対象IHの有効率（「治癒」又は「ほぼ治癒」した割合）					
4週後(Day 28)	18.2%	NA	NA		
5週後	NA	0%	2.0%	0.1930	3.1%
12週後	36.4%	4.2%	8.2%	0.3098	21.9%
24週後	NA	10.5%	26.7%	0.4419	78.1%
前回Visitからの評価対象IHの改善率（「改善」と判定された割合）					
1週後(Day 7)	86.4%	29.6%	74.3%	<.0001	78.1%
2週後(Day 14)	86.4%	20.4%	82.2%	<.0001	71.9%
3週後(Day 21)	NA	25.0%	81.0%	<.0001	65.6%
4週後(Day 28)	95.5%	NA	NA	NA	NA
5週後	NA	27.0%	78.8%	<.0001	87.5%
12週後	72.7%	25.0%	73.2%	<.0001	84.4%
24週後	NA	15.8%	63.6%	0.0005	65.6%
5週後に持続的な改善がみられた割合(201試験、M703101-01試験のみ)					
KM rate*	NA	20.1%	70.9%		100%
24週後に持続的な改善がみられた割合(201試験、M703101-01試験のみ)					
KM rate*	NA	32.4%	82.5%	<.0001‡	100%

NA：該当なし

* KM rate=Kaplan-Meier法による累積発現率の推定値、悪化した患者を除いた集計

‡ 最初に持続的な改善が確認されるまでの期間（評価時点：Day 0、Day 7、Day 14、Day 21、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後）

表2.7.6-8、表2.7.6-9、表2.7.6-39、表2.7.6-42、表2.7.6-43、表2.7.6-76及び表2.7.6-79から改変

2.5.4.1.4.3.3 治験責任医師又は治験分担医師による評価：IH治癒後の皮膚所見（後遺症）

治験責任医師又は治験分担医師は、評価対象IHの有効性判定が「有効」の場合、IH治癒後の皮膚所見*（毛細血管拡張、斑変色、組織変化など）について、「ない」、「少しある」、「ある」の3段階で評価した。「少しある」は、毛細血管拡張、斑変色、組織変化のすべて又はいずれかが最小限になっていること、「ある」は、解剖学的な境界や皮膚の輪郭のゆがみを伴うかどうかに関わらず、明確な組織変化があることと定義した。

*：IH治癒後の「皮膚所見」は、201試験ではsequelae（後遺症）と定義されている。M703101-01試験の治験実施計画書では、後遺症の代わりに「皮膚所見」との表現を用いたが、皮膚の状態の定義は同じである。そのため、本資料では、皮膚所見（後遺症）との表現を用いて記載した。

(1) 201試験

治験責任医師又は治験分担医師が、評価対象IHの所見を24週間評価したところ、色密度、緊満感、局面型病変の有無／増加、皮下型病変の有無、解剖学的な境界のゆがみは、両方の治療法（プラセボ群を含む）で減少したが、3 mg/kg/day 6カ月群の方が高かった（表2.7.6-44）。両投与群ともに、いずれのVisitにも、評価対象IH又は評価対象外の顔面のIHに対して侵襲的な処置はなかった。

(2) M703101-01試験

24週後に評価対象IHが治癒又はほぼ治癒した患者は25例で、その内、皮膚所見（後遺症）が「ある」が8.0%（2/25例）、「少しある」が84.0%（21/25例）であった。

2.5.4.1.4.4 301試験：治験責任医師又は治験分担医師による評価

301試験のデザインを勘案すると、有効性の結論は得られないものの、以下の情報を得た。

301試験への登録前に先行試験でプラセボ投与のみを受けた患者では、他の投与群と比較して中止時期が早く、評価対象IHの状態が不良であった。301試験では、すべてのIHがベースラインと比較して改善を示した。大半のIHは早期（Day 7）から改善し、24週後又は投与終了時まで改善が持続した。4例で治癒した。全4例とも3 mg/kg/dayの投与期間中又は投与終了後に治癒し、うち3例で96週後又は治験終了時まで持続した。治療下で発現したIHの合併症は報告されず、ベースライン時に潰瘍形成を起こしていたIH病変2個は、12週後までに正常になった（2.7.3.2.2.3.4）。

2.5.4.1.5 用量反応性

心臓疾患（不整脈、高血圧等）を適応とする乳児へのプロプラノロールの数十年間の使用経験に基づき、安全性及び有効性プロファイルが良好な用量範囲は1～4 mg/kg/dayとされている。心臓科医、新生児科医及び小児科医による、これより高用量の乳児への使用経験に関する公表文献又は事例報告は、ほとんどない。

IH治療のプロプラノロールの適応外使用の公表文献では、ほぼ3 mg/kg/day以下の用量であった（表2.7.3-4）。201試験で検討した用量（1 mg/kg/day及び3 mg/kg/day）は、Parallel Scientific Advice Meetingにおける規制当局との協議後に選択した（2.7.3.1.2）。

PFD社の臨床試験の用量及び投与期間は、201試験の中間解析で、IDMCが「最適」な治療法を勧告して最終決定された（その後、3 mg/kg/day 6カ月投与と確認）。中間解析時の24週後の有効率は、プラセボ群で8.0%（2/25例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で9.8%（4/41例）、1 mg/kg/day 6カ月群で37.5%（15/40例）、3 mg/kg/day 3カ月群で7.7%（3/39例）、3 mg/kg/day 6カ月群で62.8%（27/43例）であった（表 2.5-8）。

その後、24週後の解析の結果から最適な治療方法の選択の適切性が裏付けられ、201試験では、3 mg/kg/day 6カ月群における「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合がプラセボ群を上回るとともに（60.4% vs 3.6%、 $P < 0.0001$ ）、安全性プロファイルは許容できるものであった。

2.5.4.1.6 効果の大きさの臨床的意義

IHの経過及び治癒の評価に使用できる標準的なツールはない。

201試験で定義した有効性の主要評価項目の「治癒」／「ほぼ治癒」は、IHの治療奏効の判定基準として最も厳格で許容できるものと考えた。この「治癒」／「ほぼ治癒」の定義を用いたとき、V0400SBの3 mg/kg/day 6カ月投与が、プラセボに対する優越性（有効率：60.4% vs 3.6%）を示したことは、治療効果が臨床的に意義のあることを示している。また、従来の治療効果（コルチコステロイド）と比較しても、有意に大きいことを示している（2.5.1.2.5.2）。治療効果の大きさは、治療効果の確認に必要な患者数を示すNumber Needed to Treat：100 /（実薬の結果－プラセボの結果）＝100 /（60.4－3.6）を用いて推定した結果、1.76であった。

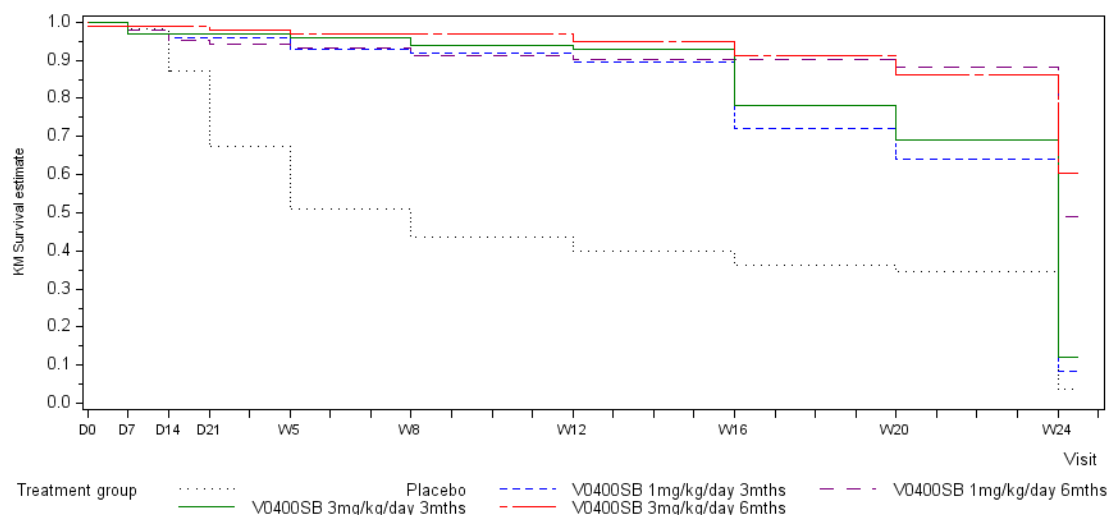
試験デザインなどが異なるため、比較は困難であるものの、日本人IH患者での24週後における有効率（中央判定）78.1%（25/32例）は、201試験の結果（60.4%）と矛盾のない結果であり、本

剤の日本人IH患者での有効性を確認できたと考える。また、前回Visitからの改善（中央判定）は、最初の評価時点の5週後から全例に認められており、前回VisitからのIHの悪化は2例のみであったことから、本剤の日本人IH患者に対する有効性を示す結果と考える。

2.5.4.1.7 有効性の維持

201試験での、評価対象IHの持続的改善の推移に関する解析では、24週間の投与期間中、3 mg/kg/day 6カ月群の71.3%（72/101例）が5週以降、持続的な改善を示した。この結果は、投与開始後早期に認められた有効性が投与期間を通じて持続し、タキフィラキシーの徴候がみられないことを示している。有効性の主要評価項目の結果は、プラセボ群の治療奏効期間が短く（5週後までに治療無効となった患者の割合は約50%）、3カ月群で12週以降（12週後のプラセボ3カ月投与への移行後）、治療無効となった患者の割合が急速に上昇したのに対し、6カ月群では24週後まで治療無効となった患者の割合が低く、投与終了時の有効率が3 mg/kg/day 6カ月群が60.4%（61/101例）で最も高かったことで裏付けられた（図 2.5-2参照）。

図 2.5-2 治療奏効期間に関するKaplan-Meier プロット（overrunを含むITT解析対象集団）



M703101-01試験でも、最初の評価時点（中央判定）である5週後に全32例で改善が認められた。悪化した2例を除く30例では、24週後まで持続したことから、日本人IH患者でも、本剤の治療効果は5週後以降24週後まで持続すると考えた。

2.5.4.2 特殊な集団における有効性データ

2.5.4.2.1 解析対象とした部分集団

部分集団解析は、201試験及びM703101-01試験を対象に、24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）について行った。

201試験では、ランダム割付けの比率、治療開始日の日齢（生後35～90日又は生後91日～150日）及びIHの病変部位（顔面又は顔面以外）による明らかな影響はみられなかった（2.7.3.3.3.1）。

M703101-01試験では、性別、投与開始日の日齢区分（生後35～90日、生後91～150日）、評価対象IHの発現部位（頭頸部、頭頸部以外）、評価対象IHの病型（Superficial（flat or elevated）、Mixed（Superficial and Deep）、Deep）について検討した結果、24週後の有効率に影響を与え、本剤の使

用方法の制限などが必要な因子はみられなかった (2.7.3.3.3.2)。また、潰瘍形成がない患者及び機能障害のない患者を対象とした場合の有効率は、75.0% (15/20例)、潰瘍形成や機能障害のある患者を含めた場合の有効率78.1% (25/32例) と同様の値であった。

2.5.4.2.2 高リスクIH集団における有効性

本項には、CUP、及び全身治療を必要とするIH患者データが報告された主な公表文献の有効性データを要約した。

2.5.4.2.2.1 CUP

CUPの最終報告書 (2014年7月■日までの累積データ) では、699/1661例で投与が完全に中止された。その内697例で中止理由が記載されており、83.8% (584/697例) が高い有効性を理由に、4.0% (28/697例) が効果不十分を理由に投与が完全に中止された。

2.5.4.2.2.2 主な公表文献

2.7.3に示す主な公表文献17報は、試験デザインの頑健性及び全身治療を必要とするIH患者での定量的な治療データの解析の実施に基づき選定した。ただし、後ろ向きデザインで比較対照群が置かれていない試験が多い、患者数が少ない (188例を対象としたPhillipsの試験 (2012)⁵⁰⁾を除き12~71例、大多数の試験では35例未満)、有効性の主要評価項目 (IHの改善/治癒) が標準化されていない等、これらの試験にはいくつかの限界があった。

プロプラノロール用量は2~3 mg/kg/dayの範囲で、2例に最大量4 mg/kg/dayが投与された (投与ミスによるものを除く)。

投与期間 (文献に記載がある場合) は、3カ月から期間不明 (患者が生後12カ月を超えるまで、又はIHが十分に治癒するまで) までの範囲であった。いずれの試験も、一部の患者は高リスクIH患者であった。12の試験では、IHの病期が不明であったか、増殖期を過ぎたIH患者が積極的に組み入れられた。登録時の年齢 (明記されている場合) は生後3週から5歳までの範囲であった。

このような限界があるものの、公表文献のデータ解析から、プロプラノロールの適応外使用が高リスクIH患者でも有効であることが示された。主な公表文献の主要な有効性成績を要約した (表2.7.3-53)。

各公表文献に報告されたプロプラノロール経口投与の有効性は明確であり、IHの病変部位にかかわらず認められた。IHの改善がみられた患者の割合を評価したところ、多数で明確な効果を示し、各試験で最良効果に分類された患者の割合は49%~75%であった (2.7.3.2.4)。すなわち、著効 (excellent response) に分類された患者の割合は、Phillipsの試験 (2012)⁵⁰⁾で49%、Talaatの試験 (2012)⁵¹⁾で75%であった。Bertrandの試験 (2011)³⁶⁾では、6カ月時における効果が上位2カテゴリーの改善 (good) 又は著しい改善 (excellent) に分類された患者の割合が100%であった。各種尺度でIH症状の変化量として測定された奏効データの平均値 (本文書では全般改善率に換算して考察) を示した試験でも、同様のパターンが認められた。いずれの試験も、患者で得られた奏効データの平均値は、改善率が52%~90%の範囲であった。すなわち、Snirの試験 (2011)⁵²⁾ではIHの面積の改善、Schiestlの試験 (2011)⁵³⁾では色調のvisual analogue scale (VAS) スコアの改善が認められた。投与期間中の複数時点でのIHに対する奏効データ (平均値) が報告された文献では、IHの改善率が経時的に上昇した (最大の全般改善率は5~8カ月目まで得られた)。

IH治療薬としてプロプラノロールが経口投与されたランダム化、プラセボ対照試験は1試験⁵⁴⁾

で、プロプラノロール2 mg/kg/day (19例) 又はプラセボ (20例) が6カ月投与された。プロプラノロール群の全患者では、4週間以内にIHの増殖が急速に停止し、全評価時点でプラセボ群との有意差が認められた。IHの体積の変化率は、12週後にプロプラノロール群-48.5%、プラセボ群17.9%と群間差が最大となり (P= 0.03)、24週後にはプロプラノロール群-60.0%、プラセボ群-14.1%であった (P= 0.01)。

プロプラノロール経口投与とコルチコステロイドを比較した3試験^{35)36) 55)}では、プロプラノロール治療が優越性を示した。Bertrandらの試験³⁶⁾では、1、2及び6カ月間の連続投与後の臨床改善度 (0~4ポイントスケールの評価) は、プロプラノロール群でprednisone群に優れ (それぞれ、2.2 vs. 1.1、P= 0.007 ; 2.3 vs. 1.3、P= 0.002 ; 3.7 vs. 1.8、P< 0.001)、同じ時点で撮影した写真の目視観察でも同様の結果が得られた。6カ月投与後の治療効果の平均VASスコアは、プロプラノロール群が78.73に対し、prednisone群が44.82であった (P< 0.001)。

Leboulangerの試験 (2010) ⁵⁶⁾では気道のIHでの気道閉塞率の平均値が、ベースライン時の62.5%から2及び4週間投与後にそれぞれ22%及び12%まで有意に低下した。

Hermansの文献 (2011) ⁵⁵⁾及びSaint-Jeanの文献 (2011) ⁵⁷⁾では、潰瘍形成が完全に治癒するまでの期間 (平均値) が、それぞれ8.7週間及び5.7週間であった。

主な公表文献17報のうち、プロプラノロールが無効と判断された患者は3報で合計4例であった。うち2例は詳細不明の症例⁵⁸⁾⁵⁹⁾、1例は眉部のIH患者、1例は潰瘍形成を伴う大きな限局性IH患者であった⁵⁴⁾。一部の公表文献では、プロプラノロールの投与中止後にIHの再増殖が認められた (2.5.4.3)。

2.5.4.2.2.3 公表文献のメタアナリシス

全身治療を必要とするIHのプロプラノロール経口投与治療のメタアナリシスが数報報告されている。メタアナリシスの文献は、2.7.3の主な公表文献には含めていないが、メタアナリシスには2.7.3で引用した公表文献が含まれた。

Peridis (2011) ⁶⁰⁾は、2009~2010年に公表された13試験 (気道のIH患者36例) のメタアナリシスを実施し、プロプラノロールは、気道のIHの治癒に有効な治療法であると示された (P< 0.00001、オッズ比 : 0.03、信頼区間 : 0.01~0.12)。プロプラノロールは他の治療法 (ステロイド薬、レーザーCO₂及びビクリスチン) と比較して、すべての比較で有意に高い効果を示した。気道狭窄度の平均値がベースライン時の77.6% (範囲 : 55%~95%) から、プロプラノロールの1週間投与後には38.3% (範囲 : 25%~50%)、4週間投与後には24.6% (範囲 : 9.17%~50%) まで低下した。プロプラノロール投与群では、投与開始後24時間~3週間 (平均3.8日) 以内に徴候及び症状の改善が認められた。

Izadpanah (2012) ⁶¹⁾は、1965~2012年に公表された41試験 (患者3424例) のメタアナリシスを実施した (16試験では、2629例にコルチコステロイドが投与され、25試験では795例にプロプラノロールが投与された)。最も使用された用量は、コルチコステロイドは2~3 mg/kg/dayの4~8週間投与で、プロプラノロールは2 mg/kg/dayの4週間~12カ月投与であった。全試験の奏効率の併合解析では、プロプラノロール投与群 (97%) とコルチコステロイド投与群 (69%) の間で有意差が認められた (P< 0.001)。

Marqueling (2013) ⁶²⁾は、2008年6月~2012年6月に公表された41試験 (IH患者1264例) のメタアナリシスを実施した。投与開始時の平均年齢は生後6.6カ月 (生後3日~10歳) であり、平均用量は2.1 mg/kg/day (範囲 : 1~4 mg/kg/day)、平均投与期間は6.4カ月 (範囲 : 1週間~15カ月) であっ

た。治療の主な適応は、醜形のリスク、機能障害及び潰瘍形成であった。その他明記された適応は、急速な増殖、生命を脅かすおそれのある合併症、分節性の分布、社会心理的ストレス、コルチコステロイドの全身投与による治療無効、侵襲的で瘢痕を生じうる処置の回避であった。奏効率（プロプラノロールで改善した患者の割合）は98%（82%～100%）であった。治療完了後のIHの経過を評価した試験では、17%の患者で再増殖した。IHの病変部位による差はみられなかった。

2.5.4.2.2.4 公表文献（日本のIH患者）

日本人のIH患者に対してプロプラノロールの使用が報告された公表文献のうち、ランダム化比較試験はなかった。患者数が10例以上であったのは、平野ら⁶³⁾の34例、木下ら²⁸⁾の17例、kagamiら⁶⁴⁾の15例のみで、それ以外では症例報告が多くを占めた。プロプラノロールの開始用量の範囲は、0.25～2 mg/kg/day、最終用量は1～3 mg/kg/dayであった。漸増期間は、48時間から3カ月間までと範囲が広がった。投与期間は6週間から4年以上の範囲であった。

対象患者は、投与開始時に生後10日～1歳以上と幅広く、投与開始時に1歳を超えた症例の報告もあった。IH患者に対する有効性は、すべての文献で認められており、安全性上問題となるような副作用の記載はなかった（表2.7.3-56）。

2.5.4.3 治療効果の持続性

治療効果の持続性は、201試験、M703101-01試験及びCUPの結果から検討し、投与中止後の治療効果の持続性の結果は、201試験、301試験、M703101-01試験及びCUPで一致した。

詳細を以下に示す。

(1) 201試験

有効性の主な副次評価項目の、48週後における評価対象IHの皮膚所見（後遺症）が全くない、又はほとんどない治癒（治験責任医師又は治験分担医師による評価）を解析した結果、統計学的に有意な結果は得られなかった（プラセボ群1.8%（1/55例）、3 mg/kg/day 6カ月群7.9%（8/101例）、 $P=0.14$ ）。これは、24週後の解析で示したように、治験責任医師又は治験分担医師によるIHの治癒の評価は、効果判定委員の中央判定ほど明確かつ頑健でないため、有意な結果が得られなかったと考える。

効果判定委員による中央判定では、投与中止後の治療効果の持続性は良好であった。すなわち、3 mg/kg/day 6カ月群では、24週後における有効率は60.4%（61/101例）であり、このうち、投与中止の72週後に「治癒」／「ほぼ治癒」であった患者の割合は64.8%（35/54例、96週後の評価例54例）であった。有効性の主要評価が厳格であることから、これは高い割合といえる。若干の変化（血管腫の色増加等）で、「治癒」／「ほぼ治癒」と判定されなくなる可能性はあるが、患者又は医師からみた影響はわずかで、3 mg/kg/day 6カ月群では、IH治療の再開を必要とした患者は11.5%（7/61例）であった（IHの全身治療を必要とした患者は9.8%（6/61例）（2.7.3.2.1.6.5））。

追跡調査期間に移行し、96週後に有効性評価（中央判定：Type I）された患者の有効率は、IH治療の再開の有無にかかわらず、3 mg/kg/day 6カ月群で65.8%（52/79例）及びプラセボ群で57.1%（16/28例）まで上昇した。追跡調査期間中にIH治療を受けた患者の割合は、プラセボ群で57.1%であったのに対し、3 mg/kg/day 6カ月群では26.6%にすぎなかった。

(2) M703101-01試験

日本人IH患者での、投与終了後12週間の再治療の有無の調査の結果、再治療を必要としたのは、34.4% (11/32例) であった。24週後におけるIHに対する評価 (中央判定) 別では、有効であった患者では7/25例 (28.0%)、無効であった患者では4/7例 (57.1%) と、無効であった患者で再治療された割合が高い傾向がみられた。

なお、M703101-01試験では、再治療開始時のIHの状態に関する情報を取得していないため、再治療された患者の割合について、他の試験との比較は行わなかった。

(3) CUPの部分集団解析

最も登録例が多い2施設 (2014年7月■日までの累積データで414例を組み入れ) の患者412例のうち、完全な投与中止例は228例であった。中止理由が報告された218例中190例 (87.2%) では、高い有効性が理由であった。190例のうち、10%で全身治療の再開が必要であった。

(4) 公表文献

公表文献には、投与中止後にIHが再増殖した患者の正確な割合は報告されていない。

投与中止後にIH再増殖の徴候を示す患者の割合は、約5%~25%と考えられるが、治療再開を必要とする患者の割合は10%未満である。治療再開を必要とした患者では、再開した治療がほぼ全例で奏効したと報告されている。

Ahogo (2013) ⁶⁵⁾は、1施設でプロプラノロール1、2又は3 mg/kg/dayでIH治療を受けた治療継続患者の後ろ向きコホート研究で、プロプラノロール投与患者での奏効性及び治療中断後の効果の持続性を検討した。その結果、プロプラノロール投与を受けた乳児158例 (全例とも、部分奏効以上の奏効例) のうち、118例はIH再増殖の徴候がなく、40例 (25.3%) はIHが再増殖した。再増殖例の大半は、IHの色増加がみられたのみで、プロプラノロールの投与再開が必要な重大な再増殖は158例中19例 (12%) のみであった。

上記の結果を総合すると、201試験の結果は、CUP及び公表文献でも裏付けられていると考えられ、プロプラノロールの投与中止後にIH治療を必要とした患者の割合は約10%であった。301試験では、追跡調査期間中にβ遮断薬の全身治療を必要とした患者はいなかった。

2.5.4.4 有効性の結論

3 mg/kg/day 6カ月投与は、201試験の中間解析で最適な治療法に選択され、その選択は24週後の主要な解析で裏付けられた。プラセボ群との比較で以下の結果が得られた。

- 24週後に評価対象IHが「治癒」／「ほぼ治癒」した患者の割合は、統計学的な有意差が認められた (60.4% vs. 3.6% ; $P < 0.0001$)。これらの結果は、全投与患者を対象とした解析でも裏付けられた。
- 早期から改善が認められ、ほとんどの患者 (88.0%) が5週後までに改善し、多数の患者 (72.7%) で24週後まで改善が持続し、3 mg/kg/day 6カ月間の投与期間中にタキフィラキシーは認められなかった。
- 24週後までにIHの色及び面積がプラセボと比較して有意に減少した。
- 3 mg/kg/day 6カ月投与の中止後も治療効果が持続した。24週後の有効例のうち、投与中止の72週後に評価対象部位が「治癒」／「ほぼ治癒」であった患者の割合は64.8%で、IH治療の

再開が必要であった患者は11.5%であった。

301試験では、本剤の投与終了後にIHの全身治療の再開を必要とした患者はいなかった。

日本人IH患者で24週後に評価対象IHが「治癒」／「ほぼ治癒」した患者の割合は、78.1% (25/32例) であり、治験実施計画書で設定した有効率の95%信頼区間の下限の12%を上回った。また、201試験での3 mg/kg/day 6カ月投与群の結果と矛盾しない結果であり、日本人IH患者での本剤3 mg/kg/day 24週間投与の有効性は確認できたと考える。更に、高リスクの患者を含むIH患者での有効性が認められたと考える。

部分集団解析の結果から、治療開始時の日齢やIHの病変部位（顔面又は顔面以外）などで影響がみられず、患者の日齢、IHの状態に関わらず有効性が期待できると考える。

高リスク患者を含む集団を対象としたCUPでは、患者697例のうち、最終報告時点までに高い有効性が理由で投与を中止された患者の割合は83.8%であった。CUPの部分集団解析では、高い有効性が理由で投与を中止された患者のうち、IHの全身治療の再開が必要であったのは10%で、全例で再開した全身治療が奏効した。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価は、PFD社が実施した安全性併合解析対象集団を用いた評価（102試験、201試験及び301試験の患者を対象）、及び申請者が実施した日本人を対象としたM703101-01試験の安全性解析対象集団を用いた評価を主に行った。また、PFD社が実施したCUPからの情報、欧米での申請時に提出された主な公表文献からの情報も含め、それぞれの情報源に基づく結果を記載した。具体的には、[2.5.1.3.2.2](#) (1)～(5)に示した合計3463例以上のプロプラノロール投与患者のデータである。

2.5.5.1 患者集団

2.5.5.1.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

102試験、201試験及び301試験の患者から成る安全性併合解析対象集団の人口統計学的及びベースラインの疾患特性を[2.7.4.1.3](#)に示した。

102試験及び201試験では、患者の登録時の日齢が生後35～150日であり、全身治療を必要とする増殖期のIHを有していた。201試験では生命を脅かすIH、機能を脅かすIH及び潰瘍形成を起こしたIHを除外対象とし、102試験では生命を脅かすIHを除外対象とした。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性は、各投与群間で同等であった。既に述べたように、301試験の人口統計学的及びベースラインの疾患特性は、年齢及びIHの状態に関する組入基準による影響で102試験及び201試験とは異なっていた。

2.5.5.1.2 臨床試験（M703101-01試験）

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースラインの疾患特性は、外国の安全性併合解析対象集団の人口統計学的ベースラインと同様であった（[表2.7.6-65](#)、[表2.7.6-66](#)）。また、機能を脅かすIH及び潰瘍形成を起こしたIH患者も組み入れられた（[2.5.4.1.3.2](#)）。

2.5.5.1.3 CUP

CUP集団（フランスのみ）の人口統計学的及びベースラインの疾患特性の詳細を[2.7.4.6.1.3.2](#)に

示した。CUPでの適応症は、生命を脅かす又は機能上のリスクがある増殖期のIH、及び単純な治療に反応しない潰瘍形成を起こしたIHであった。■■■■年■■月■■日～2014年7月■■日の1661例の累積データでは、登録時の日齢は、生後35日～150日未満が最も多く63.7% (1048/1645例) で、35日未満は3.6% (59/1645例)、150日以上1歳未満は25.2% (415/1645例)、1歳以上は7.5% (123/1645例) であった。日齢の範囲は、生後1日～2354日 (6.4歳) で平均値は171日 (5.6カ月)、中央値は115日 (3.8カ月) であった。

機能障害が72.4% (1166/1610例)、重度の潰瘍形成が39.3% (624/1587例)、生命の危険が15.8% (249/1579例) であり、高リスクのIH患者を含む集団であった。

2.5.5.1.4 公表文献

公表文献の人口統計学的及びベースラインの疾患特性を2.7.4.6.2.2に示した。

全身治療を必要とするIH (高リスクのIHを含む) に関する文献の解析対象には、生命を脅かすIH、機能を脅かすIH、潰瘍形成を起こしたIH及び永続的な醜形の発生リスクを伴うIHを有する患者を含めた。解析対象とした集団には、臨床試験の患者よりも幅広い人口統計学的特性を有する患者が含まれていたほか、IHが増殖期 (臨床試験での除外基準) を過ぎた患者も一部含まれていた。公表文献の患者の多くでコルチコステロイドや外科手術等の前治療歴があった。

2.5.5.2 試験薬への暴露の程度 (投与期間)

2.5.5.2.1 臨床試験 (102試験、201試験、301試験 : 安全性併合解析対象集団)

(1) 投与期間

安全性併合解析対象集団の投与期間の平均値は、プラセボ群は82.6日で、1 mg/kg/day 6カ月群の156.9日及び3 mg/kg/day 6カ月群の159.7日よりも顕著に短かった。この傾向は、V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与 (1 mg/kg/day 3カ月群) (V0400SB投与期81.1日、プラセボ投与期68.6日) と3 mg/kg/day 3カ月群 (それぞれ69.6日、70.3日) の2つの投与群でも認められた (表2.7.4-22)。プラセボの投与期間が短い傾向は、有効性の欠如によるプラセボの投与中止率が高かったことのほか (2.5.4.1.3.1)、プラセボに伴う治療下で発現した有害事象 (TEAE) の「状態悪化」の発現率が高かったことを反映している (プラセボ併合群3.0%、V0400SB全投与併合群1.1%) (2.5.5.3.1)。

201試験では、実薬投与期間が3カ月の投与群 (残り3カ月はプラセボ投与) があったことから、実際の暴露期間を考慮した集計を行い、以下の集団での評価を主に示した (2.7.4.1.2.1)。

- プラセボ併合群 : プラセボを投与された全患者 (投与群は問わない)
- V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群 : V0400SB 1 mg/kg/dayを投与された全患者 (投与群は問わない) (3 mg/kg/day投与群の漸増段階の投与量を含む)
- V0400SB 2 mg/kg/day投与併合群 : V0400SB 2 mg/kg/dayを投与された全患者 (3 mg/kg/day投与群の漸増段階の投与量の投与期間中)
- V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群 : V0400SB 3 mg/kg/dayを投与された全患者 (投与群は問わない)
- V0400SB全投与併合群 : V0400SBを投与された全患者 (投与量及び投与群は問わない)

(2) 追跡調査期間

投与中止後の追跡調査期間中、全患者の26.4% (106/402例) が本剤以外のその他の全身性

β遮断薬の治療を受けた。治療を受けた患者の割合が最も高かったのはプラセボ投与群の48.5% (16/33例) であり、最も低かったのは本剤の各6カ月群であった (1 mg/kg/day 6カ月群18.7% (17/91例)、3 mg/kg/day 6カ月群16.0% (17/106例)。追跡調査期間中の「その他の全身性β遮断薬」の平均投与期間 (SD) は、プラセボ群が310.0 (173.1) 日で最も長く、1 mg/kg/day 6カ月群が219.8 (124.4) 日で最も短かった (2.7.4.1.2.3)。

2.5.5.2.2 臨床試験 (M703101-01)

(1) 投与期間

全患者32例が3 mg/kg/day の用量で24週間の投与を完了した。

(2) 追跡調査期間

追跡調査期間中、患者の31.3% (10/32例) が本剤以外のその他の全身性β遮断薬の治療を受けた。

2.5.5.2.3 CUP

■■■■年■■月■■日～2014年7月■■日までに、フランス国内で患者合計1661例がCUP下で投与を受けた。本剤の投与量の平均値及び中央値は2.0 mg/kg/dayであった。投与期間の平均値は262.7日 (8.6カ月)、中央値は221日 (7.3カ月) で範囲は3～1119日であった (データが得られた657例のデータ)。投与量の範囲は0.4～4 mg/kg/dayであった (1645例のデータ)。

2.5.5.2.4 公表文献

レビュー対象とした公表文献60報のIH患者合計1367例でプロプラノロール経口投与治療を受けた。副作用の情報は39報 (プロプラノロール経口投与治療を受けていたIH患者合計623例) で報告された。患者の大多数が2 mg/kg/dayで最長30カ月間 (60報) 及び最長16カ月間 (39報) の投与を受けた (2.7.4.6.2.1)。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好にみられる有害事象

2.5.5.3.1.1 臨床試験 (102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団)

(1) 投与期間

安全性併合解析対象集団で、有害事象 (TEAE) を発現したのは、プラセボ併合群で患者の67.8% (160/236例)、V0400SB全投与併合群で患者の88.5% (385/435例) であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (TEAE) では、それぞれ15.3% (36/236例)、38.2% (166/435例) であった。V0400SBの投与群間 (1又は3 mg/kg/day群) では、発現率の差は認められなかった (2.7.4.2.1.1)。

いずれかのV0400SB併合群の患者の2%以上に発現し、V0400SB全投与併合群でプラセボ併合群よりも発現率が3倍以上高かった有害事象 (TEAE) は、プロプラノロールの非重篤で既知の副作用 (下痢、末梢冷感、睡眠障害、中期不眠症、傾眠、過眠症及び激越) 又は年少乳児で高頻度に発現する非特異的な事象 (便秘、ワクチン接種合併症、結膜炎、胃腸炎、おむつ皮膚炎、食欲減退、乳児仙痛、鼓腸、インフルエンザ、胃食道逆流性疾患、ウイルス感染、紅斑、ウイルス性上気道感染、腹痛、激越及び泣き) であった (2.7.4.2.1.3)。

よく見られた有害事象 (TEAE) で治験薬と関連ありと判断されたのは、末梢冷感、下痢、

中期不眠症、睡眠障害及び悪夢であり、これらはいずれもプロプラノロールの既知の副作用であった (2.7.4.2.1.7)。

有害事象 (TEAE) の大半は重症度が軽度又は中等度であり、初回発現日が12週後の来院日又はそれ以前であった。有害事象 (TEAE) の大半は回復した (2.7.4.2.1.4、2.7.4.2.1.5、2.7.4.2.1.6)。

下痢及び気管支炎では、用量が高いと発現割合が高くなる傾向が認められた。(下痢は Preferred term (以下、PT) ごと及びグループ化用語別解析、気管支炎はグループ化用語別解析の結果) (2.7.4.2.1.13)

(2) 追跡調査期間

201試験の投与中止後の追跡調査期間中 (24週後以降、最長96週後まで)、追跡調査期間に参加した患者の78.3% (306/391例) が有害事象を発現した。よく見られた有害事象 (患者の10%以上で発現した有害事象) は、発熱を除き、いずれも器官別大分類が「感染症および寄生虫症」であった。同様に、301試験の投与中止後の追跡調査期間中に報告された有害事象の大半も、器官別大分類が「感染症および寄生虫症」(38件中33件) であった。これらはいずれも、年少乳児で高頻度に発現する非特異的な事象であった。201試験又は301試験の追跡調査期間からは、新たな安全性上の問題は認められなかった (2.7.4.2.3)。

2.5.5.3.1.2 臨床試験 (M703101-01)

2例以上に発現した有害事象を比較的によくみられる有害事象とした。

因果関係を問わない有害事象では、プロプラノロールで既知の副作用や乳幼児期に発現する事象が多く、鼻咽頭炎が31.3% (10/32例)、下痢が28.1% (9/32例)、乳児湿疹が25.0% (8/32例)、発熱及び上気道の炎症が各18.8% (6/32例)、湿疹が12.5% (4/32例)、皮膚乾燥、紅斑、擦過傷、結膜炎及び鼻漏が各9.4% (3/32例)、便秘、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下及び蕁麻疹が各6.3% (2/32例) であった。因果関係が否定できない有害事象は、下痢が12.5% (4/32例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各6.3% (2/32例) であった (表2.7.4-34)。

なお、24週後の投与終了後の再治療の有無調査期間 (12週間) 中の有害事象は収集しなかった。

2.5.5.3.1.3 CUP

フランス国内で■■■■年■■月■■日～2014年7月■■日まで組み入れた患者1661例のうち、9.7% (161/1661例) で副作用259件 (その内重篤40例61件) がPFD社に報告された。

死亡は3例で認められた。

高頻度に報告された副作用の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」(15/55件が重篤) 及び「精神障害」(0/51件が重篤) であった。更に、以下のSOCでは重篤な副作用の割合が高かった。「心臓障害」(6/7件が重篤)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(12/21件が重篤)、及び「神経系障害」(6/14件が重篤)。高頻度に報告された副作用は、細気管支炎 (12/38件が重篤)、睡眠障害 (不眠症、悪夢) が (0/39件が重篤)、激越 (0/8件が重篤)、食欲減退 (1/8件が重篤) 及び低血糖症 (4/7件が重篤) であった (2.7.4.6.1.4.1)。

2.5.5.3.1.4 公表文献

ほとんどの公表文献で、患者個人の安全性データの報告は不完全であった。限界はあるものの、39報で投与例623例中114例での副作用132件に関する情報が報告された。

未知重篤副作用の報告はなかった。高頻度に報告された有害事象の器官別大分類は、「cardiovascular disorders（心血管障害）」（40件）、「nervous system or psychiatric disorders（神経系又は精神障害）」（26件）、「胃腸障害」（26件）及び「respiratory system disorders（呼吸器系障害）」（24件）であった。個々の副作用で頻度が高かったのは、睡眠障害（20件）、低血圧（18件：症候性4件、非症候性14件）、下痢（13件）及び四肢冷感（8件）であった。副作用の転帰が判明又は記載されていた場合、大多数（変化がなかった副作用の軽度の喘鳴1件、及び持続中の副作用の齲歯1件を除く全症例）が回復していた（2.7.4.6.2.3.1）。本解析からは、予測できない安全性上の問題は認められなかった。下痢、四肢冷感及び低血圧は多くは投与開始後5日以内に発現したが、これ以外の副作用では、好発時期は特定されなかった（2.7.4.6.2.3.3）。

2.5.5.3.2 プロプラノロールの重要な特定されたリスクに関する有害事象

PFD社が実施した臨床試験の漸増期間及び全期間、及びCUPでは、乳児へのプロプラノロール投与時に発現することが知られている重要な特定されたリスクである、低血糖症、徐脈、低血圧及び気管支痙攣が慎重にモニタリングされた。

M703101-01試験では、低血糖、徐脈、低血圧、うっ血性心不全、房室ブロック等、感染症を除く喘息、気管支痙攣等を重要な有害事象と位置づけ、治験実施計画書で注意喚起するとともに、速やかに申請者に報告することとした。

2.5.5.3.2.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

(1) 投与期間

安全性併合解析対象集団で発現したプロプラノロールの重要な特定されたリスクは、低血糖症（計2例：いずれも漸増期間中）、徐脈（計2例：1例は漸増期間中）、低血圧（計7例：4例は漸増期間中、プラセボ投与の1例含む）及び気管支痙攣（計4例：1例は漸増期間中、プラセボ投与の2例含む）であった。

重篤な有害事象（TEAE）である徐脈（治験薬と関連なしの腸炎を背景とする）を除き、重要な特定されたリスクのこれらの事象は、いずれも非重篤であり、重症度も軽度又は中等度であった。これらの事象では、全例が回復し、治療した場合も、大半は治験薬の投与量は変更されなかった。（2.7.4.2.1.11）

(2) 追跡調査期間

追跡調査期間中では、気管支痙攣（7例）、低血糖症（1例）、低血糖性意識消失（1例）及び血中ブドウ糖減少（1例）が、いずれも201試験でのV0400SB投与例に発現した（2.7.4.2.3.1(3)）。

2.5.5.3.2.2 臨床試験（M703101-01試験）

32例中、拡張期血圧低下が2例、収縮期血圧低下が2例、血圧低下が1例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度はすべて軽度であり、治験薬の投与中止や投与量の減量、症状に対する処置をすることなく回復した（患者ごとの詳細は2.7.4.2.1.11）。

1例で喘鳴が発現し（投与開始127日目で上気道の炎症を伴う）、治験薬との因果関係は否定されなかった。症状は軽度であり、治験薬を休薬し、治療された。発現日から7日後に回復した。

低血糖、徐脈、うっ血性心不全、房室ブロック及び気管支痙攣は発現しなかった。

2.5.5.3.2.3 CUP

CUPでは、徐脈は重篤3例、急性心不全を伴う房室ブロックの死亡症例が1例、低血圧の重篤2例では無症候性、非重篤2例では症候性、呼吸障害（気管支痙攣、細気管支炎、及び気管支炎を含む）は重篤18例で、その内6例は気管支痙攣（1例の低出生体重児の女児の細気管支炎含む）、12例は細気管支炎で（4例は呼吸逼迫、1例は循環性ショックと呼吸停止、1例は喘息を伴っていた）、低血糖症は重篤4例、非重篤3例並びに低血糖性痙攣は重篤2例であった（表2.7.4-122）。患者ごとの詳細は2.7.4.6.1.4.3に示した。

2.5.5.3.2.4 公表文献

投与中止に至った事象は合計13件報告された。これらの事象の大多数は、乳児へのプロプラノロール投与に伴う特定されたリスクと関連するもので、徐脈、低血圧、呼吸障害及び低血糖症であった。プロプラノロール投与の減量又は一時的に投与中止された30件の事象もこれらと同様であったが、その他に睡眠障害、疲労、落ち着きのなさ及び胃腸障害等の非重篤で既知のリスクが認められた（2.7.4.6.2.3.1）。

2.5.5.3.3 その他の医学的に重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

(1) 投与期間

安全性併合解析対象集団435例で発現した、その他の重要でない特定されたプロプラノロールのリスクは、右脚ブロック（V0400SB投与中の2例）、QT延長（4例：1例はプラセボ投与中、3例はV0400SB投与中）、食欲減退（19例：2例はプラセボ投与中、17例はV0400SB投与中）、神経発達障害（V0400SB投与中の1例）であった。

有害事象（TEAE）の肝胆道系事象（薬剤誘発性肝障害の潜在的指標として通常のモニタリング対象としていた）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（6例：1例はプラセボ投与中、5例はV0400SB投与中）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（2例、いずれもV0400SB投与中）、トランスアミナーゼ上昇（プラセボ投与中の1例）であった。有害事象（TEAE）のうち、治験薬に対するアレルギー反応を示していた可能性があったのは、口唇腫脹（V0400SB投与中の1例）及び咽頭浮腫（V0400SB投与中の1例）であった。その他の医学的に重要であると考えられた有害事象（TEAE）は、てんかん（V0400SB投与中の1例、重篤な有害事象として報告、V0400SBと関連ありとの疑いはなし）及び腸閉塞（V0400SB投与中の1例）であった（2.7.4.2.1.12）。

(2) 追跡調査期間

追跡調査期間中にV0400SB投与例で発現したその他の医学的に重要な有害事象は、右脚ブロック（1例）、上室性期外収縮（1例2件）及び大動脈拡張（1例）であった（2.7.4.2.3.1）。

2.5.5.3.3.2 臨床試験 (M703101-01試験)

その他の医学的に重要な有害事象は報告されなかった。

2.5.5.3.3.3 CUP

CUPで発現したその他の医学的に重要な副作用は、身長及び（又は）体重の増加不良が7例でその内1例は重篤であった。投与過誤の可能性が8例でその内2例は重篤であった。この2例では空腹時に投与が中止されず、低血糖性痙攣と徐脈、又は低血糖症が発現した。血管収縮6例はすべて非重篤であった。患者ごとの詳細を2.7.4.6.1.4.4に示した。

2.5.5.3.3.4 公表文献

2例で高カリウム血症（うち1例は、広範な潰瘍形成を起こしたIHにおける腫瘍崩壊症候群に関連する）が報告された（2.7.4.6.2.3.2(26)）。

2.5.5.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止

2.5.5.3.4.1 死亡

2.5.5.3.4.1.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合対象集団）

いずれの臨床試験でも死亡は認められなかった。

2.5.5.3.4.1.2 臨床試験（M703101-01試験）

死亡は認められなかった。

2.5.5.3.4.1.3 CUP

制度開始～2014年7月■日までで、死亡が3例認められた。

このうち、1例（FR-2011-1487、5カ月児）は本剤との関連がおそらく関連なしであった。本剤1 mg/kg/dayで投与開始し、1週間後に2 mg/kg/dayに増量した。13日間の投与後に重篤な完全房室ブロックと急性心不全を発現した（詳細は以下参照）。

1例（FR-2014-1013、12カ月児）では、本剤の投与中止後2カ月以上に起こった食物による窒息のため、本剤との関連はないと考えられた。

1例（FR-2014-1442、3日齢）では、評価不能であった。本剤が適用外使用（3日齢に1 mg/kg/day）され、血管腫の増大により2 mg/kg/dayに増量されたが、薬効欠如を背景として2カ月後に死亡した。最終診断は多巣性リンパ管内皮腫症（multifocal lymphangioendotheliomatosis）であった（2.7.4.6.1.4.1）。

<FR-2011-1487の詳細>

胆道閉鎖症を有する5カ月齢の乳児が、プロプラノロールを13日間投与され、心血管系の忍容性は良好であった。この女児は食道静脈瘤の硬化のため、全身麻酔下で5回ラウロマクロゴールの注射を受けた。最後の注射から15分後、治療不応性のグレード3の房室ブロックとそれに続く心停止を発現し、集中的な蘇生措置の甲斐なく数時間後に死亡した。発現時の状況のほか、プロプラノロールの投与開始時から綿密なモニタリングを行っていたことを踏まえ、本剤との因果関係はおそらくないと考えられた（2.7.4.6.1.4.3(11)）。

2.5.5.3.4.1.4 公表文献

1例の死亡が報告された⁶⁶⁾。当該症例は、顔面、胸部、背部、頸部、腕、手、気道及び消化管のIHとPHACES症候群を有しており、プロプラノロール経口剤1 mg/kg/dayをコルチコステロイド2 mg/kg/dayとの併用で投与された。IHの反応は非常に良好であると考えられたが、患者は高度の睡眠障害及び指趾梗塞を伴うperipheral arteriopathy（末梢動脈疾患）の悪化を発現し、プロプラノロールの投与開始16カ月後に死亡した（2.7.4.6.2.3.1）。

2.5.5.3.4.2 その他の重篤な有害事象

2.5.5.3.4.2.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

(1) 投与期間

安全性併合解析対象集団435例での重篤な有害事象（TEAE）は、全体で26例34件報告され、各投与群の発現率はおおよそ同程度であった。よく見られた重篤な有害事象（TEAE）は、状態悪化、薬効欠如及び細気管支炎（いずれも3例）並びに気管支炎（2例）であった。これらの事象以外の重篤な有害事象（TEAE）はいずれも1例のみであった。これらの重篤な有害事象（TEAE）は、プロプラノロールの既知の安全性情報と一致しており、新たな安全性上の問題は認められなかった。

4例（いずれもV0400SB投与中）が、治験責任医師又は治験分担医師と治験依頼者のいずれも治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象（TEAE）を発現した。その内訳は、治験薬と関連なしの腸炎を背景とする徐脈、既存の心臓病が疑われる患者での第II度房室ブロック及び状態悪化（2例）であった。また、治験依頼者のみで、1件の重篤な有害事象（TEAE）である高度の閉塞性気管支炎を治験薬と関連ありと判断した。治験薬と関連ありの重篤な有害事象（TEAE）は、自然に回復した房室ブロックを除き、いずれも治療により回復した（2.7.4.2.1.9）。すべての重篤な有害事象（治療下で発現したもの及び非治療下で発現したもの）を表2.7.4.2.14.PTに示した。

(2) 追跡調査期間

投与中止後の追跡調査期間中、201試験では重篤な有害事象が7.2%（28/391例）46件発現し、301試験では1件（11例中）発現した。高頻度（2件以上）に認められた事象（PT）は、細気管支炎5例6件（301試験の1例中1件含む）、胃腸炎2例4件、ロタウイルス感染4例4件（ロタウイルス感染3件、ロタウイルス胃腸炎1件含む）、肺炎3例3件、IH切除のための外科手術2例2件、気管支炎2例2件、股関節手術1例2件（股関節形成不全のため）及び痙攣が2例2件（痙攣1件及び熱性痙攣1件を含む）であった。重篤な有害事象は、股関節形成不全及び糖尿病を除き、いずれも治験終了時までには回復又は消失した（表2.7.6-58）。

2.5.5.3.4.2.2 臨床試験（M703101-01試験）

その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.5.5.3.4.2.3 CUP

CUPで発現した重篤な副作用は、プロプラノロールの重要な特定されたりスクとして2.5.5.3.2で記載した。

2.5.5.3.4.2.4 公表文献

大半の症例で生命の危険、入院又は入院期間の延長及び永続的な後遺症に関する情報が欠如しているため、重篤性の観点からの安全性の解析はできなかった。

2.5.5.3.4.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.3.4.3.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

投与期間に治験薬を完全に投与中止した有害事象（TEAE）は、安全性併合解析対象集団435例のうち、21例25件で発現し、発現率はプラセボ併合群が4.2%（10/236例）でV0400SB 1 mg/kg/day投与併合群の2.0%（4/200例）及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群の3.0%（7/235例）よりもわずかに高かった。治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）で発現例数が2例以上であったのは、状態悪化（3例）、薬効欠如（3例）及び細気管支炎（3例）のみであった。

投与量の減量に至った有害事象（TEAE）は、4例発現した（2.7.4.2.1.10）。

2.5.5.3.4.3.2 臨床試験（M703101-01試験）

治験薬の投与を完全に中止した有害事象は認められなかった。

休薬に至った有害事象が2例で発現し、その内訳は気管支炎が1例、上気道の炎症及び喘鳴が1例であった。これらの患者の詳細を2.7.4.2.1.10(2)に示した。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

2.5.5.4.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

増量日当日の投与後2時間及び4時間に血糖値を測定（pin-prick）した結果、臨床的意義のある低血糖値（2.22 mmol/L未満）の発現は認められなかった。血糖モニタリングの結果、各群間、又は評価時点間（投与後2時間及び4時間）に差はなかった。

試験期間中の通常の血液生化学的検査で、漸増期間中に3例で重大な低血糖値（2.6 mmol/L未満）が認められ、24週後では2例で重大な血糖値が認められた（2.7.4.3.1.2）。2例が軽度の有害事象（TEAE）である低血糖症（いずれも漸増期間中に発現し、一方は嘔吐、下痢及び摂食不良を伴う胃腸炎を背景とする）を発現したが、治験薬の投与量は変更されず1日以内に回復した。

以上より、血糖値の結果は、特に安全性上重大な影響を及ぼすものではなかった。

その他の血液生化学的及び血液学的検査の解析からは、安全性上重大な影響を及ぼすような結果は得られなかった。臨床的に意義のある値（治験責任医師又は治験分担医師の判断）が一部で認められたものの、いずれの検査項目も経時的な傾向は認められなかった（2.7.4.3.2、2.7.4.3.3）。

プラセボ投与中の1例（1 mg/kg/day 3カ月群）に臨床的に意義のある重大な高カリウム値（文献から得た限界値に基づく）が1件認められた（24週後6.5 mmol/L）。Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）グレード4の高カリウム血症（7.0 mmol/L超）6件は、いずれも臨床的な意義はないと判断された（検体採取の困難さ又は検体の溶血に起因するとの判断 2.7.4.3.2）。ベースライン後に認められたCTCAEグレード4の好中球減少症（0.5 giga/L未満）7例8件のうち、2件がプロプラノロール投与中で臨床的な意義があると判断された（2.7.4.3.3）。

いずれの血液生化学的検査項目も併合投与群間で差は認められなかった。

血液学的検査項目では、ベースライン後に臨床的意義のある値が認められた患者が、プラセボ群よりも本剤群で多い傾向が認められた。ただし、データのばらつきが大きく、乳児の年齢に伴う生理学的・生物学的変化もあり（投与期間が長い6カ月群ではより重要）、症候性的変化は少な

かった。

血液生化学的検査値異常でよく見られた有害事象（TEAE）はAST増加であり、血液学的検査値異常でよく見られた有害事象（TEAE）は、グループ化した事象名「貧血」であった（表2.7.4-51、表2.7.4-53）。

血液生化学的検査値又は血液学的検査値異常の有害事象（TEAE）は、いずれも非重篤で、治験薬の（一時的又は完全な）投与の中止や用量調整もなかった。

以上をまとめると、臨床検査値評価からは、予測できない安全性上の問題は認められなかった。

2.5.5.4.2 臨床試験（M703101-01試験）

血糖値は、投与期間を通じてすべての患者で正常値であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査の結果、有害事象として報告された異常変動は、AST増加及びALT増加が各6.3%（2/32例）、好中球数減少、好中球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加及び高カルシウム血症が各3.1%（1/32例）であった。いずれの事象も、重症度は軽度であり、投与期間中に無治療で回復するものであった（2.7.4.3.2(2)、2.7.4.3.3(2)）。

2.5.5.5 バイタルサイン、心電図及び身体的診察

2.5.5.5.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

プロプラノロールの既知の重要なリスクの低血圧は血圧を、徐脈は心拍数を指標にモニタリングした。

2.5.5.5.1.1 血圧

(1) 投与期間

年齢で調整した臨床的意義のある低血圧が認められた患者の割合は、漸増期間及び試験期間を通じて低く（最大値：プラセボ併合群での14日後の投与後3時間及び21日後の6.5%）、発現例数が少なかったため、経時的傾向も群間差も認められなかった（2.7.4.4.1.1.1、2.7.4.4.1.1.2）。

本試験でみられた7件の有害事象（TEAE）の低血圧（4例は漸増期間中、3例は漸増期間終了後）は、いずれも無症候性で非重篤であり、重症度は中等度以下であり、治験薬投与の一時的又は完全な中止、用量調整も行われなかった（2.7.4.2.1.11）。

(2) 追跡調査期間

201試験及び301試験の投与中止後の追跡調査期間中に認められた収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇は、組み入れた患者の年齢で予想される変化と一致しており、臨床的意義のある変化は認められなかった（2.7.4.4.4.1、2.7.4.4.4.2）。

以上の結果から、本試験の対象集団では本剤の投与用量で症候性の低血圧は起こらないと推察された。

2.5.5.5.1.2 心拍数

(1) 投与期間

徐脈（心拍数の投与前からの30 bpm以上の低下及び心拍数80 bpm未満の両方）は、

V0400SBの高用量で高頻度に認められたが、全体の発現例数が少なく（1～7例）、意味のある併合投与群間の比較や経時的な傾向を検討できなかった（表2.7.4-69）。

1例が漸増期間中に重篤な有害事象（TEAE）の徐脈（治験薬と関連なしの腸炎を背景とする）を発現したほか、1例が漸増期間終了後に有害事象（TEAE）で徐脈を発現した。V0400SBで認められた心拍数の低下は投与後1時間以内に発生し、それ以降、投与後4時間のモニタリング期間中の変化は、わずかであった。

(2) 追跡調査期間

201試験及び301試験の投与中止後の追跡調査期間中に認められた心拍数の低下は、組み入れた患者の年齢で予想される変化と一致したものであり、臨床的意義のある変化は認められなかった（2.7.4.4.4）。

以上の結果から、本試験対象集団では本剤の投与用量で症候性の徐脈は起こらないと推察された。

2.5.5.5.1.3 呼吸数

201試験及び301試験の24週間の投与期間中及び投与中止後の追跡調査期間中に、呼吸数に関する重大な所見は認められなかった（2.7.4.4.1.3）。

2.5.5.5.1.4 体温

201試験及び301試験の24週間の投与期間中及び投与中止後の追跡調査期間中に、体温に関する重大な所見は認められなかった。

2.5.5.5.1.5 心電図

プロプラノロールは、徐脈以外に房室ブロックの亢進及びPR間隔延長に関連すると報告されているため、増量日当日及び全試験期間を通じて心電図をモニタリングした。

(1) 投与期間

PR間隔は増量日当日に投与後2時間及び4時間の時点で投与前値から延長し、延長の程度はV0400SB群でプラセボ群よりも大きかった（延長の最大値：V0400SB 1 mg/kg/dayにおける11.32 ms）。漸増期間終了後、PR間隔のベースラインからの延長の程度はV0400SB群でプラセボ群よりも大きかった（延長の最大値：V0400SB 1 mg/kg/dayにおける24週後の10.27 ms）。V0400SBで認められたPR間隔延長は、プロプラノロールの既知の作用及び年齢に伴う生理学的延長と一致するものであった（2.7.4.4.2.1）。

プロプラノロールは、QT間隔延長を起こさないことが知られている。それと一致して、臨床的意義のあるQT間隔（500 ms超）は認められず（1件の単発例を除く）、60 ms超のQT間隔延長はまれであった。有害事象（TEAE）のQT間隔延長は、3例で漸増期間中、1例で漸増期間終了後に報告された（2.7.4.2.1.12 2）。これらの有害事象（TEAE）は無症候性で、すべて非重篤であった（2.7.4.4.2.1）。

(2) 追跡調査期間

201試験及び301試験の投与中止後の追跡調査期間中に臨床的意義のある心電図所見は認

められなかった。

以上の結果から、本試験対象集団では本剤の投与用量でQT間隔延長は起こらないと推察された。

2.5.5.5.1.6 その他の安全性評価項目

201試験及び301試験の24週間の投与期間中及び投与中止後の追跡調査期間中に、身体的診察（身長、体重及び頭囲）に関する重大な所見は認められなかった（2.7.4.4.3）。

追跡調査期間中の小児の成長は正常と判断され、プロプラノロールの24週間投与による神経発達への影響を示さなかった。追跡調査期間終了時に認められた神経発達評価異常の発生率（1.8%、斜視が最も高頻度）は、一般人口での発生率（神経発達異常：9.4%、斜視：3%～4%）⁶⁷⁾⁶⁸⁾と一致している。既存のリスク因子がない患者でのこうした事象の経時的推移からは、有害事象の発現とプロプラノロールとの間に因果関係は推察されなかった。また、プラセボ投与例と比較して、プロプラノロール投与例で神経発達評価の異常の発生率は上昇しなかった。乳児へのプロプラノロールの使用に伴う神経発達への潜在的リスクは認められなかった。

2.5.5.5.2 臨床試験（M703101-01試験）

2.5.5.5.2.1 血圧

血圧（拡張期、収縮期）では、漸増期間に低下が認められた評価時点があったものの、ベースラインからの変化量と用量の間に関連性は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象として報告された収縮期血圧低下、拡張期血圧低下及び血圧低下については、すべて非重篤な事象では正治療なく回復したものであった（患者の詳細は2.7.4.2.1.11(2)）。

2.5.5.5.2.2 心拍数

漸増期間に、心拍数の低下が認められたが、低下量と維持用量との間に関連性はなかった。徐脈は有害事象として報告されなかった。いずれかの評価時点で心拍数が80回未満を示した2例についても、症状は認められておらず、80回未満となった後に是正治療なく回復したものであった（患者の詳細は表2.7.4-72、表2.7.4-78）。

2.5.5.5.2.3 呼吸数

漸増期間で呼吸数の低下が認められたが、ベースラインからの変化量と用量との間に関連性はなかった。異常変動に該当する事象は認められなかった。1例で漸増期間中に複数回呼吸数が20回/min以下となったが、症状は認められておらず、是正治療なく回復したものであった（患者の詳細は表2.7.4-81）。

2.5.5.5.2.4 体温

体温は、治療期間を通して変動はみられなかった。

2.5.5.5.2.5 心電図

心電図は、QTcPで、450 ms以上かつベースラインからの60 ms以上変化した患者は2例にみられたが、用量との相関は認められなかった。また、いずれも症状は認められておらず、是正治療なく回復したものであった（患者の詳細は表2.7.4-94）

2.5.5.5.2.6 その他の安全性評価項目

身体測定の各項目（身長、体重、頭囲）の平均値は、治療期間を通して経時的に増加しており、成長への影響は認められなかった（2.7.4.4.5.2）。

2.5.5.6 プロプラノロールの重要な既知のリスクのモニタリング及び予防、軽減、管理方法

2.5.5.6.1 外国でのリスク管理方法

PFD社が実施した臨床試験では、プロプラノロールの重要な既知のリスクのうち、低血糖症、低血圧、徐脈及び気管支痙攣について、増量日当日の投与後4時間及び全試験期間を通じてモニタリングされた。これらの事象はCUPでも収集された。

PFD社が本剤の臨床開発計画を作成した時点では、IHを適応症とするプロプラノロール製剤は未承認であったことから、■■■年■■月■日にコンセンサス会議が開催された。同会議には米国内の12施設から28名（治療中の乳児は1000名超）が参加し、IHに対するプロプラノロールの使用法について、投与前の評価、増量及びモニタリング手順を含む検討が行われた²⁰⁾。

PFD社は、安全性併合解析対象集団、CUP、公表文献及び上記のコンセンサス会議から収集した安全性データに基づき、上記のリスクに対応するため、以下の予防措置を計画した。

- (1) 投与開始前に、処方医はプロプラノロールの忍容性を妨げうる心血管系状態の有無の調査を必須とする。調査は、病歴の分析、心拍数聴診及び心音聴診（心拍数異常又は調律異常の有無を検出するため）と肺聴診を含め、詳細な検査を必須とする。心臓の異常が疑われた場合は、投与開始前に専門家の助言を求め、該当する禁忌事項がないかの判断を必須とする。急性の気管支肺異常が認められた場合は、投与開始を延長する必要がある。
- (2) 全患者に対する所定の投与開始前心エコー検査又は心電図検査の実施は必須としない。これは以下の意見に基づくものである。
 - 通常のスクリーニング用ツールとしての心エコー検査は、異常な臨床所見がなければ不要である。臨床開発計画で心エコー検査を実施した結果、心臓内腫瘍（臨床的意義が確立されていない）の疑いで1例の患者も組み入れられなかった。
 - プロプラノロールの忍容性を妨げると考えられる心電図異常は稀（特にこの年齢区分では）であり、場合によっては標準的測定法では検出不可能である。病歴の分析、心音聴診を含む詳細な検査を実施することで、部分集団に注目した追加調査が実施でき、適応症に基づく心臓病の調査（症候性徐脈、80 bpm未満の心拍数、先天性心疾患又は不整脈（心ブロック、QT延長症候群、突然死）の家族歴、母親の結合組織疾患の既往、不整脈の既往又は聴診時の不整脈）による本アプローチが正当化され则认为られる。
 - 臨床開発計画で、投与開始前に心電図検査した結果、プロプラノロールの忍容性を妨げる状態はなかった。
- (3) 本剤の投与開始及び増量は、IHの診断、治療及び管理の経験が豊富な医師が、有害事象（緊急措置を要する事象含む）に十分対処できる施設で行う必要がある。
 - 推奨開始用量は1 mg/kg/dayである。この用量を医学的監督下で次のように治療量まで増量することを推奨する。1 mg/kg/dayで1週間、その後2 mg/kg/dayで1週間、その後維持用量として3 mg/kg/day。

- 1日2回投与で、9時間以上の間隔を空けて、朝と夕方の食事（授乳）中又は食事（授乳）直後に行う必要がある。食事を取りたがらない又は嘔吐した場合は、その回の投与のスキップを推奨する。また、服用後に嘔吐した場合や全量服用しなかった場合は、次回の予定投与時まで追加で投与しないこと。低血糖症を示す徴候が発現した場合は、砂糖を含んだ溶液を飲ませ、一時的に投与を中止する必要がある。
- (4) 初回の服用及び増量後には、血圧及び心拍数を含む観察を1時間に1回以上、2時間行うこと。高度及び／又は症候性の徐脈又は低血圧が認められた場合は、投与を中止し、専門家の助言を求めること。安全性併合解析対象集団及びCUPの結果で、本剤は症候性低血圧症と関連がないことが示された。そのため、PFD社は本剤の投与時に血圧測定を行わない計画とした。2時間の観察時間では、心拍数の低下は安全性併合解析対象集団で投与後1時間以内に発生し、それ以降、投与後4時間までわずかに変化したのみであった。臨床開発全体及びCUPで心電図測定した結果、本剤に起因すると考えられる、臨床的意義のある個々の変化はなかった。更に、公表文献でも、心電図で、IHのプロプラノロール経口投与治療に起因する、臨床的意義のある個々の変化に関する報告はなかった。そのため、コンセンサス会議の推奨のとおり、PFD社は体系的な心電図測定を行わない計画とした。
- (5) 急性の気管支肺異常が認められた場合は、投与開始を延長する必要がある。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、一時的に投与を中止する必要がある。 β_2 作動薬及び吸入コルチコステロイド薬の投与は可能である。患者が十分回復していればプロプラノロールの再投与を検討してもよいが、再発した場合には、完全に投与を中止する必要がある。気管支痙攣が認められた場合は、投与を完全に中止する必要がある。

これらの管理計画に基づき、PFD社は欧米での添付文書を作成した（1.6）。

その後、PFD社は本剤市販後の使用成績をまとめ、第2回目のPeriodic Safety Update Report（以下、PSUR）を2015年6月に更新した。本報告では、プロプラノロールの重要な特定されたリスクは、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、及び潰瘍を伴う巨大なIH患者での高カリウム血症と報告された。第3回を2015年12月に更新し、リスクの変更はなかった（2.7.4.6.3）。

2.5.5.6.2 本申請でのリスク管理方法

本申請に際しては、PFD社が設定した欧米の添付文書及びCompany Core Data Sheetでの予防措置の内容、PSURの内容及びM703101-01試験の結果、更に国内の医療実態を踏まえて、プロプラノロールの重要な既知のリスクへの管理方法を検討した。

重要な特定されたリスクである、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、及び高カリウム血症に対するリスクを最小化する方策を、医薬品リスク管理計画書案に記載した（1.11）。

また、本申請での用法・用量及び主な使用上の注意とその設定根拠を2.5.6.5 に示し、その他の管理方法の詳細とその設定根拠は、添付文書案に記載した（1.8）。

2.5.5.7 特別な患者集団における安全性

2.5.5.7.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

各患者の部分集団として、日齢（生後35～90日及び91～150日）、性別、IHの病変部位（顔面及び顔面以外）、低出生体重児又は出生時体重を対象とした解析からは、全併合集団と比較して安全性プロファイルに顕著な差異はないと考えた（2.7.4.5.1）。

2.5.5.7.2 臨床試験（M703101-01試験）

各患者の部分集団として日齢（生後35～90日及び91日～150日）、性別、IHの病変部位（顔面及び顔面以外）、低出生体重児又は出生時体重を対象とした解析からは、安全性プロファイルに顕著な差異はないと考えた（2.7.4.5.1）。

2.5.5.7.3 CUP及び公表文献

CUP及び公表文献の、高リスクIH患者を対象とした解析から、これらの患者での安全性プロファイルはPFD社が実施した臨床試験の安全性併合解析対象集団と変わらないと考えた。その他の安全性上問題となる事象は特定されなかった。

2.5.5.8 過量投与及び長期投与

2.5.5.8.1 過量投与

2.5.5.8.1.1 臨床試験（102試験、201試験、301試験：安全性併合解析対象集団）

安全性併合解析対象集団435例では、V0400SB投与中の1例で有害事象（TEAE）である過量投与（無症候性）が発生し、夕方投与の0.5 mg/kgを1度に2回投与された（2.7.4.5.5、患者201-810108）。

2.5.5.8.1.2 臨床試験（M703101-01試験）

過量投与された患者はいなかった。

2.5.5.8.1.3 CUP

CUPでは2例で副作用の過量投与が発生し、2例とも無症候性であった。1例では、保護者がシリンジのmgとmLと混同し、7 mgを1日2回投与ではなく、18 mgを1日2回投与で18日間投与された。1例では、1 mg/kgを1度に2回投与された（母親と父親にそれぞれ1回ずつ）（2.7.4.5.5、患者FR-2012-0524、FR-2013-3899）。

2.5.5.8.1.4 公表文献

公表文献ではプロプラノロールの過量投与が7症例報告され、その内3症例は症候性であった。症候性の3症例の詳細を以下に示した（2.7.4.5.5）。

- ・「処方量の10倍超の」投与量（実際の投与量は未記載）を服用した患者での中等度の低血圧⁶⁹⁾
- ・意図した投与量2.5 mg/kg/dayの2倍量を服用した患者での投与開始後2週間以内の高度の低血糖性痙攣⁷⁰⁾
- ・10倍の投与量（20 mg/kg）を服用した患者での落ち着きのなさ、多幸症及び不眠症⁷¹⁾

無症候性であったその他の4症例の過量投与の内容は、4 mg/kg/dayを2週間、8 mg/kg/dayを8週間、初回投与量が5 mg、4回分の投与のため10 mg錠でなく40 mg錠から調製、であった⁷²⁾⁷³⁾⁵⁰⁾。

2.5.5.8.2 長期投与

201試験、301試験及びCUPから得られた長期の安全性結果の範囲内で、新たな安全性上の問題は認められず、成長又は神経発達に対する長期的な影響も認められなかった。詳細を以下に示した。

2.5.5.8.2.1 臨床試験（201試験及び301試験）

201試験及び301試験では、最長96週後（投与中止後72週間）まで安全性を追跡調査した。

追跡調査期間中、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、全身性β遮断薬による治療を再開可能とした。追跡調査期間に参加した患者の26.4%（106/402例）がIH治療のために、本剤以外の全身性β遮断薬が投与された（2.7.4.1.2.3）。

非盲検試験の301試験に組み入れた11例（102試験又は201試験に参加した患者）から、本剤の最も長期間の投与期間データが得られており、本剤の累積投与期間は、113～346日（16.1～49.4週間）の範囲で、うち3例は30週間以上投与された（5.3.5.2-2 Table 7）。

各試験の24週間の投与期間及び72週間の投与中止後の追跡調査期間を対象とした安全性解析の結果から、追跡期間中に全身性β遮断薬による治療を再開した患者を含め、追跡調査期間中に新たな安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.2.3）。

2.5.5.8.2.2 臨床試験（M703101-01試験）

日本人IH患者では24週間以上投与された患者はいなかった。再治療の有無調査では、本剤以外のβ遮断薬が経口投与された（投与量などは不明）。

2.5.5.8.2.3 CUP

■■■■年■■月■■日～2014年7月■■日までの期間で1661例がCUP下で投与を受け、平均投与期間は8.6カ月間、最大36.8カ月間投与された（患者657例のデータ）。

2.5.5.8.2.4 公表文献

患者の大多数は投与期間が最長約9カ月間であった（一部の患者は投与期間が1年を超えていた）。公表文献での最長投与期間は30カ月間であった⁵⁰⁾（表2.7.4-123）。これらの公表文献の安全性レビューからは、当該期間にわたり投与を受けた患者での更なる安全性の懸念はなかった。

2.5.5.9 市販後の使用成績

本剤は2014年3月にFDAで承認後、2016年4月までに計3回のPSURが報告された（第3回の対象期間2015年4月24日～2015年10月23日）。

第2回報告では、「潰瘍を伴う巨大なIH患者での高カリウム血症」が重要な特定されたリスクに新たに追加されたが、第3回報告では、重要な特定されたリスクや重要な潜在的リスクに変更はなかった。Company Core Data Sheet及びSummary of Product Characteristicsの改訂は行われなかった。本剤は35カ国で承認、12カ国で販売されており、調査対象期間中に安全性を理由とした規制上の措置の報告はなかった。本剤のベネフィットはリスクを上回り、適正使用下では良好なベネフィット・リスクバランスを有すると報告された（5.3.6-10）。

2.5.5.10 安全性の結論

PFD社は、IH患者（乳児）集団での本剤の安全性を102試験、201試験及び301試験を対象とした安全性併合解析対象集団、CUP及び公表文献により構成した安全性データを用いて、評価した。この対象集団での本剤の良好な安全性プロファイルは、乳児でのプロプラノロールの既知のプロファイルと同様であり、予測できない安全性上の問題は認められなかった。

PFD社が実施した臨床試験でみられた主な副作用は、すべて非重篤であった。安全性併合解析対象集団の本剤の投与量（1又は3 mg/kg/day）間で、下痢及び気管支炎を除いては、発現頻度の差は認められなかった。乳児でのプロプラノロールの重要な既知のリスク（徐脈、低血圧、低血糖症及び気管支痙攣）の発現は、全試験期間、又は増量日当日に詳細に患者を観察して調査した結果、心拍数はプロプラノロールの重要な既知のリスクの追跡に最も適切な指標であり、徐脈の検出のための観察時間は、少なくとも投与後2時間であると考えた。血圧も同じ期間、観察が必要である。臨床検査値では、予測できない安全性上の問題はなかった。増量日当日の血糖値測定では、投与後に安全性上の問題はなかった。

本剤の投与中止後の追跡調査期間中に記録されたすべての安全性データのほか、不均質性と症例数の少なさに起因する限界も考慮すると、本剤の12週間又は24週間の初期治療による長期的影響は認められなかった。患者の成長、神経発達、心血管パラメータ及び血糖値に対する影響はなかった。潜在的な安全性上の問題は、3 mg/kg/day群の患者で細気管支炎及び／又は気管支痙攣に関連する事象の発現率が上昇する可能性があったことである。しかし、件数が少なく、過去のβ遮断薬の使用に伴う気管支反応性亢進に関する公表されたエビデンスがないことを考慮すると、確実な結論を導けなかった。

M703101-01試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象も認められなかった。休薬に至った有害事象は、気管支炎、上気道の炎症及び喘鳴が各1例で認められた。喘鳴は治験薬との因果関係が否定されなかった。重症度は、気管支炎が中等度、上気道の炎症及び喘鳴が軽度であり、いずれも治療により回復した。2例以上に発現した有害事象は、これまでにPFD社が実施した臨床試験で認められた既知の事象であった。また、すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

投与後に心拍数や血圧、呼吸数に変動が見られた患者が認められたが、いずれも治療することなく回復したものであった。その他、血糖値及び臨床検査値の推移でも、新たな安全性リスクはないと考えた。以上から、本申請で解析対象とした安全性データは、IH治療での本剤の良好な安全性プロファイルを示すものである。本申請資料パッケージで、投与及び投与後の観察に関する条件を規定した（2.5.5.6）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 24週間投与時の有効性

201試験での、24週後の解析結果は臨床的にも統計学的にも有意なものであり、3 mg/kg/day 6カ月群では、24週後にIHが「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合（60.4%、61/101例）が、プラセボ群（3.6%、2/55例）と比較して有意に高かった（ $P < 0.0001$ ）。また、本剤の有効性はIHの病変部位や年齢（日齢）などに関わらず認められた。この治療効果は、201試験よりも厳格でない有効性の評価項目を用いた公表文献（主な公表文献で最良効果の患者の割合は50%～75%）と同程度の成績であったことから裏付けられた。更に、既存のコルチコステロイドなどでの治療法よりも高いものであった（2.5.1.2.5.2、2.5.4.2.2）。

日本人IH患者では、201試験と同じ有効性評価方法を用いて評価した結果、24週後における「治癒」又は「ほぼ治癒」した患者の割合は、78.1%（25/32例）で、本剤の日本人のIH患者での有効性は示されたと考える。また、M703101-01試験では、201試験で除外された高リスクIHの患者も対象としており、IHの状態に関わらず本剤の有効性は示されたと考える。

2.5.6.1.2 治療効果の継続

201試験では、投与開始後5週間で改善が認められ、大多数の奏効例（64.8%）では、投与中止の72週後まで改善が維持された（2.5.4.3）。奏効例のうち、重大な再増殖の予防のためにIHの再治療が必要な患者は一部（約11.5%）であり、ほぼすべての再治療例で再治療が奏効した。102試験、301試験、CUP及び公表文献からも裏付けとなるデータが得られた。

日本人IH患者でも、投与開始後5週間で改善が認められた後、2例では前回からの悪化が認められた時点もあったが、24週後には有効と判定されていることを考慮すると、本剤の有効性は24週間後まで継続すると考えた。24週間投与後の12週間の追跡調査の結果、24週後に有効であった患者（中央判定）のうち、再治療が必要であったのは7/25例（28.0%）であり、約7割の患者で治療効果が持続していた。

2.5.6.2 リスク

プロプラノロールの安全性プロファイルは、特に成人の心臓疾患を適応とする数十年間の臨床使用で、十分確認されている。心臓疾患を適応とする乳児での臨床経験に基づき、IH患者治療でのプロプラノロール経口投与の安全性プロファイルは、対象年齢層にかかわらず、既承認適応症での安全性プロファイルと類似すると予想された。

PFD社が実施した臨床試験の結果、投与期間中又は投与終了後に新たな安全性上の問題が認められなかったことから、本剤はプロプラノロールの市販製剤と同程度の安全性プロファイルを有すると考えられた。CUP及び公表文献でも同様の結果であった。

乳児でのプロプラノロールの既知の重要なリスクである低血糖、低血圧、徐脈及び気管支痙攣の発生状況は、臨床試験（全試験期間、漸増のためのVisit）での患者の慎重な観察で検討した。本剤の投与患者でみられた主な副作用は、非重篤かつ管理可能なものであった。投与開始後及び増量後の患者の観察では、心拍数が最も適した指標であり、少なくとも投与後2時間の観察で徐脈を検出できると考える。また、低血糖のリスクは、親や保護者の教育で最小化できると考える。

日本人IH患者で認められた有害事象は既知の事象であり、軽度又は中等度の事象であった。

プロプラノロールの既知の重要なリスクは、非重篤かつ管理可能な程度であり、投与開始後及

び増量後に患者を医師の管理下で観察することで安全性を確保できると考える。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクの総合評価

本剤のIHに対する有効性は、プラセボ対照の201試験で検証されており、至適用量は3 mg/kg/dayの6カ月間投与であった。認められた治療効果は、既存の治療法のコルチコステロイドを上回るものと判断できた。高リスクのIHを含む日本人IH患者を対象とした臨床試験では、24週後に約80%が有効であり、IHの状態に関わらず有効性が期待できる。認められた有害事象は、プロプラノロールの既知の作用であり、IH患者のみで本剤のリスクが特に高いことを示すデータは得られなかった。

一部の患者で投与後にバイタルサインへの影響が認められたものの、その程度は軽度であり、投与開始前及び増量時に医師の管理下で患者を観察することにより、管理可能と考える。

以上より、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考える。

2.5.6.4 本剤の臨床的位置づけ

本剤はIH治療の第一選択薬となり得ると考える。その理由を以下に示す。

国内でのIHに対する治療方法は限られており、プロプラノロールやコルチコステロイドなどを用いた薬物療法はいずれも適用外使用であり、それぞれの治療方法は確立されていない。レーザー照射療法や外科的処置なども行われるが、それぞれ課題が残されており、治療の選択肢が少ない状況にある(2.5.1.2.5.2)。

本剤のIHに対する至適用法・用量は検証され、認められた治療効果は、既存の治療法のコルチコステロイドを上回るものであった(201試験)。また、年齢や病変部位、IHの状態(高リスクか否か)にかかわらずIHに対する有効性は期待できる。国内では、高リスクのIH患者を含む臨床試験で、24週後に治癒又はほぼ治癒した患者は約8割であり、日本人IH患者での有効性が認められた。安全性の観点では、認められた有害事象は、プロプラノロールの既知の作用であり、IH患者のみで本剤のリスクが特に高いことを示すデータは得られなかったことから、安全性上の問題は少ないと考えられる。

一方、外国では、2011年頃から多数の臨床医にプロプラノロールの経口投与は、有効性及び安全性に優れたIHの1次治療であると認識され³⁵⁾³⁶⁾、既存の標準治療のコルチコステロイドよりも高い有効性を示すことが複数報告されている³⁵⁾³⁶⁾⁵⁵⁾。更に2014年の本剤の欧米での承認に伴って、標準治療との認識が広がっている状況にある⁷⁴⁾。

国内でも、プロプラノロールを用いたIH治療の有効性に関する症例報告は2011年以降に複数報告され、プロプラノロールの経口投与はレーザー治療などよりも有効であるとの報告⁶⁴⁾もみられることから、本剤の承認により国内でも1次治療と認識されると考える。

なお、国内ではプロプラノロールの経口服液剤が未承認のため、錠剤を粉砕して使用するなどの状況にあり、乳幼児が服用しやすい製剤が望まれていた(2.5.1.2.5.5)。本剤は、乳幼児が服用しやすいシロップ剤であり、乳幼児の成長に合わせて一定量を量りとれることから、服用する患者及び投与する保護者、更に錠剤の粉砕などが不要となることから医療関係者の利便性の向上に寄与するものと考え(2.5.1.1)。

2.5.6.5 申請する効能・効果（案）及び用法・用量（案）

2.5.6.5.1 効能・効果（案）

「乳児血管腫」

本剤は、IHの状態にかかわらず有効性が期待できることから、「乳児血管腫」とした。

すなわち、IHの状態に関して、201試験ではプラセボ対照のため倫理的な観点で高リスクの患者を除外したが、M703101-01試験では高リスクのIHを含む集団を対象とし、有効性が認められた。102試験及びCUPには、高リスクの患者が組み入れられ、本剤の有効性が認められていることから、本剤はIHの状態にかかわらず有効性が期待できる（1.8.2）。

治療対象となるIHについては、201試験及びM703101-01試験での対象患者を増殖期のIHとしたことから、効能・効果の使用上の注意に、原則として増殖期のIHに使用することと設定した。また、安全性の観点から、原則として全身治療が必要なIHに使用することと設定した。

なお、想定される日本人のIH患者数は、日本人でのIHの発症率（0.8%～1.7%）と0歳児の総人口102万人（平成26年度⁷⁷⁾から、約8200～17300人と推定される。また、治療が必要なIH患者は、全IH患者の最大25%程度²¹⁾であることから、約2050人～4300人に投与されるものと想定している。

2.5.6.5.2 用法・用量（案）、及び主な使用上の注意の設定について

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

(1) 用法・用量

本剤は、開始用量1 mg/kg/day、維持用量3 mg/kg/dayで有効性が検証され、至適用量は3 mg/kg/dayであった（201試験）。日本人IH患者でも開始用量1 mg/kg/day、維持用量3 mg/kg/dayで有効性が認められた（M703101-01試験）ことから、開始用量を1 mg/kg/day、維持用量を3 mg/kg/dayとした（2.5.4.1.4.2）。

(2) 1日の投与回数と投与のタイミングについて

PPK試験の結果及び201試験及びM703101-01試験で用いた投与方法から、3 mg/kg/dayを2回に分割投与（1回1.5 mg/kg/day）することとした。また、投与間隔は9時間以上とすることを使用上の注意に規定した。

本剤は低血糖のリスクがあるため、空腹時の投与を避けるよう規定した。更に、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を使用上の注意に規定した。

(3) 漸増方法について

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。すなわち、入院管理下で初回投与量1 mg/kg/dayで原則2日ごとに1 mg/kg/dayずつ増量し、約1週間で3 mg/kg/dayの維持用量とした。その際、全32例が約2日ごとに漸増され、安全性上の理由で漸増期間を延長された患者は認められなかった（なお、一部の患者では安全性の

理由ではなく、医療機関の入院管理上の理由で漸増期間又は入院期間が延長された)。

(4) 治療開始時の年齢について

生後5週未満又は150日を超える患者の中に本剤を用いた治療が必要なIH患者が存在することから、使用される可能性がある。しかし、出生後5週未満の患者での本剤の使用実績は少ないことから、生後5週未満の患者には、慎重に投与する旨を使用上の注意に規定した。

一方、IHの増殖、消退・消失期の経過は個人差が大きいため、同じ日齢でも同じ経過をたどらない可能性があること、増殖期を過ぎた患者での有効性も報告されていること、及び初期治療で他の治療方法が選択され、十分な効果が得られず増殖期を過ぎた150日以上の日齢の患者への投与を可能とするため、投与開始時の年齢の上限は設定しなかった。根拠とした情報の詳細を以下に示した。

- IHは通常、生下時には病変がみられず、生後6週頃までに出現後は生後5カ月頃までに急速に増殖することが多い。早期の治療が必要なIHには一定の基準が存在し、生命又は機能障害を引き起こすもの、永続的な瘢痕を残すものなどが対象とされるが、病変の大きさや部位、合併症リスク、増殖又は消退の速さや、退縮・消退後の状態には個人差が大きい特徴がある (2.5.1.2.5.1)。
- 201試験では、自然軽快の対照としてプラセボを設定したことから、投与開始時の日齢が生後35～150日のIH患者を対象とした。M703101-01試験でも、201試験と同一条件下で評価するために投与開始時の日齢を生後35～150日とした。したがって、臨床試験では、投与開始時の日齢が生後35日未満又は150日を超える場合の有効性及び安全性情報は得られていない。
- CUPの情報(1661例)では、登録された患者のうち、生後5週未満は約3.6%と少ないが、150日を超える患者は約33%に上る (2.5.5.1.3)。
- 公表文献でも、治療開始時の日齢範囲が35日未満又は150日を超えるIH患者での有効性及び安全性に関する報告は外国⁽⁵⁸⁾⁽⁷⁵⁾及び日本⁽⁶³⁾⁽⁷⁶⁾で複数あり、増殖期が過ぎた可能性のある患者でも有効性が認められている。
- 安全性の観点からは、日齢区分(生後35～90日、生後91～150日)ごとで有害事象を比較した結果、年齢層での違いは認められなかった。また、CUPの情報や公表文献で、150日以上患者で、特に本剤のリスクが高いことを示す情報は得られていない。

(5) 投与開始日及び増量時の観察について

- 本剤は、非選択的β遮断薬であることから、心拍数、血圧、呼吸状態、血糖値を投与後の観察項目とし、1時間に1回、少なくとも2時間は医師の管理下で観察することを規定した。
- 臨床試験(201試験、M703101-01試験)では、投与開始日及び増量時に血糖値、バイタルサイン(体温、心拍数、血圧、呼吸数)及び心電図をモニタリングした。その結果、血糖値に変動は認められなかった。心拍数、血圧、呼吸数又は心電図に変動がみられた患者は少数で認められたものの、いずれも休薬や是正治療なく回復した変化であった。
 - － 201試験では、外来管理下で投与開始と漸増がされており、初回投与日、増量日に血圧等をモニタリングされた結果、安全性上の管理が可能であった。また、既に外国では、投与開始日と増量日に適切な管理下で投与することを条件に、外来管理下で使用されている実績がある。

- 国内のIH患者でのプロプラノロール製剤の適用外使用の公表文献では、漸増期間が48時間～3カ月間と医療機関によって幅があり、患者や親（保護者）の状況を考慮して漸増されている実態がある。
- M703101-01試験でバイタルサインに変動が認められた患者の多くは、投与後2時間までに発現しており、投与開始時及び増量時に医師の管理下で症状を注意深く観察することで、安全性を確保できると考えた。
- 入院管理を必須条件とした場合に、入院できない環境にある患者で治療が受けられなくなる可能性を考慮すると、入院管理を必須としない方が望ましいと考えた。

(6) 投与期間：24週間について

臨床試験（201試験、M703101-01試験）では、24週間投与時の有効性及び安全性が確認されていることから、投与開始24週間を目安に投与継続の必要性を判断するよう重要な基本的注意に設定した。根拠とした情報の詳細を以下に示した。

- 臨床試験では24週間を超える投与実績は少ないものの、201試験後に休薬期間なく301試験に参加した患者の中で、3 mg/kg/dayを維持用量として24週以上継続投与された患者2例は有効であり、安全性にも問題は認められなかった。
- 201試験では、本剤3 mg/kg/dayを24週投与終了後に72週間の追跡調査に参加した患者のうち、16%が再発のために他のβ遮断薬の治療が必要であった。M703101-01試験でも24週の投与終了後の12週間の追跡期間中に32例中11例で再治療が必要であり、その内10例でβ遮断薬が使用された。
- CUPでは、投与期間の平均は8.6カ月間で最大36.8カ月間の投与実績がある。
- 国内外の公表文献で24週を超える投与期間で治療された成績が報告されていることから、医療現場では、24週間を超える投与が必要となる患者が存在すると考えられる。

2.5.7 参考文献

- 1) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2649-51.
- 2) Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification.. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23(4):158-161.
- 3) 血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会. 血管腫・血管奇形診療ガイドライン. 第1版. 2013.
- 4) 渡邊彰二, 一瀬正治. 血管腫について-どうしたらいいか (いつ誰がどうするか) -. *小児外科*. 2006 ;38:273-275.
- 5) Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990 Apr;85(4):491-8.
- 6) Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Apr;127(4):1643-8.
- 7) Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):360-7.
- 8) Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Oct;37(4):631-7.
- 9) Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007 Mar;150(3):291-4.
- 10) Hoornweg MJ, Smeudlers MJ, van der Horst CM. Prevalence and characteristics of hemangiomas in young children. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005 Oct 29;149(44):2455-8.
- 11) Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008 Mar-Apr;25(2):168-73.
- 12) Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol*. 1972 ; 87 : 138-144.
- 13) Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. *Pediatric Dermatology*. 1986; 3(2):140-144.
- 14) 宮坂宗男, 田中里佳. 莓状血管腫. *PEPARS*. 2006; 7:6-15.
- 15) Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg*. 1983; 18: 894-900.
- 16) Sundine MJ, Wirth GA. Hemangiomas: an overview. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Apr;46(3):206-21.
- 17) Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*. 2008 Nov;153(5):712-5.
- 18) Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, Chamlin SL, Baselga E, Garzon MC, Nopper AJ, Siegel DH, Mathes EW, Goddard DS, Bischoff J, North PE, Esterly NB. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2005 Sep-Oct;22(5):383-406.
- 19) Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. 1998 Mar;101(3 Pt 1):446-52.
- 20) Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, Maclellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K,

- Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128-40.
- 21) Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):882-7.
- 22) Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Mancini AJ. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):684-9.
- 23) Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Oct;57(5):1069-83.
- 24) Fay A, Nguyen J, Warner M. Conceptual approach to the management of infantile hemangiomas. *J Pediatr*. 2010 Dec;157(6):881-8.
- 25) Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Jun;29(2):106-14.
- 26) Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution. *J Pediatr*. 1997 Oct;131(4):643-6.
- 27) Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AN, Holland KE, Mancini AJ, McCuaig CC, Metry DW, Morel KD, Newell BD, Nopper AJ, Powell J, Garzon MC; Hemangioma Investigator Group. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011 May-Jun;28(3):245-53.
- 28) 木下佳保里, 朴修三. 莓状血管腫に対するプロプラノロール (β-ブロッカー) 内服療法. 形成外科. 2012; 55(11) 1197-1204.
- 29) Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg*. 1967 Jan;39(1):76-83.
- 30) Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol*. 2001 Sep;137(9):1208-13.
- 31) Barrio VR, Drolet BA. Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Ther*. 2005 Mar-Apr;18(2):151-9.
- 32) Boon LM, Bataille AC, Bernier V, Vermeylen C, Verellen G. Medical treatment of juvenile hemangiomas. *Ann Chir Plast Esthet*. 2006 Aug-Oct;51(4-5):310-20.
- 33) Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, Barnes PD, Mac Donald D, Folkman J, Ezekowitz RA. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2b treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):527-30.
- 34) Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, Soupre V, Picard A, Leverger G. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr*. 2004 Feb;11(2):99-107.
- 35) Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, Connelly EA. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011 Dec;147(12):1371-6.
- 36) Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov-Dec;28(6):649-54.
- 37) Nunn A, Shah U, Ford J. Giving propranolol tablets to infants with hemangiomas. *J Paediatr Child Health*. 2011 Dec;47(12):927.
- 38) George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2004; 140:963-969.
- 39) Thedenat B, Leaute-Labreze C, Boralevi F et al. Blood pressure monitoring in infants with

- hemangiomas treated with corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:183-185.
- 40) Some Nina K, Lorette G, Chantepie A, Villerette C, Machet L. Hypertrophic cardiomyopathy associated with oral corticosteroid therapy for palpebral hemangioma. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131:263-265.
- 41) Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr*. 2001; 1:1-9.
- 42) 今井直子, 安達のどか, 浅沼聡, 鍵本聖一, 二藤隆春, 坂田英明. 乳児咽頭血管腫に対してβ遮断薬が奏効した2例. *小児耳*. 2011; 32(3): 329-334.
- 43) 渡辺あずさ, 渡邊彰二. 乳児血管腫 (莓状血管腫) に対する薬物療法. *PEPARS*. 2012; 71:26-35.
- 44) 渡辺晋一. 血管リンパ管系母斑と腫瘍. *標準皮膚科学*第9版. 2010; 383-390.
- 45) 鈴木正, 池田重雄, 土田哲也. 血管腫を治療する. *皮膚科診療プラクティス*. 2000; 64-68.
- 46) 中川浩一. 母斑の治療. *Visual Dermatology*. 2011; 10(9):902-906.
- 47) Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg*. 1986 Apr;17(4):229-31.
- 48) Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ, Ellis MK. Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1993 Jan-Feb;30(1):4-7.
- 49) Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *NEJM* 2015; 372: 735-46.
- 50) Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS, Crock CM. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(10):902-6.
- 51) Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, Elwakil TF. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr Surg*. 2012 Apr;47(4):707-14.
- 52) Snir M, Reich U, Siegel R, Zvulunov A, Friling R, Goldenberg-Cohen N, Ron Y, Ben-Amitay D. Refractive and structural changes in infantile periocular capillary haemangioma treated with propranolol. *Eye (Lond)*. 2011 Dec;25(12):1627-34.
- 53) Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, Balmer C, Weibel L. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr*. 2011 Apr;170(4):493-501.
- 54) Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128(2):e259-e266.
- 55) Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van de Kerkhof PC, Wijnen MH, van der Vleuten CJ. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(5):833-8.
- 56) Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, Couloigner V, Nicollas R, Triglia JM, Ayari S, Froehlich P, Lescanne E, Marianowski R, Mom T, Mondain M, Marie JP, Roger G, Garabédian EN, Denoyelle F. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of french experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1254-7.
- 57) Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessagnet I, Lacour JP, Naouri M, Vabres P, Hadj-Rabia S, Nguyen JM, Stalder JF, Barbarot S; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(5):827-32.
- 58) Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, Baño A, Tamariz A, Larralde M, Alvarez R, Pardo N, Baselga E. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr*

- Dermatol 2011 Mar-Apr;28(2):108-14.
- 59) Buckmiller L, Munson P, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter G. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope* 2010;120(4):676-81.
- 60) Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Apr;75(4):455-60.
- 61) Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma; A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131(3): 601-613.
- 62) Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ and Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric Dermatology* 2013 ;30(2) : 182-191.
- 63) 平野真希, 朴修三, 阪野一世, 桑田知幸, 工藤寿子. 乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法の経験. *形成外科.* 2014; 57(6): 665-673.
- 64) Kagami S, Kuwano Y, Shibata S, Uwajima Y, Yamada D, Miyamoto A et al. Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2013; 172(11):1521-6.
- 65) Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile hemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol. (BJD)* 2013;169:1252-6.
- 66) Metry D, Frieden IJ, Hess C, Siegel D, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol.* 2013 Jan;30(1):71-89.
- 67) Tatishvili N1, Gabunia M, Laliani N, Tatishvili S. Epidemiology of neurodevelopmental disorders in 2 years old Georgian children. Pilot study-population based prospective study in a randomly chosen sample. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 May;14(3):247-52
- 68) Mohnsey BG. Common forms of childhood strabismus in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 2007 Sep;144:465-7.
- 69) Sanchez-Carpintero I, Ruiz-Rodriguez R and Lopez-Gutierrez JC. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: clinical. *Actas Dermo-Sifiliograficas.* 2011 Dec;102(10):766-79.
- 70) Blatt J, Morrell DS, Buck S, et al. B-blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience. *Clin Pediatr* 2011 Aug;50(8):757-63.
- 71) Zegpi-Trueba MS, Abarzua-Araya A, Silva-Valenzuela S, et al. Oral propranolol for treating infantile hemangiomas: a case series of 57 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Oct;103(8):708-17.
- 72) Haider KM, Plager DA, Neely DE, Eikenberry J, Haggstrom A. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *J AAPOS* 2010;14(3):251-6.
- 73) Janmohamed SR, de Laat PCJ, Madern GC, Oranje AP. Do we have to check glucose in patients with haemangioma of infancy treated with beta-blockers? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec;25(12):1490.
- 74) Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MC, El Hachem M, Oranje AP, Rubin AT, Weibel L, Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015 Jul; 174(7):855-65.
- 75) Zvulunov A, McCUAIG C., et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28(2): 94-8.
- 76) 古田繁行, 佐藤英章, 濱野志穂, 北川博昭. *小児外科* 2014; 46(8): 873-876.
- 77) 総務省統計局.人口推計 平成26年度10月1日現在.