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）

2.7.4　臨床的安全性

マルホ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価計画 8
2.7.4.1.1.2 規制当局との合意事項 11
2.7.4.1.1.3 臨床試験に関する叙述 12
2.7.4.1.1.4 解析対象集団 14
2.7.4.1.1.5 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.1.6 人口統計学的及び他の基準値の特性 17
2.7.4.1.1.7 前治療及び併用療法 22
2.7.4.1.1.8 有害事象 22
2.7.4.1.1.9 重篤な有害事象 25
2.7.4.1.1.10 治験薬の完全な投与中止に至った有害事象 26
2.7.4.1.1.11 有害事象のグループ化（PFD社の製品概要作成のため） 26
2.7.4.1.1.12 試験治療期間及び追跡調査期間に関する解析 26
2.7.4.1.1.13 臨床検査値の評価 27
2.7.4.1.1.14 バイタルサイン 32
2.7.4.1.1.15 心電図 36
2.7.4.1.1.16 神経発達評価 38
2.7.4.1.1.17 心臓の超音波検査 38
2.7.4.1.1.18 その他の安全性の解析 38
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況（安全性データベースに基づく） 40
2.7.4.1.2.1 102試験、201試験及び301試験 40
2.7.4.1.2.2 M703101-01試験 43
2.7.4.1.2.3 追跡調査期間中の全身性β遮断薬の曝露状況 43
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 44
2.7.4.1.3.1 102試験、201試験及び301試験 44
2.7.4.1.3.2 M703101-01試験 49
2.7.4.1.3.3 心臓の超音波検査 58
2.7.4.2 有害事象 59
2.7.4.2.1 有害事象の解析 59
2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約 59
2.7.4.2.1.2 器官別又は症候群別有害事象の解析 62
2.7.4.2.1.3 比較的よくみられる有害事象 65
2.7.4.2.1.4 有害事象（TEAE）の重症度 69
2.7.4.2.1.5 有害事象（TEAE）の発現までの期間 76
2.7.4.2.1.6 有害事象（TEAE）の転帰 79
2.7.4.2.1.7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE） 79
2.7.4.2.1.8 死亡 81

2.7.4.2.1.9 その他の重篤な有害事象 82
2.7.4.2.1.10 その他の重要な有害事象 91
2.7.4.2.1.10.1 漸増期間中の有害事象（TEAE） 95
2.7.4.2.1.11 プロプラノロールの重要な特定されたリスク 96
2.7.4.2.1.12 その他の医学的に重要な有害事象（TEAE） 102
2.7.4.2.1.13 グループ化用語別の有害事象（TEAE） 104
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 108
2.7.4.2.3 追跡調査期間中の有害事象 108
2.7.4.2.3.1 201試験の投与中止後の追跡調査期間中の有害事象 108
2.7.4.2.3.2 301試験の投与中止後の追跡調査期間中の有害事象 113
2.7.4.2.3.3 M703101-01試験の追跡調査期間中の有害事象 113
2.7.4.2.4 試験期間中に全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象（102試験、201試験及び301試験） 114
2.7.4.2.5 有害事象の要約 116
2.7.4.3 臨床検査値の評価 119
2.7.4.3.1 血糖値 119
2.7.4.3.1.1 pin-prickにより測定した血糖値 119
2.7.4.3.1.2 重大な血糖値（血液生化学的検査） 123
2.7.4.3.2 その他の血液生化学的検査項目 123
2.7.4.3.3 血液学的検査 126
2.7.4.3.4 臨床検査値の評価の要約 129
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び心電図 131
2.7.4.4.1 バイタルサイン 131
2.7.4.4.1.1 血圧 132
2.7.4.4.1.1.1 漸増期間 132
2.7.4.4.1.1.2 治療期間 141
2.7.4.4.1.2 心拍数 147
2.7.4.4.1.2.1 漸増期間 147
2.7.4.4.1.2.2 治療期間 154
2.7.4.4.1.3 呼吸数 159
2.7.4.4.1.3.1 漸増期間 159
2.7.4.4.1.3.2 治療期間 162
2.7.4.4.2 心電図 164
2.7.4.4.2.1 漸増期間 165
2.7.4.4.2.2 治療期間 177
2.7.4.4.3 身体的所見 186
2.7.4.4.4 追跡調査期間中のバイタルサイン、身体的所見及び心電図 188
2.7.4.4.4.1 201試験 188
2.7.4.4.4.2 301試験 191
2.7.4.4.4.3 試験期間中の全身性β遮断薬の投与有無別のバイタルサイン及び心電図（安全性併合解析対象集団） 191

2.7.4.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び心電図の要約 192
2.7.4.4.5.1 102試験、201試験及び301試験 192
2.7.4.4.5.2 M703101-01試験 194
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 196
2.7.4.5.1 内因性要因 196
2.7.4.5.1.1 年齢 196
2.7.4.5.1.2 性別 205
2.7.4.5.1.3 IH病変の部位 216
2.7.4.5.1.4 早産児 225
2.7.4.5.1.5 出生体重 230
2.7.4.5.2 外因性要因 238
2.7.4.5.3 薬物相互作用 238
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 238
2.7.4.5.5 過量投与 238
2.7.4.5.6 薬物乱用 240
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 240
2.7.4.5.7.1 離脱症状 240
2.7.4.5.7.2 反跳現象 240
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 241
2.7.4.6 市販後データ 242
2.7.4.6.1 CUP 242
2.7.4.6.1.1 承認の経緯 242
2.7.4.6.1.2 データの収集及び解析 242
2.7.4.6.1.3 患者の内訳 243
2.7.4.6.1.3.1 全般的な曝露状況 245
2.7.4.6.1.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 245
2.7.4.6.1.4 副作用 248
2.7.4.6.1.4.1 SOC及びPT別の副作用 248
2.7.4.6.1.4.2 V0400SBの投与量の変更又は投与中止に至った副作用 251
2.7.4.6.1.4.3 リスクとして特定された重篤な副作用 251
2.7.4.6.1.4.4 その他の重要な副作用 266
2.7.4.6.1.5 副作用の要約 269
2.7.4.6.2 公表文献 270
2.7.4.6.2.1 全般的な曝露状況 270
2.7.4.6.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 272
2.7.4.6.2.3 副作用 275
2.7.4.6.2.3.1 患者の副作用に関する叙述の要約 275
2.7.4.6.2.3.2 副作用に関する叙述 277
2.7.4.6.2.3.3 発現時期別の副作用 307
2.7.4.6.2.3.4 副作用の解析 307
2.7.4.6.3 市販後の使用成績（PBRER） 308

2.7.4.7 付録 311
2.7.4.8 参考文献 344

略号一覧

略号	省略していない表現
M7031	一般名：プロプラノロール塩酸塩（Propranolol hydrochloride）
M703101	有効成分としてプロプラノロールを含有する経口液剤でV0400SBと同一。日本の臨床試験での治験薬の識別記号
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
ADR	Adverse drug reaction：副作用
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANSM	Agence Nationale de Sécurite du Médicament et des Produits de Santé
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical therapeutic chemical (classification)：解剖治療化学（分類）
ATU	Temporary authorization for use：未承認薬の一時的使用許可（フランス）
AV	Atrioventricular：房室の
CUP	Compassionate use program：コンパッショネート・ユース制度
ECG	Electrocardiogram：心電図
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
GCP	Good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	Gamma-glutamyl transferase：γ–グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT	High Level Group Term：HLGT
HR	Heart rate：心拍数
IH	Infantile hemangioma：乳児血管腫
ISS	Integrated Summary of Safety：統合安全性概要
MCH	Mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition : ICH 国際医薬用語集日本語版
PFD	Pierre Fabre Dermatologie
PHACES症候群	Posterior fossa brain anomalies, hemangiomas, arterial anomalies and cardiac defects and coarctation of the aorta, eye abnormalities and sternal abnormalities or ventral developmental defects
PT	Preferred Term：PT
QT	Interval from the start of the Q-wave to the end of the T-wave
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Friderica’s formula
QTcP	QT interval corrected for heart rate in the pediatric population
SAE	Serious adverse event：重篤な有害事象
SOC	System Organ Class

略号	省略していない表現
SPC	Summary of product characteristics
TEAE	Treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
TP	Total protein：総タンパク
Vol.	Volume：巻
WHO	World Health Organization：世界保健機関

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価計画

本剤の安全性評価は、外国で実施された乳児血管腫（以下、IH）患者を対象とした臨床薬理試験（V00400 SB 102、以下、102試験）、全身治療が必要なIH患者を対象とした第II/III相試験（V00400 SB 201、以下、201試験）、全身治療が必要なIH患者を対象とした非盲検第III相試験（V00400 SB 301、以下、301試験）及び国内で実施したIH患者を対象とした第III相試験（M703101-01試験）を対象とした。更に、臨床試験での日本人IH患者での使用実績が限られることから、プロプラノロール製剤を日本人IH患者に投与した公表文献、欧米申請時に提出されたCompassionate use program（以下、CUP）及び製造販売後に収集された情報を含めて評価することとした。

本剤の安全性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.4-1に示す。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要

試験の種類	試験番号（資料区分）	デザイン	対象患者登録症例数	治験薬の用法・用量及び投与期間	安全性の評価項目
臨床薬理	V0400SB 102（評価）	非対照 非盲検 多施設共同	IH患者 23例	V0400SB 3 mg/kg/day b.i.d. 12週間	有害事象 臨床検査 血糖値 バイタルサイン 理学的検査 心電図
有効性 安全性	V0400SB 201（評価）	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 アダプティブ 多施設共同	IH患者 460例	V0400SB Stage1：5群 1 mg/kg/day、3カ月 1 mg/kg/day、6カ月 3 mg/kg/day、3カ月 3 mg/kg/day、6カ月 プラセボ、6カ月 b.i.d. Stage2：2群 3 mg/kg/day、6カ月 プラセボ、6カ月 b.i.d.	有害事象 臨床検査 血糖値 バイタルサイン 理学的検査 心電図 神経発達検査
有効性 安全性	M703101-01（評価）	非対照 非盲検 多施設共同	IH患者 32例	V0400SB 3 mg/kg/day b.i.d. 24週間	有害事象 臨床検査 血糖値 バイタルサイン 心電図
有効性 安全性	V0400SB 301（参考）	非対照 非盲検 多施設共同	IH患者 11例	V0400SB 3 mg/kg/day b.i.d. 24週間	有害事象 血糖値 バイタルサイン 理学的検査 心電図 神経発達の評価

(1) 102試験、201試験及び301試験

治験薬との因果関係は、「疑いなし」、「疑われる」、「データ不十分」の3分類、重症度は、「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階（表 2.7.4-2）で評価した。

本申請のための安全性の主要解析は、全身治療を必要とする増殖期のIHを有する乳児を対象としたPierre Fabre Dermatologie（以下、PFD社）が実施した以下の臨床試験（3試験）から得られた併合データを対象とした。

- 102試験：乳児23例を対象としてプロプラノロールの定常状態の薬物動態（増量後の最終投与量である3 mg/kg/dayにおける）を評価した非盲検反復投与試験。
- 201試験：プロプラノロールの4つの治療法（増量後の最終投与量を1及び3 mg/kg/dayとして、それぞれ3又は6カ月間投与）で最善の治療法を選択し、プラセボよりも優れた有効性を実証するための、ピボタル、アダプティブ第II/III相、ランダム化、プラセボ対照試験。合計460例を治療にランダム化し、うち456例が治験薬の投与を1回以上受けた（プロプラノロール群：401例、プラセボ群：55例）。
- 301試験：全身治療を必要とする増殖期のIHを有する11例の乳児を対象とした、プロプラノロールの多施設共同、非盲検試験。一部の治験責任医師又は治験分担医師の要望に応えるため、また、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））からの要求があったため、301試験は、102試験又は201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によりプロプラノロール経口投与治療を継続することが臨床的に適切であると判断された患者の一部でプロプラノロールの投与を継続できるようにするため実施した。

本申請資料中に示した安全性の追加解析は、以下のデータを対象とした。

- フランス及びスイスのCUP。[redacted]年[redacted]月にフランスでV0400SBのnominative ATU（Autorisation temporaire d'utilisation：未承認薬の一時的使用許可）が下り、進行中であった治験（当時は102試験及び201試験）のどれにも組み入れることができなかった高リスクのIHを有する乳児にV0400SBが処方された。このnominative ATUは、[redacted]年[redacted]月にコホート調査に形を変えた。[redacted]年[redacted]月に、スイスでこのCUPが承認され、重篤な有害事象のみが報告されることとなっているが、現在まで1件もPFD社に報告されていない。CUPでは、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から2014年末までの間に、フランスでは1661例、スイスでは94例が投与を受けた。
- 公表文献で報告されたプロプラノロール経口投与治療を受けたIH患者に関する各研究及び個々の症例報告。安全性の評価を目的として、60報の合計1367例について検討した。PFD社と欧米の規制当局との合意に従い、CUP及び公表文献の詳細は2.7.4.6 （通常は、市販後データの項に該当する）に記載した。CUP及び公表文献の症例は、高リスクのIHを有する患者（ピボタル臨床試験の除外対象であった生命及び機能を脅かすIH並びに重度に潰瘍形成を起こしたIH等を有する患者）であった（臨床試験の対象集団から除外したIHの特性に関する詳細な考察は、2.7.3.1参照）。

表 2.7.4-2 有害事象の重症度の定義

分類	定義
軽度（mild）	Awareness of signs or symptoms but easily tolerated
中等度（moderate）	Uncomfortable enough to cause interference with usual activity
重度（severe）	Incapacity with inability to work or do usual activity

(2) M703101-01試験

治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類（表 2.7.4-3）、有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」、「高度」の3段階（表 2.7.4-4）で評価した。

プロプラノロールは、非選択的β遮断薬であり、副作用として徐脈、うっ血性心不全、房室ブロック等を起こす可能性がある。また、β_2受容体を遮断することで血管拡張が抑制され、気管支喘息の発作を誘発する。更に、プロプラノロールは脂溶性の薬剤であるため、糖や脂質代謝に影響を及ぼすことが知られている。したがって、治験薬の投与中止（投与中断及び休薬を含む）に至った有害事象、低血圧、徐脈、うっ血性心不全、房室ブロック、感染症を除く喘息、気管支痙攣、低血糖に注目して安全性評価を実施した。

表 2.7.4-3 有害事象の因果関係の定義

区分	定義
否定できる	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係がありそうにないと考えられる。あるいは、他の要因によって、観察された事象を説明することができる。
否定できない	有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係が推定され、かつ他の要因によって、観察された事象を説明することができない。

表 2.7.4-4 有害事象の重症度の定義

分類	定義
軽　度	日常生活に支障をきたさない程度のもの
中等度	日常生活に支障をきたすもの
高　度	日常生活を送れなくなったもの

2.7.4.1.1.2 規制当局との合意事項

(1) 102試験、201試験及び301試験（FDA、EMA）

新薬承認申請（NDA）に関するFDAとの[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及びEMAとの[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果、[redacted]合意した。また、[redacted]合意した。更に、FDAは、[redacted]同意した。

上述した合意事項に基づき、本ISS／臨床的安全性に提示する安全性データは、以下に示す区分で構成した。

- PFD社が実施した臨床試験（2.7.4.1.1.1 ～2.7.4.4.5 ）
  - 102試験、201試験及び301試験 - 治療期間の24週後終了時までを対象とした臨床的安全性の併合解析（治療：V0400SB又はプラセボ）。
  - 201試験及び301試験：24週後／投与終了以降を対象とした安全性解析。

  これらの臨床試験の詳細はAppendix 1に示した。
- 市販後データ（2.7.4.6 ）
  - CUP - フランスのCUPの累積安全性データ解析（治療：V0400SB）。
  - 公表文献 - 各研究及び個々の症例報告（治療：プロプラノロールの市販製剤で、症例の大多数は経口液剤として各医療機関にて調製された（V0400SBではない））。

(2) M703101-01試験（PMDA）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。PMDAより[redacted]との見解を入手した。

2.7.4.1.1.3 臨床試験に関する叙述

(1) 102試験、201試験及び301試験

102試験は、全身治療を必要とする増殖期のIHを有する乳児でのプロプラノロール（V0400SB 3 mg/kg/dayの12週間投与）の薬物動態を評価した、第I相、多施設共同、非盲検、反復投与試験であった。

201試験は、全身治療を必要とする増殖期のIHの治療におけるプロプラノロールの適切な投与量及び投与期間を特定し、その有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。プロプラノロールの4つの治療法（1及び3 mg/kg/dayの3又は6カ月間投与）をプラセボと比較した、ピボタル、アダプティブ第II/III相、ランダム化試験で、以下の治療法を検討した。

- V0400SBの1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与
- V0400SBの1 mg/kg/day 6カ月投与
- V0400SBの3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与
- V0400SBの3 mg/kg/day 6カ月投与
- プラセボ6カ月投与

301試験は、プロプラノロールの全身治療を必要とする増殖期のIHを有する患者を対象として多施設共同、非対照、非盲検試験を実施した。102試験又は201試験を完了した患者を対象に、V0400SB 3 mg/kg/day又は2 mg/kg/dayを24週間投与し、その後72週間にわたって追跡調査した（96週後まで）。

1) 徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症のモニタリング

最新の文献に基づくと、小児患者でのプロプラノロールの安全性プロファイルは、十分に安全性が確立されている成人と同様であるが、小児では徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症の単発的事象も報告されている[1),2)]。そのため、PFD社が実施した臨床試験（102試験及び201試験）では、以下のとおり、これらの事象をモニタリングし、回避するための予防措置を講じた。

Day 0並びにDay 7及びDay 14の各増量（又はダミーの増量）時に、実施医療機関で新たな投与量又はダミーの投与量で治験薬の初回投与を実施し、詳細な安全性評価を実施した。具体的には、初回投与前及び初回投与後4時間にわたり1時間（±30分）ごとに、体温、心拍数、血圧及び呼吸数を測定し、肺聴診を実施した。更に、初回投与前及び初回投与後120分（±30分）及び240分（±30分）に、pin-prickで血糖値を測定し、心電図検査を実施した。治療を継続するか中断するかの決定は、Day 0～12週後の心電図評価を考慮し、臨床的に意義のある異常の有無を根拠とした。特に、各心電図評価の実施直後に、第三者の医師が治験責任医師又は治験分担医師に対し、治験薬の完全な中止が必要となる臨床的に意義のある異常があるかどうかを知らせた（又は患者の安全性に関して疑問がある場合）。

Day 0、7及び14の各種評価で潜在的な安全性の問題が特定された場合、治験薬を中止した。患者の安全性で問題が持続する場合は、実施医療機関で規定の4時間以上にわたり患者の安全性をモニタリングした。異常が認められない場合は、実施医療機関から帰宅することを患者に許可し、治験実施計画書に従って治験薬の投与を継続させた。

スクリーニングVisitに、治療期間中の安全性モニタリングに関する文書を患者の親に提供した。本文書には、自分の子どもに以下の症状（これらに限定しない）が認められ

た場合に講じる措置に関する推奨事項を記載していた：病気、無力症（疲労）、気分変化、起床困難、筋緊張低下（筋力低下及び易疲労感）、授乳・摂食困難、蒼白及び呼吸困難。安全性の問題が生じた場合は、直ちに治験薬を中止し、治験責任医師、治験分担医師又はその他の医師に連絡するよう親に指示した。また、患者の親には患者日誌を提供し、Visit間で発現した有害事象のほか、治験薬の投与についても記録させた。

2) 低血糖症、低血圧及び徐脈の管理

治験責任医師又は治験分担医師は患者の親に対し、低血糖症の潜在的リスクを助言し、発現する可能性のある徴候について教育した。低血糖症の発生リスクを回避するため、プロプラノロールの投与は食事（授乳）とともに行い、素因となる出来事（嘔吐があった又は空腹時間が長引いた場合等）が起きた場合には一時的に治験薬の投与を中止することとした。低血糖症の警告症状が認められた場合は、砂糖を含んだ経口溶液を服用させ、こうした徴候が持続するのであれば受診するよう患者の親／保護者に指示した。高度の症候性低血糖症が認められた場合は、乳児を適切に管理し、非忍容性のため治験薬の投与を完全に中止することとした。

心拍数、血圧及び血糖値に関して治験責任医師又は治験分担医師が講じるべき措置を表 2.7.4-5に記載した。

表 2.7.4-5 心拍数、血圧及び血糖値に関して治験責任医師又は治験分担医師が講じるべき措置

講じるべき措置	Day 0～投与前	Day 7及びDay 14～漸増前	Day 0、7及び14～第4回安全性評価
治験薬の投与を中止し（投与前／漸増前に）、実施医療機関で患者を引き続きモニタリングする	心拍数：80 bpm未満 又は血圧：50/30 mmHg未満 又は血糖値：40 mg/dL未満	心拍数：60 bpm未満 又は血圧：50/30 mmHg未満 又は血糖値：40 mg/dL未満	
治験薬の投与を完全に中止し、実施医療機関で患者を引き続きモニタリングする	1）追加のモニタリング（投与前）を実施後： 心拍数が依然80 bpm未満 又は血圧が依然50/30 mmHg未満 又は血糖値が依然40 mg/dL未満	1）追加のモニタリング（投与前）を実施後： 心拍数が依然60 bpm未満 又は血圧が依然50/30 mmHg未満 又は血糖値が依然40 mg/dL未満	1）追加のモニタリング（規定の4時間経過後）を実施後： 心拍数が依然60 bpm未満 又は血圧が依然50/30 mmHg未満 又は血糖値が依然40 mg/dL未満
		2）投与前のいずれかの時点： 心拍数：1分間以上50 bpm未満 又は血糖値：30 mg/dL未満	2）投与後のいずれかの時点（規定の4時間経過後）： 心拍数：1分間以上50 bpm未満 又は血糖値：30 mg/dL未満

出典：5.3.5.1-2治験実施計画書表2及び5.3.3.2-1治験実施計画書の表4

3) 気管支痙攣の潜在的リスクの管理

治験責任医師又は治験分担医師は患者の親に対し、気管支痙攣の潜在的リスクについ

て助言し、発現する可能性のある徴候（例：咳嗽、呼吸困難、頻呼吸、チアノーゼ）について教育し、こうした徴候が認められた場合には医療機関を受診するよう指示した。

気管支痙攣が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で救済治療が行われた。吸入コルチコステロイド薬及びβ_2受容体刺激薬は併用禁止薬剤とは規定しなかったため、必要に応じて運動療法との関連で使用することができた。軽度又は中等度の症状が認められた場合は、患者が回復するまで治験薬の投与を一時的に中止した。高度の症状が認められた場合は、治験薬の投与を完全に中止した。

201試験で、歯擦音を立てる呼吸困難を伴う気管支炎が認められた場合は、一時的に治験薬の投与を中止した。β_2受容体刺激薬及び吸入コルチコステロイド薬の投与は可能であった。治験薬を一時的に中止した場合は、当該症状が完全に回復した場合は、段階的に治験薬の再投与が可能であった。呼吸器症状が再発した場合には、治験薬の投与を完全に中止することとした。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験は、日本人IH患者を対象に、V0400SBの有効性及び安全性を検討することを目的に、非対照、非盲検、用量漸増、多施設共同で実施された。V0400SBは、1日2回（朝・夜）24週間経口投与した。治療開始日（STEP1開始日）の朝から1 mg/kg/dayで投与を開始し、治験責任医師又は治験分担医師が忍容性等を確認した上で、原則、治療開始日の2日後（STEP2開始日）の朝から2 mg/kg/day、治療開始日の4日後（STEP3開始日）の朝から3 mg/kg/dayと2日ごとに段階的に増量した。また、治験責任医師又は治験分担医師は治験薬増量に伴う患者の安全性を確認するため、維持用量（3 mg/kg/day）での投与を決定した翌日まで（約1週間）、患者を入院下で管理した。STEP2及びSTEP3開始日に増量できなかった場合、当該用量を維持した。治験責任医師又は治験分担医師が、その忍容性を確認しながら、STEP1及びSTEP2開始7日後までの朝に増量した。STEP1及びSTEP2開始7日後までに増量できなかった場合、当該用量を維持して治験を継続した。なお、増量したものの忍容性に問題があり、治験責任医師又は治験分担医師が増量後の用量を維持できないと判断した場合、STEP2及びSTEP3開始1日後までに、増量前の用量に減量し、当該用量を維持して治験を継続した。

M703101-01試験では、重要な有害事象として、治験薬の投与中止（休薬を含む）に至った有害事象、低血圧、徐脈、うっ血性心不全、房室ブロック、感染症を除く喘息、気管支痙攣、低血糖等を規定し、治験責任医師又は治験分担医師は、これらの情報を速やかに治験依頼者に報告した。

2.7.4.1.1.4 解析対象集団

(1) 102試験、201試験及び301試験

以下の3試験から得られたデータをV0400SBのグローバル安全性データベースで併合した。表 2.7.4-6に示した概略図のとおりに患者を併合した。

- 201試験：プロプラノロールの4つの治療法（1及び3 mg/kg/dayの3又は6カ月間投与）をプラセボと比較した、ピボタル、アダプティブ第II/III相、ランダム化試験
- 102試験：全身治療を必要とする増殖期のIHを有する乳児におけるプロプラノロール（投与量：3 mg/kg/day）の薬物動態を評価することが主な目的であった。

- 301試験：102試験又は201試験に参加した患者の一部を対象とした多施設共同、非対照、非盲検試験。患者にV0400SB 3 mg/kg/day又は2 mg/kg/dayを24週間投与し、その後72週間にわたって追跡調査した（96週後まで）。

表 2.7.4-6 PFD社が実施したV0400SBの臨床試験の併合方法

開発相	治験実施計画書	ランダム化例数	投与群						
			プラセボ	V0400SB					
				1 mg/kg/day		2 mg/kg/day	3 mg/kg/day		
			6カ月	3カ月+プラセボ3カ月	6カ月	6カ月	3カ月+プラセボ3カ月	6カ月	3カ月
第I相	V00400 SB 1 02	23							X[a]
第II/III相	V00400 SB 2 01	460	X	X	X		X	X	
第III相	V00400 SB 3 01	11				X		X[b]	

以下に示す解析のため、これら2群は同じ投与群に併合した。

a 102試験に組み入れた患者は、V0400SB 3 mg/kg/dayで3カ月のみ投与を受けた（その後のプラセボ3カ月投与は行わなかった）。これらの患者を、201試験に組み入れ、V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与＋プラセボ3カ月投与群にランダム化された患者と併せて解析した。

b 301試験でV0400SB 2 mg/kg/dayの投与を受けた患者は、投与群又は投与量別に報告するデータでは3 mg/kg/day群と併せて解析した。これらの患者は、投与期間の解析を除き、投与量を問わずV0400SBを投与された全患者を含める「V0400SB全投与例」の項目にも含めた。

全般的手法及び安全性併合データを解析するための統計手法の概要を以下の項に示した。詳細な説明は、本ISS／臨床的安全性の統計解析計画書第3版（5.3.5.3 – Vol. 2）に示した。安全性併合データの統計解析では、301試験に組み入れた患者は新規の患者とみなした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた全ランダム化患者とした。これは、各試験の治験総括報告書で解析した安全性解析対象集団と一致した。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、安全性解析対象集団を対象に解析した。安全性解析対象集団は、登録された症例のうち、以下を除いた症例を対象とした。

1) 登録後に1度も治験薬を投与していない症例
2) 治験薬投与後の安全性に関するデータが1つもない症例

2.7.4.1.1.5 全般的な曝露状況

(1) 102試験、201試験及び301試験

以下に定義した2つの投与期間を検討した。

- 治験薬の全般的な投与期間：試験の最初の時点における実際の初回服用日から試験の最後の時点における実際の最終服用日までの時間間隔（すなわち、治験薬の最終服用日−治験薬の初回服用日+1日）と定義した。本解析では、プロプラノロールに引き続いてプラセボの投与を受けた患者は、プロプラノロールの投与下にあるとみなした。

- 各投与群における治験薬の各投与量の実際の投与期間：検討する投与量の実際の初回服用日から検討する投与量の実際の最終服用日までの時間間隔（すなわち、検討する投与量の最終服用日−検討する投与量の初回服用日+1日）と定義した。

投与期間は以下のように表示した。

- 定量的データ
- 区分別（例：1週間未満、1～2週間、最長24週間以上）
- 区分別の累積投与期間（例：1日以上、1週間以上、最長24週間以上）
- 総投与期間（患者-月）。総投与期間は、当該群における全患者の投与期間の合計（単位：日）を365.25で除し、12を乗じて算出したものと定義した。

全般的な投与期間は、安全性解析対象集団を対象に、上記4つの表示による投与期間を以下の区分ごとに記載した。

- 投与群別
- V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別、及びV0400SBを投与された全患者（投与量は問わない）

実際の投与期間は、安全性解析対象集団を対象に、上記4つの表示による投与期間を以下の区分ごとに記載した。

- 投与群別、投与群におけるV0400SBの投与量（漸増段階の投与量を含む）又はプラセボ別
- V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別、及び、V0400SBを投与された全患者（投与量は問わない）

また、以下の注目すべき因子を考慮した同様の解析も実施した。

- 日齢：ランダム化時で生後35～90日、生後91日以上
- IH病変の部位：顔面、顔面以外
- 出生体重：1500 g未満、1500～2500 g未満、2500～4000 g未満、4000 g以上
- 性別：男児、女児

追跡調査期間を対象として、以下の項目を解析した。

- 投与終了時Visitの翌日から治験終了日までの期間と定義した追跡調査期間
- 追跡調査期間中に服用されたその他の全身性β遮断薬の投与期間（その他の全身性β遮断薬の各剤の全投与期間の合計と定義）
- V0400SB最終服用日からその他の全身性β遮断薬の初回服用日までの期間
- 全身性β遮断薬（V0400SB及びその他の全身性β遮断薬）の投与期間（V0400SBの実際の投与期間とその他の全身性β遮断薬の投与期間の合計と定義）

上記4項目は、安全性解析対象集団に含まれる、追跡調査期間に移行した患者の部分集団を対象として投与群別及び全体で報告した。

301試験に組み入れた患者は、以下の項目を一覧に示した。

- 先行試験（201試験又は102試験）でのV0400SBの実際の投与期間
- 301試験でのV0400SBの実際の投与期間
- 両試験（先行試験及び301試験）でのV0400SBの実際の投与期間の累計
- 追跡調査期間中に服用されたその他の全身性β遮断薬の投与期間
- すべての全身性β遮断薬（V0400SB及びその他の全身性β遮断薬）の投与期間

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、漸増期間後、すべての症例が3 mg/kg/dayで投与を継続した。安全性解析対象集団を対象に、治療期における投与期間（日数）について、要約統計量（例数、平均、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点及び最大値）を算出した。

投与期間（日数）= 最終投与日–初回投与日+1

2.7.4.1.1.6 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性解析対象集団を対象に、人口統計学的データ及びベースラインのIHの特性を投与群別及びV0400SBの投与量（投与群は問わない）別、並びにV0400SBを投与された全患者及び全患者について記述した。

また、人口統計学的データ及びベースラインのIHの特性を以下の注目すべき因子を考慮して記述した。

- 日齢（ランダム化時の日齢が生後35～90日、生後91日以上）
- IH病変の部位（顔面、顔面以外）
- 性別（男児、女児）

人口統計学的データ及びベースラインのIHの特性を表 2.7.4-7及び表 2.7.4-8に示した。

表 2.7.4-7 人口統計学的特性（102試験、201試験及び301試験）

変数	平均、SD、 中央値、 最小値、最大値	数及び%	導出変数の定義（該当する場合）
性別		X	
日齢	X		日齢=初回の治験薬服用日−出生日
年齢区分		X	2つに区分した日齢（生後35～90日、及び生後91日以上）
IH病変の部位（顔面、顔面以外）		X	102試験では、IH病変の部位は顔面であった（組入基準）。 301試験では、症例報告書（CRF）で報告されなかったため、先行試験から入手した（得られていた場合）。
出生体重	X		102試験では、出生体重は未記載であった。 301試験では、出生体重はCRFで報告されなかったため、先行試験から入手した（得られていた場合）。
患者が早産児か否か（早産児、非早産児）		X	301試験では、早産児か否かはCRFで報告されなかったため、先行試験から入手した。
満期までの不足月数 （0～1カ月の不足、1～2カ月の不足、2カ月以上の不足）		X	102試験では、満期までの不足月数は未記載であった。 301試験では、満期までの不足月数はCRFで報告されなかったため、先行試験から入手した（得られていた場合）。
民族-人種		X	102試験では、民族及び人種は未記載であった。 301試験では、民族及び人種はCRFで報告されなかったため、先行試験から入手した（得られていた場合）。
大陸（米国-カナダ、その他のアメリカ、西欧、その他の欧州、オセアニア）		X	各大陸での区分は以下のとおりである。 − 米国-カナダ：米国、カナダ − その他のアメリカ：メキシコ、ペルー − 西欧：フランス、スペイン、ドイツ、イタリア − その他の欧州：ポーランド、チェコ共和国、ハンガリー、リトアニア、ロシア、ルーマニア − オセアニア：オーストラリア、ニュージーランド 301試験はフランスの患者を対象にした。

表 2.7.4-8 ベースラインのIHの特性（102試験、201試験及び301試験）

	平均、SD、 中央値、 最小値、最大値	数及び%	導出変数
深度分類（皮下型、局面型、混合型）		X	医学的レビュー後に深度分類を決定した。 301試験では、深度分類はCRFで報告されなかったため、先行試験から入手した。
形態分類（分節性、限局性、不確定型）		X	102試験では、形態分類を医学的レビュー後に決定した。
解剖学的主要部位		X	102試験では、解剖学的主要部位を医学的レビュー後に決定した。
解剖学的二次的部位		X	102試験では、未記載であった。 301試験では、CRFで報告されなかったため、先行試験から入手した（得られていた場合）。
評価対象IHの異常		X	102試験では、未記載であった。
色強度、緊満感、 局面型病変、皮下型病変、 変形		X	102試験では、未記載であった。
評価対象IHの合併症		X	
目に見える顔面の評価対象外IHの数	X		102試験では、未記載であった。
目に見える顔面以外の評価対象外IHの数	X		102試験では、未記載であった。
効果判定委員による中央判定の定量的測定によるIHの大きさ： • 面積（cm^2） • 長径（cm） ○ 定量 ○ 5 cm超	X	X	201試験では、効果判定委員による中央判定の定量的測定が行われた。 102試験では、IHの大きさは未記載であった。
IH発症後経過期間	X		IH発症後経過期間=初回服用日−評価対象IHの発症日 301試験では、「評価対象IHの発症日」はCRFで報告されなかったため、先行試験から入手した。
IH発症時年齢（日齢）	X		IH発症時日齢=評価対象IHの発症日−出生日 301試験では、「評価対象IHの発症日」はCRFで報告されなかったため、先行試験から入手した。

安全性解析対象集団の病歴及び合併症を、投与群別及びV0400SBの投与量（投与群は問わない）別に、また、V0400SBを投与された全患者及び全患者について、ICH国際医薬用語集（MedDRA）第16版のSOC（System Organ Class、SOC）別、HLGT（High Level Group Term、HLGT）別及びPT（Preferred Term、PT）別に表に示した。

安全性解析対象集団のベースライン時の2次元超音波検査による心臓の評価を、投与群別及びV0400SBの投与量（投与群は問わない）別に、V0400SBを投与された全患者及び全患者について記述した。

(2) M703101-01試験

安全性解析対象集団を対象に、人口統計学的及び他の基準値の特性ごとに例数、割合若しくは要約統計量（例数、平均、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点及び最大値）を算出した（表 2.7.4-9）。

表 2.7.4-9 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（M703101-01試験）

項目	例数、割合／要約統計量	カテゴリ
性別	例数、割合	男性、女性
日齢（治療開始時）	例数、割合 要約統計量	35-90 days 91-150 days
37週0日からの日齢（治療開始時）（37週0日を0日とする）	要約統計量	－
妊娠期間	要約統計量	－
早産（<37 weeks）	例数、割合	<37 weeks、≥37 weeks 0 to 1 month premature、 1 to 2 months premature、 more than 2 months
出生時の体重	例数、割合 要約統計量	<1500g、1500-2499g、 2500-3999g、≥4000g
出生時の身長	要約統計量	－
出生時の頭囲	要約統計量	－
治療開始日の体重	要約統計量	－
治療開始日の身長	要約統計量	－
治療開始日の頭囲	要約統計量	－
有効性評価部位の原疾患の発現区分	例数、割合	頭頚部、頭頚部以外、 頭頚部・頭頚部以外、 頭頚部（重複集計）、 頭頚部以外（重複集計）
有効性評価部位の原疾患の病型	例数、割合	局面型、腫瘤型、皮下型、 Superficial（flat or elevated）、 Mixed（Superficial and Deep）、 局面型・腫瘤型、 局面型・皮下型、 腫瘤型・皮下型、 局面型・腫瘤型・皮下型、 局面型（重複集計）、 腫瘤型（重複集計）、 皮下型（重複集計）
有効性評価部位の原疾患の潰瘍化の有無	例数、割合	あり、なし

表 2.7.4-9 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（M703101-01試験）（続き）

項目	例数、割合／要約統計量	カテゴリ
機能障害の可能性の有無	例数、割合	あり、なし
有効性評価部位の原疾患の潰瘍化×機能障害の可能性	例数、割合	あり・あり、あり・なし、なし・あり、なし・なし
既往歴の有無	例数、割合	あり、なし
合併症の有無	例数、割合	あり、なし
併用薬剤の有無	例数、割合	あり、なし
患者に授乳した者の併用薬剤の有無	例数、割合	あり、なし
有効性評価部位以外の原疾患の発現区分	件数、有効性評価部位以外の総件数に対する割合	頭頚部、頭頚部以外、頭頚部・頭頚部以外、頭頚部（重複集計）
有効性評価部位以外の原疾患の病型	件数、有効性評価部位以外の総件数に対する割合	局面型、腫瘤型、皮下型、Superficial（flat or elevated）、Mixed（Superficial and Deep）、局面型・腫瘤型、局面型・皮下型、腫瘤型・皮下型、局面型・腫瘤型・皮下型、局面型（重複集計）、腫瘤型（重複集計）、皮下型（重複集計）
有効性評価部位以外の原疾患の潰瘍化の有無	件数、有効性評価部位以外の総件数に対する割合	あり、なし
有効性評価部位以外の原疾患の機能障害の可能性の有無	件数、有効性評価部位以外の総件数に対する割合	あり、なし

2.7.4.1.1.7 前治療及び併用療法

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性解析対象集団について、授乳中の母親及び患者それぞれに行われた治療を記述した。各併用薬（授乳中の母親の併用薬剤又は患者の併用薬剤）について、その例数及び割合を記述した。また、検討する治験薬の投与量の実際の初回服用日及び実際の最終服用日（検討する投与量の初回服用前に1回以上服用した、治療期間中に1回以上服用した及び検討する投与量の最終服用後に服用したもの）は、以下の区分ごとに表に示した。

- 投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別
- V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別、及びV0400SBを投与された全患者（投与量は問わない）

併用薬は、世界保健機関（WHO）Drug Dictionaryに従い、解剖治療化学（ATC）分類法（ATC1、ATC2及びATC3）を用いて、治療領域別に分類した。

なお、検討する治験薬の投与量の初回服用前に開始した併用薬及び治験終了時に継続中であった併用薬は、以下の3つの期間ごとに集計した。

- 検討する治験薬の投与量の初回服用前に1回以上服用したもの
- 治療期間中に1回以上服用したもの
- 検討する治験薬の投与量の最終服用後に服用したもの

(2) M703101-01試験

安全性解析対象集団を対象に、患者及び被験者に授乳したものが使用した併用薬剤（薬剤名、用法・用量、投与期間、投与理由）及び患者に行われた併用療法（療法名、施行頻度、施行期間、施行理由）を調査した。併用薬剤及び療法は、有効性評価部位及び有効性評価部位以外で集計し、両方に使用されていた場合は、それぞれで1例とした。

併用薬剤名は、MT協議会医薬品名データファイルを用いた。

2.7.4.1.1.8 有害事象

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性解析対象集団について、試験期間中に患者に発現した有害事象をMedDRA（第15版）のPT別及びSOC別に分類した。

1) 有害事象の分類

a) 治療下で発現した有害事象（TEAE）、すなわち、検討する投与量の実際の最終服用日から5日以内に発現又は悪化した有害事象。201試験の3カ月群の患者では、プラセボに切り替えた後4日以内に発現又は悪化した有害事象はV0400SBに、プラセボ初回服用後6日以上が経過してから発現又は悪化した有害事象はプラセボに起因するとみなした。

b) 非治療下で発現した有害事象、すなわち、合併症又はスクリーニング期間中に発現した有害事象で治験薬の投与中又は治験終了時の実際の最終服用日から5日以内に悪化しなかったもの、又はその発現日が治験終了時の実際の最終服用日から6日後以上であった有害事象。

2) 有害事象の集計

安全性解析対象集団に関して、投与群別に以下の例数（%）を記載して、要約表を作成した。なお、「治験薬との関連が疑われる」及び「データ不十分」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

a) 試験期間中に有害事象を1件以上発現した患者
b) 有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者
   i) 1件の有害事象（TEAE）を発現した患者
   ii) 2件の有害事象（TEAE）を発現した患者
   iii) 3件以上の有害事象（TEAE）を発現した患者
c) 治験薬の完全な中止に至った有害事象を1件以上発現した患者
d) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）（すなわち、治験責任医師又は治験分担医師により判断された治験薬との因果関係が「疑いなし」以外であったもの）を1件以上発現した患者
e) 1件以上の重篤な有害事象を発現した患者
f) 報告された有害事象（TEAE）の総件数
g) 治験薬の完全な中止に至った有害事象の総件数
h) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）の総件数
i) 重篤な有害事象の総件数

3) 有害事象（TEAE）の解析

安全性解析対象集団について、有害事象（TEAE）の全解析結果を以下の区分ごとに示した。

a) 投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別
b) V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別、及び、V0400SBを投与された全患者（投与量は問わない）（「V0400SB全投与例」）

有害事象（TEAE）に関する要約表を示した。

有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の例数及び割合を、MedDRAのSOC別及び「V0400SB全投与例」で発現頻度の高い順に表に示した。各患者はSOC別に1回のみカウントした。

有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の例数及び割合を、MedDRAのSOC別、HLGT別及びPT別に表に示した。各患者はPT別に1回のみカウントした。

有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の例数及び割合及びその他の表に関して、以下の区分ごとにMedDRAのSOC別及びPT別に示した。

- 最大重症度（最も高度の重症度）別
- 発現日までの最短期間別：発現日までの期間とは、治験薬の初回服用日から有害事象（TEAE）の発現日又は悪化日までの間隔をいう。発現日までの期間は、以下の2つの方法で分類した。
- 1週間未満、1週間～2週間未満、2週間～3週間未満、3週間～5週間未満、5週間～8週間未満、8週間～12週間未満、12週間～16週間未満、16週間～20週間未満、20週間～24週間未満、24週間以上
- 12週後の来院日又はそれ以前、12週後の来院日以降

その他の表は、PT別に以下の区分ごとに示した。
- 有害事象（TEAE）
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）
- 治験薬との因果関係が否定できる有害事象（TEAE）
- 最大重症度（最も高度の重症度）
- V0400SBのいずれかの投与量の2%以上の患者に発現した有害事象（TEAE）
- 漸増期間（3週間未満）中に発現した有害事象（TEAE）
- 報告された転帰が「未回復」、「改善」又は欠測であった有害事象（TEAE）

高度の有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の例数及び割合を表に示した。
個別データ一覧表を以下の区分ごとに示した。
- 転帰が「後遺症を残して回復」と記載された有害事象（TEAE）
- 転帰が「不明」と記載された有害事象（TEAE）
- V0400SBの投与中にV0400SBの実際の最終服用日以降に発現した有害事象（TEAE）（V0400SBの実際の最終服用日から5日以内に発現したもの）
- 発現日がDay 1、7又は14の来院日と同日であった有害事象（TEAE）も示した。

4) 部分集団別の有害事象（TEAE）の解析

有害事象（TEAE）をMedDRAのSOC別及びPT別かつ以下の注目すべき因子別に示した。
- 日齢（ランダム化時の日齢が生後35～90日、生後91日以上）
- IH病変の部位（顔面、顔面以外）
- 性別（男児、女児）
- 出生体重（1500 g未満、1500～2500 g未満、2500～4000 g未満、4000 g以上）
- 早産児か否か（早産児、非早産児）

早産児患者の部分集団（早産児の程度は問わない）について、有害事象（TEAE）をMedDRAのSOC別及びPT別に示した（注：各部分集団の有害事象（TEAE）の解析では、V0400SBの該当する投与量又はプラセボを投与された患者の例数に基づいて、有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合を算出した）。

以下の部分集団に関する有害事象（TEAE）の一覧表も示した。
- ベースライン時に分節性IHが認められた患者
- IHの大きさが5 cm超であった患者（顔面、顔面以外）
- 満期までの不足月数が2カ月以上であった患者
- 満期までの不足月数が1～2カ月であった患者

(2) M703101-01試験

治療期間に発現した有害事象を対象に、MedDRA/J（Ver.18.0）のPT及びSOC別に、以下の集計を行った。因果関係別の集計は「因果関係を問わない有害事象」、「因果関係が否定できない有害事象」の2分類で集計した。重症度ごとの集計について、同一症例で重症度が異なる同一事象（Preferred Term：PT）が複数発現した場合、原則、最も重症度が高いもののみ例数集計の対象とした。

1) 有害事象の発現状況

因果関係別に、安全性解析対象集団の例数及び、有害事象発現、重症度、重篤な有害事象、重要な有害事象、投与中止に至った有害事象ごとの例数、割合、件数を求めた。

2) SOC、PTごとの有害事象

a) 因果関係別に、安全性解析対象集団ごとの例数及び、有害事象発現、SOCごとの例数、割合を求めた。

b) 因果関係別に、安全性解析対象集団ごとの例数及び、有害事象発現、SOC、PTごとの例数、割合を求めた。

c) 重症度ごとの有害事象について、因果関係別に、安全性解析対象集団の例数及びSOC、PT、重症度ごとの例数、割合を求めた。

d) 比較的頻度の高い有害事象について、いずれかの維持用量で少なくとも2例以上に発現が認められたPTを対象として、因果関係別に、安全性解析対象集団の例数及びSOC、PTごとの例数、割合を求めた。

3) 時期別の有害事象

漸増期間、維持用量（3 mg/kg/day）投与期間別に、SOC、PTごとの有害事象を集計した。

4) 人口統計学的及び他の基準値の特性別の有害事象

内因性要因及び外因性要因の有害事象に対する影響を確認するために、因果関係別に表 2.7.4-10に示した人口統計学的及び他の基準値の特性カテゴリごとの安全性解析対象集団の例数及び有害事象発現、SOC、PTごとの例数、割合を求めた。

表 2.7.4-10 人口統計学的及び他の基準値の特性カテゴリ

項目	カテゴリ
日齢（治療開始時）	35-90days、91-150days
性別	男性、女性
原疾患の発現区分	頭頚部、頭頚部以外、 頭頚部・頭頚部以外
早産（<37 weeks）	<37 weeks、≥37 weeks
出生時の体重	<1500 g、1500-2499 g 2500-3999 g、≥4000 g

2.7.4.1.1.9 重篤な有害事象

(1) 102試験、201試験及び301試験

各試験で発現した重篤な有害事象は、5.3.3.2-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2及び5.3.5.2-2に記載した。安全性併合解析対象集団の重篤な有害事象のラインリストも作成した。

(2) M703101-01試験

該当する有害事象が発現した症例のすべての有害事象を対象に、以下の項目を含む一覧表を作成した。

維持用量、被験者識別コード、性別、治療開始日の年齢、有害事象（PT）、発現日*、持続期間**、因果関係、重症度、重篤/非重篤、治験薬に対する処置、転帰
*発現日：投与開始日を1日目として起算
**持続期間：発現日を1日目として転帰確認日までの日数を算出

2.7.4.1.1.10 治験薬の完全な投与中止に至った有害事象

(1) 102試験、201試験及び301試験

治験薬の完全な中止に至った有害事象を1件以上発現した患者の例数及び割合をMedDRAのSOC別及びPT別に表に示した。治験薬の完全な中止に至ったすべての有害事象、治験薬の一時的な投与中止に至ったすべての有害事象及び治験薬の投与量の調整に至ったすべての有害事象を個別に一覧に示した。

(2) M703101-01試験

該当する有害事象が発現した症例のすべての有害事象を対象に、以下の項目を出力した一覧表を作成した。

【出力項目】

維持用量、被験者識別コード、性別、治療開始日の年齢、有害事象（PT）、発現日*、持続期間**、因果関係、重症度、重篤/非重篤、治験薬に対する処置、転帰
*発現日：投与開始日を1日目として起算
**持続期間：発現日を1日目として転帰確認日までの日数を算出

2.7.4.1.1.11 有害事象のグループ化（PFD社の製品概要作成のため）

V0400SBの統合安全性データベースで認められた有害事象（TEAE）は、一部のPTをグループ化した。PTは、プライマリーSOCの中でグループ化するか、又は、プライマリーSOCから別のSOCに移す場合があった（例えば、SOC「臨床検査」のPT）。これらの有害事象は、V0400SB全投与併合群での発現割合に基づき、「極めて高頻度（very common）」（10%以上）、「高頻度（common）」（1%以上10%未満）又は「まれ（uncommon）」（0.1%以上1%未満）で分類した。この分類法は、Summary of product characteristics （以下、SPC）の補助的手段として採用したものである。一部のPTは、治験依頼者の医学的見解に基づいてSPCから削除した。

グループ化したPT及び削除したPTをAppendix 3に示した。

2.7.4.1.1.12 試験治療期間及び追跡調査期間に関する解析

(1) 102試験、201試験及び301試験

すべての有害事象（TEAE）及び治験薬投与中止後の有害事象を以下のとおり分類した。

- 全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象（全身性β遮断薬治療下発現）。すなわち、以下の時点で発現又は悪化したすべての有害事象。
  - V0400SB又はその他の全身性β遮断薬の投与中
    又は
  - 各全身性β遮断薬（V0400SB又はその他の全身性β遮断薬）の服用期間終了後5日以内
- プラセボ又は全身性β遮断薬の非投与下で発現した有害事象（プラセボ又は全身性β遮断

薬非投与下発現)。すなわち、上記の全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象に該当しないすべての有害事象。

有害事象の分類（全身性β遮断薬治療下発現、プラセボ又は全身性β遮断薬非投与下発現）別の要約表を、以下の例数（%）を記載して示した。

- 有害事象を1件以上発現した患者
- 1件の有害事象を発現した患者
- 2件の有害事象を発現した患者
- 3件以上の有害事象を発現した患者
- 1件以上の重篤な有害事象を発現した患者
- 報告された有害事象の総件数
- 重篤な有害事象の総件数

1件以上の有害事象を発現した患者の例数及び割合を有害事象の分類別及び以下の項目別に表に示した。

- SOCの「全身性β遮断薬治療下発現」の高頻度順。各患者はSOC別に1回のみカウントした。
- SOC、HLGT、PT。各患者はPT別に1回のみカウントした。
- 各患者はPT別に1回のみカウントした。

2.7.4.1.1.13 臨床検査値の評価

102試験、201試験及び301試験では、臨床検査値データに関する解析結果を、投与群別、V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別に、また、V0400SBを投与された全患者（投与量は問わない、V0400SB全投与例）について提示した。

(1) 血糖値

1) 102試験、201試験及び301試験

血糖値の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、評価時点別、V0400SB投与中の最終測定値別、プラセボ投与中の最終測定値別に表に示した。ベースラインからの変化量は、ベースライン値の以下の2つの定義を用いた。

- 治験薬の初回服用前に測定した最終測定値としたベースライン。この値はすべての変化量を示すために用いた。
- 治験薬の新たな投与量の服用前に測定した最終測定値とした各漸増ステップ（投与前）のベースライン。投与前からの変化量は、同Visitに実施した漸増後の評価のためにのみ記述した。

V0400SB投与中の最終測定値は、V0400SBの投与期間中のベースライン後に得られた最終測定値（規定外の評価又は再検査による評価を含む）であった（例：血糖値の場合、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群でのV0400SB投与中の最終測定値は、Day 0から12週後の来院日+1日までに評価したものとした)。

プラセボ投与中の最終測定値は、プラセボ投与中のベースライン後に得られた最終測定値（規定外の評価又は再検査による評価を含む）であった（例：血糖値の場合、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群でのプラセボ投与中の最終測定値（規定外の評価又は再検査による評価は含まない）は、12週後の来院日+1日以降に評価したものとした)。

24週後までのVisit別並びにV0400SB投与中の最終測定値別及びプラセボ投与中の最終

測定値別に、3.33～5.83 mmol/L（SI単位換算）となる正常範囲（0.6～1.05 g/L）で規定した3つの分類（低値、正常値、高値）に基づく定性分析も実施した[3)]。

各評価時点で治験薬投与後の変動が認められた患者の例数を示すために、ベースライン値（治験薬の初回服用前の最終測定値）と比較したV0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値に関して、正常範囲を基準としたシフト表も示した。

また、各漸増の評価時点で、投与前値と比較して治験薬投与後に変動が認められた患者の例数を示すために、3時点（Day 0、7及び14）の正常範囲を基準としたシフト表も示した。

低血糖症について固有の要約統計量を示した。潜在的かつ臨床的に意義のある値を含む以下の血糖値の下位分類に該当した患者の例数及び割合を、表 2.7.4-11の限界値に基づいて示した。

表 2.7.4-11 潜在的かつ臨床的に意義のある血糖値の限界値

		血糖値
下位分類	潜在的かつ臨床的に意義のある高度の低血糖症	<30 mg/dL (1.67 mmol/L)
	潜在的かつ臨床的に意義のある低血糖症	<40 mg/dL (2.22 mmol/L)
	低血糖症	<60 mg/dL (3.33 mmol/L)
	正常血糖値	≥60 mg/dL (3.33 mmol/L)

注：独立データモニタリング委員会が規定した限界値
出典：ISS／統計解析計画書第3.0版（5.3.5.3 – Vol. 2）

また、文献から得られた重大な血糖値（表 2.7.4-14）を用いて、標準的な血液生化学的検査（pin-prickではなく）で2.6 mmol/L未満又は20 mmol/L超という重大な血糖値が認められた患者の一覧表を作成した。

2) M703101-01試験

血糖値（pin-prick）について、被験者ごとの一覧、測定時点別、カテゴリごとの血糖値の一覧、カテゴリごとのシフトテーブルを作成した。

(2) 血液学的検査及び血液生化学的検査

1) 102試験、201試験及び301試験

測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、検査項目別及び評価時点別に、また、V0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値を表に示した。

24週後までのVisit別並びにV0400SB投与中の最終測定値別及びプラセボ投与中の最終測定値別に、文献で示された正常範囲（血液学的検査値は表 2.7.4-12、血液生化学的検査値は表 2.7.4-13）で規定した3つの評価（低値、正常値、高値）に基づく定性分析も実施した。

各検査項目で、各評価時点に治験薬投与後の変動が認められた患者の例数を示すために、ベースライン値（治験薬の初回服用前の最終測定値）と比較したV0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値について、正常範囲を基準としたシフト表も示した。

各検査項目で、ベースライン後の臨床的に意義のある異常（治験責任医師又は治験分

担医師の評価）が認められた患者の例数及び割合を、投与群別及び評価時点別に、また、V0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値を表に示した。

同様の解析を、文献で示された正常範囲で規定した3つの分類（低値、正常値、高値）を考慮して実施した。

各検査項目で、ベースライン時には認められず、試験期間中に認められた臨床的に意義のある異常（表 2.7.4-14、文献から得られた重大な測定値）を示した患者の例数及び割合を、評価時点別に、また、V0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値を表に示した。

個別データ一覧は以下の区分ごとに示した。

- 各検査機関で示された正常範囲からの逸脱値が認められた患者（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.5）
- 文献で示された正常範囲からの逸脱値が認められた患者（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.6）
- 文献で規定した重大な測定値が1件以上認められた患者（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.7～表2.7.4.3.2.9及び表2.7.4.3.2.11）

文献では、小児での好中球減少症の重大な測定値は見つからなかった。本試験の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の適合性調査後に、EMAからの照会に対応するためPFD社が実施した調査で把握した、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード4の好中球減少症（0.5 G/L未満、米国保健福祉省、2010年）に関して、201試験の治験総括報告書から追加情報を得た。

表 2.7.4-12 男女乳児の血液学的検査値の正常範囲

検査項目（単位）	年齢	オリジナルの範囲	国際単位の範囲
ヘモグロビン（g/L）	生後1～24カ月	9.5-14.0 (g/dL)	95-140
ヘマトクリット（L/L）	生後1～24カ月	30-41 (%)	0.30-0.41
MCV（fL）	生後1～24カ月	70-90	70-90
MCH（pg）†	生後1～24カ月	23-35	23-35
MCHC（g/L）†	生後1～24カ月	30-37	300-370
赤血球数（10^{12}/L=T/L）	生後1～24カ月	3.8-5.4 (T/L)	3.8-5.4
網状赤血球数（10^{9}/L=G/L）	生後1～6カ月 生後7カ月以上	0-2.8%† 0.5-1.5%†	0～28×赤血球数（T/L） 5×赤血球数（T/L）～15×赤血球数（T/L）
白血球数（10^{9}/L=G/L）	生後1～24カ月	5.0-13.0	5.0-13.0
総好中球数（10^{9}/L=G/L）	生後1～24カ月	1.1-6.6	1.1-6.6
桿状核好中球（10^{9}/L=G/L）	生後1～24カ月	<1.0	<1.0
リンパ球（10^{9}/L=G/L）	生後1～24カ月	1.8-9.0	1.8-9.0
単球（10^{9}/L=G/L）	生後1～24カ月	<1.0	<1.0
好酸球（10^{9}/L=G/L）	生後1～24カ月	<0.7	<0.7
好塩基球（10^{9}/L=G/L）	生後1～24カ月	<1.0	<1.0
血小板数（10^{9}/L=G/L）†	生後1～6カ月 生後7カ月～2歳	300-700 250-600	300-700 250-600

出典：ISS／統計解析計画書第3.0版（5.3.5.3 – Vol. 2）

検体の種類=EDTA全血　参考文献 : Siparsky G & Accurso FJ, Chemistry and hematology reference intervals, from Current Diagnosis and Treatment: Pediatrics, Hay W et al ed., 20th ed 2011; chapter 45: 1311-18.[3)]

方法=Beckman社製LH750

†参考文献：米国小児科学会（2012年）

表 2.7.4-13 男女乳児の血液生化学的検査値の正常範囲

検査項目（単位）	年齢	オリジナルの範囲		国際単位の範囲	
		男児	女児	男児	女児
総ビリルビン（μmol/L）	≥生後1カ月	0.2-1.2 (mg/dL)		3.42-20.52	
クレアチニン（μmol/L）	生後4日～2歳	0.2-0.5	0.2-0.6 (mg/dL)	17.68-44.2	17.68-53.04
グルコース（mmol/L）	>生後1カ月	60-105 (mg/dL)		3.33-5.83	
AST（U/L）	生後0～5カ月	35-140	20-93	35-140	20-93
	生後6カ月～3歳	20-60	20-69	20-60	20-69
ALT（U/L）	生後1～3カ月	27-54	26-61	27-54	26-61
	生後4～6カ月	26-55	26-51	26-55	26-51
	>生後7～≤12カ月	26-59	26-55	26-59	26-55
	>1～≤3歳	19-59	24-59	19-59	24-59
GGT（U/L）	>生後1～≤3カ月	16-267		16-267	
	>生後3～≤5カ月	16-167		16-167	
	>生後5～≤8カ月	8-84		8-84	
	≥生後9カ月	5-55		5-55	
ALP（U/L）	≤生後2カ月	100-370		100-370	
	>生後2カ月～≤8歳	110-460		110-460	
総タンパク（g/L）	>生後0～≤3カ月	4.6-7.0 (g/dL)		46.0-70.0	
	>生後3～≤12カ月	5.0-7.0		50.0-70.0	
	>1～≤4歳	5.5-7.5		55.0-75.0	
カルシウム（mmol/L）	生後8日～12歳	8.8-10.8	8.2-11.0 mg/dL	2.20-2.69	2.05-2.74
カリウム（mmol/L）	全年齢	3.5-5.0		3.5-5.0	
クロール（mmol/L）	全年齢	97-108		97-108	
ナトリウム（mmol/L）	全年齢	135-145		135-145	

* 検体の種類=血清又は血漿

参考文献：Siparsky G & Accurso FJ, Chemistry and hematology reference intervals, from Current Diagnosis and Treatment: Pediatrics, Hay W et al ed., 20th ed 2011; chapter 45: 1311-18.[3)]

方法：ALT（[redacted]社製[redacted]）以外、[redacted]社製[redacted]

表 2.7.4-14 文献から得られた、血液学的検査及び血液生化学的検査の重大な測定値

		重大な測定値			
検査項目（単位）		最も保守的な値	†	‡	¶
ヘモグロビン（g/L）	<	70	70	69	
	>	200	200	208	
ヘマトクリット（L/L）	<	0.20	0.20	0.20	
	>	0.60	0.60	0.62	
白血球数（10^9/L=G/L）	<	2.1	2.0	2.1	
	>	40.0	40.0	42.9	
血小板数（10^9/L=G/L）*	<	53	50	53	
	>	900	900	916	
クレアチニン（μmol/L）*	>	335.9	335.9	336	
グルコース（mmol/L）	<	2.6	2.5	2.6	2.5
	>	20	25	24.7	20
カルシウム（mmol/L）	<	1.7	1.6	1.62	1.7
	>	3.17	3.3	3.17	3.5
カリウム（mmol/L）	<	2.8	2.8	2.8	2.5
	>	6.0	6.2	6.4	6.0
クロール（mmol/L）	<	77	75	77	
	>	121	125	121	
ナトリウム（mmol/L）*	<	125	121	121	125
	>	150	156	156	150

* 小児固有の測定値

† Genzen JR and Tormey CA, for the Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists
Pathology Consultation on Reporting of Critical Values
Am J Clin Pathol 2011;135:505-13.[4)]

‡ Kost GJ.
Critical limits for emergency clinician notification at United States children's hospitals.
Pediatrics 1991;88:597–603.[5)]

¶ Don-Wauchope AC et al.
Pediatric critical values: Laboratory–pediatrician discourse
Clinical Biochemistry 2009; 42: 1658–61.[6)]

2) M703101-01試験

血液学的検査及び血液生化学的検査について、臨床検査項目、時点ごとの要約統計量を求めた。また、臨床検査項目ごとに、縦軸を検査値、横軸を時点として患者ごとの推移図を作成した。

2.7.4.1.1.14 バイタルサイン

(1) 102試験、201試験及び301試験

1) 治療期間

バイタルサイン及びその他の安全性所見に関する全解析結果を、投与群別、V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別に、また、V0400SBを投与されたすべての患者（投与量は問わない、V0400SB全投与例）について示した。

仰臥位の収縮期血圧（mmHg）、拡張期血圧（mmHg）、心拍数（bpm）及び呼吸数（回/分）の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、評価時点別に、また、V0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値を表に示した。

Visit別に、表 2.7.4-15に規定した正常範囲で規定した3つの評価（低値、正常値、高値）

に基づく定性分析も実施した。

表 2.7.4-15 バイタルサインの年齢層別の正常範囲

年齢	心拍数（bpm）	血圧（収縮期／拡張期、mmHg）	呼吸数（回/分）
生後0～3カ月未満［生後0～90］日	100-150	65-85/45-55	35-55
生後3～6カ月未満［生後91～182］日	90-120	70-90/50-65	30-45
生後6～12カ月未満［生後183～365］日	80-120	80-100/55-65	25-40
1歳超／生後365日超	70-110	90-105/55-70	20-30

出典：ISS／臨床的安全性　統計解析計画書第3.0版の15 1（5 3 5 3 – Vol. 2）、Mathers LH and Frankel LR, Pediatric Emergencies and Resuscitation, Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition, Kliegman RM, et al, editors, 2007; chapter 66: 389より引用[7)]

検査項目ごとに、各評価時点で治験薬投与後の変動が認められた患者の例数を示すため、ベースライン値（治験薬の初回服用前の最終測定値）と比較したV0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値は、正常範囲を基準としたシフト表を作成した。

また、検査項目ごとに、各漸増の評価時点で治験薬投与前値と比較して投与後の変動が認められた患者の例数を示すため、3時点（Day 0、7及び14）の正常範囲を基準としたシフト表も示した。更に、患者の性別を考慮し、同様に定性分析もした。

徐脈及び低血圧といった固有の安全性に関して要約統計量を示した。独立データモニタリング委員会が規定した低血圧を示す血圧の限界値を表 2.7.4-16に示した。血圧の各下位分類に該当した患者の例数及び割合を、評価時点又はVisit別に示した。また、表 2.7.4-16の各下位分類に該当した患者の例数及び割合を、患者のベースライン後の最小値別に示した。

表 2.7.4-16 潜在的かつ臨床的に意義のある血圧の測定値の限界値
（独立データモニタリング委員会による定義）

潜在的かつ臨床的に意義のある血圧の測定値の限界値	血圧（収縮期／拡張期）			
	0～3カ月	3～6カ月	6～12カ月	12カ月超
極度の低血圧（潜在的かつ臨床的に意義のある値）	<50/30 mmHg	<50/30 mmHg	<50/30 mmHg	<50/30 mmHg
低血圧	<60/40 mmHg	<65/45 mmHg	<70/50 mmHg	<80/50 mmHg
正常血圧	≥60/40 mmHg	≥65/45 mmHg	≥70/50 mmHg	≥80/50 mmHg

201試験で独立データモニタリング委員会が規定した限界値
出典：ISS／統計解析計画書第3.0版（5.3.5.3 – Vol. 2）

FDAは、[redacted]年[redacted]月に、以下のとおり徐脈を定義する心拍数の限界値を、患者の体重を考慮して修正するよう要求した。

- 1,250 g未満の患者の場合、心拍数100 bpm未満（PFD社試験には該当しない）
- 1,250 g以上の患者及び1歳以下の患者の場合、心拍数80 bpm未満
- 1歳超の患者の場合、心拍数70 bpm未満

更にFDAは、心拍数がベースラインから30 bpm以上低下した場合は、徐脈と診断すべきであると勧告した。以下の心拍数の各下位分類に該当した患者の例数及び割合を、評価時点又はVisit別に示した。

表 2.7.4-17 潜在的かつ臨床的に意義のある心拍数の測定値の限界値

潜在的かつ臨床的に意義のある心拍数の測定値の限界値	心拍数（1歳以下）	心拍数（1歳超）
極度の心拍数低値（潜在的かつ臨床的に意義のある値）	<50 bpm	<50 bpm
極度の心拍数低値	<60 bpm	<60 bpm
心拍数低値	<80 bpm	<70 bpm
正常心拍数	≥80 bpm	≥70 bpm

出典：ISS／統計解析計画書第3.0版（5.3.5.3 – Vol. 2）

心拍数は、以下の解析結果も示した。

- V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別、及びすべてのV0400SB投与例で、投与中に認められた最小値に基づく（上述した）徐脈を発現した患者の例数及び割合
- 以下を示した評価時点又はVisit別の患者の例数及び割合
  - ベースラインからの変化量が30 bpm以上の低下
  - ベースラインからの変化量が30 bpm以上の低下かつ測定値が80 bpm未満（1歳以下の患者）又は70 bpm未満（1歳超の患者）
  - 治験薬投与前からの変化量が30 bpm以上の低下
  - 治験薬投与前からの変化量が30 bpm以上の低下かつ測定値が80 bpm未満（1歳以下の患者）又は70 bpm未満（1歳超の患者）
- 以下の1つ以上を示した患者の例数及び割合
  - 試験期間を通じてベースラインからの変化量が30 bpm以上の低下
  - 試験期間を通じてベースラインからの変化量が30 bpm以上の低下（かつ測定値が80 bpm未満（1歳以下の患者）又は70 bpm未満（1歳超の患者））
  - 漸増期間中のベースラインからの変化量が30 bpm以上の低下
  - 漸増期間中のベースラインからの変化量が30 bpm以上の低下（かつ測定値が80 bpm未満（1歳以下の患者）又は70 bpm未満（1歳超の患者））
  - 漸増期間中かつ治験薬投与前からの変化量が30 bpm以上の低下
  - 漸増期間中かつ治験薬投与前からの変化量が30 bpm以上の低下（かつ測定値が80 bpm未満（1歳以下の患者）又は70 bpm未満（1歳超の患者））

また、以下の注目すべき因子を考慮し、同様に解析した。

- 日齢（ランダム化時の日齢で生後35～90日、生後91日以上）
- 性別（男児、女児）

身長、体重及び頭囲の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、評価時点別に、また、V0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値を示した。

重大な測定値（心拍数 : 50 bpm未満又は収縮期血圧 : 50 mmHg未満若しくは拡張期血圧 : 30 mmHg未満）が1回以上認められた患者の個別データ一覧表を示した。関連性のある患者は、すべての安全性パラメータ及び併用薬を記載した患者プロファイルを示した。

2) 治療期間及び追跡調査期間

全身性β遮断薬（V0400SB又はその他の全身性β遮断薬）の服用状況に応じて、来院時期を分類した。2つの下位分類（「全身性β遮断薬投与下」及び「全身性β遮断薬非投与下」）

別に来院を示した（注：β遮断薬が来院の前日又は当日に服用された場合、その来院は全身性β遮断薬投与下の来院であるとみなした）。

安全性解析対象集団を対象として、徐脈及び低血圧の要約統計量を示した。全試験期間（治療期間及び追跡調査期間）を対象として、下記の各下位分類に該当した患者の例数及び割合を来院の下位分類別（「全身性β遮断薬投与下」、「全身性β遮断薬非投与下」）に示した。

心拍数

潜在的かつ臨床的に意義のある心拍数の測定値の限界値	心拍数（1歳以下）	心拍数（1歳超）
極度の心拍数低値（潜在的かつ臨床的に意義のある値）	1回以上の心拍数が50 bpm未満	1回以上の心拍数が50 bpm未満
極度の心拍数低値	1回以上の心拍数が60 bpm未満、すべての心拍数が50 bpm以上	1回以上の心拍数が60 bpm未満、すべての心拍数が50 bpm以上
心拍数低値	1回以上の心拍数が80 bpm未満、すべての心拍数が60 bpm以上	1回以上の心拍数が70 bpm未満、すべての心拍数が60 bpm以上
正常心拍数	すべての心拍数が80 bpm以上	すべての心拍数が70 bpm以上

収縮期血圧／拡張期血圧

潜在的かつ臨床的に意義のある血圧の測定値の限界値	血圧（収縮期／拡張期）			
	0～3カ月	3～6カ月	6～12カ月	12カ月超
極度の低血圧（潜在的かつ臨床的に意義のある値）	1回以上の血圧が50/30 mmHg未満	1回以上の血圧が50/30 mmHg未満	1回以上の血圧が50/30 mmHg未満	1回以上の血圧が50/30 mmHg未満
低血圧	1回以上の血圧が60/40 mmHg未満、すべての血圧が50/30 mmHg以上	1回以上の血圧が65/45 mmHg未満、すべての血圧が50/30 mmHg以上	1回以上の血圧が75/50 mmHg未満、すべての血圧が50/30 mmHg以上	1回以上の血圧が80/50 mmHg未満、すべての血圧が50/30 mmHg以上
正常血圧	すべての血圧が60/40 mmHg以上	すべての血圧が65/45 mmHg以上	すべての血圧が70/50 mmHg以上	すべての血圧が80/50 mmHg以上

(2) M703101-01試験

1) 治験期間を通じてのバイタルサイン

a) 入院期間中

・各STEP開始日：投与（朝）前、投与（朝）後1、2、4時間、投与（夜）前、投与（夜）後2、4時間

・各STEP開始1日後：投与（朝）前、投与（朝）後2、4時間

i) バイタルサインの実測値について、各STEP開始日ごとに要約統計量を求めた。また、平均及び標準偏差を用いて、推移図を作成した。

ii) 投与量が漸増する直前の値をベースラインとした変化量について、時点ごとに要約統計量を求めた。また、平均及び標準偏差を用いて、推移図を作成した。

b) 入院期間外（治療開始日、1、2、3、5、8、12、16、20、24週後）

i) バイタルサイン及び身体測定の実測値について、時点ごとに要約統計量を求めた。

また、平均及び標準偏差を用いて推移図を作成した。

ii) バイタルサイン及び身体測定の治療開始日からの変化量について、時点ごとに要約統計量を求めた。また、平均及び標準偏差を用いて推移図を作成した。

c) その他の解析

i) 全体及び測定時月齢（All ages、Aged 0-3 months、Aged 3-6 months、Aged>6 months）別に、時点（治療開始日、各STEP開始日（入院期間中）、1、2、3、5、8、12、16、20、24週後）ごとの、測定値及び治療開始日からの変化量について、要約統計量を求めた。

ii) 表 2.7.4-18に示した血糖、心拍数、血圧、呼吸数の参考基準値一覧をNormalとした「Low、Normal、High」のカテゴリについて、時点（治療開始日、各STEP開始日（入院期間中）、1、2、3、5、8、12、16、20、24週後）ごとに例数、割合を求めた。また、治療開始日からのクロス集計を行った。

iii) 測定時月齢（すべての年齢、生後0～3ヵ月、生後3～6ヵ月、生後6ヵ月以上）別に表 2.7.4-18に示した血糖、心拍数、血圧、呼吸数の参考基準値一覧をNormalとした「Low、Normal、High」のカテゴリごとに、時点（治療開始日、各STEP開始日（入院期間中）、1、2、3、5、8、12、16、20、24週後）ごとに例数、割合を求めた。

表 2.7.4-18 血糖、心拍数、血圧、呼吸数の参考基準値一覧[8)-11)]

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

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

2) 個々の患者の変化

バイタルサイン及び身体測定の各項目について、縦軸に項目、横軸を時点とした患者ごとの推移図を作成した。

2.7.4.1.1.15 心電図

(1) 102試験、201試験及び301試験

1) 治療期間

心電図に関する全解析結果を、投与群別、V0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別に、また、V0400SBを投与したすべての患者（投与量は問わない）（「V0400SB全投与例」）について示した。

心電図の各種測定値（PR間隔、心拍数、Bazettの補正式を用いて心拍数で補正したQT間隔（QTcB）、Fridericaの補正式を用いて心拍数で補正したQT間隔（QTcF）、小児集団の心拍数で補正したQT間隔（QTcP））及びその変化量を評価時点別に、また、V0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値を表に示した。ベースラインからの変化量のほか、各増量日の投与前からの変化量を示した。

ICHガイドラインE14（非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）に従って、QTcB、QTcF、及びQTcPの測定値及び変化量の解析を評価時点別に、また、V0400SB投与中の最終測定値及びプラセボ投与中の最終測定値について解析を実施した。QTcB、QTcF及びQTcPの測定値及び変化量は、表2.7.4-19に従い分類した。

表 2.7.4-19 QTcB、QTcF及びQTcPの測定値及び変化量（ms）の分類

QTc測定値	QTc変化量
≤450	≤30
450-480	30-60
480-500	>60
>500	

出典：ISS／統計解析計画書第3.0版（5.3.5.3 – Vol. 2）

また、以下の注目すべき因子を考慮し、測定値及び変化量に関して同様に定性分析もした。

- 日齢（ランダム化時の日齢で生後35～90日、生後91日以上）
- 性別（男児、女児）

480 ms超のQTc又は60 ms超のQTcの変化量が1回以上認められた患者の個別データ一覧表を示した。

2) 治療期間及び追跡調査期間

全身性β遮断薬（V0400SB又はその他の全身性β遮断薬）の服用状況に応じて来院時期を分類した。2つの下位分類（「全身性β遮断薬投与下」及び「全身性β遮断薬非投与下」）別に来院時期を示した（注：β遮断薬が心電図検査実施日の前日又は当日に服用された場合、その来院は全身性β遮断薬投与下の来院であるとみなした）。

全身性β遮断薬を服用した患者では、心電図検査が全身性β遮断薬の投与開始日に実施された場合、全身性β遮断薬は心電図検査終了後の来院終了時に処方されたものとみなした。そのため、心電図検査は「全身性β遮断薬投与下」とはみなさなかった。

安全性解析対象集団を対象として要約統計量を示した。全試験期間（治療期間及び追跡調査期間）を対象として、下記の各下位分類に該当した患者の例数及び割合を、来院の下位分類別（「全身性β遮断薬投与下」、「全身性β遮断薬非投与下」）に示した。

- 1回以上の心拍数が80 bpm未満
- 1回以上のPR間隔が160 ms超
- 1回以上のQTcFが450 ms超
- 1回以上のQTcPが450 ms超

(2) M703101-01試験

1) 治療期間を通じての心電図

a) 入院期間中（各STEP開始日：投与（朝）前、投与（朝）後2、4時間）

i) 実測値について、時点ごとに要約統計量を求めた。また、平均及び標準偏差を用いて、推移図を作成した。

ii) 実測値について、時点別にQTcカテゴリごとの例数、割合を求めた。
iii) 投与量が漸増する直前の値をBaselineとした変化量について、時点ごとに要約統計量を求めた。また、平均及び標準偏差を用いて、推移図を作成した。
iv) 投与量が漸増する直前の値をBaselineとした変化量について、時点別にQTc変化量カテゴリごとの例数、割合を求めた。

b) 入院期間以外（治療開始日、1、12、24週後）
i) 実測値について、時点ごとに要約統計量を求めた。また、平均及び標準偏差を用いて、推移図を作成した。
ii) 実測値について、時点別にQTcカテゴリ（表 2.7.4-20）ごとの例数、割合を求めた。
iii) 治療開始日からの変化量について、時点ごとに要約統計量を求めた。また、平均及び標準偏差を用いて推移図を作成した。
iv) 治療開始日からの変化量について、時点別にQTc変化量カテゴリ（表 2.7.4-20）ごとの例数、割合を求めた。

表 2.7.4-20 QTc及びQTc変化量カテゴリ

QTcカテゴリ（ms）	QTc変化量カテゴリ（ms）
≤ 450	≤ 30
> 450 - ≤ 480	> 30 - ≤ 60
> 480 - ≤ 500	> 60
> 500	—

2) 個々の症例の変化
心電図の測定項目ごとに、横軸に各項目、横軸に時点とした患者ごとの推移図を作成した。

2.7.4.1.1.16 神経発達評価

(1) 102試験、201試験及び301試験
神経発達異常が認められた患者の一覧を、全身性β遮断薬の投与期間等で層別して示した。

2.7.4.1.1.17 心臓の超音波検査

(1) 102試験、201試験及び301試験
心臓の超音波検査で異常が認められた患者の一覧を示した。

2.7.4.1.1.18 その他の安全性の解析

CUPの実施計画書及び公表文献の大多数で、安全性評価項目の統計解析は記述的な内容であった。これらの安全性データの概括的評価は、2.7.4.6 に示した。

表 2.7.4-21 CUP及び公表文献の安全性評価項目

安全性評価項目	CUP	公表文献
有害事象／副作用 コーディング用語集	治療期間全体 MedDRA (Version 17.1)	公表文献ごとに詳細が記載されている場合は、該当 各公表文献で使用されていた用語をMedDRA（Version 15.1）で割り当てた。
身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診	治療開始Visit及び1～24カ月後の身長及び体重の観点からの成長評価	一部の公表文献では、副作用／有害事象と治療開始／漸増との関連
バイタルサイン	規定なし	
血糖値	治療開始Visit及び漸増期間中	
臨床検査値の評価	治療開始Visitの肝機能検査及び腎機能検査	
身体的所見	全Visitの詳細な臨床検査	
心電図	治療開始Visit、漸増期間中並びに3カ月後及び6カ月後	
心臓の超音波検査	治療開始Visit	
神経発達評価	治療開始Visit及び追跡調査	

出典：5.3.6-1～5.3.6-7、5.4の各公表文献

ATU：未承認薬の一時的使用許可；IH：乳児血管腫；MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities；NA：該当なし；PVG：医薬品安全性監視

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況（安全性データベースに基づく）

2.7.4.1.2.1 102試験、201試験及び301試験

安全性併合解析対象集団について示した。安全性併合解析対象集団490例が治験薬（V0400SB又はプラセボ）の投与を受けた。

(1) 全般的な曝露状況

全般的な投与期間は、治験薬の最終服用日−治験薬の初回服用日+1日として算出した。全般的な投与期間は投与群別に示した。なお、全般的な投与期間では、V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法で、実際にV0400SB又はプラセボのいずれの投与を受けたかという点を考慮していない。201試験での投与期間は、この方法で算出した。また、参考までに、安全性併合解析対象集団の投与期間に関するデータも表2.7.4.1.2.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）に投与群別に示した。

(2) 治療期間（漸増期間を含む）中の実際の曝露状況

実際の投与期間は、検討する投与量の最終服用日−検討する投与量の初回服用日+1日として算出した。投与期間は、以下の群から成る、投与群及び各投与群でのV0400SBの投与量又はプラセボ別に併合したデータを主な解析対象とした。

1) プラセボ6カ月投与
2) 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与：
   a) V0400SB投与期間中の患者
   b) プラセボ投与期間中の患者
3) 1 mg/kg/day 6カ月投与
4) 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与：
   a) V0400SB投与期間中の患者（投与量別）
   b) プラセボ投与期間中の患者
5) 3 mg/kg/day 6カ月投与

実際の投与期間は、以下の各群から成る、V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例（投与群は問わない）別に併合したデータを簡潔に考察した。

a) 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）
b) 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投与群における漸増段階の投与量を含む）
c) 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投与群における漸増段階の投与量の投与期間中）
d) 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）
e) 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）

なお、部分集団（年齢、性別、IH病変の部位、IHの大きさ、出生体重）別の投与期間は、2.7.4.5.1 で考察した。

(3) 投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別の実際の曝露状況

投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量（漸増段階の投与量を含む）又はプラセボ別の実際の投与期間を、表2.7.4.1.2.2a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

実際の投与期間の平均値及び患者-月単位の全般的な実際の投与期間を投与群別及び投与群における漸増段階の投与量別に表 2.7.4-22に要約した。6カ月群では、プラセボ群の平均投与期間が、V0400SB群よりも著しく短かった。

1) プラセボ群では、55例が平均投与期間（SD）である82.6（67.3）日間、治験薬の投与を受けた（合計149.3患者-月）。
2) 1 mg/kg/day 6カ月群では、102例が平均投与期間（SD）156.9（39.9）日間、治験薬の投与を受けた（合計525.9患者-月）。
3) 3 mg/kg/day 6カ月群では、
   a) 110例が平均投与期間（SD）である7.2（1.6）日間、1 mg/kg/dayの投与を受けた（合計26.1患者-月）。
   b) 111例が平均投与期間（SD）である13.1（29.7）日間、2 mg/kg/dayの投与を受けた（合計47.8患者-月）。
   c) 108例が平均投与期間（SD）である144.8（27.3）日間、3 mg/kg/dayの投与を受けた（合計513.9患者-月）。

V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法では、V0400SBの平均投与期間の方がプラセボの平均投与期間よりも長かった。

4) 1 mg/kg/day 3カ月群では、
   a) 98例が平均投与期間（SD）である81.1（21.0）日間、1 mg/kg/dayの投与を受けた（合計261.3患者-月）。
   b) 88例が平均投与期間（SD）である68.6（26.4）日間、プラセボの投与を受けた（合計198.3患者-月）。
5) 3 mg/kg/day 3カ月群では、
   a) 123例が平均投与期間（SD）である7.5（2.8）日間、1 mg/kg/dayの投与を受けた（合計30.4患者-月）。
   b) 120例が平均投与期間（SD）である7.0（0.7）日間、2 mg/kg/dayの投与を受けた（合計27.4患者-月）。
   c) 119例が平均投与期間（SD）である69.6（8.0）日間、3 mg/kg/dayの投与を受けた（合計272.0患者-月）。
   d) 93例が平均投与期間（SD）である70.3（23.8）日間、プラセボの投与を受けた（合計214.8患者-月）。

また、投与期間別の患者の累積分布からは、プラセボ投与期間がV0400SB投与期間よりも短く、プラセボでの中止割合が高かったことを反映していた。6カ月投与の3つの治療法で、24週間（6カ月）以上の投与を受けた患者は、プラセボ群が30.9%であったのに対し、1 mg/kg/day 6カ月群は78.4%、3 mg/kg/day 6カ月群は69.6%であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.2.1a）。V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法では、12週間（3カ月）以上の投与を受けた患者数は、1 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間：77.6%、プラセボ投与期間：54.5%）、3 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間：76.4%、

プラセボ投与期間：49.5%）であり、V0400SB投与期間がプラセボ投与期間よりも多かった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.2.2c）。

いずれかのV0400SB 3 mg/kg/day投与群にランダム化された患者は、安全性モニタリングの結果に基づき、次の投与量に進む漸増手順に従った。これに該当した患者は、Day 0～Day 6はV0400SB 1 mg/kg/dayを投与し、Day 7～Day 13は2 mg/kg/dayに増量、Day 14に規定の投与量であるV0400SB 3 mg/kg/dayに再度増量した。漸増段階の中間投与量（2 mg/kg/day）の投与期間は予想したとおりであり、3 mg/kg/day 6カ月群を除く全投与群で、漸増段階の各投与量の平均投与期間は7.0～7.5日間、中間投与量（2 mg/kg/day）の平均投与期間（SD）は13.1（29.7）日間であった。これは、301試験で2 mg/kg/dayの投与を6カ月間受けた患者が追加されたことが影響したものと推察された。

表 2.7.4-22 治験薬の実際の曝露状況（漸増段階の投与量を含む）（安全性併合解析対象集団）

投与群 投与群における投与量	例数	投与期間（日）		患者-月
		平均（SD）	最小値／中央値／最大値	
プラセボ6カ月投与	55	82.6 (67.3)	6 / 47.0 / 176	149.3
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与				
V0400SB 1 mg/kg/day	98	81.1 (21.0)	1 / 84.0 / 214	261.3
プラセボ	88	68.6 (26.4)	6 / 84.0 / 91	198.3
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与	102	156.9 (39.9)	7 / 168.0 / 220	525.9
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与				
V0400SB 1 mg/kg/day	123	7.5 (2.8)	6 / 7.0 / 28	30.4
V0400SB 2 mg/kg/day	120	7.0 (0.7)	3 / 7.0 / 9	27.4
V0400SB 3 mg/kg/day	119	69.6 (8.0)	21 / 70.0 / 98	272.0
プラセボ	93	70.3 (23.8)	8 / 83.0 / 89	214.8
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与	112	159.7 (26.6)	19 / 168.0 / 190	587.6
V0400SB 1 mg/kg/day	110	7.2 (1.6)	3 / 7.0 / 21	26.1
V0400SB 2 mg/kg/day	111	13.1 (29.7)	2 / 7.0 / 167	47.8
V0400SB 3 mg/kg/day	108	144.8 (27.3)	7 / 154.0 / 176	513.9

出典：表2.7.4.1.2.1a、表2.7.4 1 2 2a（5.3.5.3 – Vol. 1）

(4) 実際の曝露状況（V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に併合したデータ）

実際の投与期間及び投与期間別の患者の分布をV0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に、表2.7.4.1.2.2b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した

実際の投与期間は、プラセボ併合群が562.3患者-月、1 mg/kg/day投与併合群が843.6患者-月、2 mg/kg/day投与併合群（漸増段階の投与量及び301試験）が75.2患者-月、3 mg/kg/day投与併合群が785.8患者-月、V0400SB全投与併合群が1704.3患者-月であった。

平均投与期間（SD）は、プラセボ併合群が72.5（39.4）日間、1 mg/kg/day投与併合群が59.3（65.5）日間、2 mg/kg/day投与併合群（漸増段階の投与量）が9.9（20.8）日間、3 mg/kg/day投与併合群が105.4（42.5）日間、V0400SB全投与併合群が119.3（46.8）日間であった。

V0400SBの投与期間がプラセボの投与期間よりもはるかに長く、患者数又は追跡調査期間

のいずれかが安全性に影響を及ぼしていることから、各投与群の有害事象の発現頻度の検討時には、実際の投与期間と平均投与期間で認められた差に留意することが重要である。

2.7.4.1.2.2 M703101-01試験

治験薬を投与した患者数及び投与期間を表 2.7.4-23に示した。治験に組み入れられた全32例が治験実施計画書で規定された漸増期間を経て、3 mg/kg/dayで24週間の治療を受けた。V0400SB 3 mg/kg/dayでの平均投与期間（SD）は168.3（3.5）日間であった。また、治療開始日から24週後までの治験薬投与遵守状況は良好であり、すべての患者で70%以上のコンプライアンスを維持していた。

表 2.7.4-23 治験薬投与期間（M703101-01試験）

Number of patients in Safety Population (32)

Resimens	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	32	168.3	3.5	161	167.0	168.0	168.5	175

Extent of exposure (days) = day of end-of-treatnemt (EOT) - day of first treatment administration + 1
表2.7.6-84から引用

2.7.4.1.2.3 追跡調査期間中の全身性β遮断薬の曝露状況

(1) 102試験、201試験及び301試験

その他の全身性β遮断薬（すなわちV0400SB以外）の曝露状況を表2.7.4.1.2.3（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

投与中止後の追跡調査期間に移行した患者の26.4%が、その他の全身性β遮断薬の投与を受けた。その他の全身性β遮断薬の投与率は、プラセボ投与群（48.5%）で最も高く、次いでV0400SBの各3カ月群（1 mg/kg/day 3カ月群：32.9%、3 mg/kg/day 3カ月群：32.2%）で高く、V0400SBの各6カ月群（1 mg/kg/day 6カ月群：18.7%、3 mg/kg/day 6カ月群：16.0%）で最も低かった。追跡調査期間中のその他の全身性β遮断薬の投与期間も同様の傾向を示し、平均投与期間（SD）はプラセボ群で最も長く（310.0（173.1）日間）、1 mg/kg/day 6カ月群で最も短かった（219.8（124.4）日間）。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、追跡調査期間（治療開始日24週後から36週後、12週間）を設定し、再治療の有無を調査した。再治療が有の場合、治療内容及び治療開始日を調査した。

再治療が有の患者は、34.4%（11/32例）であった。治療内容の内訳は、プロプラノロール経口投与（10例）、色素レーザー療法（1例）、再治療の開始日の内訳は、24週後（2例）、28週後（4例）、32週後（4例）及び36週後（1例）であった。

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では、安全性併合解析対象集団（102試験、201試験及び301試験）とM703101-01試験の人口統計学的特性を考察した。人口統計学的特性の部分集団解析は2.7.4.5.1 で考察した。

2.7.4.1.3.1 102試験、201試験及び301試験

(1) 人口統計学的特性

安全性併合解析対象集団の人口統計学的特性を投与群別及び全患者（合計）別に表2.7.4.1.3.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示し、表 2.7.4-24に要約した。

人口統計学的特性は、投与群間でおおむね類似していた。ランダム化時の平均日齢は生後105.9日であり、患者の63.9%が生後91～150日、患者の36.1%が生後35～90日であった。平均出生体重は3.0 kgであり、患者の大半は女児（71.8%）であった。評価対象IHは、顔面（71.6%）が顔面以外（28.4%）よりも多かった。大半の患者の出身国は欧州（西欧及びその他）又は米国-カナダであり、人種と民族の組合せで最も多かったのは非ヒスパニック-白人種（72.1%）、次いでヒスパニック-白人種及びヒスパニック-その他（各7.1%）が多かった。患者の26.2%が早産児であり、プラセボ群（34.5%）の方がV0400SB群（V0400SB各群で21.6～27.5%）よりも早産児の比率が若干高かった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.1a）。

V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別にデータを併合すると、同様の結果が認められた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.1b）。

以上より、ベースラインの人口統計学的特性では、安全性の解析に影響を及ぼしうる群間差は認められなかった。

表 2.7.4-24 投与群及び全患者別の人口統計学的特性（安全性併合解析対象集団）

	プラセボ 6カ月群 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 n=98	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 n=102	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 n=123	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 n=112	合計 n=490
年齢（日）						
平均（SD）	103.9 (31.0)	103.7 (33.2)	102.7 (30.2)	106.6 (30.9)	110.9 (49.0)	105.9 (36.1)
最小値／中央値／最大値	37 / 108.0 / 151	37 / 102.0 / 154	42 / 98.5 / 156	49 / 107.0 / 152	35 /104.5 / 397	35 / 104.0 / 397
出生体重						
平均（SD）	2.9301 (0.7908)	3.0178 (0.6785)	3.0200 (0.7683)	2.9709 (0.7252)	3.0270 (0.7560)	2.9998 (0.7385)
最小値／中央値／最大値	0.890 / 3.0780 / 4.390	0.700 / 3.1400 / 4.290	0.800 / 3.1200 / 4.740	0.750 / 3.1000 / 4.630	0.713 / 3.1450 / 5.380	0.700 / 3.1250 / 5.380
性別						
男児	17 (30.9%)	30 (30.6%)	32 (31.4%)	27 (22.0%)	32 (28.6%)	138 (28.2%)
女児	38 (69.1%)	68 (69.4%)	70 (68.6%)	96 (78.0%)	80 (71.4%)	352 (71.8%)
民族-人種						
ヒスパニック-アメリカ先住民-アラスカ先住民	-	-	4 (3.9%)	2 (2.0%)	9 (8.1%)	15 (3.2%)
非ヒスパニック-アジア人種	1 (1.8%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	2 (2.0%)	-	7 (1.5%)
ヒスパニック-黒人種／アフリカ系米国人	-	-	-	1 (1.0%)	-	1 (0.2%)
米国人	-	1 (1.0%)	-	1 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (0.6%)
太平洋諸島系	-	-	-	-	1 (0.9%)	1 (0.2%)
ヒスパニック-白人種	3 (5.5%)	7 (7.1%)	10 (9.8%)	6 (6.0%)	7 (7.1%)	33 (7.1%)
非ヒスパニック-白人種	42 (76.4%)	72 (73.5%)	67 (65.7%)	74 (74.0%)	81 (73.0%)	336 (72.1%)
ヒスパニック-その他	4 (7.3%)	10 (10.2%)	5 (4.9%)	10 (10.0%)	4 (3.6%)	33 (7.1%)
非ヒスパニック-その他	2 (3.6%)	2 (2.0%)	5 (4.9%)	1 (1.0%)	6 (5.4%)	16 (3.4%)
非ヒスパニック-不明	1 (1.8%)	-	-	-	-	1 (0.2%)
ヒスパニック-2つ以上の人種	-	-	1 (1.0%)	-	1 (0.9%)	2 (0.4%)
非ヒスパニック-2つ以上の人種	1 (1.8%)	5 (5.1%)	5 (4.9%)	1 (1.0%)	-	12 (2.6%)
不明-白人種	1 (1.8%)	-	2 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (0.9%)	6 (1.3%)
年齢区分						
生後35～90日	20 (36.4%)	36 (36.7%)	38 (37.3%)	46 (37.4%)	37 (33.0%)	177 (36.1%)
生後91～150日	35 (63.6%)	62 (63.3%)	64 (62.7%)	77 (62.6%)	75 (67.0%)	313 (63.9%)

表 2.7.4-24 投与群及び全患者別の人口統計学的特性（安全性併合解析対象集団） （続き）

	プラセボ 6カ月群 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 n=98	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 n=102	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 n=123	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 n=112	合計 n=490
IH病変の部位						
顔面	40 (72.7%)	71 (72.4%)	72 (70.6%)	87 (70.7%)	81 (72.3%)	351 (71.6%)
顔面以外	15 (27.3%)	27 (27.6%)	30 (29.4%)	36 (29.3%)	31 (27.7%)	139 (28.4%)
患者が早産児か否か						
非早産児	36 (65.5%)	76 (78.4%)	74 (72.5%)	90 (73.2%)	85 (75.9%)	361 (73.8%)
早産児	19 (34.5%)	21 (21.6%)	28 (27.5%)	33 (26.8%)	27 (24.1%)	128 (26.2%)
満期までの不足月数						
不足月数が0～1カ月	10 (52.6%)	8 (38.1%)	17 (60.7%)	17 (56.7%)	13 (48.1%)	65 (52.0%)
不足月数が1～2カ月	6 (31.6%)	12 (57.1%)	9 (32.1%)	11 (36.7%)	9 (33.3%)	47 (37.6%)
不足月数が2カ月以上	3 (15.8%)	1 (4.8%)	2 (7.1%)	2 (6.7%)	5 (18.5%)	13 (10.4%)
大陸						
西欧	35 (63.6%)	51 (52.0%)	41 (40.2%)	79 (64.2%)	63 (56.3%)	269 (54.9%)
その他の欧州	10 (18.2%)	17 (17.3%)	18 (17.6%)	13 (10.6%)	15 (13.4%)	73 (14.9%)
オセアニア	1 (1.8%)	5 (5.1%)	15 (14.7%)	6 (4.9%)	10 (8.9%)	37 (7.6%)
米国-カナダ	8 (14.5%)	18 (18.4%)	19 (18.6%)	14 (11.4%)	12 (10.7%)	71 (14.5%)
その他のアメリカ	1 (1.8%)	7 (7.1%)	9 (8.8%)	11 (8.9%)	12 (10.7%)	40 (8.2%)

出典：表2.7.4.1.3.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）
注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

(2) ベースラインの疾患特性

安全性併合解析対象集団のベースラインのIHの特性を投与群別及び全患者（合計）別に表2.7.4.1.3.1c（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

評価対象IHのベースラインの特性は、投与群間及び投与併合群間で同様であったため、安全性併合解析対象集団全体の結果を示した。

患者のIHの平均発症日齢は、生後16.5日であった。患者はIHの発症から平均88.9日後に試験に組み入れられた。評価対象IHの局面型病変の平均長径（効果判定委員による中央判定）は2.7 cmであり、平均面積は5.3 cm^2であった。患者の大半は顔面にIH（71.6%）を有しており（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.1a）、特に多かった部位（患者の5%以上で認められた部位）は、頬（12.9%）、額（10.6%）、口周囲、下唇又は上唇（9.0%）、眼周囲（8.2%）、頭皮（8.4%）、鼻先端（6.9%）、胸部（5.7%）であった。患者の大半は限局性のIH（88.4%）であり、その他は分節性のIH（5.9%）、不確定型のIH（5.7%）を有していた。評価対象IHの深度は、大半が混合型（63.4%）又は局面型（28.1%）であり、皮下型IHのみは8.4%であった。局面型IHの大半に、ある程度の隆起（著明：34.9%、中等度：31.7%、軽微：25.1%）が認められた。皮下型IHが高頻度に存在していた（確実に（53.3%）又はおそらく（18.2%））。IHの色調は大半が鮮赤色（48.7%）又は暗赤色（32.1%）であった。IHは硬い場合（57.8%）が軟らかい場合（39.2%）よりも多かった。解剖学的ランドマークの変形（Distortion of anatomical landmarks）が患者の46.1%に報告された（軽微：28.3%、著明：17.8%）。患者は、その他に平均1.2カ所の顔面の評価対象外IH及び平均1.9カ所の顔面以外の評価対象外IHを有していた。

ベースライン時には、患者の大半（94.9%以上）が、これらのパラメータ（潰瘍形成、気道の閉塞／狭窄、心臓機能障害、眼機能障害、視軸の遮蔽及び血管腫からの出血）でグレード0と評価され、ときにグレード1と評価されたパラメータがあった。留意すべき点として、ベースライン時でグレード1以上と評価されたパラメータは、IHの潰瘍形成のみであり、患者の3.1%でグレード1、1.4%でグレード2、0.6%でグレード3の潰瘍形成が認められた。

評価対象IHの異常は、中枢神経系（CNS）障害を伴わないPHACES症候群が患者の0.2%で認められ、その他の異常が患者の1.1%で認められた。

V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別にデータを併合すると、同様の結果が認められた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.1d）。

ベースラインのIHの特性では、安全性の解析に影響を及ぼす群間差は認められなかった。

(3) 病歴及び手術歴

1つ以上の病歴を有していた安全性併合解析対象集団の患者を投与群別及び全患者（合計）別に表2.7.4.1.3.MH.1（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

安全性併合解析対象集団の患者の27.6%で、1つ以上の病歴が報告された（プラセボ群：34.5%、1 mg/kg/day 3カ月群：24.5%、1 mg/kg/day 6カ月群：20.6%、3 mg/kg/day 3カ月群：25.2%、3 mg/kg/day 6カ月群：35.7%）。

安全性併合解析対象集団で特に高頻度に認められた病歴（患者の1%以上で報告されたもの）は、黄疸（4.3%）、新生児呼吸窮迫症候群（1.8%）、早産児、呼吸窮迫、貧血及び新生児黄疸（各1.6%）、並びに新生児低血糖症（1.2%）であった。

V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別にデータを併合すると、同様の結果が認められた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.MH.2）。

病歴及び手術歴では、安全性の解析に影響を及ぼす群間差は認められなかった。

(4) 合併症

1つ以上の合併症を有していた安全性併合解析対象集団の患者を投与群別及び全患者（合計）別に表2.7.4.1.3.CD.1（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

安全性併合解析対象集団の35.3%で、1つ以上の合併症が報告された（プラセボ群：38.2%、1 mg/kg/day 3カ月群：40.8%、1 mg/kg/day 6カ月群：32.4%、3 mg/kg/day 3カ月群：34.1%、3 mg/kg/day 6カ月群：33.0%）。

安全性併合解析対象集団の1%超で認められた合併症は、貧血（4.5%）、心房中隔欠損症（3.9%）、胃食道逆流性疾患（GERD）（3.3%）、乳児仙痛（1.8%）、便秘（1.6%）、湿疹（1.2%）及び臍ヘルニア（1.2%）であった。

V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別にデータを併合すると、同様の結果が認められた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.CD.2）。

合併症では、安全性の解析に影響を及ぼす群間差は認められなかった。

(5) 併用薬

1) 患者に投与された併用薬

本項では、表2.7.4.4.4.1.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）から得た安全性併合解析対象集団のデータを用いて、前治療薬の使用状況を示した。試験期間中の併用薬の使用状況は、表

2.7.4.4.4.1.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）から得た投与群別及び投与群における投与量別のデータを用いて示した。

前治療薬及び併用薬の種類（ATC2）で特によく使用されたのは、ビタミン、ワクチン及び鎮痛薬であった。その他の薬剤は、いずれも各投与群の患者の30%未満で使用されていた。

ビタミンは、前治療薬で最もよく使用された種類（ATC2）であり、安全性併合解析対象集団の46.9%で使用されていた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.4.1.1b）。試験期間全体を通じて使用割合は同程度に推移し、投与群間（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.4.1.1a）又は投与併合群間（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.4.1.1b）に差は認められなかった。

ワクチンは、前治療薬でビタミンの次によく使用された種類（ATC2）であり、安全性併合解析対象集団の32.4%で使用されていた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.4.1.1b）。治療期間中のワクチンの使用割合は、プラセボ併合群が31.4%、1 mg/kg/day 6カ月群が62.5%、3 mg/kg/day 6カ月群が60.4%であった。V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法で、ワクチンの使用割合は、1 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間62.2%、プラセボ投与期間26.5%）と3 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間53.7%、プラセボ投与期間17.9%）ともに、V0400SB投与期間の方が高かった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.4.1.1a）。2つの投与期間に認められた差は、時間的な理由に起因すると考えられた。すなわち、一般にワクチンは特定の年齢層に投与され、各投与群でワクチンが投与されたのは、大半がV0400SB投与期間中（その後のプラセボ投与期間中でなく）であったと考えられた。更に、プラセボ群での中止割合が高く、プラセボを投与した患者数が少なかったこと、プラセボ投与期間が全般的に短かったことも、プラセボ投与期間でワクチンの使用率が低かった理由として考えられた。

鎮痛薬（ATC2）は、前治療薬としてはあまり使用されなかったが（安全性併合解析対象集団の5.9%）、試験期間を通じて広く使用され、V0400SB群でプラセボ併合群よりも使用されていた（プラセボ併合群：30.9%、1 mg/kg/day 6カ月群：52.9%、3 mg/kg/day 6カ月群：58.9%）。V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法で、鎮痛薬の使用割合は、1 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間：46.9%、プラセボ投与期間：24.5%）と3 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間：49.6%、プラセボ投与期間：30.9%）ともに、V0400SB投与期間がプラセボ投与期間よりも高かった。

2) 母親に投与された併用薬

1剤以上の併用薬（授乳中の母親に投与された併用薬）（ATC1、ATC2及びATC3別）が認められた患者を投与群別に表2.7.4.4.4.2.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）に、また、V0400SBの投与併合群、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に表2.7.4.4.4.2.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

ATC1に分類される薬剤で、母親を介して患者の2%以上に投与された薬剤は、治療開始前及び治療期間中とも、全身用ホルモン避妊薬、その他の鎮痛薬及び解熱薬、詳細不明の漢方薬及び伝統薬、マルチビタミンであった（投与併合群全体の2.5～3.5%の範囲）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.4.2.1b）。

患者又は母親に投与された併用薬では、安全性の解析に影響を及ぼす群間差は認められなかった。

2.7.4.1.3.2 M703101-01試験

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-25に、要約統計量を表2.7.4-26に示した。

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

男児が28.1%（9/32例）、女児が71.9%（23/32例）で、女児が多かった。治療開始日の日齢は、生後35日～90 日が34.4%（11/32例）、生後91日～150日が65.6%（21/32例）であった。

(2) IHの特性

原疾患の発現区分は、頭頚部が62.5%（20/32例）、頭頚部以外が37.5%（12/32例）であり、頭頚部・頭頚部以外の患者は認められなかった。また、原疾患の病型では、Superficial（flat or elevated）が68.8%（22/32例）であり、その内訳は、局面型が15.6%（5/32例）、腫瘤型が50.0%（16/32例）、局面型・腫瘤型が3.1%（1/32例）、Mixed（Superficial and Deep）が25.0%（8/32例）であり、その内訳は、局面型・皮下型が3.1%（1/32例）、腫瘤型・皮下型が21.9%（7/32例）、Deep（皮下型）が6.3%（2/32）例であった。

(3) 既往歴

既往歴ありの患者は28.1%（9/32例）、なしの患者は71.9%（23/32例）であった。

(4) 合併症

合併症ありの患者は62.5%（20/32例）、なしの患者は37.5%（12/32例）であった。2例以上にみられた合併症は、乳児湿疹が12.5%（4/32例）、心房中隔欠損症及び肺動脈弁狭窄が9.4%（3/32例）、便秘、おむつ皮膚炎及び鉄欠乏性貧血が6.3%（2/32例）であった（表 2.7.4-27）。

(5) 併用薬剤

1) 患者

すべての患者が併用薬剤を使用していた。使用目的の内訳は、有害事象が81.3%（26/32例）であり、合併症が40.6%（13/32例）、その他（予防的投与、予防接種等）が100%（32/32例）であった。有害事象に対して使用した主な薬剤は、カルボシステイン（内服）が31.3%（10/32例）、チペピジンヒベンズ酸塩（内服）及び白色ワセリン（外用）が各21.9%（7/32例）、クロベタゾン酪酸エステル（外用）が18.8%（6/32例）、シプロヘプタジン塩酸塩水和物（内服）が15.6%（5/32例）、合併症に対して使用された主な薬剤は、白色ワセリン（外用）が15.6%（5/32例）、溶性ピロリン酸第二鉄（内服）が12.5%（4/32例）であった。その他の多くは、ワクチン等の予防接種で使用した薬剤であった（表 2.7.4-28）。

2) 患者に授乳した者

併用薬剤を使用していた授乳者は37.5%（12/32例）、使用していなかった授乳者は62.5%（20/32例）であり、最も多く使用されたのは市販薬9.4%（3/32例）であった（表 2.7.4-29）。

表 2.7.4-25 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
		例数 (%)
安全性解析対象集団		32
性別	男	9 (28.1)
	女	23 (71.9)
日齢 (治療開始時)	35-90 days	11 (34.4)
	91-150 days	21 (65.6)
有効性評価部位の原疾患の発現区分	頭頚部	20 (62.5)
	頭頚部以外	12 (37.5)
	頭頚部・頭頚部以外	0
（重複集計）	頭頚部	20 (62.5)
	頭頚部以外	12 (37.5)
早産 (<37 weeks)	あり (<37 weeks)	4 (12.5)
	more than 2 months premature	0
	1 to 2 months premature	3 (9.4)
	0 to 1 month premature	1 (3.1)
	なし (≥37 weeks)	28 (87.5)
出生時の体重	<1500 g	2 (6.3)
	1500-2499 g	6 (18.8)
	2500-3999 g	24 (75.0)
	≥4000 g	0
有効性評価部位の原疾患の病型	Superficial (flat or elevated)	22 (68.8)
	局面型	5 (15.6)
	腫瘤型	16 (50.0)
	局面型・腫瘤型	1 (3.1)
	Mixed (Superficial and Deep)	8 (25.0)
	局面型・皮下型	1 (3.1)
	腫瘤型・皮下型	7 (21.9)
	局面型・腫瘤型・皮下型	0
	Deep (皮下型)	2 (6.3)
（重複集計）	局面型	7 (21.9)
	腫瘤型	24 (75.0)
	皮下型	10 (31.3)
有効性評価部位の原疾患の潰瘍化の有無	あり	6 (18.8)
	なし	26 (81.3)
機能障害の可能性の有無	あり	10 (31.3)
	なし	22 (68.8)
有効性評価部位の原疾患の潰瘍化×機能障害の可能性	あり・あり	4 (12.5)
	あり・なし	2 (6.3)
	なし・あり	6 (18.8)
	なし・なし	20 (62.5)
既往歴の有無	あり	9 (28.1)
	なし	23 (71.9)
合併症の有無	あり	20 (62.5)
	なし	12 (37.5)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-9-1から引用

表 2.7.4-25 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
		例数 (%)
安全性解析対象集団		32
併用薬剤の有無	あり	32 (100)
	なし	0
被験者に授乳した者の併用薬剤の有無	あり	12 (37.5)
	なし	20 (62.5)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-9-1から引用

表 2.7.4-26 人口統計学的特性（要約統計量）（安全性解析対象集団）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
安全性解析対象集団		32
日齢 (治療開始時) (days)	例数	32
	平均	107.9
	標準偏差	28.7
	最小値	53
	25%点	80.5
	中央値	113.0
	75%点	130.0
	最大値	150
37 週 0 日からの日齢 (治療開始時) (37 週 0 日を 0 日とする) (days) *	例数	32
	平均	117.4
	標準偏差	35.9
	最小値	58
	25%点	86.5
	中央値	115.0
	75%点	149.5
	最大値	178
妊娠期間 (days)	例数	32
	平均	268.5
	標準偏差	18.9
	最小値	213
	25%点	266.0
	中央値	272.0
	75%点	279.0
	最大値	293
出生時の体重 (kg)	例数	32
	平均	2.863
	標準偏差	0.669
	最小値	1.40
	25%点	2.540
	中央値	2.985
	75%点	3.290
	最大値	3.86

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-9-3から引用

表 2.7.4-26 人口統計学的特性（要約統計量）（安全性解析対象集団）（続き）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
安全性解析対象集団		32
出生時の身長	例数	32
(cm)	平均	48.20
	標準偏差	3.45
	最小値	39.0
	25%点	47.25
	中央値	48.75
	75%点	50.25
	最大値	53.2
出生時の頭囲	例数	32
(cm)	平均	32.94
	標準偏差	2.20
	最小値	27.2
	25%点	31.50
	中央値	33.00
	75%点	34.65
	最大値	37.3
治療開始日の体重	例数	32
(kg)	平均	6.127
	標準偏差	1.103
	最小値	3.15
	25%点	5.655
	中央値	6.115
	75%点	6.710
	最大値	8.71
治療開始日の身長	例数	32
(cm)	平均	59.97
	標準偏差	4.13
	最小値	49.0
	25%点	58.00
	中央値	60.60
	75%点	62.25
	最大値	67.5
治療開始日の頭囲	例数	32
(cm)	平均	40.35
	標準偏差	1.93
	最小値	34.8
	25%点	39.20
	中央値	40.45
	75%点	41.50
	最大値	43.7

* Age at first administration from 37 weeks 0 day (days)
= the day of first administration – gestation period at 37 weeks 0 day
総括報告書（5.3.5.2-1）表14-9-3から引用

表 2.7.4-27 合併症一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

合併症(PT)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
	例数 (%)
安全性解析対象集団	32
合併症有	20 (62.5)
乳児湿疹	4 (12.5)
心房中隔欠損症	3 (9.4)
肺動脈弁狭窄	3 (9.4)
便秘	2 (6.3)
おむつ皮膚炎	2 (6.3)
鉄欠乏性貧血	2 (6.3)
貧血	1 (3.1)
新生児貧血	1 (3.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (3.1)
真珠腫	1 (3.1)
口唇裂	1 (3.1)
結膜炎	1 (3.1)
アトピー性皮膚炎	1 (3.1)
皮膚乾燥	1 (3.1)
食物アレルギー	1 (3.1)
新生児黄疸	1 (3.1)
メラノサイト性母斑	1 (3.1)
汗疹	1 (3.1)
脂漏性皮膚炎	1 (3.1)
皮膚潰瘍	1 (3.1)
臍ヘルニア	1 (3.1)
骨減少症	1 (3.1)
上気道の炎症	1 (3.1)
皮脂欠乏症	1 (3.1)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (3.1)
先天性母斑	1 (3.1)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-17-1_Jから引用

表 2.7.4-28 患者の併用薬剤一覧（安全性解析対象集団）

MT 協議会医薬品名データファイル

併用薬：一般名［使用区分］	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
	例数 (%)
安全性解析対象集団	32
併用薬有	32 (100)
原疾患	0
既往歴	0
合併症	13 (40.6)
有効性評価部位以外	10 (31.3)
白色ワセリン［外］	5 (15.6)
ジメチルイソプロピルアズレン［外］	3 (9.4)
ヒドロコルチゾン酪酸エステル［外］	3 (9.4)
ヘパリン類似物質［外］	3 (9.4)
クロベタゾン酪酸エステル［外］	2 (6.3)
亜鉛華［外］	2 (6.3)
スプロフェン［外］	1 (3.1)
酸化亜鉛［外］	1 (3.1)
市販薬	1 (3.1)
部位区分なし	5 (15.6)
溶性ピロリン酸第二鉄［内］	4 (12.5)
アルファカルシドール［内］	1 (3.1)
エリスロマイシンラクトビオン酸塩・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム［外］	1 (3.1)
有害事象	26 (81.3)
有効性評価部位	1 (3.1)
白色ワセリン［外］	1 (3.1)
有効性評価部位以外	19 (59.4)
クロベタゾン酪酸エステル［外］	6 (18.8)
白色ワセリン［外］	6 (18.8)
ヒドロコルチゾン酪酸エステル［外］	4 (12.5)
ヘパリン類似物質［外］	4 (12.5)
レボフロキサシン水和物［外］	4 (12.5)
亜鉛華［外］	4 (12.5)
ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩［外］	3 (9.4)
プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル［外］	2 (6.3)
ジフェンヒドラミン［外］	1 (3.1)
ジフルコルトロン吉草酸エステル［外］	1 (3.1)
トスフロキサシントシル酸塩水和物［外］	1 (3.1)
ナジフロキサシン［外］	1 (3.1)
フェノール・亜鉛華リニメント［外］	1 (3.1)
フラジオマイシン硫酸塩・フルオシノロンアセトニド［外］	1 (3.1)
プレドニゾロン酢酸エステル［外］	1 (3.1)
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル［外］	1 (3.1)
混合死菌・ヒドロコルチゾン［外］	1 (3.1)
酸化亜鉛［外］	1 (3.1)
市販薬	1 (3.1)
生理食塩液［注］	1 (3.1)
油脂性基剤	1 (3.1)

※有効性評価部位及び有効性評価部位以外両方に使用された薬剤は、それぞれで 1 例とした。

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-17-2から引用

表 2.7.4-28 患者の併用薬剤一覧（安全性解析対象集団）（続き）

MT 協議会医薬品名データファイル

併用薬：一般名［使用区分］	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
	例数 (%)
安全性解析対象集団	32
併用薬有	32 (100)
有害事象	26 (81.3)
部位区分なし	16 (50.0)
カルボシステイン［内］	10 (31.3)
チペピジンヒベンズ酸塩［内］	7 (21.9)
シプロヘプタジン塩酸塩水和物［内］	5 (15.6)
アンブロキソール塩酸塩［内］	3 (9.4)
クラリスロマイシン［内］	3 (9.4)
ｄ－クロルフェニラミンマレイン酸塩［内］	2 (6.3)
アセトアミノフェン［外］	2 (6.3)
セフジトレン　ピボキシル［内］	2 (6.3)
トラネキサム酸［内］	2 (6.3)
メキタジン［内］	2 (6.3)
ラクトミン［内］	2 (6.3)
耐性乳酸菌製剤（３）［内］	2 (6.3)
酪酸菌製剤［内］	2 (6.3)
アシクロビル［内］	1 (3.1)
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物［外］	1 (3.1)
アセトアミノフェン［内］	1 (3.1)
アニリン系製剤	1 (3.1)
アモキシシリン水和物［内］	1 (3.1)
エピナスチン塩酸塩［内］	1 (3.1)
エリスロマイシンエチルコハク酸エステル［内］	1 (3.1)
エリスロマイシンラクトビオン酸塩・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム［外］	1 (3.1)
オフロキサシン［外］	1 (3.1)
クレマスチンフマル酸塩［内］	1 (3.1)
クロモグリク酸ナトリウム［外］	1 (3.1)
コデインリン酸塩水和物（１０％）［内］	1 (3.1)
サルブタモール硫酸塩［外］	1 (3.1)
セフジニル［内］	1 (3.1)
デキサメタゾン［内］	1 (3.1)
ビフィズス菌製剤（４）［内］	1 (3.1)
ビフィズス菌配合剤［内］	1 (3.1)
ピコスルファートナトリウム水和物［内］	1 (3.1)
プランルカスト水和物［内］	1 (3.1)
プロカテロール塩酸塩水和物［内］	1 (3.1)
リゾチーム塩酸塩［内］	1 (3.1)
市販薬	1 (3.1)
天然ケイ酸アルミニウム［内］	1 (3.1)
乳酸カルシウム水和物［内］	1 (3.1)

※有効性評価部位及び有効性評価部位以外両方に使用された薬剤は、それぞれで 1 例とした。

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-17-2から引用

表 2.7.4-28 患者の併用薬剤一覧（安全性解析対象集団）（続き）

MT 協議会医薬品名データファイル

併用薬：一般名［使用区分］	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
	例数 (%)
安全性解析対象集団	32
併用薬有	32 (100)
その他	32 (100)
有効性評価部位	5 (15.6)
白色ワセリン［外］	4 (12.5)
スルファジアジン［外］	1 (3.1)
有効性評価部位以外	5 (15.6)
白色ワセリン［外］	2 (6.3)
クロベタゾン酪酸エステル［外］	1 (3.1)
ジフルコルトロン吉草酸エステル［外］	1 (3.1)
ジメチルイソプロピルアズレン［外］	1 (3.1)
ヘパリン類似物質［外］	1 (3.1)
市販薬	1 (3.1)
部位区分なし	32 (100)
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン［注］	30 (93.8)
乾燥ＢＣＧワクチン［注］	29 (90.6)
乾燥ヘモフィルスｂ型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）［注］	26 (81.3)
沈降１３価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）［注］	18 (56.3)
５価弱毒生ロタウイルスワクチン［内］	9 (28.1)
組換え沈降Ｂ型肝炎ワクチン（酵母由来）［注］	9 (28.1)
沈降７価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）［注］	6 (18.8)
弱毒生ヒトロタウイルスワクチン［内］	5 (15.6)
生物学的製剤	5 (15.6)
パリビズマブ（遺伝子組換え）［注］	4 (12.5)
沈降Ｂ型肝炎ワクチン［注］	3 (9.4)
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン［注］	3 (9.4)
メナテトレノン［内］	2 (6.3)
肺炎球菌ワクチン［注］	2 (6.3)
ｄ－クロルフェニラミンマレイン酸塩［内］	1 (3.1)
インフルエンザＨＡワクチン［注］	1 (3.1)
ウイルスワクチン類	1 (3.1)
カルボシステイン［内］	1 (3.1)
シプロヘプタジン塩酸塩水和物［内］	1 (3.1)
チペピジンヒベンズ酸塩［内］	1 (3.1)
トリクロホスナトリウム［内］	1 (3.1)
抱水クロラール［外］	1 (3.1)

※有効性評価部位及び有効性評価部位以外両方に使用された薬剤は、それぞれで 1 例とした。

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-17-2から引用

表 2.7.4-29 授乳者の併用薬剤一覧

MT 協議会医薬品名データファイル

授乳者の使用した薬剤：一般名［使用区分］	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
	例数 (%)
安全性解析対象集団	32
被験者の治療期間中の授乳者の薬剤使用有	12 (37.5)
市販薬	3 (9.4)
ｄ－クロルフェニラミンマレイン酸塩［内］	2 (6.3)
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物［外］	2 (6.3)
アセトアミノフェン［内］	2 (6.3)
カルボシステイン［内］	2 (6.3)
トラネキサム酸［内］	2 (6.3)
酸化マグネシウム［内］	2 (6.3)
柴苓湯［内］	2 (6.3)
アルクロメタゾンプロピオン酸エステル［外］	1 (3.1)
オロパタジン塩酸塩［内］	1 (3.1)
カルプロニウム塩化物［外］	1 (3.1)
クラリスロマイシン［内］	1 (3.1)
クロラムフェニコール［外］	1 (3.1)
サリチル酸［外］	1 (3.1)
ジフロラゾン酢酸エステル［外］	1 (3.1)
ジメチルイソプロピルアズレン［外］	1 (3.1)
セファクロル［内］	1 (3.1)
セフジトレン　ピボキシル［内］	1 (3.1)
セフポドキシム　プロキセチル［内］	1 (3.1)
テルビナフィン塩酸塩［外］	1 (3.1)
デカリニウム塩化物［外］	1 (3.1)
ナジフロキサシン［外］	1 (3.1)
ヒドロコルチゾン酪酸エステル［外］	1 (3.1)
ビフィズス菌製剤（４）［内］	1 (3.1)
ピコスルファートナトリウム水和物［内］	1 (3.1)
ヘパリン類似物質［外］	1 (3.1)
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル［外］	1 (3.1)
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル［外］	1 (3.1)
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル［外］	1 (3.1)
モサプリドクエン酸塩水和物［内］	1 (3.1)
リドカイン［注］	1 (3.1)
リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩［歯］	1 (3.1)
ロキソプロフェンナトリウム水和物［外］	1 (3.1)
葛根湯［内］	1 (3.1)
耐性乳酸菌製剤（３）［内］	1 (3.1)
大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン［外］	1 (3.1)
白色ワセリン［外］	1 (3.1)
六君子湯［内］	1 (3.1)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-17-4から引用

2.7.4.1.3.3 心臓の超音波検査

ベースラインの心臓の2次元超音波検査の結果を投与群別及び全患者（合計）別に表2.7.4.1.3.CU.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）に、V0400SBの投与併合群、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に表2.7.4.1.3.CU.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

ベースラインの左室駆出率（LVEF）の平均値は、安全性併合解析対象集団で69.3%であり、投与群間（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.CU.1a）及び投与併合群間（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.CU.1b）で差は認められなかった。

心臓の超音波検査で、安全性の解析に影響を及ぼす群間差は認められなかった。

2.7.4.2 有害事象

(1) 102試験、201試験及び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の結果を、以下の群から成るV0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例（投与群は問わない）別に併合したデータを主に考察した。

- 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）
- 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）

更に、以下の群から成る投与群及び投与群でのV0400SBの投与量又はプラセボ別に併合したデータを解析した。

- プラセボ6カ月投与
- V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与：
  - V0400SB投与期間中の患者
  - プラセボ投与期間中の患者
- 1 mg/kg/day 6カ月投与
- V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与：
  - V0400SB投与期間中の患者
  - プラセボ投与期間中の患者
- 3 mg/kg/day 6カ月投与

(2) M703101-01試験

治験薬を投与された全32例を安全性解析対象集団として、有害事象を解析した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 102試験、201試験及び301試験

プラセボを投与された患者数が少なく、また、プラセボ群及びV0400SB3カ月群のプラセボ投与期間で中止割合が高かったため、プラセボ投与期間は、V0400SB（プラセボ併合群、1 mg/kg/day投与併合群及び3 mg/kg/day投与併合群（漸増段階の投与量を含む）でそれぞれ562.3、843.6及び785.8患者-月）であり、投与期間よりも短かった。

プラセボ併合群の患者数及び投与期間が短かったため、有害事象（TEAE）の発現率が低く、V0400SB群とは比較できなかった。

(2) M703101-01試験

治験薬の投与期間は、表 2.7.4-23に示した。

2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約

(1) 102試験、201試験及び301試験

すべての有害事象（非治療下で発現したものと治療下で発現したもの）の投与群別の全体的要約を表2.7.4.2.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。このデータはあくまでも参考情報であ

り、有害事象（TEAE）は以下で詳細に考察した。

安全性併合解析対象集団で、発現した有害事象（TEAE）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象（TEAE）の要約を表 2.7.4-30に示した。

安全性併合解析対象集団で各投与併合群の患者の大半が、以下のとおり、有害事象（TEAE）を1件以上発現した。

- プラセボ併合群の160例（67.8%）376件で報告された。
- V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群の173例（86.5%）718件で報告された。
- V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群の212例（90.2%）816件で報告された。
- V0400SB全投与併合群の385例（88.5%）1534件で報告された。

有害事象（TEAE）を3件以上発現した患者の割合は、V0400SB群（V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群：57.5%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群：55.7%、V0400SB全投与併合群：56.6%）でプラセボ併合群（21.2%）よりも顕著に高かった。また、事象発現割合（ER）（発現件数／有害事象を1件以上発現した患者数）を算出したところ、有害事象（TEAE）を発現した患者は、プラセボ併合群（ER：2.4）の方がV0400SB群（ER：V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群：4.2、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群：3.9、V0400SB全投与併合群：4.0）よりも少ないことが示された。この差の大部分は、実際の投与期間の差（プラセボ併合群：562.3患者-月、1 mg/kg/day投与併合群：843.6患者-月、3 mg/kg/day投与併合群：785.8患者-月）で説明できる。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）（治験薬との因果関係が「疑いなし」以外であった有害事象）を1件以上発現した患者の割合は、各V0400SB併合群でプラセボ併合群よりも顕著に高かった。

- プラセボ併合群の36例（15.3%）59件で報告された。
- 1 mg/kg/day投与併合群の82例（41.0%）174件で報告された。
- 3 mg/kg/day投与併合群の84例（35.7%）141件で報告された。
- V0400SB全投与併合群の166例（38.2%）315件で報告された。

ERを算出したところ、各群の患者の一部では、2件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）が報告された。ERは、プラセボ併合群が1.6、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群が2.1、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群が1.7、V0400SB全投与併合群が1.9であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）は2.7.4.2.1.7 で詳細に考察した。

治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）が報告された患者の割合は、プラセボ併合群（4.2%）で各V0400SB併合群（V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群：2.0%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群：3.0%、V0400SB全投与併合：2.5%）よりも若干高かった。患者の大半で、治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）は1件しか報告されなかった（各併合投与群のER：1.4以下）。治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）は2.7.4.2.1.10 で詳細に考察した。プラセボ併合群で中止率が高かったのは、大部分が効果不十分によるものであり、2.7.3.3.1.1でも考察した。

重篤な有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、プラセボ併合群（2.5%）及びV0400SB 1 mg/kg/day投与併合群（3.5%）でV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群（6.0%）及びV0400SB全投与併合群（4.8%）よりも低かった。重篤な有害事象（TEAE）を発現した患者の大半で、重篤な有害事象（TEAE）がそれぞれ1件報告された（ER：プラセボ併合群1.0、1 mg/kg/day投与併合群1.3、3 mg/kg/day投与併合群1.4）。重篤な有害事象は2.7.4.2.1.9 で詳細

に考察した。

2週間の漸増期間中（Day 0～Day 14）に発現した有害事象（TEAE）及び漸増期間中の増量日当日（Day 0、7及び14）に発現した有害事象（TEAE）は、2.7.4.2.1.10.1 で考察した。

表 2.7.4-30 プラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別の有害事象（TEAE）の要約（安全性併合解析対象集団）

	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	160 (67.8%)	173 (86.5%)	212 (90.2%)	385 (88.5%)
1件の有害事象（TEAE）を発現した患者	61 (25.8%)	34 (17.0%)	35 (14.9%)	69 (15.9%)
2件の有害事象（TEAE）を発現した患者	49 (20.8%)	24 (12.0%)	46 (19.6%)	70 (16.1%)
3件以上の有害事象（TEAE）を発現した患者	50 (21.2%)	115 (57.5%)	131 (55.7%)	246 (56.6%)
治験薬の完全な中止に至った有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	10 (4.2%)	4 (2.0%)	7 (3.0%)	11 (2.5%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	36 (15.3%)	82 (41.0%)	84 (35.7%)	166 (38.2%)
重篤な有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	6 (2.5%)	7 (3.5%)	14 (6.0%)	21 (4.8%)
有害事象（TEAE）の総件数	376	718	816	1534
治験薬の完全な中止に至った有害事象（TEAE）の総件数	11	4	10	14
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）の総件数	59	174	141	315
重篤な有害事象（TEAE）の総件数	6	9	19	28

3 mg/kg/day群の有害事象は、漸増期間中に発現した有害事象を含む。

* 治験薬との因果関係が否定できない（治験薬との因果関係が「疑われる」及び「データ不十分」）の有害事象

** 各患者はPT別に1回のみカウントした。

出典：表2.7.4.2.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

1) 投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別に併合したデータ

投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別の有害事象（TEAE）全体の要約を表2.7.4.2.1c（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

6カ月投与では、有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、プラセボ群（76.4%）で最も低く、V0400SB群では投与量に伴って高かった（1 mg/kg/day群：90.2%、3 mg/kg/day群：96.4%）。

V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法で、各投与群別に有害事象（TEAE）を解析した結果、有害事象（TEAE）は、V0400SB 1 mg/kg/day群（V0400SB投与期間：82.7%、プラセボ投与期間：61.4%）及びV0400SB 3 mg/kg/day群（V0400SB投与期間：84.6%、プラセボ投与期間：68.8%）であり、V0400SB投与期間でプラセボ投与期間よりも高頻度に発現した。

(2) M703101-01試験

治験薬との因果関係は、「否定できる」「否定できない」の2分類とした。

有害事象の要約を表 2.7.4-31に示した。治験薬との因果関係を問わない有害事象は96.9%（31/32例）に認められた。その内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は31.3%（10/32例）であったが、重症度はいずれも軽度であった。

死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-31 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		TEAEs		Drug-related TEAEs	
		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	
		n (%)	m	n (%)	m
Number of patients in Safety Population		32		32	
Any adverse events		31 (96.9)	125	10 (31.3)	23
	Severe	0	0	0	0
	Moderate	4 (12.5)	5	0	0
	Mild	31 (96.9)	120	10 (31.3)	23
Serious adverse events		0	0	0	0
Significant adverse events		5 (15.6)	12	4 (12.5)	10
Aes leading to discontinuation of study drug		0	0	0	0

n (%) : Number of patients who had one or more adverse events (per number of patients in Safety Population), m : Number of Events

* Patients who had any adverse events was counted as one patient for each severity.

表2.7.6-85から引用

2.7.4.2.1.2 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 102試験、201試験及び301試験

すべての有害事象（TEAE）をSOC別及びV0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に表2.7.4.2.2b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

SOCでは、いずれもV0400SB併合群でプラセボ併合群よりも高頻度に認められた。安全性併合解析対象集団でよくみられたSOC（いずれかの群の30%以上で報告）は以下のとおりであった。

- 「感染症および寄生虫症」: プラセボ併合群（43.6%）、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群（58.0%）、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群（58.7%）、V0400SB全投与併合群（58.4%）
- 「胃腸障害」: プラセボ併合群（23.7%）、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群（51.0%）、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群（52.3%）、V0400SB全投与併合群（51.7%）
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」: プラセボ併合群（14.0%）、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群（32.5%）、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群（28.5%）、V0400SB全投与併合群（30.3%）

投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別にデータを併合した場合も、よくみられたSOCの上位3つは、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.2a）。

V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法で更に解析すると、以下のことが示された。

- 「感染症および寄生虫症」: V0400SB 1 mg/kg/day群では、V0400SB投与期間（46.9%）からプラセボ投与期間（39.8%）で発現割合が低下した。また、V0400SB 3 mg/kg/day群では、V0400SB投与期間（48.8%）からプラセボ投与期間（48.4%）で変わらなかった。
- 「胃腸障害」: V0400SB 1 mg/kg/day群（V0400SB投与期間：53.1%、プラセボ投与期間：23.9%）とV0400SB 3 mg/kg/day群（V0400SB投与期間: 49.6%、プラセボ投与期間: 19.4%）であり、V0400SB投与期間からプラセボ投与期間で1/2以下に低下した。
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」: 1 mg/kg/day群（V0400SB投与期間: 29.6%、プラセボ投与期間：11.4%）と3 mg/kg/day群（V0400SB投与期間：25.2%、プラセボ投与期間：10.8%）であり、V0400SB投与期間からプラセボ投与期間で1/2以下に低下した。

(2) M703101-01試験

SOC、PTごとの有害事象一覧を表 2.7.4-32に示した。

最もよくみられた有害事象のSOCは「皮膚および皮下組織障害」であり、その発現割合は68.8%（22/32例）であった。次いで、「感染症および寄生虫症」が43.8%（14/32例）、「胃腸障害」が37.5%（12/32例）であった。

表 2.7.4-32 SOC、PTごとの有害事象一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	32	32
有害事象発現	31 (96.9)	10 (31.3)
［血液およびリンパ系障害］	1 (3.1)	0
リンパ節症	1 (3.1)	0
［心臓障害］	1 (3.1)	0
チアノーゼ	1 (3.1)	0
［眼障害］	2 (6.3)	0
眼脂	1 (3.1)	0
眼瞼そう痒症	1 (3.1)	0
［胃腸障害］	12 (37.5)	4 (12 5)
下痢	9 (28 1)	4 (12 5)
便秘	2 (6.3)	0
嘔吐	1 (3.1)	0

表2.7.6-86から引用

表 2.7.4-32 SOC、PTごとの有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	32	32
有害事象発現	31 (96.9)	10 (31.3)
［一般・全身障害および投与部位の状態］	6 (18.8)	1 (3.1)
発熱	6 (18.8)	1 (3.1)
［感染症および寄生虫症］	14 (43.8)	0
鼻咽頭炎	10 (31.3)	0
結膜炎	3 (9.4)	0
気管支炎	1 (3.1)	0
突発性発疹	1 (3.1)	0
胃腸炎	1 (3.1)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (3.1)	0
上気道感染	1 (3.1)	0
水痘	1 (3.1)	0
［傷害、中毒および処置合併症］	5 (15.6)	0
擦過傷	3 (9.4)	0
節足動物刺傷	1 (3.1)	0
耳擦過傷	1 (3.1)	0
［臨床検査］	6 (18.8)	5 (15.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	2 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	2 (6.3)
拡張期血圧低下	2 (6.3)	2 (6.3)
収縮期血圧低下	2 (6.3)	2 (6.3)
血圧低下	1 (3.1)	1 (3.1)
好中球数減少	1 (3.1)	1 (3.1)
好中球百分率減少	1 (3.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.1)	0
［代謝および栄養障害］	1 (3.1)	0
高カルシウム血症	1 (3.1)	0
［精神障害］	2 (6.3)	2 (6.3)
気分変化	1 (3.1)	1 (3.1)
睡眠障害	1 (3.1)	1 (3.1)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	9 (28 1)	1 (3.1)
上気道の炎症	6 (18.8)	0
鼻漏	3 (9.4)	0
喘鳴	1 (3.1)	1 (3.1)

表2.7.6-86から引用

表 2.7.4-32 SOC、PTごとの有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT	因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	32	32
有害事象発現	31 (96.9)	10 (31.3)
［皮膚および皮下組織障害］	22 (68.8)	1 (3.1)
乳児湿疹	8 (25.0)	0
湿疹	4 (12 5)	0
皮膚乾燥	3 (9.4)	0
紅斑	3 (9.4)	0
蕁麻疹	2 (6.3)	0
皮膚炎	1 (3.1)	0
おむつ皮膚炎	1 (3.1)	0
多汗症	1 (3.1)	1 (3.1)
汗疹	1 (3.1)	0
点状出血	1 (3.1)	0
［血管障害］	1 (3.1)	0
出血	1 (3.1)	0

表2.7.6-86から引用

2.7.4.2.1.3 比較的よくみられる有害事象

(1) 102試験、201試験及び301試験

1) V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に併合したデータ

安全性併合解析対象集団で発現した有害事象（TEAE）をSOC別、HLGT別及びPT別に表2.7.4.2.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。比較的よくみられた有害事象（TEAE）は、いずれかのV0400SB併合群の2%以上で報告された有害事象（TEAE）と定義し、表2.7.4.2.10b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

よくみられた有害事象（TEAE）（いずれかのV0400SB併合群の10%以上で報告）は以下のとおりであった。

- 鼻咽頭炎（プラセボ併合群15.7%、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群20.5%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群29.4%）
- 発熱（それぞれ8.1%、22.0%、22.6%）
- 下痢（それぞれ3.8%、14.5%、22.6%）
- 生歯（それぞれ10.2%、18.0%、13.6%）
- 咳嗽（それぞれ7.2%、14.0%、11.9%）
- 嘔吐（それぞれ4.2%、12.0%、11.1%）
- 上気道感染（それぞれ8.1%、8.5%、11.9%）
- 鼻炎（それぞれ4.7%、10.5%、4.7%）
- 気管支炎（それぞれ4.2%、5.5%、12.8%）

安全性併合解析対象集団で、V0400SB全投与併合群の平均投与期間は、プラセボ併合群よりも約1.5倍長かった（2.7.4.1.2.1 及び5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.2.2b）。V0400SB全投与併合群でプラセボ併合群よりも2倍以上発現した有害事象（TEAE）を注目すべき有害事象

（TEAE）とみなしたが、プラセボ併合群とV0400SB全投与併合群の投与期間の差を考慮し、V0400SB全投与併合群とプラセボ併合群に3倍の差が認められた場合は、併合群間の有害事象（TEAE）の発現割合に重大な差があると判断した。いずれかのV0400SB併合群の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割合が3倍以上高かった有害事象（TEAE）を表 2.7.4-33に示した。この定義を用いると、V0400SB群でプラセボ群よりも発現割合が顕著に高かった有害事象（TEAE）には、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）が含まれた。

一部の有害事象（TEAE）は、プロプラノロールの既知の副作用かつ小児期に高頻度に発現する事象であった。なお、治験責任医師又は治験分担医師がV0400SBと関連ありと判断した有害事象（TEAE）は、2.7.4.2.1.7 で詳細に考察した。更に、プロプラノロールと関連する有害事象（TEAE）は、漸増期間中のモニタリングとの関連で特に注目すべき有害事象（TEAE）として詳細に考察した（2.7.4.2.1.11 ）。

明らかに用量反応傾向を示した（患者の実際の投与期間を検討した場合も）唯一の有害事象（TEAE）は、下痢（プラセボ併合群：3.8%、1 mg/kg/day投与併合群：14.5%、3 mg/kg/day投与併合群：22.6%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）である下痢の発現割合は低かったが、用量反応傾向が示された（プラセボ併合群：1.3%、1 mg/kg/day投与併合群：4.5%、3 mg/kg/day投与併合群：6.0%）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.8b）。下痢は、先行する感染症の有害事象（TEAE）（鼻咽頭炎、細気管支炎、気管支炎、結膜炎、ウイルス性上気道感染、発熱又は生歯）に続いて発現した場合が多く、発現割合にはこれらが影響していた可能性があった。比較的よくみられたその他の有害事象（TEAE）のうち、V0400SBが高用量であるほど発現割合が高かったもの（V0400SB投与量の間に2%以上の差）は、鼻咽頭炎、発熱、上気道感染、気管支炎、歯痛、胃腸炎及び悪夢であった。

プラセボ併合群で2%以上に報告された有害事象（TEAE）のうち、いずれかのV0400SB併合群よりも発現割合が高かったのは、鼻漏のほか、状態悪化（IHの悪化）のみであった。状態悪化は、プラセボ併合群で3.0%、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群で0.5%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群で1.7%、V0400SB全投与併合群の患者で1.1%であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.3d）。

表 2.7.4-33 V0400SBのいずれかの投与群で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割合が3倍以上高かった有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者数
（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）
（安全性併合解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
下痢	9 (3.8%)	29 (14.5%)	53 (22.6%)	82 (18.9%)
末梢冷感	1 (0.4%)	18 (9.0%)	15 (6.4%)	33 (7.6%)
ワクチン接種合併症	2 (0.8%)	16 (8.0%)	16 (6.8%)	32 (7.4%)
便秘	3 (1.3%)	14 (7.0%)	15 (6.4%)	29 (6.7%)
結膜炎	3 (1.3%)	11 (5.5%)	15 (6.4%)	26 (6.0%)
睡眠障害	3 (1.3%)	17 (8.5%)	9 (3.8%)	26 (6.0%)
胃腸炎	4 (1.7%)	7 (3.5%)	18 (7.7%)	25 (5.7%)
中期不眠症	4 (1.7%)	10 (5.0%)	14 (6.0%)	24 (5.5%)
おむつ皮膚炎	3 (1.3%)	9 (4.5%)	12 (5.1%)	21 (4.8%)
食欲減退	2 (0.8%)	8 (4.0%)	9 (3.8%)	17 (3.9%)
乳児仙痛	1 (0.4%)	6 (3.0%)	8 (3.4%)	14 (3.2%)
鼓腸	2 (0.8%)	8 (4.0%)	5 (2.1%)	13 (3.0%)
傾眠	1 (0.4%)	10 (5.0%)	2 (0.9%)	12 (2.8%)
インフルエンザ	2 (0.8%)	4 (2.0%)	7 (3.0%)	11 (2.5%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	4 (2.0%)	7 (3.0%)	11 (2.5%)
過眠症	1 (0.4%)	6 (3.0%)	5 (2.1%)	11 (2.5%)
腹痛	1 (0.4%)	5 (2.5%)	5 (2.1%)	10 (2.3%)
激越	-	7 (3.5%)	3 (1.3%)	10 (2.3%)
ウイルス感染	-	5 (2.5%)	4 (1.7%)	9 (2.1%)
紅斑	1 (0.4%)	3 (1.5%)	5 (2.1%)	8 (1.8%)
泣き	-	4 (2.0%)	2 (0.9%)	6 (1.4%)

出典：表2.7.4.2.10b（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver.15.0

2) 投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別に併合したデータ

投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別にグループ化した患者について、安全性併合解析対象集団で発現した有害事象（TEAE）を、SOC別、HLGT別及びPT別に表2.7.4.2.3a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。V0400SBのいずれかの投与群で2%以上に報告された有害事象（TEAE）を表2.7.4.2.10a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

よくみられた有害事象（TEAE）は、プロプラノロールの既知の副作用であり、年少乳児に高頻度に発現する非特異的な事象であった。上述の方法でデータを併合すると、V0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に併合した場合と比べ、以下の有害事象（TEAE）は、いずれかのV0400SB群で2%以上に発現した有害事象に該当し、比較的よくみられた有害事象（TEAE）とみなされた（神経過敏、アトピー性皮膚炎、胃食道逆流性疾患、AST増加、中耳炎、疼痛、睡眠の質低下、熱性感染症、低血圧、心電図QT延長、不安、食欲亢進、多飲症及び冷汗（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.10a））。これらの有害事象（TEAE）は、V0400SB群でプラセボ併合群よりも高頻度に発現したが、患者数が

少なかったため意味のある比較は不可能であった。これらの有害事象（TEAE）のいくつかは、プロプラノロールと関連があり、モニタリングとの関連で特に注目すべき有害事象（TEAE）として詳細に考察した（2.7.4.2.1.11 ）。V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法で、各投与群別に有害事象（TEAE）を解析した結果、有害事象（TEAE）は、概して、V0400SB投与期間でプラセボ投与期間よりも高頻度に発現した。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、2例以上にみられた有害事象を比較的よくみられた有害事象と定義した。比較的よくみられた有害事象を表 2.7.4-34に示した。比較的よくみられた有害事象で最も発現割合が多かったのは、鼻咽頭炎31.3%（10/32例）であった。次いで、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）、結膜炎、擦過傷、鼻漏、皮膚乾燥及び紅斑がそれぞれ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それぞれ6.3%（2/32例）であった。比較的よくみられた治験薬との因果関係を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それぞれ6.3%（2/32例）であった。

表 2.7.4-34 比較的よくみられた（2例以上に発現）有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

〔2 例以上発現した有害事象〕	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	32	32
有害事象発現	31 (96.9)	10 (31.3)
［胃腸障害］		
下痢	9 (28.1)	4 (12.5)
便秘	2 (6.3)	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］		
発熱	6 (18.8)	1 (3.1)
［感染症および寄生虫症］		
鼻咽頭炎	10 (31.3)	0
結膜炎	3 (9.4)	0
［傷害、中毒および処置合併症］		
擦過傷	3 (9.4)	0
［臨床検査］		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	2 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	2 (6.3)
拡張期血圧低下	2 (6.3)	2 (6.3)
収縮期血圧低下	2 (6.3)	2 (6.3)

表2.7.6-87から引用

表 2.7.4-34 比較的よくみられた（2例以上に発現）有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

MedDRA/J Ver.18.0

〔2 例以上発現した有害事象〕	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	32	32
有害事象発現	31 (96.9)	10 (31.3)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］		
上気道の炎症	6 (18.8)	0
鼻漏	3 (9.4)	0
［皮膚および皮下組織障害］		
乳児湿疹	8 (25.0)	0
湿疹	4 (12.5)	0
皮膚乾燥	3 (9.4)	0
紅斑	3 (9.4)	0
蕁麻疹	2 (6.3)	0

表2.7.6-87から引用

2.7.4.2.1.4 有害事象（TEAE）の重症度

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性併合解析対象集団で発現した有害事象（TEAE）の大半は、重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象（TEAE）を発現した患者の割合は、プラセボ併合群（1.7%）でV0400SB 1 mg/kg/day投与併合群（2.0%）及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群（3.8%）よりも若干低かった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.32b）。重症度が高度であった有害事象（TEAE）のうち、2例以上で報告されたのは胃腸炎及び状態悪化（IHの悪化）のみであった。高度の胃腸炎は、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群の1例及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群の1例で報告された。このうち1例（V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群の患者320114）は、重篤な有害事象（TEAE）として報告され、治験薬の投与中断に至ったが、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は疑いなしと判断された。

3例が高度の有害事象（TEAE）である状態悪化を発現し（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.7b）、いずれも重篤な有害事象（TEAE）として報告され（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.14.PT及び2.7.4.2.1.9 ）、治験薬の投与中止に至った（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.15c）。

1) 患者201-060305（プラセボ群）

後遺症を残して回復し、治験薬との因果関係が疑われると判断された。

2) 患者201-540601（プラセボ群）

改善し、治験薬との因果関係が疑いなしと判断された。

3) 患者201-110120（3 mg/kg/day 3カ月群）

Day 23（V0400SB投与中）に報告され、治験薬の投与中止に至った。最初に報告されてから47日後に、後遺症を残して回復し、治験薬との因果関係が疑われると判断された。

(2) M703101-01試験

重症度別の有害事象を表 2.7.4-35に示した。

重症度が高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、鼻咽頭炎が6.3%(2/32例)、気管支炎及び蕁麻疹が各3.1%（1/32例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象はすべて軽度であった。

表 2.7.4-35 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT		例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		32	32
［血液およびリンパ系障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
リンパ節症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［心臓障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
チアノーゼ	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［眼障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (6.3)	0
眼脂	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
眼瞼そう痒症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［胃腸障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	12 (37.5)	4 (12 5)
下痢	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	9 (28 1)	4 (12 5)
便秘	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (6.3)	0

※同一症例で、重症度は異なるが同一のSOC、PTの事象は、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。
総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-5_Jから引用

表 2.7.4-35 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT		例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		32	32
［胃腸障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	12 (37.5)	4 (12 5)
嘔吐	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	6 (18.8)	1 (3.1)
発熱	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	6 (18.8)	1 (3.1)
［感染症および寄生虫症］	高度	0	0
	中等度	3 (9.4)	0
	軽度	11 (34.4)	0
鼻咽頭炎	高度	0	0
	中等度	2 (6.3)	0
	軽度	8 (25.0)	0
結膜炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	3 (9.4)	0
気管支炎	高度	0	0
	中等度	1 (3.1)	0
	軽度	0	0
突発性発疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
胃腸炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
ウイルス性胃腸炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
上気道感染	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0

※同一症例で、重症度は異なるが同一のSOC、PTの事象は、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。
総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-5_Jから引用

表 2.7.4-35 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT		例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		32	32
［感染症および寄生虫症］	高度	0	0
	中等度	3 (9.4)	0
	軽度	11 (34.4)	0
水痘	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［傷害、中毒および処置合併症］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	5 (15.6)	0
擦過傷	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	3 (9.4)	0
節足動物刺傷	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
耳擦過傷	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［臨床検査］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	6 (18.8)	5 (15.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (6.3)	2 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (6.3)	2 (6.3)
拡張期血圧低下	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (6.3)	2 (6.3)
収縮期血圧低下	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (6.3)	2 (6.3)
血圧低下	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	1 (3.1)

※同一症例で、重症度は異なるが同一のSOC、PTの事象は、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。
総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-5_Jから引用

表 2.7.4-35 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT		例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		32	32
［臨床検査］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	6 (18.8)	5 (15.6)
好中球数減少	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	1 (3.1)
好中球百分率減少	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［代謝および栄養障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
高カルシウム血症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［精神障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (6.3)	2 (6.3)
気分変化	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	1 (3.1)
睡眠障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	1 (3.1)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	9 (28 1)	1 (3.1)
上気道の炎症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	6 (18.8)	0
鼻漏	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	3 (9.4)	0

※同一症例で、重症度は異なるが同一のSOC、PTの事象は、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。
総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-5_Jから引用

表 2.7.4-35 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団		32	32
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	9 (28 1)	1 (3.1)
喘鳴	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	1 (3.1)
［皮膚および皮下組織障害］	高度	0	0
	中等度	1 (3.1)	0
	軽度	21 (65.6)	1 (3.1)
乳児湿疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	8 (25.0)	0
湿疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	4 (12 5)	0
皮膚乾燥	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	3 (9.4)	0
紅斑	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	3 (9.4)	0
蕁麻疹	高度	0	0
	中等度	1 (3.1)	0
	軽度	1 (3.1)	0
皮膚炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
おむつ皮膚炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
多汗症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	1 (3.1)
汗疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0

※同一症例で、重症度は異なるが同一のSOC、PTの事象は、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。
総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-5_Jから引用

表 2.7.4-35 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
[SOC]		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
PT		例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団		32	32
［皮膚および皮下組織障害］	高度	0	0
	中等度	1 (3.1)	0
	軽度	21 (65.6)	1 (3.1)
点状出血	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
［血管障害］	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0
出血	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (3.1)	0

※同一症例で、重症度は異なるが同一のSOC、PTの事象は、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。
総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-5_Jから引用

2.7.4.2.1.5 有害事象（TEAE）の発現までの期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

有害事象（TEAE）が発現するまでの最短期間を、投与群及び投与群における投与量別に併合したデータで解析した。

有害事象（TEAE）が発現するまでの最短期間別の患者の分布を表2.7.4.2.5a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示し、「12週後の来院日又はそれ以前」又は「12週後の来院後」の発現時期別の患者の分布を表2.7.4.2.6a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

有害事象（TEAE）の大半は、12週後の来院日又はそれ以前に発現した。試験全体を通じて均一に分布していた有害事象（TEAE）は、生歯、咳嗽、上気道感染、気管支炎及び細気管支炎等といった非特異的な小児期の事象である傾向が認められた。

漸増期間中（Day 0～Day 14）に発現した有害事象（TEAE）は、2.7.4.2.1.10.1 で詳細に考察した。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、患者数（32例）が少ないため、漸増期間、維持用量（3 mg/kg/day）投与期間別で有害事象を集計した。投与期間別の有害事象を表 2.7.4-36に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、漸増期間中が43.8%（14/32例）、維持用量投与期間が53.1%（17/32例）であった。その内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、漸増期間中及び維持用量投与期間中がそれぞれ15.6%（5/32例）であり、漸増期間中では、下痢が9.4%（3/32例）、拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各6.3%（2/32例）、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各3.1%（1/32例）、維持用量投与期間では、下痢、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、血圧低下、好中球数減少、気分変化、睡眠障害、喘鳴及び多汗症が各3.1%（1/32例）であった。

なお、102試験、201試験及び301試験と同様に、有害事象が発現するまでの期間を集計した結果、66.4%（83/125件）が「12週後の来院日又はそれ以前」に、33.6%（42/125件）が「12週後の来院後」に発現していた。

表 2.7.4-36 投与期間別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

〔各有害事象の初回発現を対象に集計〕	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths			V0400SB 3 mg/kg/day 6mths		
[SOC]	合計	漸増期間	維持用量投与期間	合計	漸増期間	維持用量投与期間
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	32	32	32	32	32	32
全有害事象	31 (96.9)	14 (43.8)	17 (53.1)	10 (31.3)	5 (15.6)	5 (15.6)
死亡例	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡以外）	0	0	0	0	0	0
有害事象による治験薬投与中止例	0	0	0	0	0	0
［血液およびリンパ系障害］	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
リンパ節症	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
［心臓障害］	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0
チアノーゼ	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0
［眼障害］	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0	0	0
眼脂	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
眼瞼そう痒症	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
［胃腸障害］	12 (37.5)	3 (9.4)	9 (28.1)	4 (12.5)	3 (9.4)	1 (3.1)
下痢	9 (28.1)	3 (9.4)	6 (18.8)	4 (12.5)	3 (9.4)	1 (3.1)
便秘	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0	0	0
嘔吐	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	6 (18.8)	1 (3.1)	5 (15.6)	1 (3.1)	1 (3.1)	0
発熱	6 (18.8)	1 (3.1)	5 (15.6)	1 (3.1)	1 (3.1)	0
［感染症および寄生虫症］	14 (43.8)	1 (3.1)	13 (40.6)	0	0	0
鼻咽頭炎	10 (31.3)	0	10 (31.3)	0	0	0
結膜炎	3 (9.4)	1 (3.1)	2 (6.3)	0	0	0
気管支炎	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
突発性発疹	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
胃腸炎	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
上気道感染	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
水痘	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	5 (15.6)	3 (9.4)	2 (6.3)	0	0	0
擦過傷	3 (9.4)	3 (9.4)	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
耳擦過傷	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
［臨床検査］	6 (18.8)	3 (9.4)	3 (9.4)	5 (15.6)	3 (9.4)	2 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)
拡張期血圧低下	2 (6.3)	2 (6.3)	0	2 (6.3)	2 (6.3)	0
収縮期血圧低下	2 (6.3)	2 (6.3)	0	2 (6.3)	2 (6.3)	0
血圧低下	1 (3.1)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
好中球数減少	1 (3.1)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
好中球百分率減少	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-7_Jから引用

表 2.7.4-36 投与期間別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

〔各有害事象の初回発現を対象に集計〕	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths			V0400SB 3 mg/kg/day 6mths		
[SOC]	合計	漸増期間	維持用量投与期間	合計	漸増期間	維持用量投与期間
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	32	32	32	32	32	32
全有害事象	31 (96.9)	14 (43.8)	17 (53.1)	10 (31.3)	5 (15.6)	5 (15.6)
死亡例	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡以外）	0	0	0	0	0	0
有害事象による治験薬投与中止例	0	0	0	0	0	0
［代謝および栄養障害］	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
［精神障害］	2 (6.3)	0	2 (6.3)	2 (6.3)	0	2 (6.3)
気分変化	1 (3.1)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
睡眠障害	1 (3.1)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	9 (28.1)	0	9 (28.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
上気道の炎症	6 (18.8)	0	6 (18.8)	0	0	0
鼻漏	3 (9.4)	0	3 (9.4)	0	0	0
喘鳴	1 (3.1)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
［皮膚および皮下組織障害］	22 (68.8)	7 (21.9)	15 (46.9)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
乳児湿疹	8 (25.0)	2 (6.3)	6 (18.8)	0	0	0
湿疹	4 (12.5)	0	4 (12.5)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (9.4)	1 (3.1)	2 (6.3)	0	0	0
紅斑	3 (9.4)	3 (9.4)	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0	0	0
皮膚炎	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
おむつ皮膚炎	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
多汗症	1 (3.1)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)
汗疹	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
点状出血	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0
［血管障害］	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
出血	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-7_Jから引用

2.7.4.2.1.6 有害事象（TEAE）の転帰

(1) 102試験、201試験及び301試験

有害事象（TEAE）の大半は回復した。転帰が「未回復」、「改善」又は「欠測」であった有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、プラセボ併合群が5.1%、1 mg/kg/day投与併合群が13.5%、3 mg/kg/day投与併合群が10.2%であった。転帰が「未回復」、「改善」又は「欠測」であった有害事象（TEAE）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.11b）のうち、いずれかの群で2%以上に発現したのは、生歯（プラセボ全投与併合群：2.1%、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群：2.0%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群：0.9%、V0400SB全投与併合群：1.4%）のみであった。

プラセボ群の1例（状態悪化及び皮膚血管障害）及びV0400SB 1 mg/kg/day群の1例（てんかん）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.12a.PT）は、後遺症を残して回復した。

転帰不明の有害事象（TEAE）は、プラセボ群の1例（上気道感染）、V0400SB 1 mg/kg/day群の3例（血中鉄減少及び白血球数増加、貧血、生歯及び下気道感染）、V0400SB 3 mg/kg/day群の4例（好中球減少症、落ち着きのなさ、総蛋白減少、筋骨格硬直）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.12b.PT）であった。

(2) M703101-01試験

有害事象の大半は回復した。転帰が「未回復」であった有害事象は、乳児湿疹及び便秘が各1例みられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。転帰が「軽快」であった有害事象は、AST増加及びALT増加、眼瞼そう痒症及び下痢がそれぞれ同一症例でみられた。その他、皮膚炎、上気道の炎症、乳児湿疹、皮膚乾燥、好中球数減少、湿疹、突発性発疹及び鼻咽頭炎が各1例みられた。その内、同一症例に発現したAST増加及びALT増加、好中球数減少は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、AST増加及びALT増加は他院でフォローアップをするため、好中球数減少は回復傾向が認められたため、転帰は「軽快」で追跡終了となった。その他は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性併合解析対象集団で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）をPT別に表2.7.4.2.8b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、各V0400SB併合群（V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群41.0%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群35.7%）でプラセボ併合群（15.3%）よりも顕著に高かった（表 2.7.4-30）。

V0400SBのいずれかの投与群で患者の2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を表 2.7.4-37に示した。安全性併合解析対象集団でよくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）は、以下のとおりであった。

- 末梢冷感（プラセボ併合群0例、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群9.0%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群6.0%）
- 下痢（それぞれ1.3%、4.5%、6.0%）
- 中期不眠症（それぞれ1.7%、4.5%、5.5%）
- 睡眠障害（それぞれ0.8%、6.5%、3.8%）

－ 悪夢（それぞれ2.1%、2.5%、6.4%）

いずれかのV0400SB投与群で2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）は、プロプラノロールのSPCに基づくと、すべて成人で報告されている（小児では知られている限り）プロプラノロールの既知の副作用であり、予測できない安全性上の問題は認められなかった。特に注目すべき治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）のうち、プロプラノロール投与に伴う既知の重大な副作用としてモニタリングしたものは、2.7.4.2.1.11 で詳細に考察した。

治験薬との因果関係が否定できない個々の有害事象（TEAE）の発現割合は、V0400SB併合群でプラセボ併合群よりもおおむね高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）のうち、プラセボ併合群でV0400SB併合群よりも高頻度（3倍以上の群間差）に発現したものはなかった。

V0400SBの2つの投与群を検討すると、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）のうち、V0400SBの高用量ほど高頻度（V0400SBの投与群間で2%以上の差）に発現したのは、悪夢のみであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）の大半は、重症度が軽度又は中等度であった。

以下の4例は、重症度が高度であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.28b）。

－ 悪夢（1例、1 mg/kg/day 6カ月群）
－ ALP増加（1例、3 mg/kg/day 3カ月群のV0400SB投与期間中）
－ 状態悪化（1例はプラセボ群、1例は3 mg/kg/day 3カ月群のV0400SB投与期間中）

次の4例は重篤な有害事象として報告された。これらの治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（TEAE）は、2.7.4.2.1.9 で詳細に考察した。

－ プラセボ群の1例（患者201-060305：状態悪化）
－ V0400SB群の3例（患者201-110120：3 mg/kg/day、状態悪化、患者201-550401：3 mg/kg/day、徐脈及び腸炎、患者201-500211：1 mg/kg/day、第二度房室ブロック）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.14.PT）。

また、患者201-060403は、治験依頼者のみが治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象（TEAE）である気管支炎を発現した。

次の8例で治験薬の投与中止に至った。

－ プラセボ群の2例（患者201-051205：細気管支炎、患者201-060305：状態悪化）
－ 1 mg/kg/day群の3例（患者201-060135：QT延長、患者201-500211：第二度房室ブロック、患者201-060104：閉塞性気道障害）
－ 3 mg/kg/day群の3例（患者201-060134：疲労、患者201-110120：状態悪化、患者201-550401：徐脈）。

更に、患者201-050811は、データ不足のため治験薬との因果関係を確認できなかった気管支炎を発現した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.15c.PT）。治験薬の投与中止に至った有害事象（TEAE）のうち、重症度が高度と判断されたのは、1 mg/kg/day 6カ月群のてんかん（1例）及びプラセボ群の状態悪化（1例）であり、いずれも治験薬との因果関係は疑われると判断された。治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）のうち、1例は回復しなかった（患者060104：閉塞性気道障害）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別に解析したところ、V0400SBの3カ月投与とそれに続くプ

ラセボの3カ月投与という2つの治療法で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を発現した患者の割合は、V0400SB投与期間中でプラセボ投与期間中よりも高かったことが示された（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.8a）。個々の有害事象（TEAE）の大半は、1 mg/kg/day群及び3 mg/kg/day群のいずれも、V0400SB投与期間中でプラセボ投与期間中よりも高頻度に発現した。

表 2.7.4-37 V0400SBのいずれかの投与群で2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）（安全性併合解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
末梢冷感	-	18 (9.0%)	14 (6.0%)	32 (7.4%)
下痢	3 (1.3%)	9 (4.5%)	14 (6.0%)	23 (5.3%)
中期不眠症	4 (1.7%)	9 (4.5%)	13 (5.5%)	22 (5.1%)
睡眠障害	2 (0.8%)	13 (6.5%)	9 (3.8%)	22 (5.1%)
悪夢	5 (2.1%)	5 (2.5%)	15 (6.4%)	20 (4.6%)
食欲減退	2 (0.8%)	7 (3.5%)	7 (3.0%)	14 (3.2%)
嘔吐	1 (0.4%)	7 (3.5%)	5 (2.1%)	12 (2.8%)
過眠症	1 (0.4%)	6 (3.0%)	4 (1.7%)	10 (2.3%)
傾眠	-	8 (4.0%)	2 (0.9%)	10 (2.3%)
落ち着きのなさ	2 (0.8%)	7 (3.5%)	2 (0.9%)	9 (2.1%)
便秘	1 (0.4%)	3 (1.5%)	6 (2.6%)	9 (2.1%)
易刺激性	1 (0.4%)	6 (3.0%)	-	6 (1.4%)

出典：表2.7.4.2.8b（5.3.5.3 – Vol. 1）、 MedDRA Ver.15.0

(2) M703101-01試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は表 2.7.4-32に示した。

治験薬との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それぞれ6.3%（2/32例）、発熱、血圧低下、好中球数減少、気分変化、睡眠障害、喘鳴及び多汗症がそれぞれ3.1%（1/32例）であった。

2.7.4.2.1.8 死亡

(1) 102試験、201試験及び301試験

死亡は認められなかった。

(2) M703101-01試験

死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.9 その他の重篤な有害事象

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性併合解析対象集団で発現した重篤な有害事象の患者ごとの一覧表を表2.7.4.2.14.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）に示し、表 2.7.4-38に要約した。各試験でみられた重篤な有害事象の叙述を、2.7.6.2.2.5（5）、2.7.6.4.2.4（4）及び2.7.6.4.3.4（1）に示した。特に注目すべき有害事象のうち、プロプラノロール投与に伴う既知の重大な副作用としてモニタリングしたものは、2.7.4.2.1.11 で詳細に考察した。

以下のとおり、全体として27例36件の重篤な有害事象（26例34件の重篤な有害事象（TEAE））が報告された。

- 非治療下で発現した重篤な有害事象が2件、3 mg/kg/day 6カ月群の1例で報告された：患者050619はDay 154に炎症及び発熱を発現した。
- プラセボ群の3例（5.5%）3件で報告された。
- 1 mg/kg/day 3カ月群の5例（5.1%）5件で報告された。
- 1 mg/kg/day 6カ月群の3例（2.9%）5件で報告された。
- 3 mg/kg/day 3カ月群の10*例（8.1%）16件で報告された
  *注：1例（患者050101）は102試験の患者で3カ月間のみ投与を受け、1例（患者060403）は同投与群のV0400SB投与期間及びプラセボ投与期間の両方で重篤な有害事象（TEAE）を発現した。
- 3 mg/kg/day 6カ月群の5例（4.5%）5件で報告された。

よくみ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（各3例）並びに気管支炎（2例）であった。その他の重篤な有害事象（TEAE）は、いずれも1例で報告された。

重篤な有害事象（TEAE）のうち、8例が治験薬の投与中断に至り、9例が完全に治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与を完全に中止した後で後遺症を残して回復した2例（てんかん及び状態悪化）を除き、回復した。

治験責任医師又は治験分担医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象（TEAE）が4例発現した（表 2.7.4-38及び2.7.6.4.2.4（4））。

- 状態悪化：プラセボ群の患者201-060305は、Day 14に血管腫悪化により入院し、状態悪化を発現した。本事象の重症度は高度であり、完全に治験薬の投与を中止した。本事象に対して是正治療が講じられ、15日後に後遺症を残して回復したと報告された。本事象は、治験依頼者が予測できないと判断したため、未知重篤副作用として報告された。
- 第二度房室ブロック：1 mg/kg/day 3カ月群の患者201-500211は、Day 1の初回投与後240分時の心電図検査で診断された、モービッツI型の第二度房室ブロックを発現した。本事象の重症度は軽度であり、完全に治験薬の投与を中止した。本事象は1日も持続することなく、是正治療なしで回復した。ホルター心電図検査の所見（投与中断後7カ月の時点で認められた第一度及び第二度房室ブロックのエピソード）に基づき、既存の心臓疾患である可能性が高いと判断された。本事象は、治験依頼者が予測できないと判断したため、未知重篤副作用として報告された。
- 状態悪化：3 mg/kg/day 3カ月群の患者201-110120は、Day 23に血管腫の潰瘍形成を発現し、Day35には潰瘍がグレード3に悪化した。本事象の重症度は高度であり、完全に治験薬の投与を中止した。本事象に対して是正治療が講じられ、本事象は47日後に回復したと報

告された。本事象は、治験依頼者が予測できないと判断したため、未知重篤副作用として報告された。

- 徐脈：患者201-550401（201試験の3 mg/kg/day 3カ月群）は、在胎期間25週で早産児として出生し、異常成熟で出生時から極めて不良な状態であった（中枢神経系の低酸素性障害、呼吸障害、脳室周囲白質軟化症、未熟児貧血、ホルモン補充療法、左鼠径陰嚢ヘルニア及び網膜症）。漸増期間中（Day 6の1 mg/kg/day投与中）、患者は発熱、無呼吸、腹部膨満感及び軟便を発現し、腸炎と診断され、同時に、重大な徐脈（90～100 bpm）を呈した。重症度は中等度であり、治験薬の投与を完全に中止した。本事象に対して是正治療が講じられ、3日後に回復したと報告された。なお、徐脈はプロプラノロールの既知の事象であったため、未知重篤副作用としては報告されなかった。

また、1例（3 mg/kg/day 3カ月群の患者201-060403）は、治験依頼者のみが治験薬との因果関係が否定できないと判断した重篤な有害事象（TEAE）を発現した。本患者は、Day 39（V0400SB投与中）に閉塞性気管支炎（呼吸器合胞体ウイルス及びライノウイルスに伴うもの）で入院した。重症度は高度で、重篤な有害事象として報告され、治験薬を一時的に投与中止した。治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬と関連ありと判断しなかったが、治験依頼者は関連があるかもしれないと判断した。その後、高度の有害事象（TEAE）であるロタウイルス感染（プラセボ投与中）を発現したが、治験薬と関連ありと判断されなかった。

表 2.7.4-38 投与群別の治療下で重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性併合解析対象集団）

症例番号	試験	人種/性別/年齢（日）	PT	投与された治験薬	発現時期	持続期間	重篤度	重症度	治験薬に対する措置	転帰	治験薬との因果関係
プラセボ6カ月投与											
060305	SB201	白人/F/39	状態悪化	プラセボ	14 D	15 D	重篤	高度	中止	回復	疑われる
110304		その他/M/139	薬効欠如	プラセボ	21 D	2 D	重篤	軽度	中止	回復	疑いなし
540601		白人/F/87	状態悪化	プラセボ	113 D + 19:57	NA	重篤	高度	中止	軽快	疑いなし
			神経過敏	プラセボ	5 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻漏	プラセボ	19 D	8 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			咳嗽	プラセボ	19 D	8 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			結膜炎	プラセボ	22 D	6 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			咳嗽	プラセボ	55 D	7 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			結膜炎	プラセボ	67 D	7 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			咳嗽	プラセボ	94 D	5 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			歯痛	プラセボ	95 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与											
050311	SB201	白人/M/55	細気管支炎	V0400SB	22 D	9 D	重篤	中等度	中断	回復	疑いなし
			咳嗽	V0400SB	20 D	3 D	非重篤	軽度	中断	回復	疑いなし
			鼻炎	V0400SB	20 D	3 D	非重篤	軽度	中断	回復	疑いなし
			睡眠障害	V0400SB	34 D	59 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる
			鼻炎	V0400SB	53 D	9 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			アトピー性皮膚炎	V0400SB	55 D	41 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			下痢	V0400SB	62 D	23 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
060109		白人/M/87	白内障手術	V0400SB	42 D + 21:30	1 D	重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			便秘	V0400SB	22 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻炎	V0400SB	22 D	14 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			熱性感染症	V0400SB	69 D	9 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			熱性感染症	プラセボ	126 D	8 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			視力検査	プラセボ	161 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし

表 2.7.4-38 投与群別の治療下で重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性併合解析対象集団）（続き）

症例番号	試験	人種/性別/年齢（日）	PT	投与された治験薬	発現時期	持続期間	重篤度	重症度	治験薬に対する措置	転帰	治験薬との因果関係
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与											
110305	SB201	白人/M/135	薬効欠如	プラセボ	115 D	1 D	重篤	軽度	中止	回復	疑いなし
			尿臭異常	V0400SB	8 D	7 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			嘔吐	V0400SB	8 D	7 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			不眠症	V0400SB	49 D	7 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる
			発熱	V0400SB	50 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			耳感染	V0400SB	64 D	8 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			細気管支炎	プラセボ	102 D	10 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
270203		白人/F/123	膀胱炎	V0400SB	24 D	7 D	重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			蕁麻疹	V0400SB	65 D	3 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			転倒	V0400SB	71 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
500211		その他/M/112	第二度房室ブロック	V0400SB	3:56	1 D	重篤	軽度	中止	回復	疑われる
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与											
110215	SB201	白人/M/85	回腸瘻閉鎖	V0400SB	109 D	15 D	重篤	中等度	中断	回復	疑いなし
			鼠径部ヘルニア修復	V0400SB	109 D	15 D	重篤	中等度	中断	回復	疑いなし
			口腔真菌感染	V0400SB	19 D	15 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			潰瘍性角膜炎	V0400SB	73 D	6 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			低カルシウム血症	V0400SB	109 D	8 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			腸閉塞	V0400SB	111 D	5 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			感染性腸炎	V0400SB	112 D	8 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			浮腫	V0400SB	112 D	10 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			便秘	V0400SB	116 D	3 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			低カルシウム血症	V0400SB	117 D	4 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし

表 2.7.4-38 投与群別の治療下で重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性併合解析対象集団）（続き）

症例番号	試験	人種/性別/年齢（日）	PT	投与された治験薬	発現時期	持続期間	重篤度	重症度	治験薬に対する措置	転帰	治験薬との因果関係
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与											
230208	SB201	白人/F/57	てんかん	V0400SB	150 D	7 D	重篤	高度	中止	回復	疑いなし
			発熱	V0400SB	9 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			発熱	V0400SB	67 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			外科手術	V0400SB	67 D	1 D	非重篤	高度	変更せず	回復	疑いなし
			発熱	V0400SB	68 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			便秘	V0400SB	74 D	1 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑われる
			不全片麻痺	V0400SB	87 D	NA	非重篤	中等度	変更せず	NA	疑いなし
			神経発達障害	V0400SB	87 D	NA	非重篤	高度	変更せず	NA	疑いなし
			生歯	V0400SB	105 D	2 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻咽頭炎	V0400SB	122 D	4 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			便秘	V0400SB	125 D	NA	非重篤	中等度	変更せず	NA	疑われる
320114		白人/M/95	気管支肺炎	V0400SB	80 D	18 D	重篤	高度	中断	回復	疑いなし
			胃腸炎	V0400SB	80 D	18 D	重篤	高度	中断	回復	疑いなし
			ウイルス感染	V0400SB	42 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			結膜炎	V0400SB	76 D	8 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			気管支炎	V0400SB	120 D	28 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			血中免疫グロブリンE増加	V0400SB	168 D	NA	非重篤	軽度	該当せず	軽快	疑いなし
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与											
050106	SB201	白人/F/55	腎盂腎炎	V0400SB	35 D	18 D	重篤	高度	変更せず	回復	疑いなし
			下痢	V0400SB	0 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			便秘	V0400SB	4 D	6 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	データ不十分
			鼻炎	V0400SB	27 D	15 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
060201		白人/F/52	無感情	V0400SB	27 D + 23:15	1 D	重篤	中等度	中断	回復	疑いなし
			チアノーゼ	V0400SB	27 D + 23:15	1 D	重篤	中等度	中断	回復	疑いなし
			低血圧	V0400SB	7 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻咽頭炎	V0400SB	67 D	17 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
060402		白人/M/89	胃食道逆流性疾患	V0400SB	5 D	4 D	重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			上気道感染	プラセボ	96 D	14 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑われる
			不眠症	プラセボ	112 D	22 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる

表 2.7.4-38 投与群別の治療下で重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性併合解析対象集団）（続き）

症例番号	試験	人種/性別/年齢（日）	PT	投与された治験薬	発現時期	持続期間	重篤度	重症度	治験薬に対する措置	転帰	治験薬との因果関係
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与											
060403	SB201	白人/F/88	気管支炎	V0400SB	39 D	9 D	重篤	高度	中断	回復	疑いなし
			ロタウイルス感染	プラセボ	120 D	3 D	重篤	高度	変更せず	回復	疑いなし
			多汗症	V0400SB	0 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	データ不十分
			ウイルス性上気道感染	V0400SB	31 D	9 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			生歯	V0400SB	69 D	89 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			生歯	V0400SB	83 D	75 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			百日咳	プラセボ	105 D	141 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			ロタウイルス感染	プラセボ	119 D	2 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
110120		白人/F/51	状態悪化	V0400SB	23 D	47 D	重篤	高度	中止	回復	疑われる
			下痢	V0400SB	1 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			嘔吐	V0400SB	11D	3 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑われる
			体重増加不良	V0400SB	14 D	49 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			発熱	V0400SB	18 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			不眠症	V0400SB	23 D	40 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			食欲減退	V0400SB	32 D	10 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
110206		白人/F/114	細気管支炎	プラセボ	129 D	4 D	重篤	軽度	中断	回復	疑いなし
			鼻咽頭炎	プラセボ	121 D	12 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			真菌感染	プラセボ	130 D	3 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻咽頭炎	プラセボ	136 D	30 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
110604		白人/F/73	胃食道逆流性疾患	V0400SB	65 D	7 D	重篤	高度	変更せず	回復	疑いなし
			落ち着きのなさ	V0400SB	12 D	3 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる
			嘔吐	V0400SB	16 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			嘔吐	V0400SB	18 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			下痢	V0400SB	18 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			落ち着きのなさ	プラセボ	99 D	NA	非重篤	軽度	変更せず	未回復	データ不十分
			鼻炎	プラセボ	131 D	6 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			気管支痙攣	プラセボ	133 D	3 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる
			鼻炎	プラセボ	145 D	8 D	非重篤	軽度	該当せず	回復	疑いなし

表 2.7.4-38 投与群別の治療下で重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性併合解析対象集団）（続き）

症例番号	試験	人種/性別/年齢（日）	PT	投与された治験薬	発現時期	持続期間	重篤度	重症度	治験薬に対する措置	転帰	治験薬との因果関係
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与											
160209	SB201	白人/F/102	脱水	V0400SB	62 D	3 D	重篤	高度	中断	回復	疑いなし
			ウイルス感染	V0400SB	62 D	3 D	重篤	高度	中断	回復	疑いなし
			下痢	V0400SB	1 D	6 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻閉	V0400SB	5 D	35 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			下痢	V0400SB	7 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			生歯	V0400SB	9 D	87 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			発熱	V0400SB	12 D	3 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			腫瘤	V0400SB	12 D	15 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			発疹	V0400SB	15 D	4 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			湿疹	V0400SB	15 D	22 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			咳嗽	V0400SB	18 D	4 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻漏	V0400SB	18 D	4 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			咳嗽	V0400SB	24 D	12 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			上気道感染	V0400SB	60 D	5 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			ワクチン接種合併症	V0400SB	77 D	5 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			接触性皮膚炎	V0400SB	80 D	7 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			結膜炎	V0400SB	80 D	15 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			状態悪化	プラセボ	95 D	NA	非重篤	中等度	中止	不明	疑われる
550401		白人/M/90	徐脈	V0400SB	6 D + 9:15	3 D	重篤	中等度	中止	回復	疑われる
			腸炎	V0400SB	6 D + 9:15	9 D	重篤	中等度	中止	回復	疑いなし
			無呼吸	V0400SB	7 D	1 D	非重篤	軽度	中止	回復	疑いなし
			乏尿	V0400SB	10 D	1 D	非重篤	軽度	中止	回復	疑いなし
050101	SB102	－/F/118	泣き	V0400SB	0 D	8 D	重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			急性中耳炎	V0400SB	21 D	10 D	重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			急性中耳炎	V0400SB	58 D	7 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			蒼白	V0400SB	0 D	8 D	重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし

表 2.7.4-38 投与群別の治療下で重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性併合解析対象集団）（続き）

症例番号	試験	人種/性別/年齢（日）	PT	投与された治験薬	発現時期	持続期間	重篤度	重症度	治験薬に対する措置	転帰	治験薬との因果関係
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与											
050619	SB201	白人/F/136	炎症*	V0400SB	154 D	12 D	重篤	中等度	該当せず	回復	疑いなし
			発熱*	V0400SB	154 D	12 D	重篤	中等度	該当せず	回復	疑いなし
			便秘	V0400SB	2 D	30 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			中期不眠症	V0400SB	2 D	30 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる
			末梢冷感	V0400SB	3 D	29 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる
			食欲減退	V0400SB	13 D	19 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	データ不十分
			気管支炎	V0400SB	31 D	32 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			歯肉痛	V0400SB	35 D	272 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			喘息	V0400SB	63 D	NA	非重篤	中等度	変更せず	未回復	疑いなし
			気管支炎	V0400SB	84 D	8 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			中期不眠症	V0400SB	91 D	12 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑われる
			気道うっ血	V0400SB	91 D	33 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			発熱	V0400SB	98 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			腹部不快感	V0400SB	105 D	16 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			気管支炎	V0400SB	125 D	30 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			膀胱炎	V0400SB	136 D	19 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			中期不眠症	V0400SB	155 D	NA	非重篤	中等度	該当せず	NA	疑いなし
			紅斑性皮疹	V0400SB	164 D	21 D	非重篤	軽度	該当せず	回復	疑いなし
060119		白人/F/148	頭部損傷	V0400SB	28 D + 22:00	3 D	重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			消化不良	V0400SB	11 D	127 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			胃腸炎	V0400SB	18 D	2 D	非重篤	軽度	中断	回復	疑いなし
			ワクチン接種合併症	V0400SB	56 D	1 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻咽頭炎	V0400SB	130 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			鼻咽頭炎	V0400SB	150 D	3 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
110211		白人/F/150	無感情	V0400SB	36 D	2 D	重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			点状出血	V0400SB	37 D	30 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし

表 2.7.4-38 投与群別の治療下で重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性併合解析対象集団）（続き）

症例番号	試験	人種/性別/年齢（日）	PT	投与された治験薬	発現時期	持続期間	重篤度	重症度	治験薬に対する措置	転帰	治験薬との因果関係
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与											
110302	SB201	白人/F/96	薬効欠如	V0400SB	20 D	2 D	重篤	軽度	中止	回復	疑いなし
450101		白人/M/92	細気管支炎	V0400SB	61 D + 1:40	7 D	重篤	高度	中断	回復	疑いなし
			嘔吐	V0400SB	0 D	1 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			生歯	V0400SB	6 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			おむつ皮膚炎	V0400SB	30 D	6 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			ワクチン接種合併症	V0400SB	59 D	1 D	非重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			発熱	V0400SB	156 D	2 D	非重篤	軽度	中断	回復	疑いなし
			胃腸炎	V0400SB	156 D	7 D	非重篤	軽度	中断	回復	疑いなし
			嘔吐	V0400SB	160 D	3 D	非重篤	軽度	中断	回復	疑いなし
520313		白人/M/76	気管支炎	V0400SB	120 D	19 D	重篤	中等度	変更せず	回復	疑いなし
			右脚ブロック	V0400SB	6 D	9 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			心電図再分極異常	V0400SB	6 D	16 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			状態悪化	V0400SB	11 D	2 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			上気道感染	V0400SB	59 D	6 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			低色素血	V0400SB	84 D	253 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			下気道感染	V0400SB	87 D	6 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし
			下痢	V0400SB	120 D	8 D	非重篤	軽度	変更せず	回復	疑いなし

D=日；(e) =推定された日又は期間、F：女児、M：男児、NA：Not Available

* 非治療下で発現した

出典：表2.7.4.2.14PT（5.3.5.3 – Vol. 1）から改変、 MedDRA Ver.15.0

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.10 その他の重要な有害事象

(1) 102試験、201試験及び301試験

1) 投与量の調整に至った有害事象（TEAE）

投与量の調整に至った有害事象（TEAE）を発現した患者の一覧を表2.7.4.2.17.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

次の4例が治験薬の減量に至った有害事象（TEAE）を発現した（患者102-050102：心電図QT延長、患者201-320105：小腸炎、患者201-500115：下痢、患者201-711407：上気道感染）。いずれの事象も重症度は高度ではなく、1例を除いて回復した（上気道感染：転帰不明）。

一時的な投与中断に至った有害事象（TEAE）を発現した患者の一覧を表2.7.4.2.16（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。69例が治験薬の投与を中断し、上気道感染発現後の転帰が不明であった患者201-711412を除くすべての患者が回復した。

2) 治験薬の完全な中止に至った有害事象（TEAE）

治験薬の完全な中止に至った有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者をV0400SBの投与量、V0400SB全投与例又はプラセボ全投与例別に表2.7.4.2.15b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示し、表 2.7.4-39に要約した。患者ごとの一覧表を表2.7.4.2.15c.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

安全性併合解析対象集団で、治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）が21例25件報告され、プラセボ併合群（4.2%）で各V0400SB併合群（V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群：2.0%、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群：3.0%）よりも若干高かった。

治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）の大半は、発現例数が1例であった。発現例数が2例以上であったのは、以下のとおりであった。

- 状態悪化3例：プラセボ併合群の2例（患者201-060305及び201-540601）及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群の1例（患者201-110120）
- 薬効欠如3例：プラセボ併合群の2例（患者201-110305及び201-110304）及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群の1例（患者201-110302）
- 細気管支炎3例：プラセボ併合群の2例（患者201-050822及び201-051205）及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群の1例（患者201-051203）

以下の8例が、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を発現した。

- プラセボ群の1例（患者201-060305：状態悪化）
- 1 mg/kg/day群の3例（患者201-060135：QT延長、患者201-500211：第二度房室ブロック、患者201-060104：閉塞性気道障害）
- 3 mg/kg/day群の4例（患者201-051205：細気管支炎、患者201-060134：疲労、患者201-110120：状態悪化、患者201-550401：徐脈）
- 患者201-050811は、データ不足のため治験薬との因果関係を確認できなかった気管支炎を発現した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.15c.PT）。

以下の9例10件は、重篤な有害事象（TEAE）としても報告された。

- プラセボ併合群の4例4件で発現し、いずれもIHの改善がないこと／悪化に伴うものであ

った（患者201-110305（V0400SB 1 mg/kg/day群のプラセボ投与期間中）は、Day 31に薬効欠如を発現した。プラセボ6カ月群で、患者201-110304がDay 21に薬効欠如を発現し、患者201-060305及び患者201-540601が、それぞれDay 14及びDay 113に状態悪化を発現した。）

- V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群の2例2件（患者201-500211：第二度房室ブロック、患者201-230208：てんかん）。
- V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群の3例4件（患者201-110120：状態悪化、患者201-550401：徐脈及び腸炎、患者201-110302：薬効欠如）

治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）のうち、プロプラノロール投与に伴う既知の重大な副作用としてモニタリングしたものは、2.7.4.2.1.11 で詳細に考察した。

治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）を発現した患者数は少なかったため、データを投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別に併合しても意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.15a）。

表 2.7.4-39 治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）（安全性併合解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
治験薬の完全な中止に至った有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	10 (4.2%)	4 (2.0%)	7 (3.0%)	11 (2.5%)
状態悪化	2 (0.8%)	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
薬効欠如	2 (0.8%)	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
細気管支炎	2 (0.8%)	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
疲労	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
無呼吸	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
喘息	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
閉塞性気道障害	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
気管支閉塞	1 (0.4%)	-	-	-
鼻閉塞	1 (0.4%)	-	-	-
気管支炎	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸炎	1 (0.4%)	-	-	-
第二度房室ブロック	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
徐脈	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腸炎	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心電図QT延長	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
てんかん	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
乏尿	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
発疹	1 (0.4%)	-	-	-
皮膚血管障害	1 (0.4%)	-	-	-

出典：表2.7.4.2.1b及び2.7.4.2.15b（5.3.5.3 – Vol. 1）、 MedDRA Ver.15.0

注：患者は投与中止に至った有害事象（TEAE）を1件以上発現した可能性がある。そのため、各欄の合計は、投与中止に至った有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の総例数と異なる場合がある。

(2) M703101-01試験

重要な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4-40に示した。

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が、2例が治験薬を休薬した。

被験者識別コード症例9＊は、治験薬投与72日目（治験薬投与開始日=1日目）に気管支炎を発現したため、治験薬を休薬した（休薬期間：11日）。気管支炎の重症度は中等度であったが、治療により回復し、維持用量（3 mg/kg/day）で治験薬の投与を再開した。

被験者識別コード症例10＊は、治験薬投与125日目に上気道の炎症、127日目に喘鳴を発現したため、治験薬を休薬した（上気道の炎症による休止期間は8日、喘鳴による休薬期間は6日）。共に重症度は軽度であり、治療により回復し、維持用量（3 mg/kg/day）で治験薬の投与を再開した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-40 重要な有害事象を発現した症例一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

維持用量	被験者識別コード	性別	日齢*(日)	有害事象（PT）	発現日**(日目)	持続期間***(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths (n=32)	症例1＊	女	124	拡張期血圧低下	5	1	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				収縮期血圧低下	6	1	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				収縮期血圧低下	6	1	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	111	16	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	160	9	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				多汗症	65	161	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				拡張期血圧低下	15	8	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				好中球百分率減少	90	80	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	症例2＊	女	118	乳児湿疹	57	29	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				拡張期血圧低下	3	1	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				収縮期血圧低下	6	1	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				拡張期血圧低下	5	1	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				拡張期血圧低下	6	2	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				下痢	70	2	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				好中球数減少	85	8	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
				上気道の炎症	148	2	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	症例3＊	女	92	血圧低下	15	43	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				結膜炎	50	11	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				乳児湿疹	150	19	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
	症例9＊	男	123	下痢	49	37	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				発熱	50	1	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				気管支炎	72	14	否定できる	中等度	非重篤	休薬	回復
				突発性発疹	155	8	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
	症例10＊	男	114	気分変化	8	16	否定できない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				嘔吐	99	15	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道の炎症	125	9	否定できる	軽度	非重篤	休薬	回復
				喘鳴	127	7	否定できない	軽度	非重篤	休薬	回復
				湿疹	124	8	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

*日齢(治療開始日)(日)

**発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

***持続期間は、発現日を 1 日目として、転帰確認日までの日数を算出

表2.7.6-88から引用

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.2.1.10.1 漸増期間中の有害事象（TEAE）

(1) 102試験、201試験及び301試験

2週間の漸増期間中、各増量日（Day 0、7及び14）に実施医療機関で慎重に観察し、すべての患者をモニタリングした（2.7.4.1.1.3 ）。

漸増期間中に発現した有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者をプラセボ別、V0400SB 1 mg/kg/dayの投与併合群別、V0400SB 3 mg/kg/dayの投与併合群別及びV0400SB全投与併合群別に表2.7.4.2.27b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。本解析では、V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの投与方法があり、第2の投与期間でプラセボを投与された患者を含めるのは合理的ではないと判断した。そのため、プラセボ群から得たもののみ、プラセボ併合群の対象とした。すなわち、漸増期間中にプラセボを投与した患者で発現した有害事象（TEAE）の真の発現割合が低下することを避けた。

また、漸増期間中に発現した有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者を投与群別及び投与群におけるV0400SBの投与量又はプラセボ別に表2.7.4.2.27a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。増量日当日（Day 0、7及び14）に発現した有害事象（TEAE）を発現した患者ごとの一覧表を、表2.7.4.2.13（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

漸増期間中にいずれかの投与併合群の患者で5%以上に発現した有害事象（TEAE）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.27b）は以下のとおりであった。

- 下痢：プラセボ併合群7.3%、1 mg/kg/day投与併合群9.0%、3 mg/kg/day投与併合群15.3%
- 末梢冷感：それぞれ1.8%、8.0%、5.1%
- 嘔吐：それぞれ5.5%、8.0%、4.7%
- 発熱：それぞれ3.6%、6.0%、6.0%
- 睡眠障害：それぞれ0%、8.0%、3.8%
- 鼻咽頭炎：それぞれ5.5%、4.0%、6.8%
- 悪夢：それぞれ1.8%、2.0%、5.5%
- 鼻炎：それぞれ5.5%、4.0%、1.7%
- 中期不眠症：それぞれ3.6%、3.0%、5.5%

増量日当日に発現した有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に、Day 1は表2.7.4.2.29b（5.3.5.3 – Vol. 1）、Day 7は表2.7.4.2.30b（5.3.5.3 – Vol. 1）、Day 14は表2.7.4.2.31b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。Day 1、7及び14で、プラセボ併合群で発現した有害事象（TEAE）はなかった。いずれかの群の患者の1%以上（最大2.7%）で発現した有害事象（TEAE）は、以下のとおりであった。

- D1：末梢冷感、下痢、食欲減退、傾眠、鼻閉、睡眠障害、嘔吐及び過眠症
- D7：下痢、発熱、湿疹、悪夢、末梢冷感
- D14：過眠症

(2) M703101-01試験

治療開始日以降、漸増期間中は実施医療機関に入院した。治療開始日（朝）から1 mg/kg/dayで投与を開始し、原則、治療開始日の2日後（朝）には2 mg/kg/day、更に治療開始日の4日後（朝）には3 mg/kg/dayと、2日ごとに治験薬を増量した。治験薬を増量する前に、治験責任医師又は治験分担医師が忍容性等を確認し、増量の可否を判断した。なお、患者の安全性を確認するため、原則、3 mg/kg/dayの投与を決定した翌日まで（約1週間）、患者を入院

下で管理した。

漸増期間中に発現した有害事象は、2.7.4.2.1.5 (2)に叙述した。

2.7.4.2.1.11 プロプラノロールの重要な特定されたリスク

(1) 102試験、201試験及び301試験

プロプラノロールで既知の有害事象（低血糖症、徐脈、低血圧及び気管支痙攣）は、特に注目すべき有害事象（TEAE）（2.7.4.1.1.3 ）として、漸増期間中及び試験期間を通じて慎重にモニタリングした。これらの有害事象（TEAE）を本項で詳細に考察した。

1) 低血糖症

2例（1 mg/kg/day 6カ月群の患者201-050601及び3 mg/kg/day 6カ月群の患者201-160213）で、漸増期間中に報告された。いずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与量を変更することなく1日以内に回復した。症状は報告されなかった。患者201-160213は、Day 11から嘔吐、下痢及び摂食不良を伴う胃腸炎を発現した。Day 14の血糖値は、投与後0時間が3.4 mmol/Lであり、投与後2時間に2.9 mmol/Lに低下し、投与後4時間に3.1 mmol/L、その10分後に4.9 mmol/Lとなった。

2) 徐脈

漸増期間中に1例、漸増期間終了後に1例で報告された。

a) 患者201-550401（3 mg/kg/day 3カ月群のV0400SB投与期間中）

Day 6（1 mg/kg/day投与中）の時点（生後96日）で、治験薬の投与から9分15秒後に徐脈（105 bpm）を発現した。本患者は在胎期間25週の早産児として出生していたため、心拍数105 bpmは治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に意義があると判断され、徐脈と診断された。本患者には、出生したときから重大な医学的問題が認められた（詳細な叙述は2.7.4.2.1.9 ）。徐脈は、腸炎を背景として発現し、重症度は中等度、重篤な有害事象（TEAE）として報告され、完全に治験薬の投与を中止した。患者は是正治療を受け、3日後に回復した。

b) 患者201-711406（V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群）

治療開始から約24週後（生後281日（9.2カ月））に軽度の徐脈を発現した。本事象は重篤な有害事象として報告されず、治験薬の投与量の調整、投与中断又は中止に至ることもなかった。症状は報告されなかった。本有害事象（TEAE）は、24週後の来院時に、心拍数が114 bpm（バイタルサインで測定）及び99 bpm（心電図検査で測定）となった後で報告された。患者は是正治療なしで回復した。治験薬との因果関係を否定するには「不十分なデータ」しか得られていなかったため、本事象の治験薬との因果関係は否定されなかった。

3) 低血圧

漸増期間中に4例、漸増期間終了後に3例で報告された。

a) 患者201-711201（プラセボ群）

8週後の来院時（生後111日（3.6カ月））に無症候性の血圧（76/30 mmHg）が測定された後に報告された。症状は報告されなかった。

b) 患者201-060208（1 mg/kg/day 3カ月群のV0400SB投与期間中）

Day 14（生後168日（5.5カ月））の投与後2時間に有害事象（TEAE）を発現した（収縮期血圧65 mmHg及び拡張期血圧36 mmHg）。その次の測定（Day 14の投与後3時間）で、収縮期血圧は130 mmHg、拡張期血圧は75 mmHgであり、正常範囲を上回っていたが、患者の落ち着きのなさに起因するものと判断された。症状は報告されなかった。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係に否定されず、投与量を変更することなく、是正治療もなく回復した。

c) 患者201-060207（1 mg/kg/day 3カ月群のV0400SB投与期間中）

8週後の来院時（生後198日（6.5カ月））に血圧（51/34 mmHg）が測定された後で有害事象（TEAE）が報告された。症状は報告されなかった。

d) 患者201-160210（1 mg/kg/day 6カ月群）

本有害事象（TEAE）は無症候性であり、5週後の来院時（生後99日（3.3カ月））に血圧（47/38 mmHg）が測定された後で報告された。症状は報告されなかった。翌日の再測定時に、血圧は正常値に回復し、それ以上の措置は講じられなかった。

e) 患者201-060201、201-110106及び201-050308（3 mg/kg/day 3カ月群）

いずれも増量日当日に発現した。3例とも症状は報告されなかった。重症度は軽度であり、治験薬と関連ありとは判断されず、投与量を変更することなく、是正治療もなく回復した。患者201-060201は、Day 7の投与後2時間の時点（生後59日（1.9カ月））で、臨床的に意義のある収縮期血圧97 mmHg及び拡張期血圧26 mmHgを発現した。Day 7の投与後3時間では、血圧は臨床的に意義のある値ではなかった。患者201-110106は、Day 7の投与後1時間、Day 7の投与後2時間、Day 7の投与後3時間の時点（生後77日（2.5カ月））で臨床的に意義のある収縮期血圧及び拡張期血圧を発現し、収縮期血圧の最低値（67 mmHg）がDay 7の投与後1時間、拡張期血圧の最低値（22 mmHg）がDay 7の投与後1時間及び投与後3時間で認められた。Day 7の投与後4時間では、血圧は臨床的に意義のある値ではなかった。患者201-050308は、Day 0（生後149日（4.9カ月））で臨床的に意義のある低血圧を発現した（収縮期血圧／拡張期血圧：Day 0の投与後1時間47/35 mmHg、Day 0の投与後2時間71/62 mmHg）

これらの事象は、治験薬投与12週後又はそれ以前に報告された。いずれも、治験責任医師又は治験分担医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された（「不十分なデータ」しか得られなかった1 mg/kg/day 6カ月群の患者も含む）。また、いずれも治験薬の早期中止には至らず、重篤な有害事象として報告されなかった。

4) 気管支痙攣

プラセボ投与中の2例及びV0400SB投与中の2例の計4例で報告された（1例は漸増期間中、3例は漸増期間終了後）。

a) 患者201-50011（3 mg/kg/day 6カ月群）

治療開始1～2週後（2 mg/kg/day投与中）に発現した。重症度は中等度であり、治験

薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与を変更することなく、是正治療で回復した。

b) 患者201-080103（プラセボ群）
Day 21の治験薬の投与から21分20秒後に気管支痙攣を発現した。重症度は軽度、治験薬と関連ありとは判断されず、10日間持続した。治験薬は一時的に中止され、是正治療の後に回復した。

c) 患者201-500112（V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群、V0400SB投与期間中）
Day 79の治験薬の投与から6分50秒後に気管支痙攣を発現した。重症度は軽度、治験薬と関連ありとは判断されず、12日間持続した。治験薬は一時的に中止され、是正治療の後に回復した。

d) 患者201-110604（V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群、プラセボ投与期間中）
重症度は軽度、治験薬との因果関係は否定されなかった。是正治療で回復し、治験薬の投与量は変更しなかった。

これらの有害事象（TEAE）をモニタリングすることで、必要に応じて治験薬の減量、投与中断又は是正治療を含め、迅速な処置を講じることができた。このことが、これらの有害事象（TEAE）で、重症度が高度のもの又は重篤な有害事象（TEAE）がみられなかったとことの理由であると考えられた（ただし、腸炎を背景とする徐脈の重篤な有害事象（TEAE）を除く）。
以上より、これらの有害事象（TEAE）は、モニタリング及び治療で管理が可能であると推察される。

(2) M703101-01試験
M703101-01試験では、プロプラノロールで発現することが既知とされている徐脈、低血圧、気管支痙攣及び低血糖症を重要な有害事象と定義し、治験期間を通じてモニタリングした。拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各6.3%（2/32例）、血圧低下が3.1%（1/32例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。また、いずれも重症度は軽度であった。その他の事象は認められなかった（表 2.7.4-40）。
以下に詳細を叙述した。

1) 症例1＊（治験薬投与開始時の身長：62.1 cm、体重：5.50 kg）

性別	日齢（日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
女	124	拡張期血圧低下	5	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
		拡張期血圧低下	15	8	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
		収縮期血圧低下	6	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
		収縮期血圧低下	6	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復

試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/2/26～2/27：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/2/28～3/1：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/2～8/12：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴[d]	RSウイルス感染
合併症	なし
併用薬・併用療法[e]（患者）	アクトヒブ、プレベナー13、テトラビック、BCG乾燥ワクチン（予防接種）、クラビット（有害事象：鼻咽頭炎）
経過・処置	同年＊/2/20：スクリーニングvisit、収縮期血圧/拡張期血圧（以下、血圧）：89/77 2/26：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 同年＊/2/28：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 同年＊/3/2（09:25）：血圧：89/42 （10:00）：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量、治験薬（朝）投与 （12:05）：治験薬（朝）投与後2時間に拡張期血圧低下（血圧：73/28）発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし （14:00）：拡張期血圧低下（血圧：90/53）回復（治験薬（朝）投与後4時間） （21:35）：血圧：76/38 （22:04）：治験薬（夜）投与 同年＊/3/3（02:15）：治験薬（夜）投与後4時間、収縮期血圧低下（血圧：67/38）発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし （09:40）：収縮期血圧低下（血圧：80/47）回復（治験薬（朝）投与前） （10:05）：治験薬（朝）投与 （12:10）：治験薬（朝）投与後2時間に収縮期血圧低下（血圧：64/38）発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし （21:36）：収縮期血圧低下（血圧：96/46）回復（治験薬（夜）投与前） 同年＊/3/4：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続） 同年＊/3/12（2週後来院）：拡張期血圧低下（血圧：85/31）を発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし 同年＊/3/19（3週後来院）：拡張期血圧低下（血圧94/49）：回復

a：MedDRA/J Ver.18.0（PT）
b：発現日は治療開始日を1日目として起算
c：持続期間は発現日を1日目として転帰確認日までの日数を算出
d：PT名
e：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2) 症例2＊（治験薬投与開始時の身長：61.0 cm、体重：6.53 kg）

性別	日齢(日)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
女	118	拡張期血圧低下	3	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
		拡張期血圧低下	5	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
		拡張期血圧低下	6	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
		収縮期血圧低下	6	2	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復

試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/3/5～3/6：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/7～3/8：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/9～8/19：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症[d]	便秘
併用薬・併用療法[e]（患者）	ポリベビー（皮膚の保護）、テトラビック、プレベナー13、アクトヒブ、ロタリックス、BCG乾燥ワクチン（予防接種）、キンタベート、白色ワセリン（有害事象：乳児湿疹）、白色ワセリン（乳児湿疹予防）
経過・処置	同年＊/3/5：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 3/7：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量。 3/7（09:34）：収縮期血圧/拡張期血圧（以下、血圧）：91/43 （10:25）：治験薬（朝）投与 （12:25）：治験薬（朝）投与後2時間に拡張期血圧低下（血圧：74/39）発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし （14:28）：拡張期血圧低下（血圧：83/46）回復（治験薬（朝）投与後4時間） 3/9：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 （09:17）：血圧：92/50 （10:10）：治験薬（朝）投与 （14:13）：治験薬（朝）投与後4時間に拡張期血圧低下（血圧：74/31）発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし （21:40）：拡張期血圧低下（血圧：80/44）回復（治験薬（夜）投与前） 3/10（09:25）：血圧：118/56 （10:02）：治験薬（朝）投与 （14:07）：治験薬（朝）投与後4時間に収縮期血圧低下（血圧：64/40）発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし （21:58）：収縮期血圧低下（血圧：73/45）回復（追跡調査） （22:52）：拡張期血圧低下（血圧：76/38）発現 治験薬の投与量：変更せず、症状に対する処置：なし 3/11（0:08）：拡張期血圧低下（血圧：75/42）回復 3/11：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続）

a：MedDRA/J Ver.18.0（PT）
b：発現日は治療開始日を1日目として起算
c：持続期間は発現日を1日目として転帰確認日までの日数を算出
d：PT名
e：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

3) 症例3＊（治験薬投与開始時の身長：50.3 cm、体重：3.83 kg）

性別	日齢(日)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
女	92	血圧低下	15	43	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復

試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/9/10～9/11：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/9/12～9/13：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/9/14～翌年＊/2/23：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴[d]	低出生体重児、早産児、新生児呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、新生児黄疸、新生児貧血
合併症[d]	1.鉄欠乏性貧血、2.新生児黄疸、3.高アルカリホスファターゼ血症、4.おむつ皮膚炎
併用薬・併用療法[e]（患者）	インクレミン（合併症1)、亜鉛華単軟膏（合併症4)、ヘプタバックス、プレベナー13、アクトヒブ、テトラビック、ロタリックス、乾燥BCGワクチン、インフルエンザHAワクチン（予防接種)、クラビット（有害事象：結膜炎)、ワセリン（有害事象：乳児湿疹)、シナジス（RSウイルス感染症重症化予防）
経過・処置	同年＊/9/4：スクリーニングVisit、収縮期血圧/拡張期血圧（以下、血圧）：87/41 9/10：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 9/12：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 9/14：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 9/16：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続） 9/24（2週後来院）：血圧低下（血圧：70/25）発現 10/1（3週後来院）：血圧：73/32 10/15（5週後来院）：血圧：68/38 11/5（8週後来院）：血圧低下（血圧：92/38）回復

a：MedDRA/J Ver.18.0（PT）
b：発現日は治療開始日を1日目として起算
c：持続期間は発現日を1日目として転帰確認日までの日数を算出
d：PT名
e：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.2.1.12 その他の医学的に重要な有害事象（TEAE）

(1) 102試験、201試験及び301試験

本項では、安全性併合解析対象集団で発現したその他の医学的に重要な有害事象（TEAE）を考察した。その他の医学的に重要な有害事象（TEAE）のうち、重篤な有害事象（TEAE）として報告する必要があったのはてんかんのみであった。

その他の事象はいずれも非重篤であった。

1) てんかん（患者201-230208、1 mg/kg/day 6カ月群）

Day150に高度のてんかんを発現した。本患者は、虚血性事象の既往を有し、Day 87に左不全片麻痺を発現した。Day 156に治験薬を完全に投与中止し、24週後に持続性の発育遅延に至った。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありとは判断されなかった。

2) その他の医学的に重要な心臓関連の有害事象（TEAE）

a) 右脚ブロック

i) 患者201-520309（1 mg/kg/day 6カ月群）

Day 84に報告され、治験薬と関連ありとは判断されなかった。重症度は高度ではなく、重篤な有害事象と判断されず、治験薬の早期中止には至らなかった。

ii) 患者201-520313（3 mg/kg/day 6カ月群）

12週後又はそれ以前に報告され、治験薬と関連ありとは判断されなかった。重症度は高度ではなく、重篤な有害事象と判断されず、治験薬の早期中止には至らなかった。

b) QT延長

i) 患者201-060118（1 mg/kg/day 3カ月群）、

Day 15（ダミーの増量日）に軽度のQT延長を発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。QTcはいずれの評価時点でも450 ms超にはならなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.4）。是正治療なしで3日後に回復した。

ii) 患者201-060135（1 mg/kg/day 3カ月群）

Day 7（ダミーの増量日）に中等度のQT延長を発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬は中止され、是正治療なしで回復した。QTcはいずれの評価時点でも480 ms超にはならなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.4）。

iii) 患者102-050102（3 mg/kg/day 3カ月群）

Day 14に治験薬の投与から3分25秒後に中等度のQT延長を発現した。治験薬は減量され、同日に是正治療なしで回復した。本事象は、治験薬との因果関係は否定されなかった。QTcはいずれの評価時点でも480 ms超にはならなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.4）。

iv) 患者201-051301（1 mg/kg/day 3カ月群のプラセボ投与期間中）

Day 168に発現した本有害事象（TEAE）は、重症度が軽度であり、治験薬との

因果関係は否定されなかった。本事象は漸増期間終了後に発現した。QTcはいずれの評価時点でも450 ms超にはならなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.4）。

3) 医学的に重要な肝胆道系障害（薬物性肝障害の潜在的指標として常時調査していた）

a) AST増加

6例で報告されたが、重症度が高度の事象はなかった。3 mg/kg/day 6カ月群の3事象は、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれも治験薬の早期中止には至らず、重篤な有害事象であると判断されることもなかった（プラセボ併合群：1例（24週後の患者201-810108）1 mg/kg/day投与併合群：2例（ともに24週後の患者201-060139及び201-060140）3 mg/kg/day投与併合群：3例（患者201-810102、201-810114及び201-810115））。

b) アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加

3 mg/kg/day投与併合群の2例（患者201-060303及び201-810102）に発現した。1例は12週後以前、もう1例は12週後以降に認められた。いずれも重症度は高度ではなく、重篤な有害事象と判断されず、中止にも至らなかった。患者201-810102は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

c) トランスアミナーゼ上昇

プラセボ併合群の1例（患者201-050213）に発現し、治験薬と関連ありと判断された。本事象は12週後以降に発現し、重症度は高度ではなく、治験薬との因果関係は否定されなかった。これらの事象は治験薬の早期中止には至らず、重篤な有害事象と判断されなかった。

4) その他の医学的に重要な有害事象（TEAE）

a) 神経発達障害：1 mg/kg/day 6カ月群の1例で12週後以降に発現した。転帰は未回復、改善又は欠測であった。

b) 腸閉塞：1 mg/kg/day 6カ月群の1例で12週後以降に発現した。

c) 咽頭浮腫：1 mg/kg/day 3カ月群の1例でV0400SB投与期間中の1～2週後に発現した。

d) 口唇腫脹（アレルギー反応を示唆する）：3 mg/kg/day 6カ月群の1例で12～16週後に発現した。

e) 食欲減退：プラセボ群の1例、1 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間中）の5例、1 mg/kg/day 3カ月群（プラセボ投与期間中）の1例、1 mg/kg/day 6カ月群の3例、3 mg/kg/day 3カ月群（V0400SB投与期間中）の7例、3 mg/kg/day 6カ月群の2例で発現した。1 mg/kg/day 3カ月群（プラセボ投与期間中）の1例を除き、いずれも12週後又はそれ以前に発現した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.6a）。1 mg/kg/day 6カ月群の1例及び3 mg/kg/day 3カ月群の2例を除き、いずれも治験薬と関連ありと判断された。重症度が高度のものはなかった。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、2.7.4.2.1.11 (2)に加え、うっ血性心不全、房室ブロック及び感染症を除く喘息も重要な有害事象と定義し、試験期間を通じてモニタリングした。

試験期間を通じて、喘鳴が3.1%（1/32例、被験者識別コード：症例10＊）で発現した。治験薬投与127日目（投与量3 mg/kg/day）に喘鳴が認められた。治験薬を6日間休薬し、発現日から7日後に回復した。治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であった。

2.7.4.2.1.13 グループ化用語別の有害事象（TEAE）

102試験、201試験及び301試験の安全性解析対象集団を対象に解析した。

(1) 102試験、201試験及び301試験

MedDRAでは異なるPTで報告されたものの、医学的な意味が類似していると考えられた有害事象（TEAE）は、グループ化用語として解析することで、情報が薄まることを回避するとともに、安全性上の問題をより正確に解析できるようになった。グループ化用語の対象となったPTの一覧をAppendix 3に示した。V0400SB群での有害事象（TEAE）の有意な増加とは、プラセボ群の投与期間がV0400SB併合群よりも大幅に短かったことを考慮し、V0400SB全投与併合群の発現割合がプラセボ併合群の発現割合の3倍以上であった場合と定義した（2.7.4.1.2 ）。表PV.TEAE.freq.pooled.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）に、有害事象（TEAE）を発現した患者の例数を、SOC別、HLGT別、グループ化用語別、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に示す。表PV.TEAE.most.common.pooled.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）に、よくみられた有害事象（TEAE）（いずれかのV0400SB併合群の2%以上に発現）をSOC別及びグループ化用語別に示した。比較的よくみられた有害事象（TEAE）のうち、V0400SB全投与併合群の発現割合がプラセボ併合群の発現割合ののの3倍以上であったものを表 2.7.4-41に示した。この方法で有害事象（TEAE）をグループ化したところ、予測できないいかなる安全性上の問題は認められなかった。V0400SB投与群で有意に高頻度に発現したと判断された（V0400SB全投与併合群の発現割合がプラセボ併合群の発現割合の3倍以上であった）グループ化用語は、大部分がプロプラノロールの既知の副作用であった。

1) 下痢

PTの下痢（2.7.4.2.1.3 ）と同様に、グループ化用語の下痢は用量反応性を示した唯一のグループ化用語であった（プラセボ併合群：3.8%、1 mg/kg/day投与併合群：14.5%、3 mg/kg/day投与併合群：22.6%）。

2) 気管支炎

V0400SB全投与併合群の発現割合は、プラセボ併合群の発現割合の3倍以上ではなかったが、3 mg/kg/day投与併合群の発現割合には有意な増加が認められ、用量依存性の傾向が認められた（プラセボ併合群：4.7%、1 mg/kg/day投与併合群：8.0%、3 mg/kg/day投与併合群：14.0%、V0400SB全投与併合群：11.3%）。

3) 睡眠障害

プロプラノロールの既知の副作用であり、プラセボ併合群で5.9%、1 mg/kg/day投与併

合群で18.5%、3 mg/kg/day投与併合群で16.6%、V0400SB全投与併合群で17.5%に発現した。

4) ワクチン接種合併症

プラセボ併合群で1.3%、1 mg/kg/day投与併合群で8.0%、3 mg/kg/day投与併合群で8.9%、V0400SB全投与併合群で8.5%に発現した。しかしながら、V0400SB全投与併合群とプラセボ併合群でのワクチン接種合併症の差は、両群でそれぞれ異なるワクチン接種率で補正した場合には存在しなかった。治療開始後3カ月間における、ワクチン接種（ATC2分類コード「J07」で始まる前治療薬／併用薬）が行われた患者とワクチン接種合併症を発現した患者の例数を表 2.7.4-42に示した。プラセボ全投与併合群26例及びV0400SB全投与併合群252例でワクチン接種が行われ、ワクチン接種合併症が報告されたのはプラセボ併合群3例及びV0400SB全投与併合群35例であった。ワクチン接種合併症の発現割合をワクチン接種率で除した場合、プラセボ併合群とV0400SB全投与併合群で同程度となり、プラセボ併合群が11.5%、V0400SB全投与併合群が13.9%であった。ワクチン接種合併症を発現した患者の一部は、ワクチン接種を受けたことが記録されていなかった。ワクチン接種の件数が過少に報告されているため、ワクチン接種当たりのワクチン接種合併症の発現率が過大に評価されている可能性が高い。WHOによるワクチン接種実施計画書では、ワクチン接種は生後3～6カ月時に行い、1年後にブースター接種を行うことが推奨されていることから、ワクチン接種合併症の有害事象（TEAE）の発現件数が、生後6カ月以降と同様、治療開始後3カ月以降（組入れ時の日齢が生後35～150日であったことを考慮すると）にも少なかったことを説明していると考えられた。

表 2.7.4-41 V0400SB全投与併合群の発現割合がプラセボ併合群の3倍以上であった有害事象（TEAE）（いずれかのV0400SB併合群の患者の2%以上が発現したグループ化用語）を発現した患者（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

併合したPT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
下痢	9 (3.8%)	29 (14.5%)	53 (22.6%)	82 (18.9%)
ワクチン接種合併症	3 (1.3%)	16 (8.0%)	21 (8.9%)	37 (8.5%)
末梢冷感	1 (0.4%)	18 (9.0%)	15 (6.4%)	33 (7.6%)
便秘	3 (1.3%)	14 (7.0%)	15 (6.4%)	29 (6.7%)
胃腸炎	5 (2.1%)	8 (4.0%)	20 (8.5%)	28 (6.4%)
腹痛	2 (0.8%)	12 (6.0%)	15 (6.4%)	27 (6.2%)
結膜炎	3 (1.3%)	11 (5.5%)	15 (6.4%)	26 (6.0%)
おむつ皮膚炎	3 (1.3%)	9 (4.5%)	12 (5.1%)	21 (4.8%)
食欲減退	2 (0.8%)	8 (4.0%)	9 (3.8%)	17 (3.9%)
インフルエンザ	2 (0.8%)	5 (2.5%)	7 (3.0%)	12 (2.8%)
傾眠	1 (0.4%)	10 (5.0%)	2 (0.9%)	12 (2.8%)
ウイルス感染	-	5 (2.5%)	4 (1.7%)	9 (2.1%)
貧血	-	5 (2.5%)	3 (1.3%)	8 (1.8%)
泣き	-	4 (2.0%)	2 (0.9%)	6 (1.4%)

出典：表PV.TEAE.most.common.pooled.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

表 2.7.4-42 ワクチン接種合併症を発現した患者（ワクチン接種を受けた全患者別、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

	プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=224	V0400SB 全投与例 n=424
0～12週後に1回以上ワクチン接種[a]を受けた患者	26 (47.3%)	120 (60.0%)	132 (56.2%)	252 (57.9%)
0～12週後にワクチン接種合併症を1件以上発現した患者	3 (5.5%)	15 (7.5%)	20 (8.5%)	35 (8.0%)
有害事象（TEAE）のワクチン接種合併症／ワクチン接種を受けた患者	11.5%	12.5%	15.2%	13.9%

a ワクチン接種を受けた患者の例数は、ATC分類コードが「J07」で始まる併用薬及び前治療薬が認められた患者の例数を集計することにより求めた。

注：6例はワクチン接種を受けていなかったが有害事象（TEAE）のワクチン接種合併症を発現した。

出典：表2.7.4.2.33（5.3.5.3 – Vol. 1）

表PV.ADR.most.common.pooled.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）に、治験薬と関連ありの有害事象（TEAE）（治験薬との因果関係が除外されなかった、欠測していた、該当しなかった又はデータが不十分であった有害事象（TEAE））を発現した患者の例数をSOC別、HLGT別及びグループ化用語別に示した。よくみられた（いずれかのV0400SB併合群の2%以上に発現）治験薬との因果関係が否定できないグループ化した有害事象（TEAE）を表2.7.4-43に示した。いずれもプロプラノロールの既知の副作用であった。MedDRAの異なるSOCについて、医学的に類似した用語をグループ化しても、予測できない安全性上の

問題は認められなかった。

表 2.7.4-43 副作用（いずれかのV0400SB併合群の患者の2%以上に発現したグループ化用語）を発現した患者（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

グループ化したPT	プラセボ 全投与例 n=236		V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200		V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235		V0400SB 全投与例 n=435	
睡眠障害	13	(5.5%)	31	(15.5%)	34	(14.5%)	65	(14.9%)
末梢冷感		-	18	(9.0%)	14	(6.0%)	32	(7.4%)
下痢	3	(1.3%)	9	(4.5%)	14	(6.0%)	23	(5.3%)
悪夢	5	(2.1%)	5	(2.5%)	15	(6.4%)	20	(4.6%)
激越	4	(1.7%)	12	(6.0%)	8	(3.4%)	20	(4.6%)
食欲減退	2	(0.8%)	7	(3.5%)	7	(3.0%)	14	(3.2%)
嘔吐	1	(0.4%)	7	(3.5%)	5	(2.1%)	12	(2.8%)
傾眠		-	8	(4.0%)	2	(0.9%)	10	(2.3%)
便秘	1	(0.4%)	3	(1.5%)	6	(2.6%)	9	(2.1%)
腹部膨満	2	(0.8%)	4	(2.0%)	4	(1.7%)	8	(1.8%)
腹痛	1	(0.4%)	7	(3.5%)	1	(0.4%)	8	(1.8%)
胃食道逆流性疾患	2	(0.8%)	6	(3.0%)		-	6	(1.4%)
易刺激性	1	(0.4%)	6	(3.0%)		-	6	(1.4%)

出典：表PV.ADR.most.common.pooled.PT（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

(1) 102試験、201試験及び301試験

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の完全な中止に至った有害事象（TEAE）の叙述は以下に示した。

- 102試験：表2.7.6-14（重篤な有害事象）及び5.3.3.2-1の12.3.3（治験薬の完全な投与中止に至った有害事象）
- 201試験：表2.7.6-49（重篤な有害事象）及び表2.7.6-51（治験薬の完全な投与中止に至った有害事象）
- 301試験：5.3.5.2-2の14.3（重篤な有害事象）

(2) M703101-01試験

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の完全な投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.3 追跡調査期間中の有害事象

2.7.4.2.3.1 201試験の投与中止後の追跡調査期間中の有害事象

201試験では、患者に治験薬を24週間投与し、有効性及び安全性の主要解析を実施した。患者は治験薬投与中止後に72週間の追跡調査期間に移行した。本項では、治験薬投与中止後の追跡調査期間（24～96週後）を対象に安全性データを示した。

追跡調査期間中に死亡は認められなかった。追跡調査期間に移行した391例のうち、有害事象は306例（78.3%）1743件で報告され、24週間投与時の投与群間で差は認められなかった（プラセボ群：84.8%、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群：77.6%、V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群：76.9%、V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群：75.9%、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群：80.0%）（表 2.7.4-44）。

有害事象の大半（1710件、98.1%）は、重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.7.4-44 すべての投与中止後の有害事象の要約 - 追跡調査期間を対象とした安全性解析対象集団中の部分集団

投与中止後の有害事象	プラセボ (n = 33)		V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n = 85)		V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n = 91)		V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n = 87)		V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n = 95)		合計 (n = 391)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
すべての有害事象	154	28 (84.8%)	379	66 (77.6%)	343	70 (76.9%)	412	66 (75.9%)	455	76 (80.0%)	1743	306 (78.3%)
1件以上の重篤な有害事象	8	5 (15.2%)	11	6 (7.1%)	8	5 (5.5%)	9	5 (5.7%)	10	7 (7.4%)	46	28 (7.2%)
1件以上の高度の有害事象	4	2 (6.1%)	7	5 (5.9%)	7	2 (2.2%)	7	3 (3.4%)	8	6 (6.3%)	33	18 (4.6%)

5.3.5.1-2表43（5.3.5.1-2）

(1) 比較的よくみられた有害事象

追跡調査期間中に、元の投与群の2%以上で報告された有害事象を表 2.7.4-45に示した。有害事象の発現割合は、24週間投与時の投与群のいずれも同程度であった。よくみられた有害事象（全患者の10%以上に発現）は、発熱を除き、いずれもSOCが「感染症および寄生虫症」であり、いずれも、乳児及び小児で高頻度に発現する非特異的な事象であった。

表 2.7.4-45 元の投与群の2%以上で発現したSOC別及びPT別の投与中止後の有害事象（201試験、追跡調査期間）

SOC PT	プラセボ群 (n = 33)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n = 85)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n = 91)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n = 87)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n = 95)	合計 (n = 391)
感染症および寄生虫症	24 (72.7%)	58 (68.2%)	65 (71.4%)	58 (66.7%)	68 (71.6%)	273 (69.8%)
鼻咽頭炎	8 (24.2%)	26 (30.6%)	20 (22.0%)	25 (28.7%)	30 (31.6%)	109 (27.9%)
気管支炎	4 (12.1%)	12 (14.1%)	14 (15.4%)	18 (20.7%)	20 (21.1%)	68 (17.4%)
耳感染	6 (18.2%)	13 (15.3%)	13 (14.3%)	15 (17.2%)	17 (17.9%)	64 (16.4%)
上気道感染	5 (15.2%)	7 (8.2%)	15 (16.5%)	13 (14.9%)	11 (11.6%)	51 (13.0%)
胃腸炎	5 (15.2%)	7 (8.2%)	9 (9.9%)	14 (16.1%)	15 (15.8%)	50 (12.8%)
細気管支炎	2 (6.1%)	6 (7.1%)	4 (4.4%)	9 (10.3%)	12 (12.6%)	33 (8.4%)
扁桃炎	3 (9.1%)	7 (8.2%)	6 (6.6%)	7 (8.0%)	10 (10.5%)	33 (8.4%)
鼻炎	3 (9.1%)	9 (10.6%)	7 (7.7%)	1 (1.1%)	6 (6.3%)	26 (6.6%)
中耳炎	6 (18.2%)	5 (5.9%)	4 (4.4%)	4 (4.6%)	5 (5.3%)	24 (6.1%)
咽頭炎	0 (0.0%)	5 (5.9%)	4 (4.4%)	6 (6.9%)	8 (8.4%)	23 (5.9%)
水痘	2 (6.1%)	5 (5.9%)	4 (4.4%)	6 (6.9%)	4 (4.2%)	21 (5.4%)
ばら疹	1 (3.0%)	3 (3.5%)	5 (5.5%)	1 (1.1%)	4 (4.2%)	14 (3.6%)
手足口病	2 (6.1%)	1 (1.2%)	2 (2.2%)	3 (3.4%)	3 (3.2%)	11 (2.8%)
肺炎	1 (3.0%)	3 (3.5%)	2 (2.2%)	2 (2.3%)	3 (3.2%)	11 (2.8%)
インフルエンザ	1 (3.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	5 (5.3%)	10 (2.6%)
ウイルス感染	1 (3.0%)	1 (1.2%)	4 (4.4%)	2 (2.3%)	2 (2.1%)	10 (2.6%)
ウイルス性気道感染	0 (0.0%)	3 (3.5%)	3 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	8 (2.0%)
真菌感染	1 (3.0%)	4 (4.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	7 (1.8%)
喉頭炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)	7 (1.8%)
気道感染	0 (0.0%)	3 (3.5%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	7 (1.8%)
急性扁桃炎	2 (6.1%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	6 (1.5%)
感染性クループ	2 (6.1%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	6 (1.5%)
急性中耳炎	2 (6.1%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	6 (1.5%)
カンジダ性おむつ皮疹	0 (0.0%)	2 (2.4%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)	5 (1.3%)
ロタウイルス感染	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	5 (1.3%)
眼感染	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	4 (1.0%)
下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	4 (1.0%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	4 (1.0%)
尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	4 (1.0%)

表 2.7.4-45 元の投与群の2%以上で発現したSOC別及びPT別の投与中止後の有害事象（201試験、追跡調査期間） （続き）

SOC PT	プラセボ群 (n = 33)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n = 85)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n = 91)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n = 87)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n = 95)	合計 (n = 391)
ウイルス性上気道感染	1 (3.0%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	4 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎	2 (6.1%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
伝染性軟属腫	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
膀胱炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (0.5%)
爪囲炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (0.5%)
猩紅熱	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (0.5%)
熱性感染症	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
RSウイルス肺炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
RSウイルス感染	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
細菌性扁桃炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (24.2%)	26 (30.6%)	16 (17.6%)	22 (25.3%)	26 (27.4%)	98 (25.1%)
発熱	6 (18.2%)	21 (24.7%)	15 (16.5%)	20 (23.0%)	24 (25.3%)	86 (22.0%)
状態悪化	2 (6.1%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (3.2%)	8 (2.0%)
発育遅延	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
疼痛	1 (3.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
胃腸障害	6 (18.2%)	20 (23.5%)	19 (20.9%)	18 (20.7%)	25 (26.3%)	88 (22.5%)
生歯	0 (0.0%)	5 (5.9%)	9 (9.9%)	7 (8.0%)	8 (8.4%)	29 (7.4%)
下痢	1 (3.0%)	4 (4.7%)	4 (4.4%)	10 (11.5%)	9 (9.5%)	28 (7.2%)
嘔吐	2 (6.1%)	3 (3.5%)	3 (3.3%)	4 (4.6%)	2 (2.1%)	14 (3.6%)
便秘	1 (3.0%)	1 (1.2%)	4 (4.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	7 (1.8%)
小腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (3.2%)	6 (1.5%)
歯痛	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)	5 (1.3%)
歯肉痛	1 (3.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
口内炎	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (12.1%)	16 (18.8%)	14 (15.4%)	18 (20.7%)	24 (25.3%)	76 (19.4%)
咳嗽	4 (12.1%)	8 (9.4%)	5 (5.5%)	8 (9.2%)	7 (7.4%)	32 (8.2%)
喘息	0 (0.0%)	2 (2.4%)	3 (3.3%)	5 (5.7%)	5 (5.3%)	15 (3.8%)
鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	5 (5.3%)	8 (2.0%)
気管支痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)	7 (1.8%)
呼吸困難	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	6 (18.2%)	14 (16.5%)	13 (14.3%)	14 (16.1%)	16 (16.8%)	63 (16.1%)
湿疹	2 (6.1%)	4 (4.7%)	2 (2.2%)	4 (4.6%)	4 (4.2%)	16 (4.1%)
おむつ皮膚炎	1 (3.0%)	4 (4.7%)	2 (2.2%)	3 (3.4%)	3 (3.2%)	13 (3.3%)
発疹	0 (0.0%)	3 (3.5%)	4 (4.4%)	2 (2.3%)	3 (3.2%)	12 (3.1%)
アトピー性皮膚炎	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	2 (2.1%)	6 (1.5%)
皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	4 (1.0%)

表 2.7.4-45 元の投与群の2%以上で発現したSOC別及びPT別の投与中止後の有害事象（201試験、追跡調査期間） （続き）

SOC PT	プラセボ群 (n = 33)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n = 85)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n = 91)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n = 87)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n = 95)	合計 (n = 391)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	3 (0.8%)
紅斑	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
皮膚病変	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
皮膚乾燥	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
乾癬	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
丘疹性皮疹	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚剥脱	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
眼障害	3 (9.1%)	7 (8.2%)	9 (9.9%)	7 (8.0%)	11 (11.6%)	37 (9.5%)
結膜炎	1 (3.0%)	7 (8.2%)	8 (8.8%)	7 (8.0%)	9 (9.5%)	32 (8.2%)
斜視	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
弱視	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
近視	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (12.1%)	8 (9.4%)	8 (8.8%)	7 (8.0%)	7 (7.4%)	34 (8.7%)
節足動物咬傷	1 (3.0%)	3 (3.5%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	7 (1.8%)
ワクチン接種合併症	1 (3.0%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	2 (2.1%)	7 (1.8%)
頭部損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
口唇損傷	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
橈骨骨折	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
外科および内科処置	1 (3.0%)	3 (3.5%)	3 (3.3%)	2 (2.3%)	4 (4.2%)	13 (3.3%)
手術	0 (0.0%)	1 (1.2%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	4 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0%)	3 (3.5%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (3.2%)	10 (2.6%)
貧血	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	6 (1.5%)
神経系障害	3 (9.1%)	2 (2.4%)	3 (3.3%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)	10 (2.6%)
熱性痙攣	0 (0.0%)	2 (2.4%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
筋緊張低下	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
免疫系障害	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	4 (4.2%)	9 (2.3%)
過敏症	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (0.8%)
食物アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (0.5%)
乳アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (0.5%)
耳および迷路障害	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	5 (1.3%)
耳痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
耳管機能障害	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

出典：5.3.5.1-2表45、MedDRA Ver13.1

追跡調査期間に移行した症例のうち、27.1%（106/391例）が全身性β遮断薬の投与を受けた。その内、81.1%（86/106例）に、全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象が認められた（5.3.5.1-1（5.3.5.1-2）表44）。全身性β遮断薬の治療下で発現したものとみなした追跡調査期

間中の有害事象を、5.3.5.1-1（5.3.5.1-2）表46に示した。追跡調査期間中に全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象のプロファイルに、24週間の治療期間中に実施していた治療法が影響することを示すエビデンスは認められなかった。また、本対象集団で新たな安全性上の問題は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

追跡調査期間中、重篤な有害事象が7.2%（28/391例）46件で報告された。高頻度に認められたPT（2件以上）は、細気管支炎（4例5件）、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件を含む）、肺炎（3例3件）、IH の外科的切除（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（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回復又は消失した。

投与中止後の追跡調査期間中に発現した重篤な有害事象のうち、4.7%（5/106例）8件は、全身性β遮断薬の治療下で発現した重篤な有害事象であり、その内訳は、細気管支炎（2例3件）、並びに急性中耳炎、RSウイルス感染及び入院（各1例1件）であった。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験終了時には回復又は消失した（表2.7.6-58）。

(3) プロプラノロールの重要な特定されたリスク及びその他の医学的に重要な有害事象

1) 気管支痙攣

気管支痙攣（PT）は、追跡調査期間中に7例（1.8%）で報告された。その内訳は、1 mg/kg/day 6カ月群で4例、3 mg/kg/day 6カ月群で3例であった。全身性β遮断薬の治療下で発現した気管支痙攣に関連する事象はなかった。また、高位語の「気管支痙攣および閉塞」、並びに下層語の「細気管支炎」及び「RSウイルス細気管支炎」の中で読み替えられる全事象名を対象として、気管支痙攣又は細気管支炎に関連する可能性がある事象を特別に検索した。49例（12.5%）が気管支痙攣又は細気管支炎に関連する事象を発現した。発現割合は、元V0400SB投与群で最も高く、元プラセボ投与群で最も低く、元プラセボ投与群6.1%（95%信頼区間：0.7%、20.2%）、元1 mg/kg/day 3カ月群9.4%、1 mg/kg/day 6カ月群11.0%、3 mg/kg/day 3カ月群12.6%、3 mg/kg/day 6カ月群18.9%（95%信頼区間：0.7%、20.2%）であった。上記2つの信頼区間が重複していたため、細気管支炎及び／又は気管支痙攣に関連する可能性がある事象の発現割合では、プラセボ投与群と3 mg/kg/day 6カ月群投与群との間に統計学的な有意差を示す確固としたエビデンスは認められなかった。また、小児で報告されている気管支痙攣を発現している症例で細気管支炎を併発している（基礎疾患に関連していた可能性がある）ものを除き、4.1%（16件）の気管支痙攣は解釈が定まっていない。これらを考慮すると、1 mg/kg/dayと3 mg/kg/dayの各用量では症例が等しく分布しており、用量相関性を示すエビデンスは認められなかった（1 mg/kg/day 3カ月群：2件（2.4%）、3 mg/kg/day 3カ月群：2件（2.3%）、6カ月群：各6件（1 mg/kg/day 6カ月群6.6%、3 mg/kg/day 6カ月群6.3%））。なお、気管支痙攣は、3件（1 mg/kg/day 3カ月群：1件、1 mg/kg/day 6カ月群：1件、3 mg/kg/day 6カ月群：1件）でのみ、要因として寄与しうる合併症若しくは既往歴又は治療が確認されていなかった。

以上より、件数が少ないこと並びに全身性β遮断薬の使用歴に伴う気管支反応性亢進に関して公表されたエビデンスは存在しないことを考慮すると、確実な結論を導くことは

できなかった。

2) 低血糖症に関連する有害事象

低血糖症、血中ブドウ糖減少及び低血糖性意識消失は、元1 mg/kg/day 3カ月群で各1例に報告された。低血糖症及び低血糖性意識消失はいずれも全身性β遮断薬の治療下で発現したが、血中ブドウ糖減少は全身性β遮断薬の非投与下で発現した。

3) 心血管系事象

元1 mg/kg/day 3カ月群の1例で右脚ブロックが報告され（全身性β遮断薬の非投与下で発現）、元1 mg/kg/day 6カ月群の1例で上室性期外収縮（2件）が、1例で大動脈拡張が報告された。これらの事象のうち、上室性期外収縮（1件）のみが全身性β遮断薬の治療下で発現した。

2.7.4.2.3.2 301試験の投与中止後の追跡調査期間中の有害事象

301試験の追跡調査期間（24週後／投与終了時～96週後、治験薬投与中止後）中に、元3 mg/kg/day投与群の6例38件の有害事象が報告され、いずれも施設01で発現した。

有害事象は、主に軽度（10件）又は中等度（27件）であり、治験責任医師又は治験分担医師によりいずれも治験薬と関連ありとは判断されなかった。高度の細気管支炎（1件）は、重篤な有害事象として報告され、以下で考察した。

追跡調査期間中に最も高頻度に発現した有害事象は、SOC「感染症および寄生虫症」（33/38件）の中で読み替えられ、PTの内訳は、鼻咽頭炎（13件）、気管支炎（3件）、胃腸炎（3件）、耳感染（3件）、細気管支炎（2件）、喉頭炎（2件）、水痘（2件）、鼻炎（2件）、扁桃炎（1件）、毛包炎（1件）、気管炎（1件）であった。その他のSOCに含まれた事象は、結膜炎（2件）、発熱（2件）及び喘息（1件）であった。

追跡調査期間中に、重篤な有害事象が1件認められた。患者0501001が重篤な有害事象である細気管支炎（投与終了時（20週後）から約5.5ヵ月後）を発現した。重症度は高度で、9日間持続し、是正治療なく回復した。本患者は、追跡調査期間中に喘息及び鼻咽頭炎（転帰：未回復）も発現した。

2.7.4.2.3.3 M703101-01試験の追跡調査期間中の有害事象

追跡調査期間中は、再治療の有無、再治療「有」の場合は、内容及び治療開始日を収集し、有害事象は収集しなかった。

2.7.4.2.4 試験期間中に全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象（102試験、201試験及び301試験）

治療期間中に治療下で発現した有害事象及び追跡調査期間中に発現した有害事象を、全身性β遮断薬（V0400SB又は他剤）の治療下で発現した有害事象又はプラセボ投与下／全身性β遮断薬の非投与下で発現した有害事象として分類した。

試験期間（Day 0～96週後）を通じて、全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象を1件以上発現した患者の割合（86.6%）は、プラセボ投与下又は全身性β遮断薬の非投与下で発現した有害事象を発現した患者の割合（77.4%）よりも高かった。重篤な有害事象を1件以上発現した患者の割合にも同様の傾向が認められ、全身性β遮断薬の治療下で重篤な有害事象を発現した患者の割合は58.1%、プラセボ投与下で重篤な有害事象及び全身性β遮断薬の非投与下で重篤な有害事象を発現した患者の割合は48.3%であった（表2.7.4.2.FU.1、5.3.5.3 – Vol. 1）。いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-46に要約した。全身性β遮断薬の治療下で、プラセボ投与下又は全身性β遮断薬の非投与下よりも高頻度（5%以上）に発現した有害事象は以下のとおりであった。

- 下痢（19.4%及び6.2%）
- 便秘（6.3%及び2.1%）
- 生歯（15.3%及び9.5%）
- 嘔吐（11.0%及び4.4%）
- 咳嗽（13.0%及び9.5%）
- ワクチン接種合併症 （7.1%及び1.8%）
- 末梢冷感（7.1%及び0.2%）

表 2.7.4-46 試験全体で投与群の2%以上に発現した全身性β遮断薬の投与有無別の有害事象（安全性併合解析対象集団）

PT	全身性β遮断薬治療下発現 n=463		プラセボ投与下又は全身性β遮断薬非投与下発現 n=433	
鼻咽頭炎	124	(26.8%)	115	(26.6%)
発熱	112	(24.2%)	88	(20.3%)
下痢	90	(19.4%)	27	(6.2%)
生歯	71	(15.3%)	41	(9.5%)
咳嗽	60	(13.0%)	41	(9.5%)
上気道感染	56	(12.1%)	50	(11.5%)
気管支炎	53	(11.4%)	67	(15.5%)
嘔吐	51	(11.0%)	19	(4.4%)
細気管支炎	40	(8.6%)	31	(7.2%)
鼻炎	38	(8.2%)	30	(6.9%)
胃腸炎	36	(7.8%)	46	(10.6%)
ワクチン接種合併症	33	(7.1%)	8	(1.8%)
末梢冷感	33	(7.1%)	1	(0.2%)
結膜炎	31	(6.7%)	30	(6.9%)
耳感染	29	(6.3%)	64	(14.8%)
便秘	29	(6.3%)	9	(2.1%)

表 2.7.4-46 試験全体で投与群の2%以上に発現した全身性β遮断薬の投与有無別の有害事象（安全性併合解析対象集団）（続き）

PT	全身性β遮断薬治療下発現 n=463		プラセボ投与下又は全身性β遮断薬非投与下発現 n=433	
歯痛	28	(6.0%)	11	(2.5%)
睡眠障害	27	(5.8%)	6	(1.4%)
おむつ皮膚炎	26	(5.6%)	10	(2.3%)
中期不眠症	24	(5.2%)	5	(1.2%)
悪夢	21	(4.5%)	5	(1.2%)
湿疹	17	(3.7%)	16	(3.7%)
発疹	17	(3.7%)	11	(2.5%)
食欲減退	17	(3.7%)	4	(0.9%)
鼻漏	16	(3.5%)	14	(3.2%)
鼻閉	15	(3.2%)	6	(1.4%)
易刺激性	14	(3.0%)	4	(0.9%)
鼓腸	14	(3.0%)	2	(0.5%)
乳児仙痛	14	(3.0%)	1	(0.2%)
インフルエンザ	13	(2.8%)	8	(1.8%)
傾眠	12	(2.6%)	1	(0.2%)
ウイルス感染	11	(2.4%)	8	(1.8%)
歯肉痛	11	(2.4%)	4	(0.9%)
落ち着きのなさ	11	(2.4%)	3	(0.7%)
胃食道逆流性疾患	11	(2.4%)	2	(0.5%)
過眠症	11	(2.4%)	1	(0.2%)
咽頭炎	10	(2.2%)	24	(5.5%)
中耳炎	10	(2.2%)	22	(5.1%)
不眠症	10	(2.2%)	5	(1.2%)
腹痛	10	(2.2%)	2	(0.5%)
激越	10	(2.2%)	-	
状態悪化	8	(1.7%)	12	(2.8%)
水痘	7	(1.5%)	18	(4.2%)
扁桃炎	6	(1.3%)	29	(6.7%)
喘息	6	(1.3%)	14	(3.2%)
ウイルス性気道感染	6	(1.3%)	10	(2.3%)
ばら疹	5	(1.1%)	13	(3.0%)
喉頭炎	3	(0.6%)	14	(3.2%)
肺炎	3	(0.6%)	9	(2.1%)
気管支痙攣	2	(0.4%)	9	(2.1%)

出典：表2.7.4.2.FU.4（5.3.5.3-Vol.1）、MedDRA Ver15.0

2.7.4.2.5 有害事象の要約

(1) 102試験、201試験及び301試験

V0400SBは忍容性が良好であり、乳児集団での安全性プロファイルは、プロプラノロールの既知の安全性プロファイルと類似していた。

安全性併合解析対象集団で死亡は認められなかった。

26例34件の重篤な有害事象（TEAE）が報告され、各併合群（プラセボ併合群、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群）の発現割合は同程度であった。治験責任医師又は治験分担医師と治験依頼者の双方により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（TEAE）は4例（いずれもV0400SB投与中）で発現した。その内訳は、徐脈（3 mg/kg/day、Day 6）、心臓病の合併が疑われる患者での第二度房室ブロック（1 mg/kg/day、Day 1）及び状態悪化2例（3 mg/kg/day、Day 23及びプラセボ、Day14）であった。また、重篤な有害事象（TEAE）で重症度が高度の気管支炎（3 mg/kg/day、Day 42）は、治験依頼者のみが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、自然に回復した第二度房室ブロックを除き、いずれも是正治療で回復した。

治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）は、プラセボ併合群が4.2%、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群が2.0%及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群が3.0%で報告された。治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）は、状態悪化3例（プラセボ投与中2例、V0400SB投与中1例）、薬効欠如3例（プラセボ投与中2例、V0400SB投与中1例）及び細気管支炎3例（プラセボ投与中2例、V0400SB投与中1例）を除き、各1例で報告された。

試験期間中にモニタリングしたプロプラノロールの重要な特定されたリスクは、徐脈、低血圧、低血糖症及び気管支痙攣であった。1件の重篤な有害事象（TEAE）である徐脈を除き、いずれも重篤又は重症度は高度ではなかった。これらの事象はいずれも管理可能であり、全例が回復した（是正治療を要した場合もあったが、大半は治験薬の投与量を変更しなかった）。

重要ではないものの医学的に関連のあるその他のリスクを解析したところ、重症度が高度かつ重篤な有害事象（TEAE）であるてんかん（治験薬の投与中止に至った）1件以外に、高度又は重篤な有害事象（TEAE）は認められなかった。てんかんは、後遺症（既存の高度の神経学的障害を背景とする）を残して回復し、治験薬との因果関係が疑いなしと判断された。

V0400SB群とプラセボ群との投与期間の差を考慮しない場合、有害事象（TEAE）（及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE））を発現したのは、プラセボ併合群が67.8%（15.3%、治験薬と関連あり）、V0400SB全投与併合群が88.5%（38.2%、治験薬と関連あり）であり、V0400SBの投与群間に差は認められなかった。

V0400SB群でプラセボ群よりも発現割合が顕著に高かった有害事象（TEAE）は、大半がプロプラノロールで既知かつ非重篤の副作用（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。有害事象（TEAE）及び治験薬と関連ありの有害事象（TEAE）の両方を考慮した場合、下痢はV0400SB群で用量依存性を示すことが示唆された。更なる解析を実施したところ、下痢では先行する有害事象（TEAE）として、感染、発熱又は生歯が認められ

る場合が多いことが判明した。同じ事象を表すと判断されたPTをグループ化したところ、グループ化用語「気管支炎」にも用量依存性の傾向が認められた。

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

201試験及び301試験では、治験薬を24週間投与し、その後、96週後までの72週間、追跡調査に参加した。両試験とも、追跡調査期間中に死亡は認められなかった。追跡調査期間中、201試験では28例46件、301試験では1件の重篤な有害事象が報告された。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回復／消失した。

201試験では、追跡調査期間に参加した患者の78.3%に有害事象が発現した。よくみられた有害事象は、いずれもSOCが「感染症および寄生虫症」（発熱を除く）であり、小児期の非特異的な事象であった。301試験では、追跡調査期間中に38件の有害事象が報告され、33件でSOCが「感染症および寄生虫症」であった。いずれの試験の追跡調査からも、新たな安全性上の問題は特定されなかった。

全身性β遮断薬の治療下で発現した有害事象を検討する（治験薬投与期間中（V0400SBの治療下）に発現した有害事象と追跡調査期間中（その他の全身性β遮断薬の治療下）に発現した有害事象を比較）と、試験期間全体で発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、全身性β遮断薬の非投与下と比較して、投与下で多いことが判明した。しかしながら、新たな安全性上の問題は認められなかった。

以上より、V0400SBの有害事象（TEAE）のプロファイルは、プロプラノロールの既知の安全性プロファイルと同様であり、予測できないいかなる安全性上の問題は認められなかった。乳児でプロプラノロールの重要かつ既知のリスクが発現する割合は、モニタリング及び教育を適切に行うことで制限された。これらの事象が発現した場合、迅速に識別、管理されることで、大半が治験薬の投与量を変更することなく、また、必要に応じて是正治療を行うことで回復した。

(2) M703101-01試験

治験薬を投与された全32例を安全性解析対象集団とした。

死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

プロプラノロールの既知の副作用である低血糖症、低血圧、徐脈及び気管支痙攣を重要な有害事象と定義した。加えて、治験薬の投与中止（休薬を含む）に至った有害事象、うっ血性心不全、房室ブロック及び感染症を除く喘息も重要な有害事象と定義した。

重要な有害事象として、拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各6.3%（2/32例）、血圧低下が3.1%（1/32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、重症度は軽度であり、治験薬の投与量も変更せず、無治療で回復した。治験薬の休薬に至った有害事象は2例発現した。1例は気管支炎を発現したため、治験薬を11日間休薬した。重症度は中等度であったが、治療により回復し、維持用量（3 mg/kg/day）で治験薬の投与を再開した。1例は上気道の炎症及び喘鳴を発現したため、治験薬を休薬した（上気道の炎症による休止期間は8日、喘鳴による休薬期間は6日）。共に重症度は軽度であり、治療により回復し、維持用量（3 mg/kg/day）で治験薬の投与を再開した。

重症度が高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、鼻咽頭炎が6.3%（2/32例）、気管支炎及び蕁麻疹が各3.1%（1/32例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関

係は否定された。

比較的よくみられた（2例以上に発現）有害事象で最も発現割合が多かったのは、鼻咽頭炎が31.3%（10/32例）であった。次いで、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）、結膜炎、擦過傷、鼻漏、皮膚乾燥及び紅斑がそれぞれ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それぞれ6.3%（2/32例）であった。比較的よくみられた治験薬との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それぞれ6.3%（2/32例）であったが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与量も変更せず、治療又は無治療で回復した。

以上より、V0400SBの安全性プロファイルは、プロプラノロールの安全性プロファイルと同様であり、V0400SB固有の有害事象は認められなかった。乳児へV0400SBを投与する際には、医師の管理下で投与量を段階的にコントロールすることで、その忍容性に問題はないと考えた。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血糖値

(1) 102試験、201試験及び301試験

プロプラノロールは、内因性カテコールアミンの反応を阻害して低血糖症の回復を抑制する可能性があるほか、アドレナリン性の低血糖症の警告徴候、特に頻脈、動悸及び発汗をマスクする。したがって、無症候性の低血糖症を最も適切に検出できるようにするため、各増量日（Day 0、7及び14）の投与前並びに投与後2時間及び4時間の時点で血糖値をpin-prickでモニタリングした。また、血糖値は、通常の血液生化学的検査でも測定した。

102試験及び201試験の治験実施計画書には、投与延期及び完全な投与中止を含め、低血糖症が発現した時に講じるべき措置を規定した（表 2.7.4-5）。

低血糖症の発生リスクを低減するためのその他の措置は、102試験及び201試験の試験デザインに組み込んでいた。

- 1日のうちの2回目の治験薬投与は、夕方の食事（授乳）の直前、食事（授乳）中又は食事（授乳）後に設定した。
- 患者が低血糖症を発現しやすくなる出来事（嘔吐があった又は空腹時間が長引いた場合等）が起きた場合には、治験薬を一時的に中止した。

血糖値の正常範囲は安全性併合解析の叙述で規定しており、潜在的かつ臨床的に意義のある血糖値の各分類は表 2.7.4-11に示した。文献から得られた血糖値の重大な測定値を表2.7.4-14に示した。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、漸増期間中の治験薬増量日（治験薬投与（朝）前、治験薬投与（朝）後2時間、4時間）にpin-prick法で測定した。また、治験責任医師又は治験分担医師は、V0400SBの投与に伴う低血糖症を避けるため、治験薬投与前後に授乳又は食事を確実に行い、患者が飢餓状態にならないよう、患者の代諾者等に指導を行うよう治験実施計画書で規定した。

2.7.4.3.1.1 pin-prickにより測定した血糖値

(1) 102試験、201試験及び301試験

本項では、漸増期間中の結果を考察した。データは主にV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に考察し、補助的解析を投与群別に行った。

漸増期間中の各増量日（Day 0、7及び14）における投与後2時間及び4時間の血糖値の生測定値及び投与前からの変化量の要約統計量を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.3.1.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

各増量日（Day 0、7及び14）での血糖値の投与前値からの変化量の要約をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-47に示した。

各増量日での投与前の血糖値の平均値は、各増量日の各投与群間も、また、各増量日間も同程度であった（5.406～5.444 mmol/L）。Day 0の投与後2時間及び4時間での投与前からの低下を除き、投与前からの変化量はすべて軽微な上昇であった（最大の平均変化量（SD）は、プラセボ併合群のDay 7の投与後4時間の0.267（0.746）mmol/L）。

表 2.7.4-47 各増量日における血糖値の投与前値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

投与前値 投与前からの変化量		血糖値（mmol/L）			
		プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=224	V0400SB 全投与例 n=424
		平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）
Day 0 投与前値		5.406 (0.786)	5.444 (0.900)	5.434 (0.805)	5.439 (0.848)
			1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
投与前からの変化量	Day 0の投与後2時間	0.206 (0.972)	−0.069 (0.964)	0.012 (0.966)	−0.025 (0.965)
	Day 0の投与後4時間	0.128 (0.954)	−0.023 (0.973)	0.012 (0.909)	−0.004 (0.937)
Day 7 投与前値		5.309 (0.662)	5.302 (0.791)	5.303 (0.839)	5.303 (0.816)
			1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
投与前からの変化量	Day 7の投与後2時間	0.120 (0.844)	0.108 (0.839)	0.144 (0.909)	0.128 (0.877)
	Day 7の投与後4時間	0.267 (0.746)	0.135 (0.867)	0.232 (1.058)	0.188 (0.976)
Day 14 投与前値		5.252 (0.959)	5.346 (0.929)	5.260 (0.849)	5.299 (0.886)
			1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
投与前からの変化量	Day 14の投与後2時間	0.081 (1.046)	0.122 (1.029)	0.093 (0.889)	0.106 (0.956)
	Day 14の投与後4時間	0.221 (1.041)	0.140 (0.868)	0.173 (0.871)	0.158 (0.869)

出典：表2.7.4.3.1.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

血糖値の正常範囲（3.33～5.83 mmol/L）を用いて、各Visitで低値、正常値又は高値の患者を分類した（表2.7.4.3.1.2b（5.3.5.3 – Vol. 1））。

投与後4時間以内に、正常範囲に基づく分類が投与前値から変化した患者を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.3.1.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

各投与併合群において、大多数の患者は投与後4時間以内に血糖値の分類は変化しなかった（61.4～73.2%）。各投与併合群で残りの患者は、上昇と低下の間でほぼ釣り合った分布を示した。各増量日で、分類が低下を示した患者の例数及び割合を表 2.7.4-48に要約した。時間経過でも、投与併合群間でも傾向は認められなかった。血糖値上昇の大半は、高値への変化であった一方、低下の大半は、高値から正常値への変化であった。時間の影響は認められず、投与後2時間又は4時間の症例の割合に差は認められなかった。

表 2.7.4-48 血糖値の正常範囲に基づく分類が投与前から低下の変化を示した患者
（V0400SBの投与併合群及びプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

評価時点 （日+時間）	正常範囲に基づく血糖値の分類が低下の変化を示した患者			
	プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 0の投与後2時間	9 (16.7%)	22 (11.5%)	30 (13.1%)	52 (12.4%)
Day 0の投与後4時間	8 (14.8%)	27 (14.4%)	33 (14.5%)	60 (14.5%)
Day 7の投与後2時間	8 (15.7%)	24 (12.9%)	30 (13.4%)	54 (13.2%)
Day 7の投与後4時間	4 (7.7%)	22 (11.8%)	28 (12.5%)	50 (12.2%)
Day 14の投与後2時間	6 (13.3%)	26 (13.9%)	29 (13.6%)	55 (13.8%)
Day 14の投与後4時間	6 (13.6%)	15 (8.0%)	26 (12.0%)	41 (10.1%)

出典：表2.7.4.3.1.4.1b、表2.7.4.3.1.4.2b、表2.7.4.3.1.4.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）

低血糖症を示唆する潜在的かつ臨床的に意義のある血糖値（表 2.7.4-11）が認められた患者の推移の要約表を表2.7.4.3.1.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。3.33 mmol/L未満の血糖値が認められた患者の例数を表 2.7.4-49に示した。3.33 mmol/L未満の値は認められたが、2.22 mmol/L未満という潜在的かつ臨床的に意義のある値は認められなかった。3.33 mmol/L未満の血糖値が認められた患者の例数は少なかったため、投与併合群間（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.1.5b）又は投与群間（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.1.5a）の差を調べることはできなかった。

表 2.7.4-49 3.33 mmol/L未満の血糖値が認められた患者
（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

血糖値：3.33 mmol/L未満	プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
ベースライン	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
Day 0の投与後2時間	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
Day 0の投与後4時間	-	2 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
Day 7の投与前	-	2 (1.0%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)
Day 7の投与後2時間	-	-	-	-
Day 7の投与後4時間	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
Day 14の投与前	-	4 (2.1%)	1 (0.4%)	5 (1.2%)
Day 14の投与後2時間	-	2 (1.1%)	2 (0.9%)	4 (1.0%)
Day 14の投与後4時間	-	-	1 (0.5%)	1 (0.2%)
V0400SB投与中の最終測定値	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
プラセボ投与中の最終測定値	-	-	-	-

出典：表2.7.4.3.1.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）
注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

(2) M703101-01試験

血糖値（pin-prick）の異常値を表 2.7.4-50に示した。すべての症例で、血糖値は正常であった。

表 2.7.4-50 血糖値（pin-prick）の異常値

Test	Visit				All ages	Aged 0-3 months	Aged 3-6 months	Aged >6 months
					n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients in Safety Population					32			
Blood glucose level (pin-prick) (mmol/L)	Step1	D0	Predose (morning)	n	32	11	21	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	11 (100)	21 (100)	-
				Low	0	0	0	-
			2 h	n	32	11	21	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	11 (100)	21 (100)	-
				Low	0	0	0	-
			4 h	n	32	11	21	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	11 (100)	21 (100)	-
				Low	0	0	0	-
	Step2	D0	Predose (morning)	n	32	9	23	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	9 (100)	23 (100)	-
				Low	0	0	0	-
			2 h	n	32	9	23	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	9 (100)	23 (100)	-
				Low	0	0	0	-
			4 h	n	32	9	23	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	9 (100)	23 (100)	-
				Low	0	0	0	-
	Step3	D0	Predose (morning)	n	32	9	23	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	9 (100)	23 (100)	-
				Low	0	0	0	-
			2 h	n	32	9	23	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	9 (100)	23 (100)	-
				Low	0	0	0	-
			4 h	n	32	9	23	0
				High	0	0	0	-
				Normal	32 (100)	9 (100)	23 (100)	-
				Low	0	0	0	-

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-16-2から引用

2.7.4.3.1.2 重大な血糖値（血液生化学的検査）

(1) 102試験、201試験及び301試験

漸増期間中のpin-prickによる血糖値モニタリングに加え、試験期間を通し、血液生化学的検査項目としても血糖値を測定した。文献から得られた重大な血糖値（表 2.7.4-14）を用いて、2.6 mmol/L未満又は20 mmol/L超の重大な血糖値が認められた患者の一覧表を作成した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.9）。

ベースライン時には、以下の2例で2.6 mmol/L未満の重大な血糖値が認められた。

- 患者201-060138（1 mg/kg/day 3カ月群）：ベースラインの血糖値が2.28 mmol/Lであった。血糖値は以降の各Visitに3 mmol/L以上に回復した。
- 患者201-711408（3 mg/kg/day 3カ月群）：ベースラインの血糖値が2.44 mmol/Lであった。血糖値は以降の各Visitに2.94 mmol/L以上に回復した。

治療期間中は、更に以下の2例で2.6 mmol/L未満の重大な血糖値が認められた。

- 患者201-060132（1 mg/kg/day 3カ月群）：プラセボ投与中の24週後の血糖値が1.94 mmol/Lであった。それ以前の血糖値は4.44 mmol/L以上であった。
- 患者201-711403（3 mg/kg/day 6カ月群）：24週後の血糖値が2.5 mmol/Lであった。それ以前の血糖値は3.33 mmol/L以上であった。

低血糖症は漸増期間中に2例（患者201-050601及び患者201-160213）で有害事象（TEAE）として報告された。これらの患者の叙述は、2.7.4.2.1.11 に示した。

(2) M703101-01試験

漸増期間中のpin-prickによる血糖値の測定に加え、スクリーニング時、治療開始12週後、24週後又は中止来院日に、臨床検査（血液生化学的検査）で血糖値を測定した。血糖値の異常変動は認められなかった。また、本試験では、重要な有害事象として低血糖を定義したが、本事象も認められなかった。

2.7.4.3.2 その他の血液生化学的検査項目

(1) 102試験、201試験及び301試験

血糖値（上述）を除けば、プロプラノロールは血液生化学的検査項目の検査値に影響を及ぼさないと考えられた。

血液生化学的検査の正常範囲を表 2.7.4-13に、文献から得た重大な限界値を表 2.7.4-14に示した。治療期間全体で、主にV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータを対象とし、補助的解析を投与群別に行って考察した。血液生化学的検査項目の生測定値、ベースラインからの変化量及び投与前からの変化量（Day 0、7及び14のみ）の要約統計量をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.3.2.Chem.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。各血液生化学的検査の正常範囲を用いて、各Visitで低値、正常値又は高値の患者を分類し（表2.7.4.3.2.chem.2b（5.3.5.3 – Vol. 1））、正常範囲に基づく分類がベースライン値から変化した患者の例数を、表2.7.4.3.2.chem.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。血液生化学的検査の大半で、分類はベースラインから変化せず、AST、ALP、クレアチニン、カルシウム、グルコース、タンパク質、ナトリウム及びクロールでは、患者の70%以上で変化が認められなか

った。その他の検査項目は、変化なしが最も多い結果であったものの、変化なしの患者の割合がやや低かった（ALT：38.0～66.7%、カリウム：50.7～63.5%、ビリルビン：61.9～71.3%、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）：61.9～94.8%）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.chem.3b）。血糖値以外でベースライン後の重大な測定値（文献から得た限界値に基づく）が認められた血液生化学的検査は、カリウムであった。合計26例32件の重大なカリウム高値（範囲：6.1～8.5 mmol/L）が認められた。ただし、ベースライン後の重大なカリウム高値が、ベースライン時には存在しなかったものとみなすと、該当したのは次の10例のみであった。

- 1 mg/kg/day 3カ月群：3例
- 1 mg/kg/day 6カ月群：1例
- 3 mg/kg/day 3カ月群：4例
- 3 mg/kg/day 6カ月群：2例

これらの患者で、ベースライン後のカリウム高値は6.1～7.9 mmol/Lの範囲であり、単発的であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.11）。これらの患者のうち1例でのみ、測定値が臨床的に意義のある値が認められた（患者810108（1 mg/kg/day 3カ月群）： 24週後（プラセボ投与中）の6.5 mmol/L）。ベースライン又はベースライン後の時点で認められたCTCAEグレード4の高カリウム血症（7.0 mmol/L超）6件で、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に意義がないと判断され、検体採取の困難さ又は検体の溶血に起因するものであると判断された（GCP適合性調査後の事後照会）。血液生化学的検査項目の、ベースライン時の臨床的に意義のない値からベースライン後の臨床的に意義のある値（治験責任医師又は治験分担医師による評価）への変化に関するV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータを表2.7.4.3.2.chem.4b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。ベースライン後に臨床的に意義のある高値又は臨床的に意義のある低値（各検査機関の正常範囲）が認められた患者を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.3.2.chem.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示し、Appendix 4の表 2.7.4-127に要約した。ビリルビン、ナトリウム又はクロールに、ベースライン後の臨床的に意義のある値は認められなかった。その他の検査項目では、ベースライン後の臨床的に意義のある値の報告が認められたが、時間経過でも、投与併合群間でも傾向は認められなかった。ベースライン後の臨床的に意義のある値が認められた患者の割合が最も高かったのは、24週後のALP（臨床的に意義のある高値）（患者の3.1%、プラセボ群）であった。また、データを投与群別に解析したところ、投与群間に傾向は認められなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.chem.5a）。血液生化学的検査値異常に伴う有害事象（TEAE）を表 2.7.4-51に、血液生化学的検査値異常に伴う治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を表 2.7.4-52に示した。

AST増加は、よくみられた有害事象（TEAE）（プラセボ併合群0.4%、V0400SB全投与併合群1.1%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）（プラセボ併合群0例、V0400SB全投与併合群0.7%）でもあった。患者201-810102（3 mg/kg/day 6カ月群）は、24週後に有害事象（TEAE）のALT増加（123.6 UI/L）及びAST増加（169.5 UI/L）を両方とも発現した。これらの有害事象（TEAE）は重篤ではなく（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.14）、治験薬の（一時的な又は完全な）投与中止に至ることも、用量の調整に至ることもなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.15c、表2.7.4.2.16及び表2.7.4.2.17）。1例は血液生化学的検査値異常に伴う高度の血中ALP増加（3 mg/kg/day投与併合群）を発現した。

表 2.7.4-51 血液生化学的検査に伴う有害事象（TEAE）（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
血中カリウム増加	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	4 (0.9%)
血中カルシウム増加	-	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
血中鉄減少	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4%)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
低血糖症	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
血中免疫グロブリンE増加	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
総蛋白減少	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.8%)	-	-	-
低カルシウム血症	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)

出典：表2.7.4.2.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

表 2.7.4-52 血液生化学的検査に伴う治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	3 (1.3%)	3 (0.7%)
血中カリウム増加	-	-	3 (1.3%)	3 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
低血糖症	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4%)	-	-	-

出典：表2.7.4.2.8b（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

(2) M703101-01試験

治験薬との因果関係を問わない有害事象として、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が各6.3%（2/32例）、血中アルカリホスファターゼ増加が3.1%（1/32例）に認められた。その内、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は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも重症度は軽度であり、無治療で回復した。

2.7.4.3.3 血液学的検査

(1) 102試験、201試験及び301試験

プロプラノロールは、血液学的検査項目の測定値には影響を及ぼさないことが知られている。血液学的検査項目の正常範囲を表 2.7.4-12に示し、文献から得た重大な限界値を表2.7.4-14に示した。血液学的検査項目は、ベースライン（Day 0の投与前）、12週後、24週後及び治療期間の最終評価時点で評価した。治療期間全体で、主にV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータを対象とし、補助的解析を投与群別に行って考察した。

血液学的検査項目の生測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.3.2.Haem.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。各血液学的検査項目の正常範囲を用いて、各Visitに低値、正常値又は高値の患者を分類した（データは5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.Haem.2bに示した）。正常範囲に基づく分類がベースライン値から変化した患者の例数を表2.7.4.3.2.Haem.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

血液学的検査項目の、ベースライン時の臨床的に意義のない値からベースライン後の臨床的に意義のある値（治験責任医師又は治験分担医師による評価）への変化に関するV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータを、表2.7.4.3.2.Haem.4b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

ベースライン後に重大な血液学的検査値（文献から得られた限界値に基づく）が認められた患者は以下のとおりであった。

- 血小板高値：患者201-110701（1 mg/kg/day 3カ月群）は、12週後に重大な高値（958 G/L）が単発的に認められた。患者201-160210（1 mg/kg/day 6カ月群）は、ベースライン時（1059 G/L）及びDay 7の再検査時（936 G/L）に重大な高値が認められた。それ以降の測定値は重大ではなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.8）。
- 白血球低値：患者201-810107（1 mg/kg/day 6カ月群）は、12週後に重大な白血球低値（1.91 G/L）が単発的に認められた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.7）。

CTCAEグレード4の好中球減少症（0.5 G/L未満）が10例12件認められた（5.3.5.1-2表39及び5.3.3.2-1付録16.2.8）。ベースライン時には存在しなかったベースライン後のCTCAEグレード4の好中球減少症を考慮すると、7例8件が該当した。その内訳は、1 mg/kg/day 3カ月群の1例、1 mg/kg/day 6カ月群の4例、3 mg/kg/day 3カ月群の1例、3 mg/kg/day 6カ月群の1例であった。これらの患者のベースライン後の好中球減少症の測定値は、0.28～0.47 G/Lの範囲であり、患者201-810107を除き、単発的に認められた。このうち3例では、測定値が臨床的に意義があると判断され、その内訳は、患者201-810107（1 mg/kg/day 6カ月群）の12週後の0.37 G/L（本患者では、グレード4の好中球減少症（24週後の0.28 G/L、臨床的に意義がないと判断された）がもう1件認められた］、患者201-050805（3 mg/kg/day 3カ月群）の20週後（プラセボ投与中）の0.4 G/L、患者201-160305（3 mg/kg/day 6カ月群）の24週後の0.29 G/Lであった。残りの3例（患者201-810107のもう1件を含む）では、臨床的に意義がないと治験責任医師又は治験分担医師（GCP適合性調査後の事後照会）により判断された。これら3例のうち、2例は感染症の併発によるものと考えられ、1例は意義のあるものとはみなされなかった。

ベースライン後の臨床的に意義のある高値又は臨床的に意義のある低値（各検査機関の正常範囲）が認められた患者を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.3.2.Haem.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示し、Appendix 4の表 2.7.4-126に要約した。MCHC、網状赤血球又は桿状核好中球は、試験期間中のベースライン後に、臨床的に意義のある値

は報告されなかった。その他の血液学的検査の大半で、試験期間を通じてベースライン後の臨床的に意義のある値が散発的に認められた（各評価時点で各投与併合群の2%未満）。2%以上に報告されたベースライン後の臨床的に意義のある値は以下のとおりであった。

- 24週後のヘマトクリット低値：プラセボ併合群0.7%、1 mg/kg/day投与併合群2.4%、3 mg/kg/day投与併合群1.2%
- 24週後のヘモグロビン低値：プラセボ併合群0.7%、1 mg/kg/day投与併合群2.4%、3 mg/kg/day投与併合群0例
- 分葉核好中球低値：12週後（プラセボ併合群0例、1 mg/kg/day投与併合群6.8%、3 mg/kg/day投与併合群2.0%）、V0400SB投与中の最終測定値（プラセボ併合群0例、1 mg/kg/day投与併合群2.1%、3 mg/kg/day投与併合群2.0%）
- MCV低値：24週後（プラセボ併合群0例、1 mg/kg/day投与併合群0例、3 mg/kg/day投与併合群2.4%）、V0400SB投与中の最終測定値（プラセボ併合群0例、1 mg/kg/day投与併合群0例、3 mg/kg/day投与併合群2.1%）

大半の検査項目で、ベースライン後の臨床的に意義のある値は、V0400SB投与群でプラセボ投与群よりも多い傾向が認められたが、データにばらつきがあるほか、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）、症候性の変化が認められた件数が少なかったことから、この解釈は慎重に行う必要があった。血液学的検査項目のいずれも経時的な傾向は認められず、V0400SBの投与量群間で差は認められなかった。また、データを投与群別に解析したところ、投与群間に傾向は認められなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.3.2.haem.4a）。

血液学的検査値異常に伴う有害事象（TEAE）を表 2.7.4-53に、血液学的検査値異常に伴う治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）を表 2.7.4-54に示した。貧血及び鉄欠乏性貧血は、よくみられた有害事象（TEAE）かつ治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）であった。貧血と鉄欠乏性貧血というPTをグループ化すると、グループ化用語の貧血を発現した患者は、プラセボ併合群が0例であったのに対し、V0400SB全投与併合群は1.8%であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表PV.TEAE.freq.pooled.PT.only）。

血液学的検査値異常の有害事象（TEAE）は、いずれも重篤ではなく（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.14）、治験薬の（一時的な又は完全な）投与中止に至ることも、治験薬の投与量の調整に至ることもなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.15c、表2.7.4.2.16及び表2.7.4.2.17）。

表 2.7.4-53 血液学的検査に伴う有害事象（TEAE）（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

SOC HLGT PT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
貧血	-	2 (1.0%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
鉄欠乏性貧血	-	3 (1.5%)	-	3 (0.7%)
好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
血中鉄減少	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
好中球数減少	-	2 (1.0%)	-	2 (0.5%)
好中球数異常	1 (0.4%)	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
好塩基球数増加	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
好酸球数増加	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
血小板数増加	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
白血球数増加	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
白血球減少症	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
リンパ球増加症	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
単球増加症	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
低色素血	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)

出典：表2.7.4.2.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

表 2.7.4-54 血液学的検査に伴う治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
貧血	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
鉄欠乏性貧血	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
好中球減少症	1 (0.4%)	-	-	-
好中球数異常	1 (0.4%)	-	-	-

出典：表2.7.4.2.8b（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

(2) M703101-01試験

治験薬との因果関係を問わない有害事象として、好中球数減少及び好中球百分率減少が各3.1%（1/32例）に認められた（表 2.7.4-32）。その内、好中球数減少は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度は軽度であり、無治療で回復した。

2.7.4.3.4 臨床検査値の評価の要約

(1) 102試験、201試験及び301試験

臨床検査値の評価は、安全性の懸念の原因を示すものではなく、大部分が無症候性であった。特に綿密に血糖値をモニタリングすることで、プロプラノロール投与による重要かつ既知のリスクである低血糖症の発生リスクを低減した。

治験薬増量日（Day 0、7及び14）で、pin-prickでの血糖値の綿密なモニタリングからは、懸念の原因は認められなかった。すなわち、治験薬投与前から低下を示した患者の割合は少なく、投与群間でおおむね同程度であり（7.7～16.7%）、投与後2時間及び投与後4時間という評価時点の間で差は認められなかった。各増量日の投与後2時間及び4時間にpin-prickで測定したところ、潜在的かつ臨床的に意義のある血糖値（2.22 mmol/L未満）の発現例は認められなかった。

血糖値は、通常の血液生化学的検査でも、試験期間を通じて評価した。2例でベースライン時に重大な測定値（2.6 mmol/L未満）が認められたが、いずれもその次のVisitでは、重大となる範囲を脱していた。その他2例で、24週後の血糖値に重大な測定値が単発的に認められたが、いずれも症状は報告されなかった。その他2例で、軽度の低血糖症を発現した。いずれも漸増期間中に発現したものであり、一方は嘔吐、下痢及び摂食不良を伴う胃腸炎を背景として発現したものであった。

血糖値以外でベースライン後の重大な測定値（文献から得た限界値に基づく）が認められた血液生化学的検査はカリウムであった。ベースライン時に正常なカリウム値が認められた10例のうち、プラセボ投与中の1例でのみ、ベースライン後に臨床的に意義のある重大な測定値を単発的に発現した。

その他の血液生化学的検査では、臨床的に意義のある変化はなかったが、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められ、時間経過でも、投与併合群間でも傾向は認められなかった。よくみられた臨床的に意義のあるベースラインからの変化は、AST（臨床的に意義のある高値への変化）であった。よくみられた血液生化学的検査値異常に伴う有害事象（TEAE）もAST増加であった。血液生化学的検査値異常に伴う有害事象（TEAE）はいずれも重篤ではなく、治験薬の投与量の調整又は投与中止に至ることもなかった。

血液学的検査の臨床的に意義のあるベースラインからの変化は、各評価時点で各投与併合群の患者の3%未満に認められたが、例外として、分葉核好中球は、12週後に1 mg/kg/day投与併合群の患者（6.8%）で報告された。大半の検査項目で、臨床的に意義のあるベースラインからの変化量が認められた患者が、V0400SB投与群でプラセボ投与群よりも多い傾向が認められたが、データにばらつきがあるほか、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）、症候性の変化が認められた件数が少なかったことから、この解釈は慎重に行う必要があった。血液学的検査項目のいずれも経時的な傾向は認められず、V0400SBの投与量群間で差は認められなかった。よくみられた有害事象（TEAE）は、グループ化用語の貧血であったが、いずれも重篤ではなく、治験薬の（一時的な又は完全な）投与中止に至ることも、投与用の調整に至ることもなかった。

以上より、臨床検査値の評価からは、予測できない安全性上の問題は認められなかった。治験薬増量日での血糖のモニタリングでは、投与後2時間又は4時間で懸念の原因は認められなかった。食事（授乳）中又は食事（授乳）直後にV0400SBを投与することの重要性を親及び保護者に適切に教育することで、低血糖症は予防可能である。

(2) M703101-01試験

漸増期間中の血糖値測定（pin-prick）では、異常値を示した患者は認められなかった。

血液生化学的検査では、治験薬との因果関係を問わない有害事象として、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が各6.3%（2/32例）、血中アルカリホスファターゼ増加が3.1%（1/32例）に認められた。その内、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は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度はいずれも軽度であり、無治療で回復した。

血液学的検査では、治験薬との因果関係を問わない有害事象として、好中球数減少及び好中球百分率減少が各3.1%（1/32例）に認められた。その内、好中球数減少は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度はいずれも軽度であり、無治療で回復した。

以上より、臨床検査値の評価では、V0400SBで特筆すべき安全性上の問題は認められなかった。プロプラノロールで既知の副作用である低血糖症は、食事又は授乳後にV0400SBを投与することで、予防可能と考えた。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び心電図

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) 102試験、201試験及び301試験（安全性併合解析対象集団）

プロプラノロールは、徐脈及び低血圧を引き起こすことが知られているため、試験期間を通じて（特に漸増期間中の各増量日）バイタルサインを綿密にモニタリングした。102試験及び201試験の治験実施計画書には、投与延期及び完全な投与中止を含め、低血圧又は心拍数低値の発現時に講じるべき措置を規定していた（表 2.7.4-5）。

バイタルサインの測定値の正常範囲を表 2.7.4-15に示し、独立データモニタリング委員会及びFDAが規定した潜在的かつ臨床的に意義のある血圧及び心拍数の測定値の分類を表2.7.4-16に示した。

本項では、各バイタルサイン検査項目（血圧、心拍数及び呼吸数）の結果を、第一に漸増期間で、次いで治療期間全体で考察した。

Day 0の投与前値をベースライン値とみなした。また、各増量日（Day 0、7及び14）には、投与前値を記録し、これを用いて投与前からの変化量を算出した。

投与量が同じ投与群は、3カ月後以降の投与期間が異なることから、漸増期間中のデータは、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータのみを示した。治療期間のデータはV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に、補足的データを投与群別に示した。

バイタルサインの部分集団解析（ランダム化時の日齢及び性別）は2.7.4.4.5.1 で考察した。

(2) M703101-01試験

漸増期間中は、治験薬投与開始日及び治験薬増量日（Step）の朝及び夜で、治験薬投与前、治験薬投与後（朝：1、2、4時間、夜：2、4時間）にバイタルサイン（体温、心拍数、血圧、呼吸数）を測定した。加えて各Step開始第1日後及び予備日の朝で、治験薬投与前、治験薬投与後2、4時間に測定した。治療期間中では、治療開始日以降の各来院日にバイタルサインを測定した。

なお、本剤は非選択的β遮断薬であることから、バイタルサインの評価は、有害事象に加え、以下に該当した患者に関して詳細を叙述した。

1) 心拍数が80 beats/min未満であった患者
2) 20 breaths/min未満の呼吸数を複数回発現した患者

2.7.4.4.1.1 血圧

乳児の血圧を正確に測定するのは一般に困難である[12)]。このことは、すべての試験で平均変化量の標準偏差が極めて大きかった（平均変化量自体よりも大きい場合も多かった）ことにより裏付けられるため、結果はばらつきを踏まえて慎重に解釈する必要がある。

2.7.4.4.1.1.1 漸増期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

収縮期血圧及び拡張期血圧の生測定値、ベースラインからの変化量及び投与前からの変化量（Day 0、7及び14のみ）の要約統計量を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータについて表2.7.4.4.1.BP.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

各増量日（Day 0、7及び14）の収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前値及び投与前値からの変化量の要約を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-55に示した。ベースライン時（Day 0の投与前）で、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はいずれも投与併合群間で同程度であった。Day 0、7及び14の投与後4時間では、収縮期血圧は、プラセボ併合群では上昇（最大平均変化量（SD）: Day 0の投与後4時間の+6.2（19.1）mmHg）し、V0400SB群では低下（最大平均変化量（SD）: V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群のDay 0の投与後3時間の−4.1（16.8）mmHg）する傾向が認められた。拡張期血圧は、プラセボ併合群では投与後の変化量に大きなばらつきが認められたが（最大平均変化量（SD）: Day 14の投与後1時間の−5.1（15.6）mmHg）、V0400SB投与群では、拡張期血圧で一貫した投与後の低下が認められた（最大平均変化量（SD）: 1 mg/kg/day投与併合群のDay 14の投与後3時間の−4.0（13.6）mmHg）。投与併合群間に差は認められなかった。

表 2.7.4-55 各増量日における収縮期及び拡張期血圧の投与前値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

投与前値 投与前からの変化量		拡張期血圧（mmHg）				収縮期血圧（mmHg）			
		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
		平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）
			1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day		1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
Day 0 投与前値		55.2 (12.7)	55.7 (11.6)	53.3 (12.0)	54.4 (11.9)	92.2 (14.9)	92.8 (14.7)	92.6 (14.0)	92.7 (14.3)
投与前からの変化量	Day 0の投与後1時間	−3.1 (14.7)	−3.6 (15.8)	−0.6 (16.4)	−2.0 (16.1)	4.1 (19 9)	−2.4 (15.9)	−0 5 (15.1)	−1.4 (15.5)
	Day 0の投与後2時間	−1.5 (16.7)	−3.9 (14 9)	−0.6 (15.9)	−2.1 (15.5)	2.8 (22 3)	−3.3 (17.1)	-0.2 (17.9)	−1.4 (17.6)
	Day 0の投与後3時間	−2.2 (14.4)	−3.8 (15 1)	−1.7 (15.4)	−2.7 (15.3)	2.9 (18.0)	−4.1 (16.8)	−1.7 (16.1)	−2.8 (16.4)
	Day 0の投与後4時間	2.5 (15.5)	−2.8 (13.0)	−1.4 (16.0)	−2.0 (14.7)	6.2 (19 1)	−3.3 (16.4)	−1.4 (16.8)	−2.2 (16.7)
			1 mg/kg/day	2 mg/kg/day			1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
Day 7 投与前値		52.0 (10.7)	53.6 (12.6)	52.1 (12.3)	52.8 (12.5)	91.8 (14.4)	90.9 (14.3)	90.6 (13.5)	90.7 (13.9)
投与前からの変化量	Day 7の投与後1時間	0.6 (10.3)	−1.4 (14 1)	−2.7 (14.5)	−2.1 (14.3)	0.0 (14 9)	−2.5 (14.7)	−1.6 (14.3)	−2.0 (14.5)
	Day 7の投与後2時間	−1.3 (12.1)	−2.1 (12.4)	−1.7 (14.2)	−1.9 (13.4)	0.9 (19.8)	−2.5 (14.5)	−1.7 (16.6)	−2.1 (15.7)
	Day 7の投与後3時間	−1.7 (13.4)	−3.8 (13 1)	−1.3 (13.7)	−2.4 (13.4)	−0.3 (18.6)	−3.2 (15.0)	−2 3 (15.9)	−2.7 (15.5)
	Day 7の投与後4時間	5.0 (13.5)	−1.4 (13 5)	−1.1 (13.6)	−1.2 (13.5)	2.8 (16.4)	−1.9 (15.2)	−1.7 (15.0)	−1.8 (15.1)
			1 mg/kg/day	3 mg/kg/day			1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
Day 14 投与前値		56.0 (11.3)	53.4 (11.4)	52.6 (12.0)	53.0 (11.8)	93.4 (14.3)	91.1 (13.1)	92.2 (13.8)	91.7 (13.5)
投与前からの変化量	Day 14の投与後1時間	−5.1 (15.6)	−3.8 (14 2)	−3.9 (13.6)	−3.9 (13.9)	0.3 (14 2)	−3.5 (16.6)	−3.7 (15.4)	−3.6 (15.9)
	Day 14の投与後2時間	−3.0 (13.0)	−2.2 (13 9)	−1.7 (14.7)	−1.9 (14.3)	−0.3 (14.9)	−2.4 (17.6)	−1.6 (17.0)	−1.9 (17.2)
	Day 14の投与後3時間	−3.5 (15.3)	−4.0 (13.6)	−3.0 (14.3)	−3.4 (13.9)	−2.5 (13.1)	−2.9 (16.3)	−3.8 (15.9)	−3.4 (16.1)
	Day 14の投与後4時間	−0.1 (13.9)	−2.4 (13.6)	−2.9 (14.3)	−2.7 (14.0)	1.3 (14.6)	−2.4 (15.0)	−3.7 (16.4)	−3.1 (15.7)

出典：表2.7.4.4.1.BP.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：平均値は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

血圧の正常範囲（表 2.7.4-15）を用いて、各Visitで低値、正常値又は高値の患者を分類した（表2.7.4.4.1.BP.2b（5.3.5.3 – Vol. 1））。

投与前値と比較して、投与後4時間に正常範囲に基づく分類が変化した例数を、Day 0は表2.7.4.4.1.BP.4.1.1b、Day 7は表2.7.4.4.1.BP.4.2.1b、Day 14は表2.7.4.4.1.BP.4.3.1bに示した（5.3.5.3 – Vol. 1）。各増量日で、分類が低下の変化を示した例数及び割合を表 2.7.4-56に要約した。拡張期血圧の低下の変化が認められたのは16.7～37.0%、収縮期血圧の低下の変化が認められたのは11.3～30.7%であった。収縮期血圧又は拡張期血圧で低下の変化を示した割合は、投与後

4時間という時間経過でも、投与群間でも傾向は認められなかった。各投与併合群で、最も多く認められたのは、収縮期血圧で高値から正常値への変化、拡張期血圧で高値又は正常値から低値への変化であった。

表 2.7.4-56 漸増期間中に血圧の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者（V0400SBの投与併合群及びプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

	正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者							
	拡張期血圧（mmHg）				収縮期血圧（mmHg）			
	プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435	プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day		1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
Day 0								
Day 0の投与後1時間	17 (30.9%)	59 (30.4%)	58 (25.7%)	117 (27.9%)	7 (12.7%)	37 (19.1%)	33 (14.6%)	70 (16.7%)
Day 0の投与後2時間	18 (33.3%)	64 (33.3%)	57 (25.0%)	121 (28.8%)	7 (13.0%)	37 (19.3%)	49 (21.5%)	86 (20.5%)
Day 0の投与後3時間	15 (27.3%)	62 (32.6%)	66 (29.3%)	128 (30.8%)	8 (14.5%)	46 (24.2%)	45 (20.0%)	91 (21.9%)
Day 0の投与後4時間	12 (22.6%)	56 (29.0%)	62 (27.0%)	118 (27.9%)	6 (11.3%)	41 (21.2%)	44 (19.1%)	85 (20.1%)
		1 mg/kg/day	2 mg/kg/day			1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
Day 7								
Day 7の投与後1時間	12 (23.1%)	45 (23.6%)	54 (24.1%)	99 (23.9%)	8 (15.4%)	40 (20.9%)	48 (21.4%)	88 (21.2%)
Day 7の投与後2時間	15 (27.8%)	50 (25.9%)	63 (28.3%)	113 (27.2%)	14 (25.9%)	39 (20.2%)	54 (24.2%)	93 (22.4%)
Day 7の投与後3時間	13 (25.0%)	55 (29.1%)	58 (26.5%)	113 (27.7%)	12 (23.1%)	45 (23.7%)	51 (23.3%)	96 (23.5%)
Day 7の投与後4時間	9 (16.7%)	50 (26.2%)	55 (24.6%)	105 (25.3%)	7 (13.0%)	32 (16.8%)	51 (22.8%)	83 (20.0%)
		1 mg/kg/day	3 mg/kg/day			1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
Day 14								
Day 14の投与後1時間	17 (36.2%)	61 (31.8%)	63 (28.9%)	124 (30.2%)	10 (21.3%)	50 (26.0%)	63 (28.9%)	113 (27.6%)
Day 14の投与後2時間	17 (37.0%)	55 (28.9%)	60 (27.3%)	115 (28.0%)	9 (19.6%)	53 (27.9%)	51 (23.2%)	104 (25.4%)
Day 14の投与後3時間	16 (34.8%)	64 (34.0%)	62 (28.4%)	126 (31.0%)	10 (21.7%)	55 (29.3%)	67 (30.7%)	122 (30.0%)
Day 14の投与後4時間	11 (23.4%)	53 (27.7%)	65 (29.3%)	118 (28.6%)	9 (19.1%)	44 (23.0%)	58 (26.1%)	102 (24.7%)

出典：表2.7.4.4.1.BP.4.1.1b、表2.7.4.4.1.BP.4.2.1b、表2.7.4.4.1.BP.4.3.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

低血圧を示唆する潜在的かつ臨床的に意義のある血圧（収縮期血圧又は拡張期血圧）が認められた例数の推移を表2.7.4.4.1.BP.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。潜在的かつ臨床的に意義のある血圧が1件以上認められた患者一覧表を表2.7.4.4.1.7（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

漸増期間中に、年齢で調整した潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧（収縮期血圧又は拡張期血圧）を発現した患者の要約を表 2.7.4-57に示した。漸増期間で、潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧を発現した割合は低かった（最大値：プラセボ併合群のDay 14の投与後3時間の6.5%）。潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧が報告された割合が、Day 7（2 mg/kg/day投与中）及びDay 14（3 mg/kg/day投与中）の投与後4時間にわたって、3 mg/kg/day投与併合群でプラセボ併合群及び1 mg/kg/day投与併合群よりも若干高い傾向が認められたが（表2.7.4-57）、例数が少なかったため、明確な結論は見いだせなかった。潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧を発現した患者の大多数は、拡張期血圧低値を認め、収縮期血圧低値は4例のみであった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.7）。

漸増期間中では、4例が有害事象（TEAE）である低血圧を発現した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.27b、患者201-060208、201-060201、201-110106及び201-050308）。これらの患者の叙述は、2.7.4.2.1.11 に示した。

102試験及び201試験（2.7.4.1.1.3 ）の治験実施計画書に規定した低血圧の管理ガイドラインに従い、低血圧を示唆する治験薬投与前の血圧の測定値（収縮期血圧50 mmHg未満又は拡張期血圧30 mmHg未満）が認められた患者は、治験薬を投与せず、実施医療機関でモニタリングすることとした。低血圧が持続した場合、治験薬の投与を完全に中止した。安全性併合解析対象集団で、低血圧で、治験薬の一時的な又は完全な投与中止並びに治験薬の投与量の調整は認められなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.15c、表2.7.4.2.16及び表2.7.4.2.17）。

表 2.7.4-57 漸増期間中に潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧（収縮期又は拡張期）を発現した患者の要約（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

	潜在的かつ臨床的に意義のある血圧			
	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
Day 0の投与前	2 (0.9%)	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Day 0の投与後1時間	1 (1.8%)	5 (2.5%)	6 (2.6%)	11 (2.6%)
Day 0の投与後2時間	-	1 (0.5%)	6 (2.6%)	7 (1.6%)
Day 0の投与後3時間	-	2 (1.0%)	7 (3.1%)	9 (2.1%)
Day 0の投与後4時間	-	-	8 (3.4%)	8 (1.9%)
		1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
Day 7の投与前	-	2 (1.0%)	6 (2.6%)	8 (1.9%)
Day 7の投与後1時間	1 (1.9%)	3 (1.6%)	10 (4.4%)	13 (3.1%)
Day 7の投与後2時間	1 (1.9%)	3 (1.6%)	10 (4.4%)	13 (3.1%)
Day 7の投与後3時間	-	1 (0.5%)	8 (3.6%)	9 (2.2%)
Day 7の投与後4時間	1 (1.9%)	2 (1.0%)	3 (1.3%)	5 (1.2%)
		1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
Day 14の投与前	1 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.3%)	7 (1.7%)
Day 14の投与後1時間	2 (4.3%)	2 (1.0%)	8 (3.7%)	10 (2.4%)
Day 14の投与後2時間	2 (4.3%)	2 (1.1%)	5 (2.3%)	7 (1.7%)
Day 14の投与後3時間	3 (6.5%)	-	8 (3.7%)	8 (2.0%)
Day 14の投与後4時間	1 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (1.8%)	7 (1.7%)

出典：表2.7.4.4.1.BP.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）
注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

(2) M703101-01試験

漸増期間中の収縮期血圧の要約統計量を表 2.7.4-58に、拡張期血圧の要約統計量を表 2.7.4-59に、漸増期間中の収縮期血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.4-60に、拡張期血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.4-61に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧ともに、漸増期間中に異常変動に該当する事象は認められなかった。

表 2.7.4-58　収縮期血圧の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Step1	D0	Predose (morning)	32	93.6	9.7	68	88.0	94.0	100.5	115
			1 h	32	90.9	10.0	70	84.5	90.5	98.5	108
			2 h	32	93.1	11.6	68	86.5	92.5	100.0	129
			4 h	32	90.7	8.7	76	84.5	90.5	95.5	110
			Predose (late afternoon)	32	91.9	8.9	74	88.0	91.5	100.0	106
			2 h	32	89.9	9.5	68	81.0	90.0	96.0	108
			4 h	32	91.4	9.2	71	87.5	91.5	98.0	106
		D1	Predose (morning)	32	90.7	7.4	77	85.0	90.0	97.0	104
			2 h	32	92.0	11.5	62	86.0	92.0	98.0	124
			4 h	32	93.0	11.6	73	86.5	93.5	99.5	130
	Step2	D0	Predose (morning)	32	92.7	13.4	71	86.0	90.0	98.0	136
			1 h	31	92.6	12.2	72	86.0	88.0	100.0	126
			2 h	32	93.6	16.0	72	82.0	90.0	101.0	142
			4 h	32	93.3	11.1	71	86.5	90.5	101.5	118
			Predose (late afternoon)	32	93.0	11.4	70	86.0	90.5	101.5	122
			2 h	32	90.9	9.7	77	83.5	89.0	96.5	120
			4 h	32	87.4	11.5	72	81.0	84.0	94.5	126
		D1	Predose (morning)	32	90.2	12.0	72	81.0	89.0	97.0	118
			2 h	32	90.4	12.8	71	80.0	92.0	96.0	116
			4 h	32	90.8	12.1	72	83.0	89.0	100.0	124
	Step3	D0	Predose (morning)	32	90.6	8.5	73	84.0	90.0	96.0	108
			1 h	32	91.4	9.8	76	83.5	92.0	97.5	120
			2 h	32	90.2	10.2	71	82.5	90.5	96.0	118
			4 h	32	92.7	9.7	74	84.0	94.0	98.0	114
			Predose (late afternoon)	32	91.1	11.4	76	83.0	90.0	96.0	124
			2 h	32	90.1	11.8	71	82.0	90.0	94.0	124
			4 h	32	89.7	14.2	66	82.0	89.5	93.5	128
		D1	Predose (morning)	32	90.6	11.4	73	83.0	88.0	94.0	126
			2 h	32	91.8	11.2	64	88.0	92.0	97.0	122
			4 h	32	89.4	12.3	64	84.0	88.0	92.5	122

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-1から引用

表 2.7.4-59 拡張期血圧の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Step1	D0	Predose (morning)	32	49.2	11.4	32	42.0	48.0	52.5	83
			1 h	32	50.1	11.4	32	40.5	50.0	56.0	78
			2 h	32	48.2	8.1	33	42.0	48.0	52.0	70
			4 h	32	48.2	9.4	30	41.5	48.0	54.5	64
			Predose (late afternoon)	32	48.4	8.9	27	43.5	46.5	52.5	68
			2 h	32	46.7	8.9	30	40.0	48.0	51.0	70
			4 h	32	45.8	7.4	33	40.0	46.0	50.0	63
		D1	Predose (morning)	32	48.8	10.5	28	42.0	48.0	55.0	74
			2 h	32	50.7	11.1	34	42.0	50.5	54.0	90
			4 h	32	50.2	11.5	29	41.0	49.5	54.0	79
	Step2	D0	Predose (morning)	32	46.3	7.8	30	41.0	46.0	50.0	64
			1 h	31	47.8	8.7	33	41.0	46.0	52.0	68
			2 h	32	51.7	10.0	34	46.5	50.0	57.0	86
			4 h	32	51.8	10.3	30	45.5	50.5	57.0	87
			Predose (late afternoon)	31	50.4	6.9	40	44.0	50.0	55.0	66
			2 h	31	46.9	11.3	20	41.0	44.0	54.0	79
			4 h	32	43.9	8.8	15	40.0	44.0	48.0	66
		D1	Predose (morning)	32	48.4	9.4	21	40.5	49.5	55.0	65
			2 h	32	47.6	9.0	26	42.0	48.0	52.0	75
			4 h	32	47.6	10.5	25	42.5	46.0	50.0	86
	Step3	D0	Predose (morning)	32	45.4	6.5	37	40.0	44.0	50.0	62
			1 h	32	46.9	7.0	34	42.0	46.0	52.0	60
			2 h	32	46.5	8.0	28	42.0	46.5	51.5	62
			4 h	32	49.1	13.4	31	42.0	46.5	52.0	97
			Predose (late afternoon)	32	45.3	8.6	26	40.0	43.0	50.0	66
			2 h	32	45.3	10.3	24	39.5	44.0	50.0	68
			4 h	32	41.8	7.5	24	38.0	42.0	45.5	60
		D1	Predose (morning)	32	47.1	8.1	32	42.0	46.0	51.0	74
			2 h	32	49.2	11.0	30	43.0	48.0	52.0	85
			4 h	32	44.3	9.0	25	40.0	43.5	49.0	66

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-1から引用

表 2.7.4-60 収縮期血圧の変化量の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Systolic Blood Pressure	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(mmHg)			1 h	32	-2.7	11.1	-30	-10.0	-3.0	3.5	26
			2 h	32	-0.5	14.4	-23	-10.5	-2.5	9.5	35
			4 h	32	-2.9	9.4	-21	-8.5	-3.0	2.5	18
			Predose (late afternoon)	32	-1.7	11.0	-24	-7.5	0.0	8.0	18
			2 h	32	-3.7	12.1	-35	-8.5	-3.5	2.0	26
			4 h	32	-2.2	13.1	-23	-9.5	-4.0	3.0	38
		D1	Predose (morning)	32	-2.9	12.9	-38	-9.5	-2.5	-1.5	36
			2 h	32	-1.6	17.4	-39	-10.5	-6.0	6.5	46
			4 h	32	-0.6	13.2	-27	-8.0	-2.5	6.0	44
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	31	-0.3	10.2	-34	-7.0	0.0	4.0	20
			2 h	32	0.9	12.3	-24	-3.0	1.0	5.5	38
			4 h	32	0.7	13.6	-44	-6.5	0.0	6.0	33
			Predose (late afternoon)	32	0.3	11.9	-40	-3.5	0.0	7.0	24
			2 h	32	-1.8	12.6	-44	-8.0	2.0	6.5	23
			4 h	32	-5.3	12.0	-44	-10.0	-3.5	4.0	14
		D1	Predose (morning)	32	-2.5	11.5	-46	-6.5	-1.0	5.0	14
			2 h	32	-2.3	10.9	-40	-7.0	0.0	4.0	16
			4 h	32	-1.8	11.5	-35	-7.0	-1.5	3.0	37
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	32	0.8	9.9	-20	-5.0	0.0	9.0	18
			2 h	32	-0.5	12.0	-37	-6.0	0.0	6.5	24
			4 h	32	2.1	9.9	-18	-5.0	1.5	9.0	22
			Predose (late afternoon)	32	0.4	11.4	-31	-5.0	2.0	8.0	20
			2 h	32	-0.5	11.6	-24	-9.0	0.0	7.5	30
			4 h	32	-0.9	14.4	-31	-10.0	-2.0	10.5	38
		D1	Predose (morning)	32	0.0	13.7	-23	-9.5	-5.0	7.0	31
			2 h	32	1.1	12.7	-27	-6.0	0.0	10.0	27
			4 h	32	-1.2	14.3	-30	-10.0	-1.0	6.5	24

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-2から引用

表 2.7.4-61 拡張期血圧の変化量の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	32	0.9	15.0	-47	-6.5	1.0	8.5	28
			2 h	32	-1.0	10.4	-24	-4.5	0.0	5.0	24
			4 h	32	-1.1	11.2	-32	-3.0	0.0	6.0	22
			Predose (late afternoon)	32	-0.8	16.3	-56	-8.5	2.0	6.0	28
			2 h	32	-2.5	15.3	-53	-9.0	-1.5	6.0	31
			4 h	32	-3.4	13.0	-32	-11.0	-2.0	2.5	24
		D1	Predose (morning)	32	-0.4	16.5	-32	-12.0	-1.5	12.0	32
			2 h	32	1.5	16.9	-34	-11.0	1.5	10.0	41
			4 h	32	1.0	13.4	-22	-9.0	2.0	9.0	27
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	31	1.6	9.3	-14	-5.0	1.0	6.0	26
			2 h	32	5.4	13.0	-20	-2.0	3.5	12.0	51
			4 h	32	5.4	11.9	-13	-1.5	3.5	9.0	52
			Predose (late afternoon)	31	3.9	9.1	-14	-2.0	4.0	7.0	28
			2 h	31	0.4	11.6	-22	-7.0	-1.0	4.0	32
			4 h	32	-2.4	9.1	-23	-6.0	-2.5	3.5	18
		D1	Predose (morning)	32	2.1	9.4	-17	-4.0	2.0	9.0	22
			2 h	32	1.3	10.3	-14	-6.0	0.5	7.5	27
			4 h	32	1.3	11.6	-16	-4.5	0.0	4.5	48
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	32	1.5	8.8	-19	-3.5	0.0	5.0	22
			2 h	32	1.1	8.7	-22	-4.5	2.0	6.0	22
			4 h	32	3.7	15.5	-19	-4.0	1.0	6.0	60
			Predose (late afternoon)	32	-0.1	10.3	-20	-6.0	-0.5	4.5	29
			2 h	32	-0.1	9.8	-18	-6.0	-2.5	9.0	17
			4 h	32	-3.7	7.4	-18	-8.0	-5.0	0.0	16
		D1	Predose (morning)	32	1.7	9.2	-11	-2.5	0.0	5.5	34
			2 h	32	3.8	14.0	-18	-5.0	0.0	9.0	45
			4 h	32	-1.1	10.9	-26	-7.0	-1.0	2.5	28

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-2から引用

2.7.4.4.1.1.2 治療期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

収縮期血圧及び拡張期血圧の生測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に、Day 0、Day 7、Day 14、Day 21、4週後、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後及び24週後について表2.7.4.4.1.BP.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

収縮期血圧及び拡張期血圧の試験期間全体のベースライン（Day 0の投与前）からの変化量の要約をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-62に示した。

ベースライン時（Day 0の投与前）で、収縮期血圧及び拡張期血圧は、投与併合群間で同程度であった。収縮期血圧は、プラセボ併合群ではベースラインからの変化量が12週後までは小さく、ばらつきが大きかったが、16週後以降はベースラインからの変化量は上昇を示した（最大平均変化量（SD）：24週後の+6.1（17.6）mmHg）。V0400SB投与群では、収縮期血圧のベースラインからの変化量は12週後までは低下を示し、それ以降の評価時点では、24週後までベースラインからの変化量は上昇を示した（最大平均変化量（SD）：1 mg/kg/day投与併合群の5週後の−4.6（18.9）mmHg及び3 mg/kg/day投与併合群の24週後の+3.4（17.9）mmHg）。収縮期血圧の治療期間中の最終測定値の平均値を検討すると、収縮期血圧は、プラセボ群ではベースラインからの上昇を示したが（+4.7（20.0）mmHg）、V0400SB投与群では変わらなかった（1 mg/kg/day投与併合群：0.0（17.4）mmHg、3 mg/kg/day投与併合群：+0.5（18.1）mmHg）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.BP.1b）。

拡張期血圧は、プラセボ併合群ではベースラインからの変化量が8週後までは小さく、ばらつきが大きかったが、それ以降は治験終了時までベースラインからの変化量は上昇を示した（最大平均変化量（SD）：24週後の+3.9（15.5）mmHg）。V0400SB投与群では、最初はベースラインからの変化量が大きくばらついた。次いで1 mg/kg/day投与併合群（最大平均変化量（SD）：Day 21の−3.2（15.7）mmHg）は20週後から、3 mg/kg/day投与併合群（最大平均変化量（SD）：24週後の+4.9（17.9）mmHg）は16週後からベースラインからの変化量は上昇を示した。拡張期血圧の治療期間中の最終測定値の平均値を検討すると、拡張期血圧は、プラセボ併合群ではベースラインからの変化量は上昇を示し（+2.9（16.5）mmHg）、1 mg/kg/day投与併合群では変化は示さず（+0.1（15.0）mmHg）、3 mg/kg/day投与併合群では上昇を示した（+2.5（17.2）mmHg）。

表 2.7.4-62 収縮期及び拡張期血圧のベースライン値及び試験期間全体の各評価時点における
ベースライン値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）
（安全性併合解析対象集団）

	収縮期血圧（mmHg）				拡張期血圧（mmHg）			
	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
ベースライン								
値								
平均（SD）	92.2 (14.9)	92.8 (14.7)	92.6 (14.0)	92.7 (14.3)	55.2 (12.7)	55.7 (11.6)	53.3 (12.0)	54.4 (11.9)
最小値／中央値／最大値	53 / 91.0 / 136	53 / 91.0 / 136	50 / 90.0 / 137	50 / 90.0 / 137	25 / 55.0 / 107	30 / 55.0 / 107	29 / 52.0 / 93	29 / 54.0 / 107
ベースラインからの変化量								
Day 7の投与前								
平均（SD）	1.1 (18.3)	−2.1 (17.9)	−1.8 (15.2)	−1.9 (16.5)	−1.4 (12.8)	−2.2 (15.7)	−1.2 (14.4)	−1.7 (15.0)
最小値／中央値／最大値	−43 / 0.0 / 44	−59 / 0.0 / 69	−49 / −1.0 / 38	−59 / −1.0 / 69	−26 / 0.0 / 25	−63 / 0.0 / 64	−56 / 0.0 / 32	−63 / 0.0 / 64
Day 14の投与前								
平均（SD）	3.2 (18.5)	−1.9 (18.0)	−0.3 (17.3)	−1.1 (17.6)	2.8 (15.9)	−2.2 (14.9)	−0.6 (15.3)	−1.3 (15.1)
最小値／中央値／最大値	−35 / 5.0 / 50	−47 / −2.5 / 69	−54 / 0.0 / 76	−54 / 0.0 / 76	−52 / 3.0 / 40	−64 / −2.0 / 38	−60 / 0.0 / 41	−64 / 0.0 / 41
Day 21								
平均（SD）	2.5 (18.1)	−3.5 (16.6)	−3.1 (16.8)	−3.3 (16.6)	1.2 (20.2)	−3.2 (15.7)	−0.6 (14.8)	−1.9 (15.3)
最小値／中央値／最大値	−29 / −1.5 / 45	−53 / −2.0 / 47	−36 / −3.0 / 58	−53 / −2.0 / 58	−43 / 2.0 / 61	−46 / −3.0 / 37	−50 / 0.0 / 61	−50 / 0.0 / 61
4週後								
平均（SD）	A (A)	A (A)	−2.1 (21.9)	−2.1 (21.9)	A (A)	A (A)	2.6 (20.1)	2.6 (20.1)
最小値／中央値／最大値	A / A / A	A / A / A	−48 / −3.0 / 60	−48 / −3.0 / 60	A / A / A	A / A / A	−34 / 0.0 / 76	−34 / 0.0 / 76
5週後								
平均（SD）	0.9 (24.7)	−4.6 (18.9)	−2.9 (16.8)	−3.7 (17.8)	0.8 (18.3)	−1.6 (15.5)	−0.9 (14.6)	−1.3 (15.0)
最小値／中央値／最大値	−37 / 0.5 / 85	−66 / −4.0 / 58	−39 / −3.0 / 59	−66 / −3.0 / 59	−35 / −0.5 / 52	−56 / −3.0 / 58	−50 / 0.0 / 43	−56 / 0.0 / 58
8週後								
平均（SD）	−0.5 (14.7)	−2.2 (18.8)	−3.3 (17.7)	−2.8 (18.2)	−0 9 (16.0)	−1.3 (15.7)	−0.8 (16.2)	−1.0 (15.9)
最小値／中央値／最大値	−32 / −3.0 / 36	−55 / −1.0 / 58	−55 / −4.0 / 45	−55 / −2.0 / 58	−34 / 0.0 / 30	−55 / −1.0 / 59	−54 / 0.0 / 43	−55 / 0.0 / 59
12週後								
平均（SD）	0.1 (16.6)	−2.1 (16.9)	−1.4 (16.9)	−1.7 (16.9)	1.5 (14.0)	−0.8 (13.7)	1.1 (16.0)	0.2 (15.0)
最小値／中央値／最大値	−28 / 1.0 / 33	−51 / −1.0 / 63	−52 / −1.0 / 46	−52 / −1.0 / 63	−33 / 2.5 / 20	−40 / 0.0 / 42	−53 / 0.0 / 53	−53 / 0.0 / 53
16週後								
平均（SD）	2.8 (17.9)	−2.2 (16.8)	−0.2 (17.7)	−1.1 (17.2)	2.9 (15.4)	−0.9 (12.1)	3.0 (16.0)	1.2 (14.5)
最小値／中央値／最大値	−47 / 2.0 / 62	−51 / 0.0 / 56	−42 / 0.0 / 48	−51 / 0.0 / 56	−37 / 3.0 / 48	−33 / 0.0 / 32	−36 / 0.0 / 44	−36 / 0.0 / 44
20週後								
平均（SD）	3.8 (17.5)	1.0 (17.7)	−0.3 (15.0)	0.3 (16.3)	2.5 (14.9)	1.9 (14.4)	3.6 (16.6)	2.8 (15.6)
最小値／中央値／最大値	−39 / 2.5 / 52	−52 / 1.0 / 65	−60 / 0.0 / 35	−60 / 0.5 / 65	−40 / 2.0 / 40	−30 / 0.0 / 63	−34 / 3.5 / 39	−34 / 0.0 / 63

表 2.7.4-62 収縮期及び拡張期血圧のベースライン値及び試験期間全体の各評価時点におけるベースライン値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）（続き）

	収縮期血圧（mmHg）				拡張期血圧（mmHg）			
	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
ベースラインからの変化量								
24週後								
平均（SD）	6.1 (17.6)	3.7 (15.1)	3.4 (17.9)	3.6 (16.6)	3.9 (15.5)	3.1 (13.8)	4.9 (17 9)	4.0 (16.1)
最小値／中央値／最大値	−59 / 6.0 / 52	−35 / 5.0 / 40	−33 / 2.0 / 54	−35 / 4.0 / 54	−56 / 2.0 / 40	−29 / 2 5 / 68	−36 / 3.0 / 58	−36 / 3.0 / 68
治療期間中の最終測定値								
平均（SD）	4.7 (20.0)	0.0 (17.4)	0.5 (18.1)	0.2 (17.7)	2.9 (16.5)	0.1 (15.0)	2.5 (17 2)	1.4 (16.3)
最小値／中央値／最大値	−59 / 4.0 / 85	−52 / 1.0 / 41	−52 / 0.0 / 54	−52 / 1.0 / 54	−56 / 2.0 / 46	−43 / 1.0 / 68	−53 / 2.0 / 58	−53 / 1.0 / 68

出典：表2.7.4.4.1.BP.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

A：データなし。4週後は102試験でのみあった評価時点であり、201試験にはなかった。

注：平均値及び中央値は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

血圧の正常範囲（表 2.7.4-15）を用いて、各Visitで低値、正常値又は高値の患者を分類した（データは5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.BP.2bに示す）。

試験期間を通じて、正常範囲に基づく分類がベースライン値から変化した例数を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.BP.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。各増量日で分類が低下の変化を示した例数及び割合を表 2.7.4-63に要約した。収縮期血圧又は拡張期血圧のベースラインからの低下の変化を示した患者の割合は、時間経過でも、投与群間でも傾向は認められなかった。各投与併合群で、最も多く認められたのは、収縮期血圧では高値から正常値への変化、拡張期血圧では高値又は正常値から低値への変化であった。

表 2.7.4-63 血圧の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者（V0400SBの投与併合群及びプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

	正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者							
	拡張期血圧（mmHg）				収縮期血圧（mmHg）			
	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 7	16 (29.1%)	58 (29.7%)	58 (25.7%)	116 (27.6%)	10 (18.2%)	45 (23 1%)	47 (20.8%)	92 (21.9%)
Day 14	8 (15.1%)	54 (28.4%)	59 (26.1%)	113 (27.2%)	6 (11.3%)	42 (22 1%)	47 (20.8%)	89 (21.4%)
Day 21	10 (21.7%)	64 (34.4%)	46 (24.2%)	110 (29.3%)	6 (13.0%)	43 (23 1%)	54 (28.4%)	97 (25.8%)
4週後	-	-	9 (29.0%)	9 (29.0%)	-	-	5 (16.1%)	5 (16.1%)
5週後	10 (27.8%)	51 (27.6%)	45 (23.3%)	96 (25.4%)	11 (30.6%)	52 (28 1%)	61 (31.6%)	113 (29.9%)
8週後	6 (23.1%)	54 (29.8%)	60 (27.0%)	114 (28.3%)	5 (19 2%)	49 (27 1%)	70 (31.5%)	119 (29.5%)
12週後	4 (16.7%)	50 (28.6%)	55 (25.2%)	105 (26.7%)	8 (33 3%)	49 (28.0%)	61 (28.0%)	110 (28.0%)
16週後	45 (23.3%)	26 (31.0%)	23 (22.5%)	49 (26.3%)	37 (19.2%)	20 (23.8%)	24 (23.5%)	44 (23.7%)
20週後	42 (25.6%)	17 (19.8%)	24 (25.0%)	41 (22.5%)	37 (22.6%)	22 (25.6%)	22 (22.9%)	44 (24.2%)
24週後	30 (20.1%)	14 (16.3%)	22 (23.2%)	36 (19.9%)	27 (18.1%)	13 (15 1%)	21 (22.1%)	34 (18.8%)
治療期間中の最終測定値	54 (23.7%)	47 (24.0%)	52 (22.5%)	99 (23.2%)	42 (18.4%)	48 (24.5%)	59 (25.5%)	107 (25.1%)

出典：表2.7.4.4.1.BP.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

低血圧を示唆する潜在的かつ臨床的に意義のある血圧（収縮期血圧又は拡張期血圧）が認められた例数の推移を、表2.7.4.4.1.BP.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。潜在的かつ臨床的に意義のある血圧が1件以上認められた患者一覧表を、表2.7.4.4.1.7（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

年齢で調整した治療期間中の潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧（収縮期血圧又は拡張期血圧）を発現した患者の要約を表 2.7.4-64に示した。潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧（収縮期血圧又は拡張期血圧）が散発的に認められたものの、例数が少なかったため、時間経過、各投与群間で傾向は認められなかった。また、データを投与群別に解析したところ、時間経過、各投与群間で傾向は認められなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.BP.5a）。低血圧を示唆する潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧は、患者210-160210（5週後の収縮期血圧低値）を除き、すべて潜在的かつ臨床的に意義のある拡張期血圧低値によるものであった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.7）。

次の3例で有害事象（TEAE）として低血圧が報告された（患者201-711201、201-060207及び201-160210）。これらの患者の叙述は、2.7.4.2.1.11 に示した。

表 2.7.4-64 治療期間中に潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧（収縮期又は拡張期）を発現した患者の要約（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

	潜在的かつ臨床的に意義のある血圧			
	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ベースライン（Day 0）	2 (0.9%)	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Day 7	-	2 (1.0%)	6 (2.6%)	8 (1.9%)
Day 14	1 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.3%)	7 (1.7%)
Day 21	3 (6.5%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	7 (1.8%)
4週後	-	-	1 (3.1%)	1 (3.1%)
5週後	1 (2.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.8%)
8週後	-	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
12週後	-	-	3 (1.4%)	3 (0.7%)
16週後	-	-	1 (1.0%)	1 (0.5%)
20週後	-	-	-	-
24週後	-	-	-	-
治療期間中の最終測定値	-	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)

出典：表2.7.4.4.1.BP.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）
注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

(2) M703101-01試験

維持用量（3 mg/kg/day）投与期間中の血圧（収縮期/拡張期）の要約統計量を表 2.7.4-65に、血圧（収縮期/拡張期）の変化量の要約統計量を表 2.7.4-66に示した。治験薬との因果関係を問わない有害事象として、拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各6.3%（2/32例）、血圧低下が3.1%（1/32例）に認められた。いずれも重症度は軽度であったが、治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.11 (2)）。

表 2.7.4-65 血圧（収縮期/拡張期）の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Systolic Blood Pressure (mmHg)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	93.6	9.7	68	88.0	94.0	100.5	115
		W1	32	93.2	11.8	74	87.5	90.5	96.0	120
		W2	32	92.6	12.6	70	81.5	93.0	101.0	117
		W3	32	90.7	14.7	63	80.5	89.0	97.5	128
		W5	32	92.1	14.7	66	82.0	89.5	100.0	126
		W8	32	92.1	11.1	75	85.5	91.5	97.0	118
		W12	32	89.7	12.3	60	79.5	92.0	99.0	109
		W16	32	95.9	13.7	71	87.5	94.5	104.0	136
		W20	32	94.6	10.4	75	86.5	95.0	99.0	117
		W24	32	98.7	9.4	82	90.0	97.0	105.0	119
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	49.2	11.4	32	42.0	48.0	52.5	83
		W1	32	48.7	8.8	36	42.0	44.5	56.0	66
		W2	32	49.8	13.3	25	40.5	50.5	59.0	89
		W3	32	48.0	9.3	31	40.0	48.5	52.5	73
		W5	31	50.5	8.7	38	45.0	48.0	58.0	69
		W8	32	50.3	12.3	30	42.0	48.0	55.5	89
		W12	31	48.7	8.7	29	42.0	50.0	55.0	65
		W16	32	50.1	11.9	34	40.0	49.0	57.0	87
		W20	32	56.0	12.5	40	45.0	52.0	65.0	84
		W24	32	53.3	10.1	38	47.5	53.0	58.0	86

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-2-1から引用

表 2.7.4-66 血圧（収縮期/拡張期）の変化量の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Systolic Blood Pressure (mmHg)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	-0.4	10.5	-17	-7.5	-1.0	6.0	34
		W2	32	-1.0	15.4	-24	-11.5	-3.0	5.0	49
		W3	32	-2.9	15.0	-28	-11.5	-6.0	5.0	50
		W5	32	-1.5	16.9	-34	-15.5	-1.5	8.5	47
		W8	32	-1.5	14.7	-30	-9.0	-4.0	3.0	50
		W12	32	-3.9	17.7	-42	-13.5	-2.0	8.0	41
		W16	32	2.3	18.5	-28	-10.5	0.0	11.5	68
		W20	32	1.0	15.3	-25	-9.5	2.0	9.0	47
		W24	32	5.1	12.5	-14	-2.5	4.0	13.5	32
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	-0.5	12.0	-32	-6.0	0.0	6.5	24
		W2	32	0.6	16.1	-32	-9.0	2.0	12.0	36
		W3	32	-1.2	10.2	-30	-7.5	0.0	5.5	19
		W5	31	1.0	16.0	-41	-11.0	2.0	13.0	29
		W8	32	1.0	18.4	-43	-10.0	-1.5	9.0	57
		W12	31	-0.7	15.8	-54	-9.0	1.0	10.0	26
		W16	32	0.9	19.0	-44	-12.5	1.0	14.5	45
		W20	32	6.8	17.6	-34	-3.0	6.0	15.0	45
		W24	32	4.1	12.6	-25	-7.0	8.0	11.5	30

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-2-2から引用

2.7.4.4.1.2 心拍数

いずれの試験も、心拍数の平均変化量の標準偏差は極めて大きかった（平均変化量自体よりも大きい場合も多かった）ため、結果は本集団の大幅なばらつきを踏まえて慎重に解釈する必要がある。

2.7.4.4.1.2.1 漸増期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

心拍数の生測定値、ベースラインからの変化量及び投与前からの変化量（Day 0、7及び14のみ）の要約統計量を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータについて表 2.7.4.4.1.HR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

各増量日（Day 0、7及び14）での心拍数の投与前値からの変化量の要約を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-67に示した。

ベースラインの心拍数の平均値（SD）は、いずれの増量日とも投与併合群間で同程度であった。プラセボ併合群では、Day 0及びDay 7は投与後の変化量がばらつき、Day 14は投与後すべての評価時点で、投与後の心拍数の平均値が投与前値から低下した（最大平均変化量：Day 14の投与後3時間の−5.9（18.0）bpm）。

V0400SBの既知の安全性プロファイルと一致して、心拍数は、各増量日のV0400SB投与後すべての評価時点で投与前から低下した（最大平均変化量（SD）：1 mg/kg/day投与併合群のDay 0の投与後3時間の−10.9（18.2）bpm）。V0400SBの2つの投与量の間で差は認められなかった。心拍数の低下量は、投与後1時間と4時間で変わらなかったことから、V0400SB投与による低下は投与直後に起きたことが示された。

表 2.7.4-67 各増量日における心拍数の投与前値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

投与前値 投与前からの変化量		心拍数（bpm）			
		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
		平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）
			1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
Day 0 投与前値		136.2 (17.4)	136.2 (16.1)	137.2 (17.5)	136.8 (16.9)
投与前からの変化量	Day 0の投与後1時間	−4.6 (21.6)	−9.5 (17.3)	−10.6 (19.6)	−10.1 (18.5)
	Day 0の投与後2時間	3.4 (20.8)	−9.7 (17.5)	−9.8 (18.6)	−9.8 (18.1)
	Day 0の投与後3時間	−0.6 (21.7)	−10.9 (18.2)	−10.2 (18.3)	−10.6 (18.2)
	Day 0の投与後4時間	4.6 (25.5)	−9.9 (18.7)	−10.5 (21.5)	−10.2 (20.3)
			1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
Day 7 投与前値		136.4 (19.2)	128.4 (15.5)	129.9 (16.6)	129.2 (16.1)
投与前からの変化量	Day 7の投与後1時間	−1.9 (19.0)	−4.7 (16.2)	−7.5 (16.8)	−6.2 (16.6)
	Day 7の投与後2時間	1.8 (17.4)	−5.8 (16.4)	−7.5 (17.0)	−6.7 (16.7)
	Day 7の投与後3時間	−0.5 (18.0)	−6.3 (16.6)	−6.8 (17.1)	−6.6 (16.9)
	Day 7の投与後4時間	0.4 (20.0)	−5.9 (17.6)	−6.8 (16.0)	−6.4 (16.7)
			1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
Day 14 投与前値		138.4 (16.6)	128.7 (14.6)	126.9 (17.4)	127.7 (16.2)
投与前からの変化量	Day 14の投与後1時間	−4.9 (14.5)	−5.4 (15.4)	−5.4 (16.5)	−5.4 (16.0)
	Day 14の投与後2時間	−5.6 (17.4)	−5.5 (15.0)	−5.3 (17.0)	−5.4 (16.1)
	Day 14の投与後3時間	−5.9 (18.0)	−6.7 (16.6)	−6.1 (17.4)	−6.4 (17.0)
	Day 14の投与後4時間	−3.6 (16.7)	−4.3 (17.7)	−5.7 (18.4)	−5.1 (18.1)

出典：表2.7.4.4.1.HR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）
注：平均及び中央値は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

心拍数の正常範囲（表 2.7.4-15）を用いて、各Visitで低値、正常値又は高値の患者を分類した（データは5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.HR.2bに示した）。

正常範囲に基づく分類が投与前値から投与後4時間に変化した患者の例数を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別にDay 0、7及び14で示した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.HR.4.1.1b、表2.7.4.4.1.HR.4.2.1b及び表2.7.4.4.1.HR.4.3.1b）。

各投与併合群の大多数の患者では、Day 0（63.0～74.3%）、Day 7（64.8～79.6%）及びDay 14（64.0～85.1%）の投与後4時間以内で、心拍数の分類は変化しなかった。プラセボ併合群では、上昇と低下の間でほぼ釣り合った分布を示した。各増量日で分類が低下の変化を示した例数及び割合を表 2.7.4-68に要約した。各増量日で、低下の変化を示した割合は、各V0400SB併合群でプラセボ併合群よりも高い傾向が認められたが、漸増期間中に投与したV0400SBの3つの投与量（1、2及び3 mg/kg）間に差は認められず、いずれの投与併合群のどの増量日でも、投与後1時間と4時間の間に傾向は認められなかった。心拍数が上昇したのは、その大半が高値への変化であった一方、低下したのは、その大半が高値から正常値への変化であった。

表 2.7.4-68 心拍数の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者（V0400SBの投与併合群及びプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

	正常範囲に基づく心拍数の分類が低下の変化を示した患者			
	プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
Day 0				
Day 0の投与後1時間	12 (21.8%)	48 (24.5%)	49 (21.3%)	97 (22.8%)
Day 0の投与後2時間	8 (14.5%)	44 (22.7%)	57 (24.9%)	101 (23.9%)
Day 0の投与後3時間	9 (16.4%)	61 (31.9%)	56 (24.8%)	117 (28.1%)
Day 0の投与後4時間	10 (18.5%)	48 (24.9%)	58 (25.2%)	106 (25.1%)
		1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
Day 7				
Day 7の投与後1時間	9 (17.0%)	34 (17.6%)	41 (18.3%)	75 (18.0%)
Day 7の投与後2時間	6 (11.1%)	47 (24.4%)	54 (24.0%)	101 (24.2%)
Day 7の投与後3時間	8 (15.1%)	42 (21.9%)	49 (22.5%)	91 (22.2%)
Day 7の投与後4時間	7 (13.2%)	46 (24.1%)	46 (20.4%)	92 (22.1%)
		1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
Day 14				
Day 14の投与後1時間	7 (14.9%)	39 (20.3%)	46 (21.2%)	85 (20.8%)
Day 14の投与後2時間	5 (10.9%)	42 (22.0%)	48 (21.9%)	90 (22.0%)
Day 14の投与後3時間	5 (10.6%)	50 (26.5%)	43 (19.8%)	93 (22.9%)
Day 14の投与後4時間	6 (12.8%)	43 (22.6%)	47 (21.4%)	90 (22.0%)

出典：表2.7.4.4.1.HR.4.1.1b、表2.7.4.4.1.HR.4.2.1b、表2.7.4.4.1.HR.4.3.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

1) 漸増期間中に徐脈（潜在的かつ臨床的に意義のある値）が認められた患者

50 bpm未満、50～59 bpm、60～79 bpm及び80 bpm以上の心拍数が認められた患者の分布を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.HR.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。心拍数がベースラインから30 bpm以上低下した患者の例数及びベースラインから30 bpm以上低下かつ心拍数が80 bpm未満であった患者の例数を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.HR.7b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

投与前からの30 bpm以上の低下は、漸増期間中にいずれの群も高頻度に認められたが、発現割合はV0400SB併合群でプラセボ併合群よりも高かった（プラセボ併合群：38.2%、1 mg/kg/day投与併合群：46.5%、3 mg/kg/day投与併合群：52.3%）。

投与前からの30 bpm以上の低下かつ心拍数が80 bpm未満であった割合は、プラセボ併合群が1.8%、1 mg/kg/day投与併合群が3.0%、3 mg/kg/day投与併合群が6.4%であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.HR.8b1）。治験薬投与後に、各増量日の各評価時点で徐脈（80 bpm未満かつ投与前から30 bpm以上低下）が認められた患者の例数を表 2.7.4-69に示した。該当した患者の例数は少なかった（最大値：3 mg/kg/day投与併合群のDay 0の投与後4時間、すなわち、1 mg/kg/day投与中の3.0%）。漸増期間中に投与したV0400SBの3つの投与量（1、2及び3 mg/kg/day）間に差は認められなかった。例数が少なかったため、

いずれの投与併合群かつ各増量日でも、投与後1時間と4時間の間に傾向を見出すことはできなかった。

漸増期間中に、1例（201-550401）が重篤な有害事象（TEAE）である徐脈を発現した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.27b）。本患者の叙述は、2.7.4.2.1.11 に示した。

表 2.7.4-69 漸増期間中に心拍数の投与前からの30 bpm以上の低下と80 bpm未満の測定値が両方とも認められた患者の例数（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

80 bpm未満の測定値と投与前からの30 bpm以上の低下	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
		1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
Day 0の投与後1時間	1 (1.8%)	-	6 (2.6%)	6 (1.4%)
Day 0の投与後2時間	-	-	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Day 0の投与後3時間	-	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
Day 0の投与後4時間	-	1 (0.5%)	7 (2.7%)	8 (1.9%)
実際の1日投与量		1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
Day 7の投与後1時間	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
Day 7の投与後2時間	-	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
Day 7の投与後3時間	-	-	-	-
Day 7の投与後4時間	-	-	-	-
実際の1日投与量		1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
Day 14の投与後1時間	-	-	-	-
Day 14の投与後2時間	-	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
Day 14の投与後3時間	-	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
Day 14の投与後4時間	-	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)

出典：表2.7.4.4.1.HR.7b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

(2) M703101-01試験

漸増期間中の心拍数の要約統計量を表 2.7.4-70に、心拍数の変化量の要約統計量を表 2.7.4-71に示した。

心拍数に関して、漸増期間中に異常変動に該当する事象は認められなかった。また、本試験では重要な有害事象として徐脈を定義したが、漸増期間中に本事象は認められなかった。なお、漸増期間中に心拍数が80 beats/min以下を示した患者が1例みられた。以下に詳細を叙述した（表 2.7.4-72）。

表 2.7.4-70 心拍数の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)											
Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Heart Rate (beats/min)	Step1	D0	Predose (morning)	32	135.5	15.7	107	126.5	135.5	146.0	171
			1 h	32	127.5	14.5	94	120.0	127.0	136.0	162
			2 h	32	127.3	10.8	106	122.0	128.0	135.0	144
			4 h	32	124.9	9.7	103	119.0	127.0	131.5	142
			Predose (late afternoon)	32	125.8	15.8	92	114.0	124.5	135.0	156
			2 h	32	118.9	13.3	88	110.0	118.5	130.0	146
			4 h	32	117.2	13.7	88	108.0	118.5	126.0	148
		D1	Predose (morning)	32	124.3	14.6	86	116.5	127.0	132.5	147
			2 h	32	120.3	13.3	90	114.0	121.5	127.0	151
			4 h	32	122.5	14.3	99	112.5	120.5	130.0	172
	Step2	D0	Predose (morning)	32	125.1	15.1	100	114.0	124.0	133.0	162
			1 h	31	124.6	11.6	99	118.0	125.0	132.0	146
			2 h	32	119.5	11.8	96	111.5	119.0	128.0	144
			4 h	32	120.0	11.0	102	110.0	121.5	127.0	146
			Predose (late afternoon)	32	119.6	14.6	95	107.0	119.0	131.0	156
			2 h	32	116.7	11.1	102	108.0	115.5	125.0	142
			4 h	32	112.9	13.9	86	102.0	114.0	123.0	142
		D1	Predose (morning)	32	118.1	13.9	93	106.5	116.5	126.5	149
			2 h	32	116.6	12.6	96	108.5	115.5	122.5	160
			4 h	32	116.6	15.0	68	108.5	116.0	125.0	144
	Step3	D0	Predose (morning)	32	124.7	15.2	91	117.5	122.0	132.0	168
			1 h	32	122.7	10.8	95	117.0	124.5	130.5	148
			2 h	32	119.6	12.4	98	110.0	120.0	129.0	148
			4 h	32	118.7	13.6	96	109.0	118.0	126.0	150
			Predose (late afternoon)	32	119.9	11.8	100	111.0	120.5	129.0	145
			2 h	32	111.9	16.6	80	101.0	111.5	120.0	147
			4 h	32	110.7	16.0	81	100.0	108.0	126.0	136
		D1	Predose (morning)	32	122.7	12.4	104	114.0	120.0	131.0	148
			2 h	32	117.6	11.6	88	109.5	120.0	126.0	138
			4 h	32	117.2	12.2	93	110.0	115.5	126.0	144

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-1から引用

表 2.7.4-71 心拍数の変化量の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Heart Rate	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(beats/min)			1 h	32	-8.0	17.7	-45	-18.0	-9.5	2.5	42
			2 h	32	-8.3	14.2	-46	-19.0	-6.5	-1.0	24
			4 h	32	-10.6	14.1	-51	-20.0	-10.5	-0.5	18
			Predose (late afternoon)	32	-9.7	14.7	-47	-18.0	-11.0	0.0	16
			2 h	32	-16.6	15.3	-51	-27.0	-16.0	-9.0	14
			4 h	32	-18.3	17.8	-62	-28.0	-17.0	-6.5	16
		D1	Predose (morning)	32	-11.2	17.1	-57	-22.5	-7.5	0.5	15
			2 h	32	-15.2	16.6	-61	-23.0	-17.5	-9.5	21
			4 h	32	-13.0	16.0	-39	-26.5	-12.0	-5.5	24
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	31	0.1	16.4	-36	-8.0	-2.0	8.0	42
			2 h	32	-5.6	16.3	-50	-14.0	-4.5	4.5	36
			4 h	32	-5.1	17.3	-45	-14.0	-5.5	1.5	42
			Predose (late afternoon)	32	-5.5	16.4	-60	-15.0	-5.0	6.0	21
			2 h	32	-8.4	15.9	-54	-20.0	-7.0	-0.5	21
			4 h	32	-12.3	15.1	-54	-17.5	-12.5	-4.0	26
		D1	Predose (morning)	32	-7.0	17.2	-60	-15.5	-6.5	3.0	22
			2 h	32	-8.5	17.2	-44	-21.0	-6.5	3.5	26
			4 h	32	-8.5	18.0	-56	-12.0	-6.0	2.5	24
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	32	-2.0	13.8	-36	-9.5	-1.0	5.0	29
			2 h	32	-5.1	15.9	-36	-15.0	-6.5	2.0	44
			4 h	32	-6.0	18.1	-48	-15.0	-6.0	3.0	36
			Predose (late afternoon)	32	-4.8	19.3	-68	-13.5	-6.0	8.0	28
			2 h	32	-12.8	21.0	-71	-26.0	-11.5	3.0	23
			4 h	32	-14.0	19.7	-56	-28.5	-14.5	1.0	24
		D1	Predose (morning)	32	-2.0	16.1	-44	-8.5	-2.0	6.0	33
			2 h	32	-7.1	16.1	-40	-16.0	-8.5	1.0	35
			4 h	32	-7.5	20.0	-62	-15.0	-7.5	-1.0	43

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-2から引用

表 2.7.4-72 心拍数が80 bpm/min以下を示した患者の叙述（漸増期間）

被験者識別コード	症例11＊
性別	女児
日齢[a]	87日
身長・体重[a]	60.5 cm、5.82 kg
試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/7/31～8/3：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/8/4～8/5：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/8/6～翌年＊/1/12：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症[b]	皮膚潰瘍
併用薬・併用療法[c]（患者）	アズノール（合併症）、テトラビック、アクトヒブ、プレベナー13、乾燥BCGワクチン（予防接種）、クラリスロマイシン、ムコダインシロップ（有害事象：上気道の炎症）
経過	同年＊/7/31：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 8/4：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 8/5（09:30）：治験薬（朝）投与前、心拍数：104 （10:45）：治験薬（朝）投与 （12:50）：治験薬（朝）投与後2時間、心拍数：96 （14:50）：治験薬（朝）投与後4時間、心拍数：68 8/6：V0400SB 3mg/kg/dayに増量 （09:02）：治験薬（朝）投与前、心拍数：91 （11:20）：治験薬（朝）投与 （12:28）：治験薬（朝）投与後1時間、心拍数：120 （13:36）：治験薬（朝）投与後2時間、心拍数：120 （15:27）：治験薬（朝）投与後4時間、心拍数：96

a：治験薬投与開始時

b：MedDRA/J Ver18.0、PT名

c：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.4.1.2.2 治療期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

生測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータについて表2.7.4.4.1.HR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。治療期間全体のベースライン（Day 0の投与前）からの変化量の要約を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-73に示した。

ベースライン時の心拍数（平均値）は、投与併合群間で同程度であった。プラセボ併合群では、心拍数（平均値）がDay 7及びDay 14にベースラインから若干上昇したが、平均値（SD）が0.3（16.4）bpm上昇した5週後を除き、Day 21以降の各評価時点でベースラインから低下した（最大変化量（SD）：12週後の−10.2（16.8）bpm）。

V0400SB投与群では、心拍数（平均値）が試験期間中の各評価時点でベースラインから低下した（最大変化量（SD）：3 mg/kg/day投与併合群の24週後の−16.9（24.7）bpm）。V0400SBの高用量で、Day 21以降に心拍数の低下量が大きくなる傾向が認められた。V0400SBの用量の効果は、治療期間中の最終測定値の平均値を検討した場合にも認められた（プラセボ併合群：–8.3（21.1）bpm、1 mg/kg/day投与併合群：−12.6（19.0）、3 mg/kg/day投与併合群：−15.8（23.4）bpm）。したがって、V0400SBの用量の効果は、データにばらつきが認められることを考慮し、慎重に解釈する必要がある。

表 2.7.4-73 心拍数のベースライン値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

心拍数（bpm）	プラセボ全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB全投与例 n=435
ベースライン値				
平均（SD） 最小値／中央値／最大値	136.2 (17.4) 61 / 138.0 / 178	136.2 (16.1) 86 / 136.5 / 186	137.2 (17.5) 70 / 137.0 / 186	136.8 (16.9) 70 / 137.0 / 186
ベースラインからの変化量				
Day 7				
平均（SD） 最小値／中央値／最大値	1.0 (19.9) −52 / −1.0 / 77	−8.0 (18.7) −75 / −7.0 / 47	−7.5 (20.6) −74 / −8.0 / 67	−7.7 (19.7) −75 / −7.0 / 67
Day 14				
平均（SD） 最小値／中央値／最大値	3.4 (16.9) −40 / 3.0 / 72	−7 5 (19.2) −66 / −8.0 / 46	−10.0 (20.6) −72 / −11.0 / 66	−8.8 (20.0) −72 / −10.0 / 66
Day 21				
平均（SD） 最小値／中央値／最大値	−1.4 (25.4) −34 / −6.0 / 109	−7 5 (19.2) −93 / −10.0 / 50	−13.7 (22.0) −102 / −13.0 / 67	−10.7 (20.9) −102 / −11.0 / 67
4週後				
平均（SD） 最小値／中央値／最大値	A (A) A / A / A	A (A) A / A / A	−16.6 (24.9) −80 / −11.0 / 53	−16.6 (24.9) −80 / −11.0 / 53
5週後				
平均（SD） 最小値／中央値／最大値	0.3 (16.4) −28 / −2.0 / 52	−10.2 (19.6) −109 / −10.0 / 44	−12.5 (20.0) −107 / −14.0 / 44	−11.4 (19.8) −109 / −12.0 / 44
8週後				
平均（SD） 最小値／中央値／最大値	−9.1 (15.7) −45 / −6.5 / 19	−12.7 (19.7) −68 / −11.0 / 44	−15.0 (20.1) −83 / −14.0 / 73	−14.0 (19.9) −83 / −13.0 / 73

表 2.7.4-73 心拍数のベースライン値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）（続き）

心拍数（bpm）	プラセボ全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB全投与例 n=435
12週後				
平均（SD）	−10.2 (16.8)	−11.3 (18.4)	−14.2 (21.7)	−12.9 (20.3)
最小値／中央値／最大値	−45 / −8.0 / 16	−74 / −10.0 / 45	−102 / −13.5 / 49	−102 / −12.0 / 49
16週後				
平均（SD）	−9.3 (22 1)	−13.4 (20.5)	−16.7 (24.6)	−15.2 (22.8)
最小値／中央値／最大値	−75 / −10.0 / 58	−85 / −10.0 / 38	−92 / −17.0 / 61	−92 / −14.0 / 61
20週後				
平均（SD）	−10.0 (22.1)	−16.2 (20.1)	−16.8 (21.2)	−16.5 (20.6)
最小値／中央値／最大値	−77 / −8.0 / 78	−83 / −16.0 / 22	−72 / −14 5 / 50	−83 / −15.5 / 50
24週後				
平均（SD）	−9.7 (20.6)	−14.1 (17.4)	−16.9 (24.7)	−15.6 (21.5)
最小値／中央値／最大値	−86 / −8.0 / 64	−52 / −14.5 / 32	−94 / −18.0 / 60	−94 / −16.0 / 60
治療期間中の最終測定値				
平均（SD）	−8.3 (21 1)	−12.6 (19.0)	−15.8 (23.4)	−14.3 (21.5)
最小値／中央値／最大値	−86 / −8.0 / 64	−74 / −12.0 / 45	−94 / −16.0 / 60	−94 / −14.0 / 60

出典：表2.7.4.4.1.HR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）、A：データなし。4週後は102試験の評価時点であり、201試験にはなかった。
注：平均値及び中央値は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

心拍数の正常範囲（表 2.7.4-15）を用いて、各Visitで低値、正常値又は高値の患者を分類した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.HR.2b）。

試験期間を通じて、正常範囲に基づく分類がベースライン値から変化した患者の例数を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.HR.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。試験期間中の各Visitで分類がベースラインから低下を示した例数及び割合を表 2.7.4-74に要約した。各投与群で大半の患者は、Day 7では、心拍数の分類がベースラインから変化しなかったが（70.8～74.4%）、試験期間を通じて24週後まで低下した（45.1～56.4%）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.HR.3b）。ばらつきは大きいものの、心拍数は低下を示した患者の割合が上昇する傾向が認められた。心拍数は、年齢に伴う生理学的低下（患者の成長）を示すことに留意すべきである。治療期間中の最終測定値を検討すると、心拍数の低下を示した患者の割合は用量の効果が少し認められた（プラセボ併合群：28.1%、1 mg/kg/day投与併合群：38.3%、3 mg/kg/day投与併合群：40.7%）。心拍数が上昇を示した患者の大半が、高値への変化であった一方、低下を示した患者の大半が、高値から正常値への変化であった。

表 2.7.4-74 心拍数の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者（V0400SBの投与併合群及びプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

	正常範囲に基づく心拍数の分類が低下の変化を示した患者			
	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 7	8 (14.5%)	44 (22.6%)	46 (20.3%)	90 (21.3%)
Day 14	7 (13.2%)	45 (23.7%)	59 (26.2%)	104 (25.1%)
Day 21	9 (19.1%)	49 (26.3%)	61 (31.0%)	110 (28.7%)
4週後	-	-	12 (38.7%)	12 (38.7%)
5週後	5 (13.9%)	55 (29.7%)	58 (30.1%)	113 (29.9%)
8週後	5 (19.2%)	64 (35.0%)	82 (37.1%)	146 (36.1%)
12週後	7 (29.2%)	58 (32.8%)	81 (37.2%)	139 (35.2%)
16週後	48 (24.9%)	31 (36.5%)	51 (50.0%)	82 (43.9%)
20週後	52 (31.7%)	36 (41.9%)	44 (45.8%)	80 (44.0%)
24週後	50 (33.6%)	39 (45.3%)	43 (45.3%)	82 (45.3%)
治療期間中の最終測定値	64 (28.1%)	75 (38.3%)	94 (40.7%)	169 (39.6%)

出典：表2.7.4.4.1.HR.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

1) 治療期間に徐脈（潜在的かつ臨床的に意義のある値）が認められた患者

50 bpm未満、50～59 bpm、60～79 bpm及び80 bpm以上の心拍数が認められた患者の分布を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.HR.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。ベースラインから30 bpm以上低下した患者の例数及びベースラインから30 bpm以上低下かつ心拍数が80 bpm未満であった患者の例数を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.HR.7b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

ベースラインからの30 bpm以上の低下は、漸増期間中にいずれの群も高頻度に認められ、V0400SB併合群でプラセボ併合群よりも発現割合が高かった（プラセボ併合群：27.1%、1 mg/kg/day投与併合群：56.0%、3 mg/kg/day投与併合群：61.2%）。徐脈（投与前から30 bpm以上低下かつ80 bpm未満）が認められた患者の割合は、用量依存的であるようであった（プラセボ併合群：1.7%、1 mg/kg/day投与併合群：6.5%、3 mg/kg/day投与併合群：11.6%）（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.HR.8b2）。

試験期間中に各Visitで徐脈（80 bpm未満及びベースラインから30 bpm以上低下）が認められた患者の例数をに示した。プラセボ併合群では、治療期間の終了時付近（16～24週後）で徐脈が数件発現した。1 mg/kg/day投与併合群では、徐脈は散発的であり、経時的な傾向は認められなかった。3 mg/kg/day投与併合群では、徐脈は全評価時点で発現したが、例数が少なかったため経時的な傾向は見出せなかった。

漸増期間後に、1例（201-711406）で有害事象（TEAE）である徐脈を発現した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.27b）。本患者の叙述は、2.7.4.2.1.11 に示した。

表 2.7.4-75 心拍数のベースラインからの30 bpm以上の低下と80 bpm未満の測定値が両方とも認められた患者の例数（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

80 bpm未満の心拍数測定値とベースラインからの30 bpm以上の低下	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
Day 7	-	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
Day 14	-	-	2 (0.9%)	2 (0.5%)
Day 21	-	1 (0.5%)	3 (1.5%)	4 (1.0%)
4週後	-	-	2 (6.5%)	2 (6.5%)
5週後	-	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
8週後	-	2 (1.1%)	4 (1.8%)	6 (1.5%)
12週後	-	-	4 (1.8%)	4 (1.0%)
16週後	1 (0.5%)	1 (1.2%)	4 (3.9%)	5 (2.7%)
20週後	1 (0.6%)	2 (2.3%)	3 (3.1%)	5 (2.7%)
24週後	2 (1.3%)	-	1 (1.1%)	1 (0.6%)
治療期間中の最終測定値	2 (0.9%)	-	3 (1.3%)	3 (0.7%)

出典：表2.7.4.4.1.HR.7b（5.3.5.3 – Vol. 1）
注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。.

(2) M703101-01試験

維持用量（3 mg/kg/day）投与期間の心拍数の要約統計量を表 2.7.4-76に、心拍数の変化量の要約統計量表 2.7.4-77をに示した。

心拍数に関して、異常変動に該当する事象は認められなかった。また、本試験では重要な有害事象として徐脈を定義したが、治療期間中に本事象は認められなかった。

なお、維持用量投与期間中に、心拍数が80 beats/min以下を示した患者が1例みられた。以下に詳細を叙述した（表 2.7.4-78）。

表 2.7.4-76 心拍数の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Heart Rate (beats/min)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	135.5	15.7	107	126.5	135.5	146.0	171
		W1	32	121.7	11.7	92	114.0	121.0	129.0	151
		W2	32	121.3	12.5	96	113.5	120.0	131.0	144
		W3	32	120.8	15.2	78	115.0	120.0	129.0	150
		W5	32	124.8	16.1	76	120.0	126.0	132.0	159
		W8	32	119.8	11.7	86	115.0	120.5	126.5	151
		W12	32	119.3	11.8	89	109.0	122.0	126.0	144
		W16	32	121.0	12.0	101	114.0	119.5	128.5	149
		W20	32	118.9	11.6	86	114.5	120.0	128.0	137
		W24	32	119.3	14.4	90	109.0	120.0	131.0	147

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-2-1から引用

表 2.7.4-77 心拍数の変化量の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Heart Rate (beats/min)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	-13.8	16.9	-46	-26.0	-13.5	-3.0	22
		W2	32	-14.3	14.3	-50	-22.5	-12.0	-4.5	14
		W3	32	-14.7	19.9	-93	-24.0	-12.0	-3.0	18
		W5	32	-10.7	22.2	-95	-21.0	-8.5	2.5	26
		W8	32	-15.7	16.0	-50	-26.5	-18.5	0.5	12
		W12	32	-16.2	13.2	-44	-22.0	-15.5	-9.5	25
		W16	32	-14.5	17.8	-43	-27.0	-17.0	1.5	26
		W20	32	-16.6	17.5	-53	-28.5	-17.5	-5.5	17
		W24	32	-16.2	18.0	-55	-23.0	-17.5	-6.0	30

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-2-2から引用

表 2.7.4-78 心拍数が80 bpm/以下を示した患者の叙述（維持用量投与期間）

被験者識別コード	症例12＊
性別	女児
日齢[a]	53日
身長・体重[a]	49 cm、3.15 kg
試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/6/18～6/19：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/6/20～6/22：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/6/23～12/2：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴[b]	低出生体重児
合併症[b]	1.臍ヘルニア、2.肺動脈弁狭窄、3.大動脈弁閉鎖不全症、4.おむつ皮膚炎
併用薬・併用療法[c]（患者）	ポリベビー、Baby clear Oil、薬用固形パウダーJ（合併症4）、アクトヒブ、プレベナー13、ビームゲン、ロタテック、クアトロバック、乾燥BCGワクチン（予防接種）、クラビット（有害事象：眼脂）、Baby clear Oil、ポリベビー（有害事象：乳児湿疹）
経過	同年＊/6/18：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 6/20：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 6/23：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 6/25：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続） 7/2（2週後来院）：心拍数：137 7/9（3週後来院）：心拍数：78 7/23（5週後来院）：心拍数：76 8/13（8週後来院）：心拍数：128

a：治験薬投与開始時

b：MedDRA/J Ver18.0、PT名

c：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.4.1.3 呼吸数

2.7.4.4.1.3.1 漸増期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

各評価時点での呼吸数の生測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータについて表2.7.4.4.1.RR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

各増量日（Day 0、7及び14）の呼吸数の投与前値からの変化量の要約をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別にAppendix 4の表 2.7.4-128に示した。ベースラインの呼吸数（平均値）は投与併合群間で同程度であった。各増量日では、いずれのV0400SB併合群も投与前値から投与後4時間に減少し（投与量群間に差は認められなかった）、プラセボ併合群は、一貫して、いずれのV0400SB併合群よりも減少量が小さかった。

各投与併合群の大多数の患者は、Day 0（68.6～77.6%）、Day 7（66.2～75.4%）及びDay 14（65.1～79.5%）の投与後4時間の呼吸数の分類（低値、正常値、高値）は変化しなかった。プラセボ併合群では、おおむね増加と減少で釣り合った分布を示したが、2つの投与量のV0400SB併合群では、いずれの増量日とも、呼吸数の減少が増加よりも高頻度に認められた。各増量日で分類が低下を示した例数及び割合をAppendix 4の表 2.7.4-129に要約した。呼吸数が減少した患者の割合は、投与併合群間でも、時間経過でも差は認められなかった。併合群全体で、最も多く認められた呼吸数の増加は高値への変化であり、減少は高値から正常値への変化であった。

(2) M703101-01試験

漸増期間中の呼吸数の要約統計量を表 2.7.4-79に、呼吸数の変化量の要約統計量を表2.7.4-80に示した。

呼吸数に関して、漸増期間中に異常変動に該当する事象は認められず、プロプラノールの既知の副作用である気管支痙攣も認められなかった。また、本試験では、重要な有害事象として感染症を除く喘息を定義したが、漸増期間中に本事象は認められなかった。

なお、漸増期間中、1例に20 breaths/min未満の呼吸数が複数回みられた。以下に詳細を叙述した（表 2.7.4-81）。

表 2.7.4-79 呼吸数の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Respiratory Rate (breaths/min)	Step1	D0	Predose (morning)	32	39.8	8.5	30	36.0	39.5	42.0	75
			1 h	32	36.6	8.7	20	30.0	36.0	43.0	54
			2 h	32	35.0	5.8	23	30.5	36.0	38.0	48
			4 h	32	33.9	9.4	20	27.5	32.0	36.0	63
			Predose (late afternoon)	32	33.7	7.2	21	29.0	32.5	36.0	56
			2 h	32	32.2	7.1	22	28.0	31.0	36.0	54
			4 h	32	31.2	6.8	13	28.0	30.5	36.0	48
		D1	Predose (morning)	32	34.3	7.3	18	30.0	36.0	39.5	48
			2 h	32	36.1	8.2	20	30.0	36.0	41.5	52
			4 h	32	35.6	9.2	21	30.0	35.0	42.0	54
	Step2	D0	Predose (morning)	32	34.8	7.4	24	29.0	34.5	39.0	52
			1 h	31	34.5	7.4	21	28.0	34.0	40.0	50
			2 h	32	34.8	8.3	21	28.5	35.0	40.5	52
			4 h	32	33.7	6.7	22	28.0	34.5	36.0	52
			Predose (late afternoon)	32	34.8	8.9	22	29.0	32.0	41.0	54
			2 h	32	33.7	7.3	24	29.0	32.0	36.0	56
			4 h	32	30.2	7.6	21	24.0	28.0	34.0	52
		D1	Predose (morning)	32	32.9	8.0	20	27.5	32.0	38.0	59
			2 h	32	34.3	8.3	23	28.0	32.0	41.0	52
			4 h	32	34.6	6.3	25	30.0	32.0	39.0	50
	Step3	D0	Predose (morning)	32	34.2	6.3	20	30.0	33.0	38.0	54
			1 h	32	34.6	8.4	19	29.0	35.0	39.0	60
			2 h	32	35.3	6.7	22	30.0	36.0	40.0	48
			4 h	32	32.9	7.8	17	27.0	32.0	37.5	48
			Predose (late afternoon)	32	34.0	7.3	23	30.0	32.0	40.0	50
			2 h	32	31.8	6.1	19	28.0	32.0	36.0	44
			4 h	32	32.4	6.1	22	28.0	30.5	38.0	44
		D1	Predose (morning)	32	36.9	7.3	22	32.0	38.0	41.0	56
			2 h	32	35.4	9.4	20	30.0	34.5	44.0	53
			4 h	32	34.0	8.9	21	27.5	32.0	39.0	56

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-1から引用

表 2.7.4-80 呼吸数の変化量の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Respiratory Rate	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(breaths/min)			1 h	32	-3.3	11.9	-45	-7.5	0.0	2.0	16
			2 h	32	-4.8	9.6	-39	-7.0	-2.5	0.0	8
			4 h	32	-5.9	10.0	-31	-10.0	-5.5	-2.5	21
			Predose (late afternoon)	32	-6.1	10.9	-43	-12.0	-6.5	1.5	14
			2 h	32	-7.6	10.9	-45	-15.0	-8.0	-0.5	12
			4 h	32	-8.7	10.1	-39	-14.5	-6.0	-3.0	10
		D1	Predose (morning)	32	-5.5	10.4	-36	-12.5	-5.0	1.0	14
			2 h	32	-3.8	10.5	-27	-9.5	-3.0	3.5	16
			4 h	32	-4.2	11.0	-27	-11.5	-4.0	2.5	20
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	31	0.2	9.1	-19	-8.0	2.0	6.0	16
			2 h	32	0.1	8.9	-22	-6.0	2.0	6.0	14
			4 h	32	-1.0	8.4	-18	-5.0	0.0	3.5	24
			Predose (late afternoon)	32	0.0	9.7	-28	-5.5	-2.0	6.0	19
			2 h	32	-1.0	9.0	-18	-7.0	-1.5	5.5	16
			4 h	32	-4.6	8.9	-24	-8.0	-6.0	0.0	25
		D1	Predose (morning)	32	-1.8	9.8	-26	-8.5	0.0	2.0	23
			2 h	32	-0.5	11.1	-20	-9.0	0.0	6.5	26
			4 h	32	-0.2	9.7	-22	-6.5	0.0	6.5	21
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 h	32	0.3	7.3	-13	-4.0	0.0	3.0	22
			2 h	32	1.1	6.1	-11	-2.0	0.5	4.0	16
			4 h	32	-1.3	6.1	-15	-5.0	-2.0	2.0	12
			Predose (late afternoon)	32	-0.3	8.0	-30	-6.0	0.0	5.0	14
			2 h	32	-2.4	8.5	-30	-6.5	0.0	2.0	8
			4 h	32	-1.8	8.6	-24	-6.5	-2.0	3.0	16
		D1	Predose (morning)	32	2.7	8.3	-16	-2.5	0.5	9.5	20
			2 h	32	1.2	9.9	-18	-7.0	0.0	6.5	21
			4 h	32	-0.2	10.2	-17	-6.0	-1.0	9.0	18

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-3-2から引用

表 2.7.4-81 呼吸数が20 breaths/min未満の呼吸数が複数回みられた患者の叙述（漸増期間）

被験者識別コード	症例13＊
性別	女児
日齢[a]	132日
身長・体重[a]	65.4 cm、6.57 kg
試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/7/7～7/8：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/7/9～7/10：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/7/11～12/17：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[b]（患者）	ミヤBM（有害事象：下痢）、クアトロバック、乾燥BCGワクチン（予防接種）
経過	同年＊/7/7：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 同年＊/7/7（17:26）：治験薬（夜）投与前、呼吸数：21 （20:53）：治験薬（夜）投与 （22:41）：治験薬（夜）投与後2時間、呼吸数：22 7/8（00:35）：治験薬（夜）投与後4時間、呼吸数：13 （06:20）：治験薬（朝）投与前、呼吸数：18 （09:03）：治験薬（朝）投与 （10:50）：治験薬（朝）投与後2時間、呼吸数：22 （13:25）：治験薬（朝）投与後4時間、呼吸数：23 7/9：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 7/11：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 （08:07）：治験薬（朝）投与前、呼吸数：32 （09:06）：治験薬（朝）投与 （09:36）：治験薬（朝）投与後1時間、呼吸数：19 （10:50）：治験薬（朝）投与後2時間、呼吸数：34 （12:59）：治験薬（朝）投与後4時間、呼吸数：17 （17:49）：治験薬（夜）投与前、呼吸数：26

a：治験薬投与開始時
b：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.4.1.3.2 治療期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

生測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.RR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。ベースライン値からの変化量の要約をAppendix 4の表 2.7.4-130に示した。ベースラインの平均値は、投与併合群間で同程度であり、試験期間を通じて、各投与併合群ともベースラインから同程度減少した（プラセボ併合群−2.8（12.0）回/分、1 mg/kg/day投与併合群−2.1（10.8）回/分、3 mg/kg/day投与併合群−2.4（13.4）回/分]。

治療期間に、正常範囲に基づく分類（低値、正常値、高値）がベースライン値から変化した患者の例数を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.1.RR.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。各投与併合群で、呼吸数の変化が認められなかった患者の割合は、Day 7（投与群全体で67.4～80.8%）から24週後（52.7～61.4%）まで治療期間を通じて低下した（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.RR.3b）。ばらつきは大きく、呼吸数が減少した患者の割合が上

昇する傾向が認められたが、群間差は認められなかった。各増量日で、分類が低下の変化を示した例数及び割合をAppendix 4の表 2.7.4-131に要約した。呼吸数が上昇したのは、その大半が高値への変化であった一方、低下したのは、その大半が高値から正常値への変化であった。データを投与群別に解析すると、同様の経時的な傾向が認められたが、投与群間の差は認められなかった。

本試験で、呼吸数の減少に伴う有害事象（TEAE）は認められなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.8b）。

(2) M703101-01試験

維持用量（3 mg/kg/day）投与期間中の呼吸数の要約統計量を表 2.7.4-82に、呼吸数の変化量の要約統計量を表 2.7.4-83に示した。

呼吸数に関して、異常変動に該当する事象は認められず、プロプラノロールの既知の副作用である気管支痙攣も認められなかった。また、本試験では、重要な有害事象として感染症を除く喘息を定義したが、本事象は認められなかった。

表 2.7.4-82 呼吸数の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Respiratory Rate (breaths/min)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	39.8	8.5	30	36.0	39.5	42.0	75
		W1	32	37.8	9.0	21	32.0	36.0	44.0	56
		W2	32	40.5	8.8	27	33.0	40.0	47.0	60
		W3	32	40.6	9.2	26	32.0	39.0	48.0	62
		W5	32	44.9	9.9	22	36.0	45.0	52.5	63
		W8	32	40.5	11.3	22	32.0	40.0	47.5	68
		W12	32	41.9	8.4	26	34.5	42.0	48.0	58
		W16	32	37.5	9.8	22	30.0	36.0	44.0	66
		W20	32	35.5	10.5	19	29.0	33.0	40.5	66
		W24	32	36.8	9.6	20	32.0	33.0	42.0	60

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-2-1から引用

表 2.7.4-83 呼吸数の変化量の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Respiratory Rate (breaths/min)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	-2.0	12.2	-43	-8.0	0.0	5.5	18
		W2	32	0.7	12.3	-35	-6.5	-1.0	11.0	24
		W3	32	0.8	10.7	-29	-4.0	2.0	8.0	20
		W5	32	5.1	13.6	-43	0.0	6.0	14.0	28
		W8	32	0.7	11.9	-20	-8.5	0.0	10.5	28
		W12	32	2.1	9.7	-25	-4.0	2.0	9.5	22
		W16	32	-2.3	11.4	-35	-9.0	-3.5	6.0	24
		W20	32	-4.3	12.3	-45	-11.0	-5.0	3.5	15
		W24	32	-3.1	12.6	-47	-10.0	-2.0	3.0	22

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-13-2-2から引用

2.7.4.4.2 心電図

(1) 102試験、201試験及び301試験（安全性併合解析対象集団）

プロプラノロールは、徐脈を引き起こすことが知られているほか、房室ブロックの亢進及びPR間隔の延長と関連することも報告されている。そのため、102試験及び201試験では、各増量日（Day 0、7及び14）の投与前並びに投与後2時間及び4時間に心電図検査を実施し、心電図を綿密にモニタリングした。102試験では、Day 84にも心電図検査を実施した。201試験では、治療期間中（Day 21、12週後及び24週後）並びに追跡調査期間中（36週後、48週後、72週後及び96週後）に心電図検査を実施した。安全性併合解析対象集団の24週後までの心電図検査の結果を本項に示した。

QT間隔は、次の3つの方法を用い心拍数で補正した（Bazettの式（QTcB）、Fridericiaの式（QTcF）及び小児集団に特に適した式（QTcP）を使用した方法（安全性併合解析の詳細は、統計解析計画書第3版の15.2（5.3.5.3 – Vol. 2）。QTcPは本安全性併合解析対象集団の補正方法として最も正確であると考えられていることから、本項に示す結果はQTcPとした。臨床的に意義のあるQTcは、EMAのヒト用医薬品委員会（CHMP）が規定した限界値に基づいて検討した（表 2.7.4-19））。

本項では、まず漸増期間を考察し、次いで治療期間（24週後まで）を考察した。投与量が同じ投与群は3カ月後以降のみ投与期間が異なることから、漸増期間のデータは、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別のデータのみを示した。治療期間のデータはV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に示し、補足的データを投与群別に併合して示した。

Day 0の投与前値を試験全体のベースライン値とみなした。また、各増量日（Day 0、7及び14）には、投与前値を記録し、投与前からの変化量を算出した。

バイタルサインの部分集団解析（ランダム化時の日齢及び性別）は2.7.4.4.4 で考察した。

(2) M703101-01試験

漸増期間中は、各STEP開始日の治験薬投与（朝）前、治験薬投与（朝）後2、4時間に心電図（II誘導）を測定した。漸増期間以降は、治療開始1週後、12週後及び24週後又は中止時に心電図（II誘導）を測定した。

なお、本剤は非選択的β遮断薬であることから、心電図の評価は、有害事象に加え、QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上であった患者に関して詳細を叙述した（表 2.7.4-88）。

2.7.4.4.2.1 漸増期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

Day 0、7及び14の投与前、投与後2時間及び投与後4時間の各心電図パラメータ（PR、心拍数、QTcB、QTcF及びQTcP）の要約統計量（平均値、中央値及び投与前からの変化量）をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.2.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。480 ms以上のQTc又は60 ms以上のQTcの変化量が認められた患者の一覧表を表2.7.4.4.2.4（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

1) PR間隔

プロプラノロールはPR間隔の延長との関連が報告されている。各増量日（Day 0、7及び14）におけるPR間隔の投与前値からの変化量の要約を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-84に示した。Day 0の投与前のPR間隔は併合群間で同程度であった（100.52～103.61 ms）。

各増量日で、PR間隔は投与後2時間及び4時間の時点でベースラインから延長した。最も顕著であったのはDay0で、PR間隔の最大平均延長量（SD）は、プラセボ併合群が投与後4時間で3.20（13.55）ms、V0400SB全投与併合群が投与後2時間で10.64（15.43）msであり、延長量はV0400SB全投与併合群の方がプラセボ併合群よりも長かった。Day 7及びDay 14では、プラセボ併合群とV0400SB全投与併合群との間にそれほど顕著な差は認められなかった。また、いずれの評価時点でも、V0400SBの投与群間に差は認められなかった。

表 2.7.4-84 各増量日におけるPR間隔の投与前値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

投与前値 投与前からの変化量		PR間隔（ms）			
		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
		平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）
Day 0 投与前値		101.50 (15.38)	100.52 (14.32)	103.61 (15.58)	102.19 (15.07)
			1 mg/kg/day	1 mg/kg/day	1 mg/kg/day
投与前からの変化量	Day 0の投与後2時間 Day 0の投与後4時間	1.57 (14.76) 3.20(13.55)	11.32 (14.51) 10.83 (15.03)	10.05 (16.18) 9.60 (15.28)	10.64 (15.43) 10.15 (15.16)
Day 7 投与前値		99.98 (16.35)	104.51 (15.47)	105.61 (15.22)	105.10 (15.33)
			1 mg/kg/day	2 mg/kg/day	
投与前からの変化量	Day 7の投与後2時間 Day 7の投与後4時間	0.87 (18.01) 1.21 (17.56)	4.38 (12.55) 5.19 (12.36)	5.33 (13.71) 6.54 (13.92)	4.90 (13.19) 5.92 (13.23)
Day 14 投与前値		98.38 (15.49)	106.39 (16.63)	109.14(17.50)	107.89 (17.14)
			1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
投与前からの変化量	Day 14の投与後2時間 Day 14の投与後4時間	1.98 (7.46) 0.51 (10.00)	2.27 (13.89) 4.62 (13.62)	4.60 (14.47) 3.83 (15.11)	3.53 (14.24) 4.20 (14.43)

出典：表2.7.4.4.2.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：平均値は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

2) QT間隔

CHMPの分類別のQTcが認められた患者の割合を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.2.2b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。CHMPの分類に基づく投与前からのQTcの変化量が認められた例数を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表2.7.4.4.2.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

各投与併合群の患者の大半（99.5%以上）では、漸増期間中の各評価時点でQTcPが450 ms以下であった。その他の患者では、潜在的かつ臨床的に意義のない480 ms未満のQTcP間隔が認められたが、例数が少なかったため、投与併合群間でも、時間経過でも傾向は見出せなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.2b）。

各投与併合群の患者の大半（81.1%以上）では、漸増期間中の各評価時点で、臨床的に意義のない投与前からのQTcPの変化（30 ms以下）が認められた。残りの患者の大半では、臨床的に意義のないQTcP延長（30 ms超60 ms以下）が認められたが、投与併合群間でも、時間経過でも傾向は認められなかった。臨床的に意義のあるQTcP延長（60 ms超）は、患者の0～9.4%で報告されたが、投与併合群間でも、時間経過でも差は認められなかった。

以上より、V0400SBは、Day 0、7又は14の投与後4時間にわたり、潜在的かつ臨床的に意義のあるQTcPの変化をもたらさなかった。

漸増期間中に、心電図に関連する以下の有害事象（TEAE）が発現した。これらの患者の叙述は、2.7.4.2.1.9 及び2.7.4.2.1.12 に示した。

- 心電図QT延長3例（患者102-050102、患者201-060118及び患者201-060135）
- 第二度房室ブロック1例（患者201-500211）
- 徐脈1例（患者201-550401）

(2) M703101-01試験

漸増期間中の心電図（II誘導）の要約統計量を表 2.7.4-85に、心電図（II誘導）の治験薬投与前からの変化量の要約統計量を表 2.7.4-86に、QTcカテゴリごとの例数及び割合を表2.7.4-87に示した。

心電図に関連する有害事象は認められず、プロプラノロールの既知の副作用である徐脈は認められなかった。また、本試験では、重要な有害事象としてうっ血性心不全及び房室ブロックを定義したが、漸増期間中にこれらの事象は認められなかった。

なお、漸増期間中に、QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上の患者が2例みられた。以下に詳細を叙述した（表 2.7.4-88）。

表 2.7.4-85 心電図（II誘導）の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)											
Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
PR (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	32	111.2	19.1	83	96.0	108.5	121.0	174
			2 h	31	115.9	15.8	80	104.0	120.0	126.0	144
			4 h	31	116.9	14.5	80	109.0	119.0	128.0	144
	Step2	D0	Predose (morning)	32	114.5	14.5	83	100.0	120.0	121.5	144
			2 h	32	118.2	13.7	95	111.0	119.5	127.0	148
			4 h	32	114.3	13.7	80	109.5	117.0	121.0	146
	Step3	D0	Predose (morning)	32	112.3	13.8	80	100.5	117.0	120.0	140
			2 h	32	117.3	17.2	90	101.5	120.0	125.0	164
			4 h	32	116.2	15.4	89	105.5	120.0	124.0	160
QRS (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	32	66.1	9.7	40	60.0	65.0	72.0	83
			2 h	31	66.7	10.5	40	58.0	66.0	76.0	84
			4 h	31	67.1	11.6	40	60.0	64.0	75.0	100
	Step2	D0	Predose (morning)	32	68.3	11.7	40	59.0	68.0	77.0	100
			2 h	32	66.8	12.2	40	60.0	67.5	74.5	100
			4 h	32	67.4	12.5	40	59.0	68.0	74.5	100
	Step3	D0	Predose (morning)	32	68.4	11.9	40	60.0	68.5	78.0	100
			2 h	32	69.1	11.7	40	60.0	71.5	79.0	100
			4 h	32	70.1	12.3	52	60.0	69.0	78.0	100
QT (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	32	290.9	21.6	240	277.0	288.5	306.5	342
			2 h	31	304.0	20.8	257	290.0	306.0	320.0	346
			4 h	31	304.8	19.3	268	289.0	306.0	319.0	348
	Step2	D0	Predose (morning)	32	304.4	24.9	240	294.5	304.0	324.5	342
			2 h	32	311.9	18.1	280	298.0	315.0	324.0	350
			4 h	32	309.4	26.5	240	287.5	315.5	327.0	350
	Step3	D0	Predose (morning)	32	304.8	22.6	260	285.0	302.5	322.5	342
			2 h	32	313.3	22.2	280	298.0	312.0	324.0	366
			4 h	32	309.7	23.8	240	296.5	308.0	320.5	354
QTcF (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	32	384.7	27.3	325	368.5	380.0	398.5	448
			2 h	31	387.9	25.7	348	373.0	384.0	398.0	474
			4 h	31	389.5	19.6	348	377.0	393.0	399.0	430
	Step2	D0	Predose (morning)	32	387.3	29.0	320	368.5	392.5	407.5	430
			2 h	32	390.4	19.4	352	376.5	393.0	399.5	429
			4 h	32	386.7	32.2	290	369.5	393.5	407.0	446
	Step3	D0	Predose (morning)	32	387.3	24.0	340	366.0	389.0	406.0	433
			2 h	32	393.0	23.3	340	378.0	396.5	412.0	432
			4 h	32	390.2	28.6	318	370.5	390.0	401.0	478
QTcB (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	32	442.0	34.5	379	422.0	436.5	458.5	543
			2 h	31	437.7	31.0	398	418.0	434.0	448.0	554
			4 h	31	438.1	22.2	388	422.0	436.0	449.0	493
	Step2	D0	Predose (morning)	32	435.8	35.0	355	410.5	438.0	459.0	492
			2 h	32	436.5	22.6	384	422.0	437.5	451.0	482
			4 h	32	431.8	36.1	320	415.0	438.0	455.0	490
	Step3	D0	Predose (morning)	32	436.3	26.3	390	417.0	433.5	456.0	489
			2 h	32	437.9	26.0	381	416.5	438.0	460.5	479
			4 h	32	437.3	34.3	366	412.0	437.5	460.5	556
QTcP (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	32	399.5	29.0	339	383.0	396.5	413.5	472
			2 h	31	400.6	26.5	362	386.0	398.0	411.0	494
			4 h	31	401.3	19.6	358	389.0	404.0	410.0	444
	Step2	D0	Predose (morning)	32	399.5	30.9	329	377.0	405.0	420.5	446
			2 h	32	402.5	19.5	361	389.0	403.5	414.0	437
			4 h	32	398.4	32.4	299	381.5	405.5	419.0	449
	Step3	D0	Predose (morning)	32	400.1	24.2	355	378.0	401.0	416.0	448
			2 h	32	403.8	23.9	353	386.0	405.0	424.0	442
			4 h	32	402.3	30.0	331	382.0	403.0	417.0	499
RR (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	32	435.2	50.3	313	405.0	440.5	455.5	541
			2 h	31	484.3	53.0	378	444.0	489.0	508.0	645
			4 h	31	485.2	55.6	402	451.0	470.0	520.0	680
	Step2	D0	Predose (morning)	32	489.6	55.0	353	447.5	487.5	535.5	594
			2 h	32	511.8	51.8	403	484.5	502.0	553.0	600
			4 h	32	514.3	47.4	440	474.0	508.5	556.0	619
	Step3	D0	Predose (morning)	32	488.3	47.4	381	459.0	486.0	508.0	588
			2 h	32	512.1	48.2	416	476.0	512.0	538.0	606
			4 h	32	502.8	51.3	405	468.5	509.5	536.0	600

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-1から引用

表 2.7.4-86 心電図（II誘導）の治療薬投与前からの変化量の要約統計量（漸増期間）

Number of patients in Safety Population (32)											
Test	Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
PR	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(ms)			2 h	31	4.5	14.2	-40	2.0	8.0	12.0	27
			4 h	31	5.5	15.4	-40	4.0	8.0	12.0	34
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	3.8	12.9	-35	-0.5	3.0	11.0	40
			4 h	32	-0.2	10.7	-31	-4.0	0.0	5.0	20
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	5.0	14.8	-20	-1.0	1.5	8.0	59
			4 h	32	3.9	13.3	-20	-3.0	0.0	7.5	40
QRS	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(ms)			2 h	31	0.5	6.5	-12	-2.0	0.0	2.0	18
			4 h	31	0.8	8.6	-12	-2.0	0.0	2.0	38
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	-1.5	5.9	-20	-3.5	0.0	2.0	10
			4 h	32	-0.9	6.4	-20	-2.0	0.0	2.0	10
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	0.7	2.7	-10	0.0	0.5	2.0	7
			4 h	32	1.7	7.4	-24	0.0	1.0	2.0	20
QT	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(ms)			2 h	31	12.4	27.1	-30	-8.0	8.0	36.0	80
			4 h	31	13.2	21.6	-23	0.0	11.0	23.0	68
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	7.6	18.6	-21	-3.0	2.5	19.0	51
			4 h	32	5.1	18.9	-38	-10.0	5.0	20.0	40
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	8.5	19.2	-28	-8.0	13.5	20.0	60
			4 h	32	4.9	19.3	-40	-7.0	2.0	16.0	54
QTcF	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(ms)			2 h	31	2.7	33.6	-68	-18.0	2.0	16.0	85
			4 h	31	4.4	27.5	-54	-12.0	4.0	20.0	80
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	3.2	22.6	-41	-9.0	0.0	18.0	61
			4 h	32	-0.6	23.8	-56	-15.0	-1.0	14.5	47
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	5.7	16.9	-20	-3.5	5.0	14.5	51
			4 h	32	2.8	21.3	-37	-11.5	2.5	11.0	81
QTcB	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(ms)			2 h	31	-4.6	42.9	-120	-23.0	-8.0	11.0	104
			4 h	31	-4.2	33.3	-100	-19.0	-2.0	11.0	98
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	0.7	29.2	-70	-16.0	1.0	16.0	74
			4 h	32	-4.0	28.1	-69	-19.5	-2.0	9.5	72
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	1.6	19.2	-31	-10.0	4.0	13.5	57
			4 h	32	1.0	26.3	-39	-17.0	-1.5	14.5	100
QTcP	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(ms)			2 h	31	0.7	35.6	-81	-18.0	-1.0	15.0	90
			4 h	31	1.4	27.0	-65	-14.0	3.0	17.0	80
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	3.0	24.6	-47	-11.0	1.0	18.0	65
			4 h	32	-1.2	23.7	-60	-15.5	-2.0	14.0	53
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	3.8	16.0	-23	-6.5	4.0	12.0	53
			4 h	32	2.3	22.2	-35	-12.0	4.0	12.0	87
RR	Step1	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
(ms)			2 h	31	47.4	74.4	-95	4.0	45.0	85.0	209
			4 h	31	48.2	66.9	-80	13.0	38.0	87.0	234
	Step2	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	22.3	56.6	-80	-19.5	0.0	55.0	165
			4 h	32	24.8	57.3	-146	-3.0	22.5	54.0	160
	Step3	D0	Predose (morning)	-	-	-	-	-	-	-	-
			2 h	32	23.9	67.0	-129	-24.5	29.0	80.0	160
			4 h	32	14.6	58.6	-98	-25.0	22.5	49.5	160

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-2から引用

表 2.7.4-87 QTcカテゴリごとの例数及び割合（漸増期間）

Test	Visit				V0400SB 3 mg/kg/day 6mths n (%)
Number of patients in Safety Population					32
QTcF (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			2 h	n	31
				≤450	30 (96.8)
				>450 - ≤480	1 (3.2)
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			4 h	n	31
				≤450	31 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
	Step2	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			2 h	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			4 h	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
	Step3	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			2 h	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			4 h	n	32
				≤450	31 (96.9)
				>450 - ≤480	1 (3.1)
				>480 - ≤500	0
				>500	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-3から引用

表 2.7.4-87 QTcカテゴリごとの例数及び割合（漸増期間）（続き）

Test	Visit				V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
					n (%)
Number of patients in Safety Population					32
Change from Baseline in QTcF (ms)	Step1	D0	2 h	n	31
				≤30	27 (87.1)
				>30 - ≤60	1 (3.2)
				>60	3 (9.7)
			4 h	n	31
				≤30	26 (83.9)
				>30 - ≤60	4 (12.9)
				>60	1 (3.2)
	Step2	D0	2 h	n	32
				≤30	29 (90.6)
				>30 - ≤60	2 (6.3)
				>60	1 (3.1)
			4 h	n	32
				≤30	30 (93.8)
				>30 - ≤60	2 (6.3)
				>60	0
	Step3	D0	2 h	n	32
				≤30	29 (90.6)
				>30 - ≤60	3 (9.4)
				>60	0
			4 h	n	32
				≤30	30 (93.8)
				>30 - ≤60	1 (3.1)
				>60	1 (3.1)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-3から引用

表 2.7.4-87 QTcカテゴリごとの例数及び割合（漸増期間）（続き）

Test	Visit				V0400SB 3 mg/kg/day 6mths n (%)
Number of patients in Safety Population					32
QTcB (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	21 (65.6)
				>450 - ≤480	7 (21.9)
				>480 - ≤500	2 (6.3)
				>500	2 (6.3)
			2 h	n	31
				≤450	25 (80.6)
				>450 - ≤480	4 (12.9)
				>480 - ≤500	1 (3.2)
				>500	1 (3.2)
			4 h	n	31
				≤450	25 (80.6)
				>450 - ≤480	5 (16.1)
				>480 - ≤500	1 (3.2)
				>500	0
	Step2	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	19 (59.4)
				>450 - ≤480	9 (28.1)
				>480 - ≤500	4 (12.5)
				>500	0
			2 h	n	32
				≤450	24 (75.0)
				>450 - ≤480	7 (21.9)
				>480 - ≤500	1 (3.1)
				>500	0
			4 h	n	32
				≤450	21 (65.6)
				>450 - ≤480	9 (28.1)
				>480 - ≤500	2 (6.3)
				>500	0
	Step3	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	22 (68.8)
				>450 - ≤480	9 (28.1)
				>480 - ≤500	1 (3.1)
				>500	0
			2 h	n	32
				≤450	19 (59.4)
				>450 - ≤480	13 (40.6)
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			4 h	n	32
				≤450	21 (65.6)
				>450 - ≤480	10 (31.3)
				>480 - ≤500	0
				>500	1 (3.1)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-3から引用

表 2.7.4-87 QTcカテゴリごとの例数及び割合（漸増期間）（続き）

Test	Visit				V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
					n (%)
Number of patients in Safety Population					32
Change from Baseline in QTcB (ms)	Step1	D0	2 h	n	31
				≤30	27 (87.1)
				>30 - ≤60	1 (3.2)
				>60	3 (9.7)
			4 h	n	31
				≤30	30 (96.8)
				>30 - ≤60	0
				>60	1 (3.2)
	Step2	D0	2 h	n	32
				≤30	26 (81.3)
				>30 - ≤60	5 (15.6)
				>60	1 (3.1)
			4 h	n	32
				≤30	29 (90.6)
				>30 - ≤60	2 (6.3)
				>60	1 (3.1)
	Step3	D0	2 h	n	32
				≤30	30 (93.8)
				>30 - ≤60	2 (6.3)
				>60	0
			4 h	n	32
				≤30	29 (90.6)
				>30 - ≤60	2 (6.3)
				>60	1 (3.1)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-3から引用

表 2.7.4-87 QTcカテゴリごとの例数及び割合（漸増期間）（続き）

Test	Visit				V0400SB 3 mg/kg/day 6mths n (%)
Number of patients in Safety Population					32
QTcP (ms)	Step1	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	30 (93.8)
				>450 - ≤480	2 (6.3)
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			2 h	n	31
				≤450	30 (96.8)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	1 (3.2)
				>500	0
			4 h	n	31
				≤450	31 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
	Step2	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			2 h	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			4 h	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
	Step3	D0	Predose (morning)	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			2 h	n	32
				≤450	32 (100)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	0
				>500	0
			4 h	n	32
				≤450	31 (96.9)
				>450 - ≤480	0
				>480 - ≤500	1 (3.1)
				>500	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-3から引用

表 2.7.4-87 QTcカテゴリごとの例数及び割合（漸増期間）（続き）

Test	Visit				V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
					n (%)
Number of patients in Safety Population					32
Change from Baseline in QTcP (ms)	Step1	D0	2 h	n	31
				≤30	28 (90.3)
				>30 - ≤60	0
				>60	3 (9.7)
			4 h	n	31
				≤30	28 (90.3)
				>30 - ≤60	2 (6.5)
				>60	1 (3.2)
	Step2	D0	2 h	n	32
				≤30	27 (84.4)
				>30 - ≤60	4 (12.5)
				>60	1 (3.1)
			4 h	n	32
				≤30	29 (90.6)
				>30 - ≤60	3 (9.4)
				>60	0
	Step3	D0	2 h	n	32
				≤30	30 (93.8)
				>30 - ≤60	2 (6.3)
				>60	0
			4 h	n	32
				≤30	30 (93.8)
				>30 - ≤60	1 (3.1)
				>60	1 (3.1)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-3-3から引用

表 2.7.4-88 QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上であった患者の叙述（漸増期間）

被験者識別コード	症例14＊
性別	女児
日齢[a]	142日
身長・体重[a]	61.8 cm、6.54 kg
試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/3/5～3/6：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/7～3/9：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/10～8/18：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[b]（患者）	アズノール（皮膚乾燥予防）、乾燥BCGワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、生物学的製剤（HB）（予防接種）、アスベリン、ムコダインシロップ、オノンドライシロップ（有害事象：鼻漏）、アスベリン、ムコダインシロップ、ペリアクチン、オノンドライシロップ、エリスロシンW、ゼスラン（小児用）、ビオフェルミン、パセトシン、ビオフェルミンR、アレジオン（有害事象：鼻咽頭炎）
経過	同年＊/3/5：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 3/7：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 3/10：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 （09:43）：治験薬（朝）投与前、QTcF：397、QTcP：412 （10:13）：治験薬（朝）投与 （11:54）：治験薬（朝）投与後2時間、QTcF：380、QTcP：393 （13:48）：治験薬（朝）投与後4時間、QTcF：478、QTcP：499 ベースラインからの変化量（QTcF：81、QTcP：87） 3/11（1週後）：QTcF：394、QTcP：409 3/12：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続）

a：治験薬投与開始時
b：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-88 QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上であった患者の叙述（漸増期間） （続き）

被験者識別コード	症例15＊
性別	女児
日齢[a]	60日
身長・体重[a]	56.6 cm、5.47 kg
試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/3/12～3/13：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/14～3/16：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/17～9/1：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴[b]	擦過傷、皮膚乾燥
合併症[b]	メラノサイト性母斑
併用薬・併用療法[c]（患者）	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、アクトヒブ、プレベナー、生物学的製剤（HB）、乾燥BCGワクチン（予防接種）、白色ワセリン（有害事象：皮膚乾燥）、キンダベート、プロペト（有害事象：湿疹）、ガーゼ保護、ラップ保護（有害事象：擦過傷）
経過	同年＊/3/12：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 （10:28）：治験薬（朝）投与前、QTcF：389、QTcP：405 （11:07）：治験薬（朝）投与 （13:09）：治験薬（朝）投与後2時間、QTcF：474、QTcP：494 ベースラインからの変化量（QTcF：85、QTcP：89） （14:55）：治験薬（朝）投与後4時間、QTcF：393、QTcP：407 3/14：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 3/17：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 3/19：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続）

a：治験薬投与開始時

b：MedDRA/J Ver18.0、PT名

c：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.4.2.2 治療期間

(1) 102試験、201試験及び301試験

1) PR間隔

ベースラインのPR間隔は併合群間で同程度であった（100.52～103.61 ms）。PR間隔のベースライン値からの変化量の要約を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-89に示した。

Day 14でのプラセボ群のPR間隔の軽度短縮を除くと、PR間隔のベースラインからの変化量はいずれも延長であった。

表 2.7.4-89 PR間隔のベースライン値からの変化量（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
ベースライン（Day 0）		平均（SD）ms			
		101.50 (15.38)	100.52 (14.32)	103.61 (15.58)	102.19 (15.07)
ベースラインからの変化量	Day 7	-0.64 (15.22)	3.90 (14.38)	2.06 (15.67)	2.91 (15.10)
	Day 14	−1.51 (12.50)	6.06 (16.04)	5.53 (19.65)	5.77 (18.07)
	Day 21	1.76 (14.79)	5.19 (14.41)	5.92 (15.65)	5.56 (15.03)
	12週後	1.70 (10.24)	8.57 (15.58)	6.87 (16.35)	7.63 (16.01)
	24週後	6.53 (19.61)	10.27 (14.92)	7.28 (18.66)	8.73 (16.97)
	治療期間中の最終測定値	5.68 (18.43)	8.04 (16.43)	8.39 (17.04)	8.23 (16.74)

出典：表2.7.4.4.2.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：平均値は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

2) QT間隔

各投与併合群の患者の大半（99.5%以上）では、各評価時点のQTcPが450 ms以下であった。漸増期間終了後に450 ms超のQTcPが認められた患者はいなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.2b）。

各投与併合群の患者（81.1%以上）が、各評価時点で臨床的に意義のないベースライン（Day 0の投与前）からのQTcPの変化量（30 ms以下）を示し、それ以外は31～60 msのQTcP延長が散発的に認められた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.3b）。臨床的に意義のあるQTcP延長（ベースラインからの変化量：60 ms超）が認められた患者を表 2.7.4-90に要約した。60 ms超のQTcP延長が認められた患者の割合は低く（0.9～4.3%）、投与併合群間でも、時間経過でも傾向は認められなかった。治療期間中の最終測定値を検討すると、臨床的に意義のあるQTcP延長（60 ms超）が報告されたのは、プラセボ併合群が2.8%、1 mg/kg/day投与併合群が3.0%、3 mg/kg/day投与併合群が3.0%であった。

QTcPの臨床的に意義のある変化量を投与群別に解析すると、試験期間を通じて投与群間で差は認められなかった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.3a）。

漸増期間後に、心電図に関連する以下の有害事象（TEAE）が発現した。

- 1例（患者201-051301）が心電図QT延長を発現した。本患者の叙述は、2.7.4.2.1.12 に示した。

－ 1例（患者201-711406）が徐脈を発現した。本患者の叙述は、2.7.4.2.1.11 に示した。

表 2.7.4-90 QTcPの臨床的に意義のあるベースラインからの変化量が認められた患者の要約（V0400SBの投与併合群及びプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

QTcP>60 ms	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
Day 7	1 (1.9%)	3 (1.5%)	2 (0.9%)	5 (1.2%)
Day 14	1 (1.9%)	2 (1.0%)	7 (3.1%)	9 (2.1%)
Day 21	1 (2.3%)	5 (2.6%)	8 (4.2%)	13 (3.4%)
12週後	1 (4.3%)	3 (1.7%)	7 (3.2%)	10 (2.5%)
24週後	5 (3.4%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	4 (2.2%)
治療期間中の最終測定値	6 (2.8%)	6 (3.0%)	7 (3.0%)	13 (3.0%)

出典：表2.7.4.4.2.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：%は各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

(2) M703101-01試験

維持用量（3 mg/kg/day）投与期間中の心電図（II誘導）の要約統計量を表 2.7.4-91に、心電図（II誘導）の治験薬投与前からの変化量の要約統計量を表 2.7.4-92に、QTcカテゴリごとの例数及び割合を表 2.7.4-93に示した。

心電図に関連する有害事象は認められず、プロプラノロールの既知の副作用とされる徐脈は認められなかった。また、本試験では、重要な有害事象としてうっ血性心不全及び房室ブロックを定義したが、治療期間中にこれらの事象は認められなかった。

なお、維持用量投与期間中に、QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上の患者が2例みられた。以下に詳細を叙述した（表 2.7.4-94）。

表 2.7.4-91心電図（II誘導）の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
PR (ms)	V0400SB 3mg/kg/day 6mths	W0	32	111.2	19.1	83	96.0	108.5	121.0	174
		W1	32	113.7	13.8	88	102.5	114.0	121.0	140
		W12	32	119.8	13.8	92	109.5	122.0	129.0	150
		W24	32	118.6	14.7	85	109.5	119.0	128.0	162
QRS (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	66.1	9.7	40	60.0	65.0	72.0	83
		W1	32	70.6	14.3	40	61.0	72.0	76.5	120
		W12	32	69.8	9.2	46	66.0	71.5	76.0	84
		W24	32	69.3	8.7	54	62.0	70.5	76.5	84
QT (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	290.9	21.6	240	277.0	288.5	306.5	342
		W1	32	311.7	21.6	267	297.0	310.5	321.5	354
		W12	32	308.7	16.8	278	294.5	308.0	321.0	344
		W24	32	309.7	25.9	240	293.0	314.5	327.0	378
QTcF (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	384.7	27.3	325	368.5	380.0	398.5	448
		W1	32	391.3	22.2	350	372.5	394.5	405.0	437
		W12	32	388.3	23.4	352	372.0	383.5	405.0	456
		W24	32	384.5	26.4	298	373.5	386.5	403.0	445
QTcB (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	442.0	34.5	379	422.0	436.5	458.5	543
		W1	32	438.7	25.1	388	420.0	442.0	452.0	485
		W12	32	435.5	30.5	388	416.0	427.0	455.0	526
		W24	32	428.6	29.2	332	416.0	433.0	445.0	487
QTcP (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	399.5	29.0	339	383.0	396.5	413.5	472
		W1	32	403.9	22.9	358	387.0	407.5	418.5	450
		W12	32	400.7	25.3	363	384.0	394.0	418.0	475
		W24	32	396.2	26.9	307	384.5	399.0	414.0	455
RR (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	435.2	50.3	313	405.0	440.5	455.5	541
		W1	32	505.3	48.2	414	476.0	502.0	531.5	619
		W12	32	504.5	50.2	387	474.0	501.5	530.0	600
		W24	32	522.7	56.1	420	480.0	525.5	555.0	638

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-2-1から引用

表 2.7.4-92心電図（II誘導）の治験薬投与前からの変化量の要約統計量（維持用量投与期間）

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
PR (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	2.5	14.6	-43	0.0	4.0	7.5	48
		W12	32	8.6	14.1	-41	4.0	10.5	16.0	42
		W24	32	7.4	13.9	-43	1.0	10.0	16.0	28
QRS (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	4.5	12.0	-9	0.0	1.5	3.5	54
		W12	32	3.7	8.9	-14	0.0	2.5	6.5	34
		W24	32	3.2	7.8	-18	-0.5	1.5	7.0	27
QT (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	20.8	19.9	-20	8.0	21.0	36.5	54
		W12	32	17.8	22.8	-25	2.0	15.0	33.5	64
		W24	32	18.8	30.7	-56	1.0	23.0	38.0	92
QTcF (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	6.7	23.5	-50	-11.0	8.0	27.0	50
		W12	32	3.6	31.5	-67	-12.0	-1.5	18.5	106
		W24	32	-0.2	32.5	-69	-19.5	-3.5	19.5	78
QTcB (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	-3.3	30.3	-101	-18.0	-1.5	17.5	48
		W12	32	-6.5	41.3	-117	-28.5	-12.5	12.0	131
		W24	32	-13.4	39.0	-109	-36.0	-18.5	13.5	94
QTcP (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	4.4	24.5	-62	-11.0	6.0	23.5	46
		W12	32	1.2	33.9	-79	-16.5	-5.0	14.0	111
		W24	32	-3.3	34.0	-71	-23.0	-6.0	17.0	82
RR (ms)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	70.1	61.2	-66	37.0	68.0	106.0	219
		W12	32	69.3	61.2	-73	33.0	69.0	99.5	202
		W24	32	87.4	73.0	-31	35.5	79.5	141.0	285

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-2-2から引用

表 2.7.4-93 QTcカテゴリごとの例数及び割合（維持用量投与期間）

Test	Visit		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
			n (%)
Number of patients in Safety Population			32
QTcF	W0	n	32
(ms)		≤450	32 (100)
		>450 - ≤480	0
		>480 - ≤500	0
		>500	0
	W1	n	32
		≤450	32 (100)
		>450 - ≤480	0
		>480 - ≤500	0
		>500	0
	W12	n	32
		≤450	31 (96.9)
		>450 - ≤480	1 (3.1)
		>480 - ≤500	0
		>500	0
	W24	n	32
		≤450	32 (100)
		>450 - ≤480	0
		>480 - ≤500	0
		>500	0
Change from Baseline	W1	n	32
in QTcF		≤30	28 (87.5)
(ms)		>30 - ≤60	4 (12.5)
		>60	0
	W12	n	32
		≤30	27 (84.4)
		>30 - ≤60	4 (12.5)
		>60	1 (3.1)
	W24	n	32
		≤30	29 (90.6)
		>30 - ≤60	1 (3.1)
		>60	2 (6.3)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-2-3から引用

表 2.7.4-93 QTcカテゴリごとの例数及び割合（維持用量投与期間）（続き）

Test	Visit		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
			n (%)
Number of patients in Safety Population			32
QTcB	W0	n	32
(ms)		≤450	21 (65.6)
		>450 - ≤480	7 (21.9)
		>480 - ≤500	2 (6.3)
		>500	2 (6.3)
	W1	n	32
		≤450	21 (65.6)
		>450 - ≤480	8 (25.0)
		>480 - ≤500	3 (9.4)
		>500	0
	W12	n	32
		≤450	23 (71.9)
		>450 - ≤480	6 (18.8)
		>480 - ≤500	2 (6.3)
		>500	1 (3.1)
	W24	n	32
		≤450	27 (84.4)
		>450 - ≤480	3 (9.4)
		>480 - ≤500	2 (6.3)
		>500	0
Change from Baseline	W1	n	32
in QTcB		≤30	30 (93.8)
(ms)		>30 - ≤60	2 (6.3)
		>60	0
	W12	n	32
		≤30	28 (87.5)
		>30 - ≤60	3 (9.4)
		>60	1 (3.1)
	W24	n	32
		≤30	29 (90.6)
		>30 - ≤60	1 (3.1)
		>60	2 (6.3)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-2-3から引用

表 2.7.4-93 QTcカテゴリごとの例数及び割合（維持用量投与期間）（続き）

Test	Visit		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
			n (%)
Number of patients in Safety Population			32
QTcP	W0	n	32
(ms)		≤450	30 (93.8)
		>450 - ≤480	2 (6.3)
		>480 - ≤500	0
		>500	0
	W1	n	32
		≤450	32 (100)
		>450 - ≤480	0
		>480 - ≤500	0
		>500	0
	W12	n	32
		≤450	31 (96.9)
		>450 - ≤480	1 (3.1)
		>480 - ≤500	0
		>500	0
	W24	n	32
		≤450	31 (96.9)
		>450 - ≤480	1 (3.1)
		>480 - ≤500	0
		>500	0
Change from Baseline	W1	n	32
in QTcP		≤30	29 (90.6)
(ms)		>30 - ≤60	3 (9.4)
		>60	0
	W12	n	32
		≤30	27 (84.4)
		>30 - ≤60	4 (12.5)
		>60	1 (3.1)
	W24	n	32
		≤30	29 (90.6)
		>30 - ≤60	1 (3.1)
		>60	2 (6.3)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-15-2-3から引用

表 2.7.4-94 QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上であった患者の叙述（維持用量投与期間）

被験者識別コード	症例16＊
性別	女児
日齢[a]	133日
身長・体重[a]	61.0 cm、6.77 kg
試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/3/18～3/19：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/20～3/21：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/3/22～9/1：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症[b]	心房中隔欠損症、肺動脈弁狭窄
併用薬・併用療法[c]（患者）	ロコイド（有害事象：汗疹）、乾燥ヘモフィルスｂ型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）、プレベナー、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン、乾燥BCGワクチン（予防接種）
経過	同年＊/3/18：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 治験薬投与前：QTcF：350、QTcP：364 3/20：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 3/22：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 3/24：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続）、QTcF：400、QTcP：410 6/10（12週後来院）：QTcF：456、QTcP：475 ベースラインからの変化量（QTcF：106、QTcP：111） 9/2（24週後来院）：QTcF：298、QTcP：307

a：治験薬投与開始時

b：MedDRA/J Ver18.0、PT名

c：薬剤名（MT協議会医薬品名データファイル：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-94 QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上であった患者の叙述（維持用量投与期間）（続き）

被験者識別コード	症例17＊
性別	男児
日齢a	125日
身長・体重a	64.3 cm、8.03 kg
試験の治療内容（用法・投与期間）	[redacted]/4/23～4/24：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/4/25～4/29：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 同年＊/4/30～10/9：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症[b]	乳児湿疹
併用薬・併用療法[c]（患者）	ロコイド、白色ワセリン（合併症）、アクトヒブ、プレベナー、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン、乾燥BCGワクチン、生物学的製剤（HB）、ロタテック（予防接種）、鼻汁吸引（有害事象：鼻漏、鼻咽頭炎）
経過	同年＊/4/23：入院、治験薬（V0400SB 1 mg/kg/day）投与開始 治験薬投与前：QTcP：384 4/25：V0400SB 2 mg/kg/dayに増量 4/30：V0400SB 3 mg/kg/dayに増量 5/1：退院（V0400SB 3 mg/kg/dayで投与継続）、QTcP：407 7/15（12週後来院）：QTcP：395 10/10（24週後来院）：QTcP：455 ベースラインからの変化量（QTcP：71）

a：治験薬投与開始時

b：MedDRA/J Ver.18.0、PT名

c：MT協議会医薬品名データファイル（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.4.3 身体的所見

(1) 102試験、201試験及び301試験

身体的所見（身長、体重及び頭囲）の結果を、評価時点別に、また、V0400SB及びプラセボ投与中の最終測定値について、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.6.1.1a（身長）、表2.7.4.4.1.6.2.1a（体重）及び表2.7.4.4.1.6.3.1a（頭囲）に示した。ベースライン及び24週後の身長、体重及び頭囲の平均値の要約を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に表 2.7.4-95に示した。いずれの項目も試験期間を通じて上昇し、患者の成長が正常であることを反映していた。身長、体重及び頭囲の平均値（SD）は、ベースライン及び24週後には投与群間で同程度であった。

表 2.7.4-95 身長、体重及び頭囲（V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
身長（cm）					
ベースライン	平均（SD） 最小値／中央値／最大値	60.26 (3.82) 48.0 / 61.00 / 69.0	60.35 (4.14) 43.5 / 61.00 / 69.0	60.01 (4.32) 45.0 / 60.00 / 74.0	60.17 (4.24) 43.5 / 60.50 / 74.0
24週後	平均（SD） 最小値／中央値／最大値	70.84 (3.17) 62.5 / 71.00 / 79.0	71.25 (3.47) 62.5 / 71.00 / 79.0	70.55 (3.62) 62.5 / 70.00 / 82.0	70.88 (3.56) 62.5 / 71.00 / 82.0
体重（kg）					
ベースライン	平均（SD） 最小値／中央値／最大値	5.93 (1.04) 3.5 / 5.90 / 9.2	5.97 (1.05) 1.9 / 6.00 / 9.3	5.94 (1.17) 2.2 / 5.90 / 9.5	5.95 (1.12) 1.9 / 5.90 / 9.5
24週後	平均（SD） 最小値／中央値／最大値	8.60 (1.16) 5.1 / 8.60 / 12.0	8.73 (1.14) 5.7 / 8.70 / 13.0	8.56 (1.20) 5.7 / 8.60 / 12.9	8.64 (1.17) 5.7 / 8.60 / 13.0
頭囲（cm）					
ベースライン	平均（SD） 最小値／中央値／最大値	40.13 (1.87) 34.0 / 40.00 / 44.5	40.12 (1.91) 32.0 / 40.00 / 44.5	40.02 (2.05) 32.5 / 40.00 / 45.5	40.07(1.98) 32.0 / 40.00 / 45.5
24週後	平均（SD） 最小値／中央値／最大値	44.47 (1.53) 40.0 / 44.50 / 48.5	44.50 (1.52) 40.5 / 44.50 / 49.0	44.54 (1.64) 40.8 / 44.50 / 49.0	44.52 (1.58) 40.5 / 44.50 / 49.0

出典：表2.7.4.4.1.6.1.1b、表2.7.4.4.1.6.2.1b及び表2.7.4.4.1.6.3.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：平均値及び中央値は、各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。完全な解析対象集団は出典の表を参照のこと。

(2) M703101-01試験

治療開始日、治療開始1週後、2週後、3週後、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後及び24週後に身体測定（身長、体重、頭囲）を実施した。なお、治療開始1週後、2週後、3週後、5週後、8週後、16週後及び20週後は体重のみ測定した。時点別の身体測定の要約統計

量を表 2.7.4-96に、治療開始日からの変化量の要約統計量を表 2.7.4-97に示した。

いずれの項目も、治療開始日から24週後まで測定値（平均）は上昇し、患者の成長は正常であった。

表 2.7.4-96 身体測定（身長、体重、頭囲）の要約統計量

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Height (cm)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	59.97	4.13	49.0	58.00	60.60	62.25	67.5
		W12	32	65.69	3.56	56.4	64.30	65.70	68.00	73.6
		W24	32	69.46	3.29	63.5	67.25	69.30	71.65	76.2
Weight (kg)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	6.127	1.103	3.15	5.655	6.115	6.710	8.71
		W1	32	6.268	1.104	3.25	5.780	6.150	6.890	8.69
		W2	32	6.404	1.100	3.44	5.795	6.295	7.075	8.90
		W3	32	6.518	1.069	3.69	5.910	6.400	7.180	9.07
		W5	32	6.785	1.112	3.95	6.155	6.690	7.520	9.62
		W8	32	7.087	1.088	4.37	6.410	6.875	7.930	9.87
		W12	32	7.449	1.103	4.96	6.665	7.170	8.205	10.26
		W16	32	7.763	1.114	5.48	6.975	7.435	8.675	10.26
		W20	32	8.009	1.118	5.98	7.175	7.645	8.920	10.65
		W24	32	8.245	1.169	6.21	7.390	7.850	9.250	10.85
Head circumference (cm)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	32	40.35	1.93	34.8	39.20	40.45	41.50	43.7
		W12	32	42.88	1.63	37.9	42.00	42.70	44.10	46.0
		W24	32	44.30	1.56	39.5	43.35	44.30	45.25	48.0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-14-2から引用

表 2.7.4-97 身体測定の治療開始日からの変化量の要約統計量

Number of patients in Safety Population (32)

Test	Resimens	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Height (cm)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W12	32	5.72	1.81	1.8	4.15	5.90	6.75	10.1
		W24	32	9.49	2.30	4.8	8.05	9.20	10.75	14.9
Weight (kg)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W1	32	0.141	0.102	-0.03	0.075	0.140	0.200	0.39
		W2	32	0.278	0.153	-0.04	0.185	0.255	0.375	0.58
		W3	32	0.392	0.191	0.09	0.235	0.365	0.510	0.78
		W5	32	0.658	0.286	0.15	0.425	0.615	0.885	1.20
		W8	32	0.961	0.375	0.29	0.675	0.930	1.215	1.62
		W12	32	1.322	0.489	0.37	0.990	1.360	1.675	2.39
		W16	32	1.637	0.598	0.56	1.245	1.505	2.220	2.74
		W20	32	1.882	0.626	0.70	1.480	1.760	2.380	3.00
		W24	32	2.118	0.685	0.60	1.635	2.010	2.630	3.47
Head circumference (cm)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	W0	-	-	-	-	-	-	-	-
		W12	32	2.53	1.05	0.4	1.85	2.40	3.10	5.0
		W24	32	3.95	1.31	1.5	2.95	4.10	4.90	6.0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-14-3から引用

2.7.4.4.4 追跡調査期間中のバイタルサイン、身体的所見及び心電図

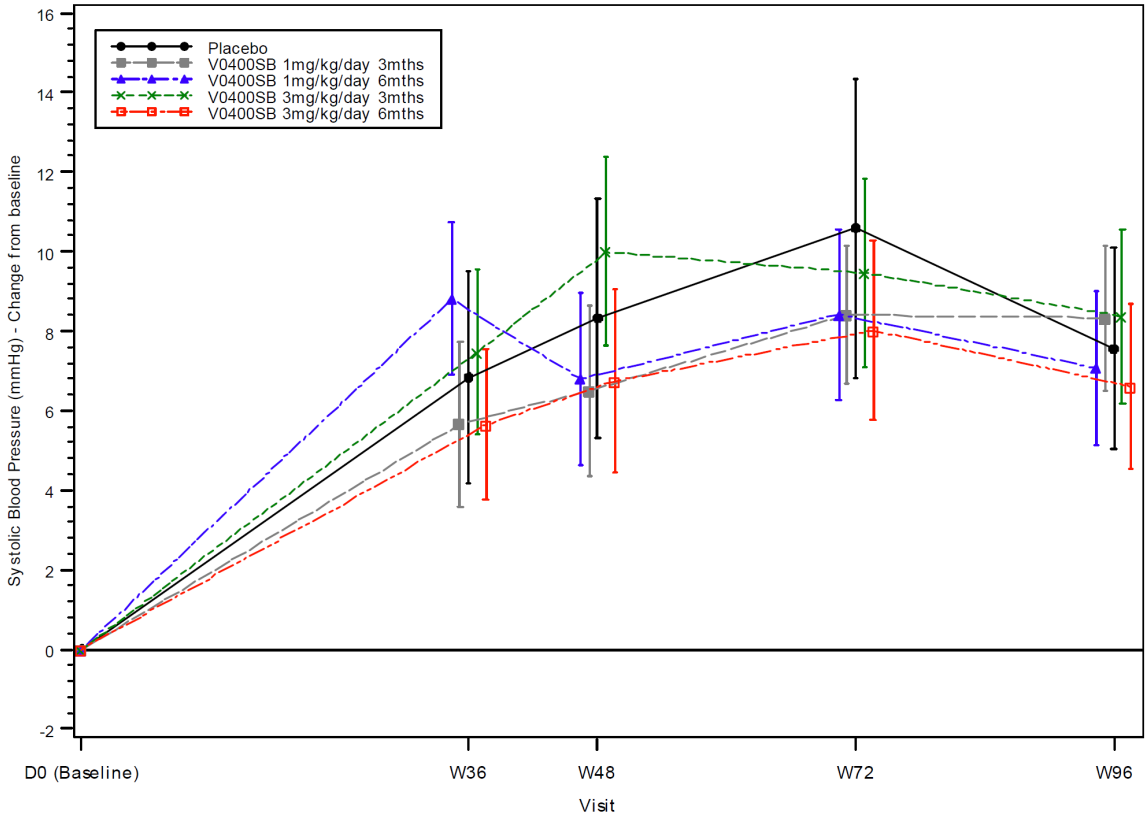
2.7.4.4.4.1 201試験

(1) 血圧

追跡調査期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移をそれぞれ図 2.7.4-1及び図 2.7.4-2に示した。収縮期血圧及び拡張期血圧は、ベースラインから96週後にかけて上昇したが、投与群間での差に傾向は認められなかった。全投与群で正常範囲を逸脱する収縮期血圧及び拡張期血圧が認められたが、いずれも臨床的な意義はないと判断された（5.3.5.1-2 表322）。追跡調査期間中に低血圧の有害事象は認められなかった。

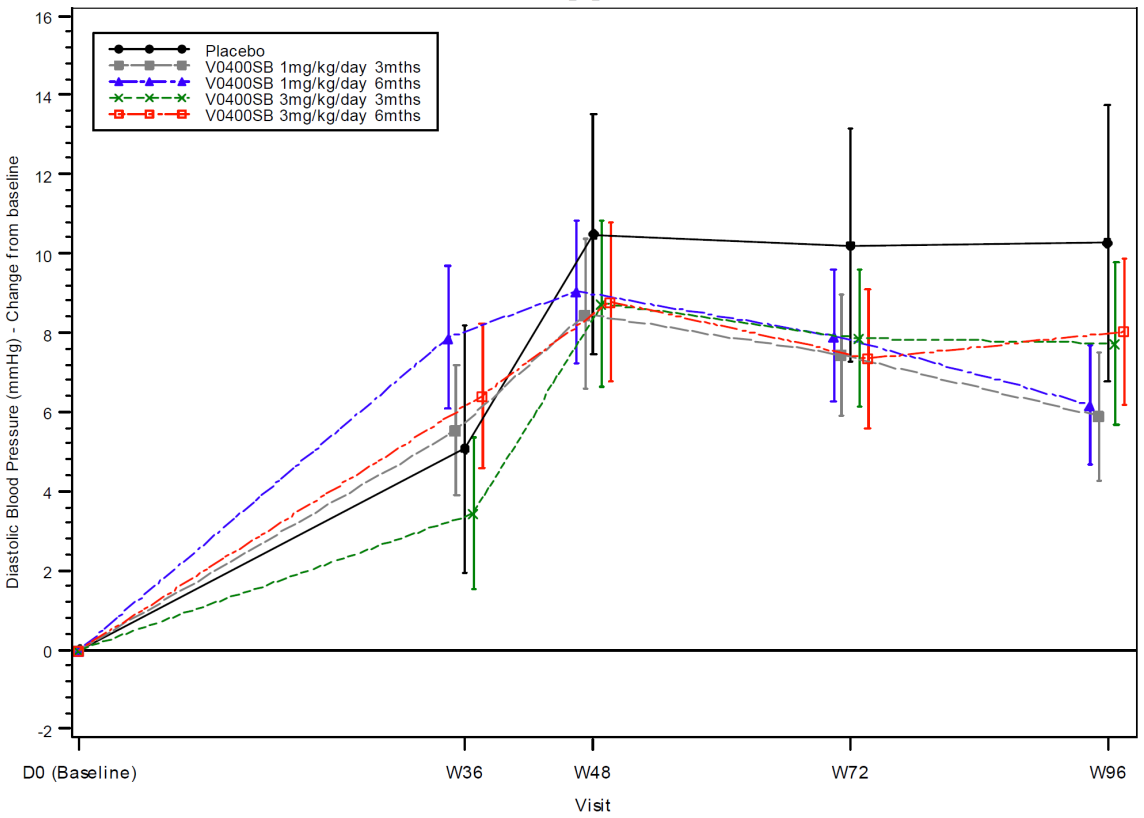
追跡調査期間を通して、収縮期血圧及び拡張期血圧が全体的に上昇したことは、乳児集団の加齢を考慮すると予想どおりであった。

図 2.7.4-1 収縮期血圧 - ベースラインからの変化量の推移
- 追跡調査期間中の安全性解析対象集団の部分集団



出典：5.3.5.1-2 図57

図 2.7.4-2 拡張期血圧 - ベースラインからの変化量の推移
- 追跡調査期間中の安全性解析対象集団の部分集団



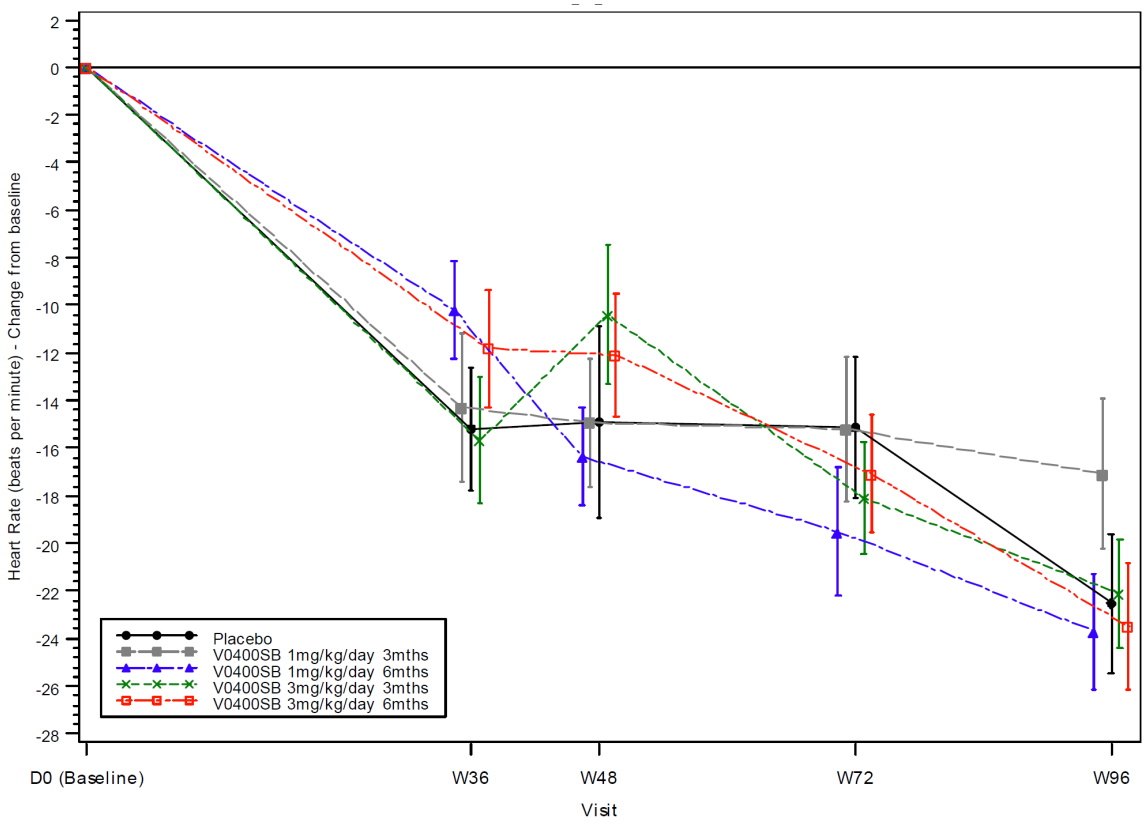
出典：5.3.5.1-2 図58

(2) 心拍数

追跡調査期間中の心拍数の推移を図 2.7.4-3に示した。追跡調査期間中、心拍数（平均値）の低下傾向が認められた。投与群間での差に傾向は認められなかった。正常範囲を下回った患者は少なく、最大で1.8%であったが、正常範囲を上回った患者は多く、48週後の76.5%が最大であった（5.3.5.1-2 表324）。追跡調査期間中に徐脈の有害事象は認められなかった。

追跡調査期間を通して、心拍数が低下したことは、乳児集団の加齢を考慮すると予想どおりであった。

図 2.7.4-3 心拍数 - ベースラインからの変化量の推移 - 追跡調査期間中の安全性解析対象集団の部分集団



出典：5.3.5.1-2 図56

(3) その他のバイタルサイン及び身体的所見

追跡調査期間を通して、呼吸数は低下した。正常範囲を上回った患者は、正常範囲を下回った患者よりも多く認められたが、これらの正常範囲の逸脱は、臨床的に意義はないと判断された（5.3.5.1-2 表325及び表357）。

組み入れた患者の年齢層から予想されたとおり、身長、体重、頭囲及び体表面積は試験期間を通して増加したが、投与群間で差を示す所見は認められなかった（5.3.5.1-2 表397、表396、表399及び表398）。

(4) 心電図及び心臓の超音波検査

追跡調査期間中（48週後）に、QTcP 456.9 msが1例で認められた。本患者は、その他の試験来院時のQTcPはいずれも正常であり、追跡調査期間中に全身性β遮断薬は投与されていなかった（5.3.5.1-2 12.B.5.3.2）。

治験終了時に心臓の超音波検査で測定したLVEFの平均値は、全体で68.7%（5.3.5.1-2 表417）であったが、投与群間の差又は全身性β遮断薬の投与有無別の差を示す所見は認められなかった（5.3.5.1-2 表419）。

(5) 神経発達評価

追跡調査期間の終了時に、神経発達評価の異常が7例（1.8%）で報告された。いずれの患

者も、治療期間中にはプロプラノロールの投与を受けていた（5.3.5.1-2 表51）。追跡調査期間に認められた神経発達評価の異常の発生率は、文献で報告されている発生率と一致していた。スクリーニング時の神経発達評価の結果が正常で、既存のリスク因子を有していなかった患者のうち、軽度の精神運動（発語／歩行）遅滞と診断されたのは2例のみであった。しかし、その経時的推移から、いずれも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が上昇することを示すエビデンスは認められなかった。乳児へのプロプラノロールの使用に伴う神経発達の潜在的リスクは示されなかった。

2.7.4.4.4.2 301試験

収縮期血圧、拡張期血圧又は心拍数（低値）で、潜在的かつ臨床的に意義のある測定値（PCSV）が、すべての患者で1回以上認められた（5.3.5.2-2 表9及び表11）。

- 11例中10例に、潜在的かつ臨床的に意義のある収縮期血圧、拡張期血圧の低値が1回以上認められた（大半は拡張期血圧の低値であった）。
- 11例中3例に、潜在的かつ臨床的に意義のある心拍数の低値が1回以上認められた
- これらは、治験責任医師又は治験分担医師によりいずれも臨床的に意義はないと判断された。

臨床的に意義のある心電図の測定値は認められなかった。450 ms超のQTcPが認められた患者は認められず、ベースラインからの60 ms超の変化が認められた患者は1例のみであった（5.3.5.2-2 表10）。

神経発達異常は報告されなかった。

肺聴診の異常（2件）は、気管支炎と関連していた。

2.7.4.4.4.3 試験期間中の全身性β遮断薬の投与有無別のバイタルサイン及び心電図（安全性併合解析対象集団）

試験期間（Day 0～96週後）において、潜在的かつ臨床的に意義のある測定値が認められた時点で、血圧、心拍数及び心電図を全身性β遮断薬の投与の有無別に解析した。

潜在的かつ臨床的に意義のある血圧は、全身性β遮断薬を服用していた患者15.4%（69/448例）では全身性β遮断薬を服用していなかった患者3.5%（17/489例）よりも高頻度に認められた（表2.7.4.4.1.BP.FU1、5.3.5.3 – Vol. 1）。潜在的かつ臨床的に意義のある心拍数は少なく、全身性β遮断薬を服用していた患者0.7%（3/449例）及び全身性β遮断薬を服用していなかった患者0.2%（1/489例）で認められた（表2.7.4.4.1.HR.FU1、5.3.5.3 – Vol. 1）。全身性β遮断薬の治療下で、低血圧の有害事象（TEAE）が発現した7例中6例に、徐脈の有害事象（TEAE）が発現した2例中2例に、有害事象（TEAE）が発現した（2.7.4.2.3.1 (3)及び表2.7.4.2.FU4、5.3.5.3 – Vol. 1）。

試験期間（Day 0～96週後）で、心電図異常が認められた患者の例数を全身性β遮断薬の投与有無別に表 2.7.4-98に示した。心拍数又はQTcFの異常は報告されなかった。PRの測定値の異常（160 ms超）が1回以上認められた患者の例数は、全身性β遮断薬を服用していた患者1.1%（5/447例）で全身性β遮断薬を服用していなかった患者0.6%（3/487例）よりも若干多かった。3例でQTcPの測定の異常が1回以上報告され、0.4%（2/447例）は全身性β遮断薬の投与下であり、0.2%（1/487例）は全身性β遮断薬の非投与下であった。

表 2.7.4-98 来院の下位分類で併合した全試験期間中に心電図異常が認められた患者の例数（安全性解析対象集団）

	全身性β遮断薬の投与下 n=447	全身性β遮断薬の非投与下 n=487
1回以上の心拍数が80 bpm未満		
無	447 (100.0%)	486 (100.0%)
有	-	-
1回以上のPR間隔が160 ms超		
無	442 (98.9%)	484 (99.4%)
有	5 (1.1%)	3 (0.6%)
1回以上のQTcFが450 ms超		
無	447 (100.0%)	487 (100.0%)
有	-	-
1回以上のQTcPが450 ms超		
無	445 (99.6%)	486 (99.8%)
有	2 (0.4%)	1 (0.2%)

本解析にはベースライン値を用いている。欠測値はなかった。
出典：表2.7.4.4.2.FU1（5.3.5.3 – Vol. 1）

2.7.4.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び心電図の要約

2.7.4.4.5.1 102試験、201試験及び301試験

(1) 血圧

プロプラノロールの既知の重要なリスクである低血圧の指標として、血圧を綿密にモニタリングした。年齢で調整した潜在的かつ臨床的に意義のある低血圧が認められた患者の割合は、漸増期間及び残りの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、経時的な傾向並びに群間差は認められなかった。7例で認められた低血圧（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あり、非重篤で、重症度が高度であったものも、治験薬の一時的又は完全な投与中止若しくは用量の調整に至ったものもなかった。201試験及び301試験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たものであり、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

本試験の対象集団では、V0400SBの予定する治療法で、症候性の低血圧は引き起こされなかったことを示すものであった。

(2) 心拍数

プロプラノロールの既知の重要なリスクである徐脈の指標として、心拍数を綿密にモニタリングした。徐脈（投与前から30 bpm以上低下かつ心拍数が80 bpm未満）を示す心拍数は、V0400SBの高用量で高頻度に認められたが、全体として発現例数が少なかったため、併合投与群間での比較、経時的な傾向を識別することはできなかった。漸増期間中に、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1例発現したほか、漸増期間終了後に、有害事象（TEAE）である徐脈を1例発現した。試験期間を通じて、V0400SB群で認められた心拍数低下は、プロプラノロールの既知の作用と一致するものであり、プラセボ群でも同様に認められ、年齢に伴う心拍数の生理学的低下とも一致する

ものであった。201試験及び301試験の追跡調査期間中に認められた心拍数低下は、組み入れた患者の年齢で予想される変化と一致しており、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

本試験の対象集団では、V0400SBの予定する治療法で、症候性の徐脈は引き起こされなかったことを示すものであった。

(3) その他のバイタルサイン

いずれの試験でも、投与期間及び追跡調査期間中で呼吸数及び体温に関する重大な所見は認められなかった。

(4) 心電図

プロプラノロールは、徐脈を引き起こすことが知られているほか、房室ブロックの亢進及びPR間隔延長と関連することも報告されている。そのため、増量日当日及び試験期間を通じて心電図を慎重にモニタリングした。

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投与群でプラセボ投与群よりも大きかった（最大値：V0400SB 1 mg/kg/dayの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投与群でプラセボ投与群よりも大きかった（最大値：V0400SB 1 mg/kg/dayでの24週後の10.27 ms）。V0400SB群で認められた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。

プロプラノロールは、QT間隔延長を引き起こさないことが知られている。臨床的に意義のあるQT間隔（500 ms超）は認められず、60 ms超のQT間隔延長は少なかった。有害事象（TEAE）であるQT間隔延長は、漸増期間中に3例、漸増期間終了後に1例報告された。これらの有害事象（TEAE）は無症候性であり、重篤なものはなかった。以上の結果は、本試験対象集団で、V0400SBの予定する治療法によりQT間隔延長が引き起こされなかったことを示すものである。201試験及び301試験の追跡調査期間中に、臨床的に意義のある心電図所見は認められなかった。

ベースライン時及び臨床プログラムで実施した心電図モニタリングからは、V0400SBに起因すると考えられるような、臨床的に意義のある個々の変化は特定されなかった。

(5) 身体的所見

身長、体重及び頭囲の平均測定値はベースラインから24週後まで上昇しており、患者の成長が正常であることを反映していた。

(6) 追跡調査期間中の全身性β遮断薬の影響

追跡調査期間に移行した安全性併合解析対象集団の約1/4が、全身性β遮断薬の投与を受けた。潜在的かつ臨床的に意義のある血圧の測定値が認められた患者は、全身性β遮断薬の投与下の患者（15.4%）で全身性β遮断薬の非投与下の患者（3.5%）よりも多かった。

潜在的かつ臨床的に意義のある心拍数の測定値及び心電図異常はわずかであった。

2.7.4.4.5.2 M703101-01試験

(1) 血圧

プロプラノロールの既知の副作用である低血圧を重要な有害事象に定義し、その指標として血圧を測定した。治験薬との因果関係を問わない有害事象として、治療期間中に拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各6.3%（2/32例）、血圧低下が3.1%（1/32例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.11 ）。

1) 拡張期血圧低下

被験者識別コード症例1＊では、拡張期血圧低下が2回認められた。1回目は治験薬投与5日目（投与量3 mg/kg/day）に認められ、治験薬の投与量を変更することなく、拡張期血圧低下に対する処置なく、同日に回復した。2回目は治験薬投与15日目（投与量3 mg/kg/day）に認められ、治験薬の投与量を変更することなく、拡張期血圧低下に対する処置なく、発現日から8日目に回復した。被験者識別コード症例2＊では、拡張期血圧低下が3回認められた。1回目は治験薬投与3日目（投与量2 mg/kg/day）に認められ、治験薬の投与量を変更することなく、拡張期血圧低下に対する処置なく、同日に回復した。2回目は治験薬投与5日目（投与量3 mg/kg/day）、3回目は治験薬投与6日目（投与量3 mg/kg/day）に認められ、いずれも治験薬の投与量を変更することなく、拡張期血圧低下に対する処置なく、同日並びに発現日の翌日に回復した。

2) 収縮期血圧低下

被験者識別コード症例1＊では、収縮期血圧低下が同日に2回認められた。治験薬投与6日目（投与量3 mg/kg/day）に認められ、治験薬の投与量を変更することなく、収縮期血圧低下に対する処置なく、同日に回復した。被験者識別コード症例2＊では、治験薬投与6日目（投与量3 mg/kg/day）に収縮期血圧低下が認められた。治験薬の投与量を変更することなく、拡張期血圧低下に対する処置なく、同日に回復した。

3) 血圧低下

被験者識別コード症例3＊では、治験薬投与15日目（投与量3 mg/kg/day）に血圧低下が認められた。治験薬の投与量を変更することなく、血圧低下に対する処置なく、発現日から43日目に回復した。

(2) 心拍数

プロプラノロールの既知の副作用である徐脈を重要な有害事象に定義し、その指標として心拍数を測定した。漸増期間中及び以降の治療期間中に、徐脈は認められなかった。

なお、心拍数が80 beats/min以下を示した患者が漸増期間中及び治療期間中に各1例みられたが、一過性の変動であった（2.7.4.4.1.2 ）。

(3) その他のバイタルサイン

漸増期間中及び以降の治療期間中に、呼吸数及び体温に関する有害事象は認められなかった。なお、治験薬投与後に呼吸数が20 breaths/min未満を複数回発現した患者が1例みられたが、いずれも治験薬投与後の一過性の変動であった（2.7.4.4.1.3 ）。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

(4) 心電図

プロプラノロールの既知の副作用である徐脈に加え、うっ血性心不全及び房室ブロックを重要な有害事象として定義し、その指標として心電図を測定した。漸増期間中及び以降の治療期間で心電図に関連する有害事象は認められず、うっ血性心不全及び房室ブロックも認められなかった。なお、治験期間中に、QTc（QTcF、QTcP）の実測値が450 msec以上かつベースラインからの変化量が60 msec以上の患者が4例みられた。いずれも一過性の変動であった（2.7.4.4.2 ）。

(5) 身体的所見

身長、体重及び頭囲の測定値（平均）は、治療開始日から24週後まで上昇しており、患者の成長は正常であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性併合解析対象集団を対象に、年齢（2.7.4.5.1.1 ）、性別（2.7.4.5.1.2 ）、IH病変の部位（2.7.4.5.1.3 ）、早産児（2.7.4.5.1.4 ）及び出生体重（2.7.4.5.1.5 ）の部分集団で解析した。

部分集団解析は、投与群別及び投与群で投与量別に併合したデータとして、また、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に提示することは不要と判断した。そのため、部分集団解析のデータは、安全性併合解析対象集団の主要解析と一致したものであった。

各部分集団では、

- 投与期間は、投与群別及び投与群における投与量別に示した。
- 人口統計学的特性は、対象集団全体別に示し、次いで投与群別に示した。
- 有害事象は、投与併合群別に示した。
- バイタルサインは、投与併合群別に示した。

(2) M703101-01試験

M703101-01試験では、有害事象について、年齢、性別、IH病変の部位、早産児及び出生体重の部分集団で解析した。

2.7.4.5.1.1 年齢

IHの増殖は大半が、生後5カ月以前に生じることから、IHの増殖期を評価対象とするため、すべての試験で、ランダム化時の日齢が生後35～150日の患者を組み入れた。また、先行研究から、IHの最終的な大きさの80%に到達するのが平均生後3カ月（生後90日）の初期増殖期であることが判明している[13)]。そのため、すべての試験で、2つの年齢区分（生後35～90日及び91～150日）に層別した。

(1) 投与期間

投与群別及び投与群での投与量（漸増段階の投与量を含む）別の投与期間を、生後35～90日は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.2.Age.1.2aに、生後91～150日は表2.7.4.1.2.Age.2.2aに示した。投与群別及び投与群における投与量別の投与期間の要約を表 2.7.4-99に示した。

2つの年齢層の投与期間に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-99 年齢区分別、投与群別及び投与群における投与量別の実際の投与期間
（安全性併合解析対象集団）

投与群 投与群における投与量	生後35～90日			生後91～150日		
	n	投与期間（日）		n	投与期間（日）	
		平均（SD）	最小値／中央値／最大値		平均（SD）	最小値／中央値／最大値
プラセボ6カ月投与	20	85.3 (68.2)	13 / 70.5 / 169	35	81.1 (67.7)	6 / 40.0 / 176
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与						
V0400SB 1 mg/kg/day	36	77.4 (18.9)	8 / 84.0 / 87	62	83.3 (22.0)	1 / 84.0 / 214
プラセボ	31	63.9 (30.2)	6 / 84.0 / 88	57	71.2 (24.0)	14 / 84.0 / 91
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与	38	153.4 (44.6)	20 / 168.0 / 220	64	159.0 (37.0)	7 / 168.0 / 188
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与						
V0400SB 1 mg/kg/day	46	6.9 (0.6)	6 / 7.0 / 9	77	7.9 (3.5)	6 / 7.0 / 28
V0400SB 2 mg/kg/day	45	7.1 (0.6)	5 / 7.0 / 9	75	6.9 (0.7)	3 / 7.0 / 9
V0400SB 3 mg/kg/day	45	67.7 (10.1)	21 / 70.0 / 83	74	70.7 (6.3)	29 / 70.0 / 98
プラセボ	32	72.9 (21.7)	13 / 84.0 / 89	61	68.9 (24.9)	8 / 83.0 / 89
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与	37	160.5 (25.1)	69 / 168.0 / 183	75	159.3 (27.5)	19 / 168.0 / 190
V0400SB 1 mg/kg/day	37	7.4 (2.4)	6 / 7.0 / 21	73	7.2 (1.0)	3 / 7.0 / 11
V0400SB 2 mg/kg/day	37	7.1 (0.5)	6 / 7.0 / 8	74	16.1 (36.1)	2 / 7.0 / 167
V0400SB 3 mg/kg/day	37	146.1 (24.8)	56 / 154.0 / 161	71	144.2 (28.6)	7 / 154.0 / 176

出典：表2.7.4.1.2.Age.1.2a.、表2.7.4.1.2.Age.2.2a、表2.7.4.1.2.Age.1.1a、表2.7.4.1.2.Age.2.1a（5 3 5 3 – Vol. 1）

(2) 人口統計学的特性

安全性併合解析対象集団では、ランダム化時の日齢が生後35～90日（年少者区分）は36.1%、生後91～150日（年長者区分）は63.9%であった（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.1a）。

投与群及び全患者（全体）別の人口統計学的特性を、生後35～90日は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.Age.1.1aに、生後91～150日は表2.7.4.1.3.Age.2.1a に示した。

ランダム化時の年齢別の人口統計学的特性を表 2.7.4-100に要約した。人口統計学的特性は、平均年齢及び早産児率を除き、2つの年齢区分でおおむね類似していた。

平均年齢（SD）は、年長者区分が生後126.2（28.1）日、年少者区分が生後70.0（14.3）日であった。

年長者区分（28.5%）では、年少者区分（22.0%）よりも早産児が多かったが、投与群間でばらつきが大きかった（プラセボ群：年長者区分40.0%、年少者区分25.0%、1 mg/kg/day 3カ月群：23.0%、19.4%、1 mg/kg/day 6カ月群：34.4%、15.8%、3 mg/kg/day 3カ月群：26.0%、28.3%、3 mg/kg/day 6カ月群：25.3%、21.6%）。

表 2.7.4-100 年齢別、投与群別及び投与群における投与量別の人口統計学的特性
（安全性併合解析対象集団）

	プラセボ 6カ月群	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群	合計
すべて	n=55	n=98	n=102	n=123	n=112	n=490
生後35～90日	n=20	n=36	n=38	n=46	n=37	n=177
生後91～150日	n=35	n=62	n=64	n=77	n=75	n=313
年齢（日）、平均（SD）						
生後35～90日	70.0 (15 9)	67.1 (14.3)	70.7 (13.4)	73.0 (13.1)	68.4 (15.5)	70.0 (14.3)
生後91～150日	123.3 (17.9)	124.9 (19.7)	121.7 (19.4)	126.8 (18.3)	131.9 (46.1)	126.2 (28.1)
出生体重（kg）、平均（SD）						
生後35～90日	3.0065 (0.6099)	3.1146 (0.6561)	3.2006 (0.7855)	3.0150 (0.7932)	3.1678 (0.7499)	3.1112 (0.7288)
生後91～150日	2.8865 (0.8831)	2.9604 (0.6925)	2.9111 (0.7428)	2.9460 (0.6894)	2.9585 (0.7545)	2.9377 (0.7378)
民族-人種						
生後35～90日						
欠測	- -	- -	- -	- 10	-	- 10
非ヒスパニック-白人種	14 (70.0%)	28 (77.8%)	24 (63.2%)	25 (69.4%)	31 (83.8%)	122 (73.1%)
その他	6 (30.0%)	8 (22.2%)	14 (36.8%)	11 (30.6%)	6 (16.2%)	45 (26.9%)
生後91～150日						
欠測	- -	- -	- -	- 13	- 1	- 14
非ヒスパニック-白人種	28 (80.0%)	44 (71.0%)	43 (67.2%)	49 (76.6%)	50 (67.6%)	214 (71.6%)
その他	7 (20.0%)	18 (29.0%)	21 (32.8%)	15 (23.4%)	24 (32.4%)	85 (28.4%)
性別						
生後35～90日						
男児	3 (15.0%)	14 (38.9%)	9 (23.7%)	12 (26.1%)	12 (32.4%)	50 (28.2%)
女児	17 (85.0%)	22 (61.1%)	29 (76.3%)	34 (73.9%)	25 (67.6%)	127 (71.8%)
生後91～150日						
男児	14 (40.0%)	16 (25.8%)	23 (35.9%)	15 (19.5%)	20 (26.7%)	88 (28.1%)
女児	21 (60.0%)	46 (74.2%)	41 (64.1%)	62 (80.5%)	55 (73.3%)	225 (71.9%)
IH病変の部位						
生後35～90日						
顔面	14 (70.0%)	26 (72.2%)	26 (68.4%)	33 (71.7%)	27 (73.0%)	126 (71.2%)
顔面以外	6 (30.0%)	10 (27.8%)	12 (31.6%)	13 (28.3%)	10 (27.0%)	51 (28.8%)
生後91～150日						
顔面	26 (74.3%)	45 (72.6%)	46 (71.9%)	54 (70.1%)	54 (72.0%)	225 (71.9%)
顔面以外	9 (25.7%)	17 (27.4%)	18 (28.1%)	23 (29.9%)	21 (28.0%)	88 (28.1%)
早産児（%）						
生後35～90日	5 (25.0%)	7 (19.4%)	6 (15.8%)	13 (28.3%)	8 (21.6%)	39 (22.0%)
生後91～150日	14 (40.0%)	14 (23.0%)	22 (34.4%)	20 (26.0%)	19 (25.3%)	89 (28.5%)

出典：表2.7.4.1.3.Age.1.1a及び表2.7.4.1.3.Age.2.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）
該当する群でデータが得られた患者の例数に基づいて算出。更なる詳細は出典の表を参照のこと。

(3) ベースラインの疾患特性

投与群及び全患者（全体）別のベースラインのIHの特性を、生後35～90日は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.Age.1.1cに、生後91～150日は表2.7.4.1.3.Age.2.1cに示した。

ベースラインのIHの特性は、IH発症後経過期間の平均値（SD）（生後35～90日：55.5（21.1）日間、生後91～150日：108.6（36.3）日間）を除き、2つの年齢層でおおむね類似していた。

(4) 有害事象

1) 102試験、201試験及び301試験

ランダム化時の日齢（生後35～90日（年少者区分）及び生後91～150日（年長者区分））別の有害事象（TEAE）を投与併合群別に表2.7.4.2.18b0（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

いずれかの年齢区分（年少者区分又は年長者区分）のV0400SB投与例の5%以上で報告された有害事象（TEAE）を表 2.7.4-101に示した。プラセボ群では、年長者区分（71.9%）の方が年少者区分（60.2%）よりも有害事象（TEAE）を発現した患者が多かった。しかし、いずれのV0400SB併合群も、年齢区分間に差は認められなかった。

よくみられた有害事象（TEAE）は、2.7.4.2.1.3 で考察した比較的よくみられた有害事象（TEAE）と同様であった。

プラセボ群では、年齢区分間で同程度の発現頻度であった。V0400SB全投与併合群では、年少者区分の方が年長者区分よりも高頻度に発現し、かつ年齢区分間に2%以上の差が認められた有害事象（TEAE）は、末梢冷感、結膜炎、食欲減退、易刺激性、AST増加及び激越であった。また、年長者区分の方が年少者区分よりも高頻度に発現し、かつV0400SB全投与併合群で年齢区分間に2%以上の差が認められた有害事象（TEAE）は、鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽、嘔吐、胃腸炎、ワクチン接種合併症及び咽頭炎であった。

いずれの年齢区分も、V0400SBによる用量の効果を示す所見として下痢が認められた。

特に注目すべき有害事象（TEAE）（低血圧、徐脈、気管支痙攣及び低血糖症）の発現状況は、2つの年齢区分間に差は認められなかったが、例数が少なかったため、頑健な比較は不可能であった。

表 2.7.4-101 いずれかの年齢区分（生後35～90日又は生後91～150日）のV0400SB投与例の5%以上に発現した有害事象（TEAE）（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）（安全性併合解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例		V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 全投与例	
	生後35～90日 n=83	生後91日以上 n=153	生後35～90日 n=74	生後91日以上 n=126	生後35～90日 n=83	生後91日以上 n=152	生後35～90日 n=157	生後91日以上 n=278
有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	50 (60 2%)	110 (71.9%)	63 (85.1%)	110 (87.3%)	74 (89.2%)	138 (90.8%)	137 (87.3%)	248 (89.2%)
鼻咽頭炎	12 (14 5%)	25 (16.3%)	18 (24.3%)	23 (18.3%)	18 (21.7%)	51 (33.6%)	36 (22.9%)	74 (26.6%)
上気道感染	7 (8.4%)	12 (7.8%)	2 (2.7%)	15 (11.9%)	9 (10.8%)	19 (12.5%)	11 (7.0%)	34 (12.2%)
気管支炎	2 (2.4%)	8 (5.2%)	5 (6.8%)	6 (4.8%)	9 (10.8%)	21 (13.8%)	14 (8.9%)	27 (9.7%)
胃腸炎	1 (1.2%)	3 (2.0%)	-	7 (5.6%)	3 (3.6%)	15 (9.9%)	3 (1.9%)	22 (7.9%)
鼻炎	3 (3.6%)	8 (5.2%)	8 (10.8%)	13 (10.3%)	6 (7.2%)	5 (3.3%)	14 (8.9%)	18 (6.5%)
細気管支炎	2 (2.4%)	8 (5.2%)	4 (5.4%)	7 (5.6%)	5 (6.0%)	11 (7.2%)	9 (5.7%)	18 (6.5%)
耳感染	1 (1.2%)	7 (4.6%)	1 (1.4%)	9 (7.1%)	1 (1.2%)	8 (5.3%)	2 (1.3%)	17 (6.1%)
下痢	5 (6.0%)	4 (2.6%)	7 (9.5%)	22 (17.5%)	16 (19.3%)	37 (24.3%)	23 (14.6%)	59 (21.2%)
生歯	4 (4.8%)	20 (13.1%)	16 (21.6%)	20 (15.9%)	6 (7.2%)	26 (17.1%)	22 (14.0%)	46 (16.5%)
嘔吐	4 (4.8%)	6 (3.9%)	8 (10.8%)	16 (12.7%)	8 (9.6%)	18 (11.8%)	16 (10.2%)	34 (12.2%)
歯痛	2 (2.4%)	5 (3.3%)	4 (5.4%)	2 (1.6%)	5 (6.0%)	16 (10.5%)	9 (5.7%)	18 (6.5%)
便秘	1 (1.2%)	2 (1.3%)	7 (9.5%)	7 (5.6%)	5 (6.0%)	10 (6.6%)	12 (7.6%)	17 (6.1%)
乳児仙痛	-	1 (0.7%)	4 (5.4%)	2 (1.6%)	1 (1.2%)	7 (4.6%)	5 (3.2%)	9 (3.2%)
発熱	8 (9.6%)	11 (7.2%)	16 (21.6%)	28 (22.2%)	13 (15.7%)	40 (26.3%)	29 (18.5%)	68 (24.5%)
易刺激性	2 (2.4%)	1 (0.7%)	6 (8.1%)	5 (4.0%)	2 (2.4%)	1 (0.7%)	8 (5.1%)	6 (2.2%)
咳嗽	5 (6.0%)	12 (7.8%)	9 (12.2%)	19 (15.1%)	5 (6.0%)	23 (15.1%)	14 (8.9%)	42 (15.1%)
中期不眠症	-	4 (2.6%)	3 (4.1%)	7 (5.6%)	1 (1.2%)	13 (8.6%)	4 (2.5%)	20 (7.2%)
睡眠障害	-	3 (2.0%)	8 (10.8%)	9 (7.1%)	6 (7.2%)	3 (2.0%)	14 (8.9%)	12 (4.3%)
悪夢	1 (1.2%)	4 (2.6%)	1 (1.4%)	4 (3.2%)	7 (8.4%)	8 (5.3%)	8 (5.1%)	12 (4.3%)
落ち着きのなさ	3 (3.6%)	-	4 (5.4%)	4 (3.2%)	2 (2.4%)	1 (0.7%)	6 (3.8%)	5 (1.8%)
激越	-	-	5 (6.8%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	1 (0.7%)	7 (4.5%)	3 (1.1%)
おむつ皮膚炎	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	7 (5.6%)	5 (6.0%)	7 (4.6%)	7 (4.5%)	14 (5.0%)
湿疹	-	3 (2.0%)	2 (2.7%)	8 (6.3%)	3 (3.6%)	2 (1.3%)	5 (3.2%)	10 (3.6%)
ワクチン接種合併症	1 (1.2%)	1 (0.7%)	4 (5.4%)	12 (9.5%)	5 (6.0%)	11 (7.2%)	9 (5.7%)	23 (8.3%)
傾眠	1 (1.2%)	-	4 (5.4%)	6 (4.8%)	1 (1.2%)	1 (0.7%)	5 (3.2%)	7 (2.5%)
末梢冷感	1 (1.2%)	-	10 (13.5%)	8 (6.3%)	7 (8.4%)	8 (5.3%)	17 (10.8%)	16 (5.8%)
結膜炎	2 (2.4%)	1 (0.7%)	4 (5.4%)	7 (5.6%)	9 (10.8%)	6 (3.9%)	13 (8.3%)	13 (4.7%)
食欲減退	-	2 (1.3%)	4 (5.4%)	4 (3.2%)	5 (6.0%)	4 (2.6%)	9 (5.7%)	8 (2.9%)

出典：表2.7.4.2.18b0（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

2) M703101-01試験

日齢（生後35～90日及び生後91～150日）別の有害事象を表 2.7.4-102に示した。例数が少なかったため、頑健な比較はできなかったものの、2つの年齢区分間で有害事象の内容及び発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4-102 日齢（生後35～90日及び生後91～150日）別の有害事象一覧

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	35-90 days	11	11
	91-150 days	21	21
有害事象発現	35-90 days	10 (90.9)	2 (18.2)
	91-150 days	21 (100)	8 (38.1)
［血液およびリンパ系障害］	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
リンパ節症	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
［心臓障害］	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	0	0
チアノーゼ	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	0	0
［眼障害］	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
眼脂	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	0	0
眼瞼そう痒症	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
［胃腸障害］	35-90 days	2 (18.2)	1 (9.1)
	91-150 days	10 (47.6)	3 (14.3)
下痢	35-90 days	1 (9.1)	1 (9.1)
	91-150 days	8 (38.1)	3 (14.3)
便秘	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
嘔吐	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	35-90 days	4 (36.4)	1 (9.1)
	91-150 days	2 (9.5)	0
発熱	35-90 days	4 (36.4)	1 (9.1)
	91-150 days	2 (9.5)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-1_Jから引用

表 2.7.4-102 日齢（生後35～90日及び生後91～150日）別の有害事象一覧（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	35-90 days	11	11
	91-150 days	21	21
有害事象発現	35-90 days	10 (90.9)	2 (18.2)
	91-150 days	21 (100)	8 (38.1)
［感染症および寄生虫症］	35-90 days	4 (36.4)	0
	91-150 days	10 (47.6)	0
鼻咽頭炎	35-90 days	3 (27.3)	0
	91-150 days	7 (33.3)	0
結膜炎	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	2 (9.5)	0
気管支炎	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
突発性発疹	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
胃腸炎	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
ウイルス性胃腸炎	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
上気道感染	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	0	0
水痘	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
［傷害、中毒および処置合併症］	35-90 days	4 (36.4)	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
擦過傷	35-90 days	2 (18.2)	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
節足動物刺傷	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	0	0
耳擦過傷	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	0	0
［臨床検査］	35-90 days	2 (18.2)	2 (18.2)
	91-150 days	4 (19.0)	3 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35-90 days	2 (18.2)	2 (18.2)
	91-150 days	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35-90 days	2 (18.2)	2 (18.2)
	91-150 days	0	0
拡張期血圧低下	35-90 days	0	0
	91-150 days	2 (9.5)	2 (9.5)
収縮期血圧低下	35-90 days	0	0
	91-150 days	2 (9.5)	2 (9.5)
血圧低下	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	1 (4.8)
好中球数減少	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	1 (4.8)
好中球百分率減少	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-1_Jから引用

表 2.7.4-102 日齢（生後35～90日及び生後91～150日）別の有害事象一覧（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	35-90 days	11	11
	91-150 days	21	21
有害事象発現	35-90 days	10 (90.9)	2 (18.2)
	91-150 days	21 (100)	8 (38.1)
［代謝および栄養障害］	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
高カルシウム血症	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
［精神障害］	35-90 days	0	0
	91-150 days	2 (9.5)	2 (9.5)
気分変化	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	1 (4.8)
睡眠障害	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	1 (4.8)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	8 (38.1)	1 (4.8)
上気道の炎症	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	5 (23.8)	0
鼻漏	35-90 days	0	0
	91-150 days	3 (14.3)	0
喘鳴	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	1 (4.8)
［皮膚および皮下組織障害］	35-90 days	8 (72.7)	0
	91-150 days	14 (66.7)	1 (4.8)
乳児湿疹	35-90 days	4 (36.4)	0
	91-150 days	4 (19.0)	0
湿疹	35-90 days	2 (18.2)	0
	91-150 days	2 (9.5)	0
皮膚乾燥	35-90 days	1 (9.1)	0
	91-150 days	2 (9.5)	0
紅斑	35-90 days	2 (18.2)	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
蕁麻疹	35-90 days	0	0
	91-150 days	2 (9.5)	0
皮膚炎	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
おむつ皮膚炎	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
多汗症	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	1 (4.8)
汗疹	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
点状出血	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
［血管障害］	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0
出血	35-90 days	0	0
	91-150 days	1 (4.8)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-1_Jから引用

(5) バイタルサイン

1) 血圧

低血圧を示唆する潜在的かつ臨床的に意義のある血圧の測定値（収縮期血圧又は拡張期血圧）が認められた例数の推移を、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に、ランダム化時の日齢が生後35～90日の患者は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.BP.5b.Age1に、ランダム化時の日齢が生後91～150日の患者は表2.7.4.4.1.BP.5b.Age2に示した。

試験期間の年齢で調整した潜在的かつ臨床的に意義のある血圧（収縮期血圧又は拡張期血圧）が認められた患者の要約表をAppendix 4の表 2.7.4-132に示した。

いずれの年齢区分も、潜在的かつ臨床的に意義のある血圧の測定値は、大半が漸増期間中に発現し、4～16週後で散発的に認められた。いずれの年齢区分も、20週後又は24週後では認められなかった。

潜在的かつ臨床的に意義のある血圧が認められた割合は、ばらつきが大きく、いずれの部分集団でも経時的な傾向は認められなかった。しかしながら、試験期間中の複数の評価時点では、V0400SBの高用量（3 mg/kg/day）投与時に、潜在的かつ臨床的に意義のある血圧が認められた割合は、年少者区分で年長者区分よりも若干高かった。

- Day 7の投与後1時間：年少者区分（8.6%）、年長者区分（2.1%）
- Day 7の投与後3時間：年少者区分（6.3%）、年長者区分（2.1%）
- Day 14の投与後1時間及びDay 14の投与後3時間：年少者区分（6.3%）、年長者区分（2.2%）
- Day 14の投与後4時間：年少者区分（3.7%）、年長者区分（0.7%）
- 16週後：年少者区分（2.9%）、年長者区分（0%）

2) 心拍数

各増量日での投与後の各評価時点で徐脈を示す心拍数（心拍数が80 bpm未満及び投与前から30 bpm以上低下）が認められた例数を年齢別に表 2.7.4-103に示した。

徐脈を示す心拍数が認められた患者は、年長者区分が年少者区分よりも多い傾向が認められたが、全体の例数が少なかったため、頑健な比較は不可能であった。

表 2.7.4-103 漸増期間中に心拍数がベースラインから30 bpm以上の低下かつ80 bpm未満であった患者の例数（年齢別及びV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

心拍数：80 bpm未満の測定値と30 bpm以上の低下	生後35～90日				生後91～150日			
	プラセボ全投与例 n=83	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=74	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=83	V0400SB 全投与例 n=157	プラセボ全投与例 n=153	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=126	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=152	V0400SB 全投与例 n=278
Day 0の投与後1時間	-	-	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (2.9%)	-	5 (3.4%)	5 (1.8%)
Day 0の投与後2時間	-	-	-	-	-	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Day 0の投与後3時間	-	-	-	-	-	1 (0.8%)	-	1 (0.4%)
Day 0の投与後4時間	-	-	2 (2.4%)	2 (1.3%)	-	1 (0.8%)	5 (3.4%)	6 (2.2%)
Day 7の投与前	-	-	-	-	-	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
Day 7の投与後1時間	-	-	-	-	-	2 (1.7%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Day 7の投与後2時間	-	1 (1.4%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	-	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Day 7の投与後3時間	-	1 (1.4%)	-	1 (0.7%)	-	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Day 7の投与後4時間	-	-	-	-	-	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Day 14の投与前	-	-	-	-	-	-	2 (1.4%)	2 (0.8%)
Day 14の投与後1時間	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 14の投与後2時間	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 14の投与後3時間	-	-	-	-	-	-	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Day 14の投与後4時間	-	-	-	-	-	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)
Day 21	-	1 (1.5%)	1 (1.4%)	2 (1.4%)	-	-	2 (1.6%)	2 (0.8%)
4週後	-	-	1 (10.0%)	1 (10.0%)	-	-	1 (4.8%)	1 (4.8%)
5週後	-	-	1 (1.4%)	1 (0.7%)	-	3 (2.5%)	-	3 (1.3%)
8週後	-	2 (3.1%)	1 (1.3%)	3 (2.1%)	-	-	3 (2.1%)	3 (1.2%)
12週後	-	-	3 (3.9%)	3 (2.2%)	-	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)
16週後	1 (1.5%)	1 (3.7%)	-	1 (1.6%)	-	-	4 (5.9%)	4 (3.2%)
20週後	1 (1.8%)	-	1 (3.0%)	1 (1.6%)	-	2 (3.6%)	2 (3.2%)	4 (3.4%)
24週後	1 (2.0%)	-	1 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	-	-	-
治療期間中の最終測定値	1 (1.3%)	-	2 (2.4%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)

出典：表2.7.4.4.1.HR.7b.Age1及び表2.7.4.4.1.HR.7b.Age2（5.3.5.3 – Vol. 1）

3) 心電図

漸増期間及び治療期間中の各評価時点で、CHMPによる分類に基づく臨床的関心のあるQTc（QTcB、QTcF及びQTcP）延長が認められた患者の例数をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に、ランダム化時の日齢が生後35～90日の患者は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.2b.Age.1に、生後91～150日の患者は表2.7.4.4.2.2b.Age.2に示した。

QTcPに関して年齢区分間に傾向は認められず、いずれの年齢区分も480 ms超の測定値は認められなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

(1) 投与期間

投与群別及び投与群における投与量（漸増段階の投与量を含む）別の投与期間を、男児は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.2.Sex.1.2aに、女児は表2.7.4.1.2.Sex.2.2aに示した。

男女別並びに投与群別及び投与群における投与量別の投与期間の要約を表 2.7.4-104に示す。平均投与期間はすべての投与群の男女でばらつきが大きく、性差の傾向は認められなかった。しかしながら、投与期間の中央値は、いずれの投与群及び投与群での投与期でも

男女で同程度であったが、女児の例数が多かったため、女児では投与期間の範囲が広かったと考えられた。

表 2.7.4-104 実際の投与期間（男児、女児別、投与群別及び投与群における投与量別）（安全性併合解析対象集団）

投与群 投与群における投与量	男児			女児		
	n	投与期間（日）		n	投与期間（日）	
		平均（SD）	最小値／中央値／最大値		平均（SD）	最小値／中央値／最大値
プラセボ6カ月投与	17	87.8 (71.0)	14 / 47.0 / 176	38	80.3 (66.5)	6 / 47.5 / 171
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与						
V0400SB 1 mg/kg/day	30	77.0 (19.4)	1 / 84.0 / 87	68	83.0 (21.6)	8 / 84.0 / 214
プラセボ	26	67.9 (25.7)	14 / 84.0 / 91	62	68.9 (26.9)	6 / 84.0 / 91
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与	32	161.8 (38.1)	17 / 168.0 / 220	70	154.7 (40.8)	7 / 168.0 / 174
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与						
V0400SB 1 mg/kg/day	27	7.2 (0.8)	6 / 7.0 / 10	96	7.6 (3.2)	6 / 7.0 / 28
V0400SB 2 mg/kg/day	26	6.8 (0.9)	3 / 7.0 / 8	94	7.0 (0.6)	5 / 7.0 / 9
V0400SB 3 mg/kg/day	26	68.9 (9.0)	29 / 70.0 / 79	93	69.7 (7.8)	21 / 70.0 / 98
プラセボ	19	74.2 (19.8)	21 / 84.0 / 89	74	69.3 (24.8)	8 / 83.0 / 89
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与	32	161.9 (22.8)	69 / 168.0 / 183	80	158.8 (28.0)	19 / 168.0 / 190
V0400SB 1 mg/kg/day	32	7.5 (2.5)	6 / 7.0 / 21	78	7.1 (0.9)	3 / 7.0 / 11
V0400SB 2 mg/kg/day	32	11.9 (27.4)	5 / 7.0 / 162	79	13.6 (30.7)	2 / 7.0 / 167
V0400SB 3 mg/kg/day	31	147.1 (22.7)	56 / 154.0 / 157	77	143.9 (29.0)	7 / 154.0 / 176

出典：表2.7.4.1.2.Sex.1.2a.、表2.7.4 1 2.Sex.2 2a、表2.7.4.1.2.Sex.1.1a、表2.7.4.1.2.Sex.2.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）

(2) 人口統計学的特性

ランダム化時で71.8%が女児であり、28.2%が男児であり（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.1a）、一般的なIH患者集団の人口統計学的特性と一致するものであった。

投与群及び全患者（全体）別の人口統計学的特性を、男児は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.Sex.1.1aに、女児は表2.7.4.1.3.Sex.2.1aに示した。

男児及び女児の人口統計学的特性を表 2.7.4-105に要約した。人口統計学的特性は、早産児率を除き、男児と女児でおおむね類似していた。各投与群で男児と女児の各人口統計学的特性パラメータを比較したところ、ばらつきが示されたが、差の傾向は示されなかった。

表 2.7.4-105 男児、女児別、投与群別及び投与群における投与量別の人口統計学的特性（安全性併合解析対象集団）

	プラセボ 6カ月群	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群	合計
すべて	n=55	n=98	n=102	n=123	n=112	n=490
男児	n=17	n=30	n=32	n=27	n=32	n=138
女児	n=38	n=68	n=70	n=96	n=80	n=352
年齢（日）、平均（SD）						
男児	115.8 (22.7)	96.2 (30.4)	110.0 (26.0)	107.6 (28.1)	102.7 (40.3)	105.6 (31.1)
女児	98.6 (33.0)	107.0 (34.1)	99.4 (31.6)	106.4 (31.8)	114.2 (51.9)	106.1 (38.0)
出生体重（kg）、平均（SD）						
男児	2.9797 (0.7337)	3.1059 (0.6731)	3.0827 (0.9590)	2.7079 (0.8453)	3.1386 (0.8172)	3.0286 (0.8202)
女児	2.9079 (0.8235)	2.9778 (0.6844)	2.9909 (0.6679)	3.0408 (0.6788)	2.9812 (0.7300)	2.9883 (0.7044)
民族-人種						
男児						
欠測				6		6
非ヒスパニック-白人種	14 (82.4%)	25 (83.3%)	24 (75.0%)	16 (76.2%)	23 (71.9%)	102 (77.3%)
その他	3 (17.6%)	5 (16.7%)	8 (25.0%)	5 (23.8%)	9 (28.1%)	30 (22.7%)
女児						
欠測				17	1	18
非ヒスパニック-白人種	28 (73.7%)	47 (69.1%)	43 (61.4%)	58 (73.4%)	58 (73.4%)	234 (70.1%)
その他	10 (26.3%)	21 (30.9%)	27 (38.6%)	21 (26.6%)	21 (26.6%)	100 (29.9%)
年齢区分						
男児						
生後35～90日	3 (17.6%)	14 (46.7%)	9 (28 1%)	12 (44.4%)	12 (37.5%)	50 (36.2%)
生後91～150日	14 (82.4%)	16 (53.3%)	23 (71 9%)	15 (55.6%)	20 (62.5%)	88 (63.8%)
女児						
生後35～90日	17 (44.7%)	22 (32.4%)	29 (41.4%)	34 (35.4%)	25 (31.3%)	127 (36.1%)
生後91～150日	21 (55.3%)	46 (67.6%)	41 (58.6%)	62 (64.6%)	55 (68.8%)	225 (63.9%)
IH病変の部位						
男児						
顔面	13 (76.5%)	24 (80.0%)	25 (78 1%)	18 (66.7%)	20 (62.5%)	100 (72.5%)
顔面以外	4 (23.5%)	6 (20.0%)	7 (21 9%)	9 (33.3%)	12 (37.5%)	38 (27.5%)
女児						
顔面	27 (71.1%)	47 (69.1%)	47 (67 1%)	69 (71.9%)	61 (76.3%)	251 (71.3%)
顔面以外	11 (28.9%)	21 (30.9%)	23 (32 9%)	27 (28.1%)	19 (23.8%)	101 (28.7%)
早産児（%）						
男児	5 (29.4%)	9 (30.0%)	12 (37 5%)	12 (44.4%)	7 (21.9%)	45 (32.6%)
女児	14 (36.8%)	12 (17.9%)	16 (22 9%)	21 (21.9%)	20 (25.0%)	83 (23.6%)

出典：表2.7.4.1.3.Sex.1.1a及び表2.7.4 1 3.Sex.2 1a（5.3.5.3 – Vol. 1）

%は、データが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。更なる詳細は出典の表を参照のこと。

(3) ベースラインの疾患特性

投与群及び全患者（全体）別のベースラインのIHの特性を、男児は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.Sex.1.1cに、女児は表2.7.4.1.3.Sex.2.1cに示した。

ベースラインのIHの特性は、男児及び女児で類似していた。

(4) 有害事象

1) 102試験、201試験及び301試験

性別（男児/女児）別の有害事象（TEAE）を投与併合群別に、表2.7.4.2.20b0（5.3.5.3 - Vol. 1）に示した。

いずれかの性別でV0400SB投与例の5%以上に報告された有害事象（TEAE）を表2.7.4-106に示した。有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、各投与併合群の男児及び女児で同程度であった。よくみられた有害事象（TEAE）は、2.7.4.2.1.3 で考察した比較的よくみられた有害事象（TEAE）と同様であった。

V0400SB全投与併合群では、男児で女児よりも高頻度（2%以上の差）に発現した有害事象（TEAE）は、胃腸炎、ウイルス性上気道感染、生歯、胃食道逆流性疾患及び発熱であった。プラセボ投与群とV0400SB群のいずれも、嘔吐は男児で高頻度に認められた。また、女児で男児よりも高頻度（2%以上の差）に発現した有害事象（TEAE）は、鼻咽頭炎、鼻炎、睡眠障害、おむつ皮膚炎、ワクチン接種合併症、末梢冷感及び食欲減退であった。

特に注目すべき有害事象（TEAE）（低血圧、徐脈、気管支痙攣及び低血糖症）の発現状況は、男児と女児の間に差は認められなかったが、患者の例数が少なかったため、頑健な比較は不可能であった。

表 2.7.4-106 いずれかの性別（男児／女児）のV0400SB投与例の5%以上に発現した有害事象（TEAE）（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）
（安全性併合解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例				V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例				V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例				V0400SB 全投与例			
	男児 n=62		女児 n=174		男児 n=62		女児 n=138		男児 n=59		女児 n=176		男児 n=121		女児 n=314	
有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	39	(62.9%)	121	(69.5%)	56	(90.3%)	117	(84.8%)	54	(91.5%)	158	(89.8%)	110	(90.9%)	275	(87.6%)
鼻咽頭炎	9	(14.5%)	28	(16.1%)	9	(14.5%)	32	(23.2%)	16	(27.1%)	53	(30.1%)	25	(20.7%)	85	(27.1%)
上気道感染	3	(4.8%)	16	(9.2%)	5	(8.1%)	12	(8.7%)	9	(15.3%)	19	(10.8%)	14	(11.6%)	31	(9.9%)
気管支炎	2	(3.2%)	8	(4.6%)	4	(6.5%)	7	(5.1%)	6	(10.2%)	24	(13.6%)	10	(8.3%)	31	(9.9%)
鼻炎	2	(3.2%)	9	(5.2%)	4	(6.5%)	17	(12.3%)	2	(3.4%)	9	(5.1%)	6	(5.0%)	26	(8.3%)
細気管支炎	4	(6.5%)	6	(3.4%)	5	(8.1%)	6	(4.3%)	4	(6.8%)	12	(6.8%)	9	(7.4%)	18	(5.7%)
胃腸炎		-	4	(2.3%)	3	(4.8%)	4	(2.9%)	6	(10.2%)	12	(6.8%)	9	(7.4%)	16	(5.1%)
耳感染	1	(1.6%)	7	(4.0%)	3	(4.8%)	7	(5.1%)	2	(3.4%)	7	(4.0%)	5	(4.1%)	14	(4.5%)
ウイルス性上気道感染		-	2	(1.1%)	4	(6.5%)	1	(0.7%)	2	(3.4%)	2	(1.1%)	6	(5.0%)	3	(1.0%)
下痢	1	(1.6%)	8	(4.6%)	11	(17.7%)	18	(13.0%)	13	(22.0%)	40	(22.7%)	24	(19.8%)	58	(18.5%)
生歯	7	(11.3%)	17	(9.8%)	13	(21.0%)	23	(16.7%)	12	(20.3%)	20	(11.4%)	25	(20.7%)	43	(13.7%)
嘔吐	5	(8.1%)	5	(2.9%)	10	(16.1%)	14	(10.1%)	10	(16.9%)	16	(9.1%)	20	(16.5%)	30	(9.6%)
便秘	3	(4.8%)		-	5	(8.1%)	9	(6.5%)	4	(6.8%)	11	(6.3%)	9	(7.4%)	20	(6.4%)
歯痛		-	7	(4.0%)	2	(3.2%)	4	(2.9%)	6	(10.2%)	15	(8.5%)	8	(6.6%)	19	(6.1%)
鼓腸	1	(1.6%)	1	(0.6%)	4	(6.5%)	4	(2.9%)	1	(1.7%)	4	(2.3%)	5	(4.1%)	8	(2.5%)
胃食道逆流性疾患		-	1	(0.6%)	1	(1.6%)	3	(2.2%)	4	(6.8%)	3	(1.7%)	5	(4.1%)	6	(1.9%)
発熱	6	(9.7%)	13	(7.5%)	15	(24.2%)	29	(21.0%)	14	(23.7%)	39	(22.2%)	29	(24.0%)	68	(21.7%)
易刺激性	1	(1.6%)	2	(1.1%)	4	(6.5%)	7	(5.1%)		-	3	(1.7%)	4	(3.3%)	10	(3.2%)
睡眠障害		-	3	(1.7%)	3	(4.8%)	14	(10.1%)	2	(3.4%)	7	(4.0%)	5	(4.1%)	21	(6.7%)
中期不眠症	2	(3.2%)	2	(1.1%)	4	(6.5%)	6	(4.3%)	3	(5.1%)	11	(6.3%)	7	(5.8%)	17	(5.4%)
悪夢		-	5	(2.9%)	1	(1.6%)	4	(2.9%)	5	(8.5%)	10	(5.7%)	6	(5.0%)	14	(4.5%)
咳嗽	5	(8.1%)	12	(6.9%)	7	(11.3%)	21	(15.2%)	8	(13.6%)	20	(11.4%)	15	(12.4%)	41	(13.1%)
おむつ皮膚炎		-	3	(1.7%)	2	(3.2%)	7	(5.1%)	2	(3.4%)	10	(5.7%)	4	(3.3%)	17	(5.4%)
湿疹	1	(1.6%)	2	(1.1%)	4	(6.5%)	6	(4.3%)	1	(1.7%)	4	(2.3%)	5	(4.1%)	10	(3.2%)
ワクチン接種合併症	1	(1.6%)	1	(0.6%)	3	(4.8%)	13	(9.4%)	3	(5.1%)	13	(7.4%)	6	(5.0%)	26	(8.3%)
末梢冷感		-	1	(0.6%)	3	(4.8%)	15	(10.9%)	3	(5.1%)	12	(6.8%)	6	(5.0%)	27	(8.6%)

表 2.7.4-106 いずれかの性別（男児／女児）のV0400SB投与例の5%以上に発現した有害事象（TEAE）（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）（安全性併合解析対象集団） （続き）

PT	プラセボ 全投与例		V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 全投与例	
	男児 n=62	女児 n=174	男児 n=62	女児 n=138	男児 n=59	女児 n=176	男児 n=121	女児 n=314
傾眠	-	1 (0.6%)	3 (4.8%)	7 (5.1%)	1 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (3.3%)	8 (2.5%)
結膜炎	1 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (3.2%)	9 (6.5%)	5 (8.5%)	10 (5.7%)	7 (5.8%)	19 (6.1%)
食欲減退	1 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (1.6%)	7 (5.1%)	1 (1.7%)	8 (4.5%)	2 (1.7%)	15 (4.8%)

出典：表2.7.4.2.20b0（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

2) M703101-01試験

性別（男児／女児）別の有害事象を表 2.7.4-107に示した。例数が少なかったため、頑健な比較はできないものの、有害事象の内容及び発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4-107性別（男児／女児）別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	男	9	9
	女	23	23
有害事象発現	男	8 (88.9)	3 (33.3)
	女	23 (100)	7 (30.4)
［血液およびリンパ系障害］	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
リンパ節症	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
［心臓障害］	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
チアノーゼ	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
［眼障害］	男	0	0
	女	2 (8.7)	0
眼脂	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
眼瞼そう痒症	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
［胃腸障害］	男	4 (44.4)	1 (11.1)
	女	8 (34.8)	3 (13.0)
下痢	男	2 (22.2)	1 (11.1)
	女	7 (30.4)	3 (13.0)
便秘	男	1 (11.1)	0
	女	1 (4.3)	0
嘔吐	男	1 (11.1)	0
	女	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	男	1 (11.1)	0
	女	5 (21.7)	1 (4.3)
発熱	男	1 (11.1)	0
	女	5 (21.7)	1 (4.3)
［感染症および寄生虫症］	男	4 (44.4)	0
	女	10 (43.5)	0
鼻咽頭炎	男	3 (33.3)	0
	女	7 (30.4)	0
結膜炎	男	0	0
	女	3 (13.0)	0
気管支炎	男	1 (11.1)	0
	女	0	0
突発性発疹	男	1 (11.1)	0
	女	0	0
胃腸炎	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
ウイルス性胃腸炎	男	1 (11.1)	0
	女	0	0
上気道感染	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
水痘	男	0	0
	女	1 (4.3)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-2_Jから引用

表 2.7.4-107性別（男児／女児）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	男	9	9
	女	23	23
有害事象発現	男	8 (88.9)	3 (33.3)
	女	23 (100)	7 (30.4)
［傷害、中毒および処置合併症］	男	1 (11.1)	0
	女	4 (17.4)	0
擦過傷	男	1 (11.1)	0
	女	2 (8.7)	0
節足動物刺傷	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
耳擦過傷	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
［臨床検査］	男	2 (22.2)	1 (11.1)
	女	4 (17.4)	4 (17.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	男	1 (11.1)	1 (11.1)
	女	1 (4.3)	1 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男	1 (11.1)	1 (11.1)
	女	1 (4.3)	1 (4.3)
拡張期血圧低下	男	0	0
	女	2 (8.7)	2 (8.7)
収縮期血圧低下	男	0	0
	女	2 (8.7)	2 (8.7)
血圧低下	男	0	0
	女	1 (4.3)	1 (4.3)
好中球数減少	男	0	0
	女	1 (4.3)	1 (4.3)
好中球百分率減少	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	男	1 (11.1)	0
	女	0	0
［代謝および栄養障害］	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
高カルシウム血症	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
［精神障害］	男	1 (11.1)	1 (11.1)
	女	1 (4.3)	1 (4.3)
気分変化	男	1 (11.1)	1 (11.1)
	女	0	0
睡眠障害	男	0	0
	女	1 (4.3)	1 (4.3)

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-2_Jから引用

表 2.7.4-107性別（男児／女児）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	男	9	9
	女	23	23
有害事象発現	男	8 (88.9)	3 (33.3)
	女	23 (100)	7 (30.4)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	男	2 (22.2)	1 (11.1)
	女	7 (30.4)	0
上気道の炎症	男	1 (11.1)	0
	女	5 (21.7)	0
鼻漏	男	1 (11.1)	0
	女	2 (8.7)	0
喘鳴	男	1 (11.1)	1 (11.1)
	女	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	男	6 (66.7)	0
	女	16 (69.6)	1 (4.3)
乳児湿疹	男	3 (33.3)	0
	女	5 (21.7)	0
湿疹	男	1 (11.1)	0
	女	3 (13.0)	0
皮膚乾燥	男	0	0
	女	3 (13.0)	0
紅斑	男	1 (11.1)	0
	女	2 (8.7)	0
蕁麻疹	男	2 (22.2)	0
	女	0	0
皮膚炎	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
おむつ皮膚炎	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
多汗症	男	0	0
	女	1 (4.3)	1 (4.3)
汗疹	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
点状出血	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
［血管障害］	男	0	0
	女	1 (4.3)	0
出血	男	0	0
	女	1 (4.3)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-2_Jから引用

(5) バイタルサイン

1) 血圧

低血圧を示唆する潜在的かつ臨床的に意義のある血圧の測定値（収縮期血圧又は拡張期血圧）が認められた例数の推移をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に、男児は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.1.BP.5b.Sex1に、女児は表2.7.4.4.1.BP.5b.Sex2に示した。

年齢で調整した潜在的かつ臨床的に意義のある血圧（収縮期血圧又は拡張期血圧）が認められた患者の要約表をAppendix 4の表 2.7.4-133に示した。漸増期間で、男児と女児の間で傾向は認められなかった。Day 21以降に潜在的かつ臨床的に意義のある血圧が認められた男児はいなかった一方、女児の部分集団では、潜在的かつ臨床的に意義のある血圧が16週後まで散発的に認められた。

2) 心拍数

各増量日での投与後の各評価時点で徐脈を示す心拍数の結果（心拍数が80 bpm未満かつ投与前から30 bpm以上低下）が認められた患者の例数を男児及び女児別に表 2.7.4-108に示した。

徐脈を示す心拍数が認められた患者は、女児の方が男児よりも若干多い傾向が認められたが、全体の例数が少なかったため、頑健な比較は不可能であった。

表 2.7.4-108 漸増期間中に心拍数がベースラインからの30 bpm以上の低下かつ80 bpm未満であった患者の例数（男女別及びV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

心拍数：80 bpm未満の測定値と30 bpm以上の低下	男児				女児			
	プラセボ 全投与例 n=62	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=62	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=59	V0400SB 全投与例 n=121	プラセボ 全投与例 n=174	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=138	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=176	V0400SB 全投与例 n=314
Day 0の投与後1時間	-	-	-	-	1 (2.6%)	-	6 (3.5%)	6 (2.0%)
Day 0の投与後2時間	-	-	-	-	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Day 0の投与後3時間	-	1 (1.7%)	-	1 (0.9%)	-	-	-	-
Day 0の投与後4時間	-	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)	-	-	6 (3.5%)	6 (2.0%)
Day 7の投与前	-	1 (1.7%)	-	1 (0.9%)	-	-	2 (1.2%)	2 (0.7%)
Day 7の投与後1時間	-	1 (1.8%)	-	1 (0.9%)	-	1 (0.8%)	2 (1.2%)	3 (1.0%)
Day 7の投与後2時間	-	-	1 (1.8%)	1 (0.9%)	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.7%)
Day 7の投与後3時間	-	1 (1.7%)	-	1 (0.9%)	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Day 7の投与後4時間	-	-	-	-	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Day 14の投与前	-	-	-	-	-	-	2 (1.2%)	2 (0.7%)
Day 14の投与後1時間	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 14の投与後2時間	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 14の投与後3時間	-	-	-	-	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Day 14の投与後4時間	-	-	-	-	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.7%)
Day 21	-	-	2 (4.0%)	2 (1.9%)	-	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
4週後	-	-	-	-	-	-	2 (8.3%)	2 (8.3%)
5週後	-	1 (1.8%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	-	2 (1.6%)	-	2 (0.7%)
8週後	-	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (1.8%)	-	1 (0.8%)	3 (1.8%)	4 (1.4%)
12週後	-	-	2 (3.6%)	2 (1.9%)	-	-	2 (1.2%)	2 (0.7%)
16週後	-	-	-	-	1 (0.7%)	1 (1.7%)	4 (5.6%)	5 (3.8%)
20週後	1 (2.4%)	-	-	-	-	2 (3.3%)	3 (4.5%)	5 (3.9%)
24週後	1 (2.6%)	-	-	-	1 (0.9%)	-	1 (1.5%)	1 (0.8%)
治療期間中の最終測定値	1 (1.7%)	-	-	-	1 (0.6%)	-	3 (1.7%)	3 (1.0%)

出典：表2.7.4.4.1.HR.7b.Sex1及び表2.7.4.4.1.HR.7b.Sex2（5.3.5.3 – Vol. 1）

3) 心電図

漸増期間及び治療期間中の各評価時点で、CHMPによる分類に基づく臨床的に関心のあるQTc（QTcB、QTcF及びQTcP）延長が認められた患者の例数をV0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別に、男児は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.4.2.2b.Sex1に、女児は表2.7.4.4.2.2b.Sex2に示した。

450 ms超かつ480 ms以下のQTcPが女児の3例で認められたが、例数が少なかったため、男女間に傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 IH病変の部位

(1) 投与期間

投与群別及び投与群での投与量（漸増段階の投与量を含む）別の実際の投与期間を、顔面に評価対象IHを有していた患者は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.2.IH.1.2aに、顔面以外に評価対象IHを有していた患者は表2.7.4.1.2.IH.2.2aに示した。

IH病変の部位別並びに投与群別及び投与群における投与量別の投与期間の要約を表2.7.4-109に示した。いずれの投与群も、顔面以外のIHの方が顔面のIHよりも投与期間が若干長かった。

表 2.7.4-109 実際の投与期間（IH病変の部位別、投与群別及び投与量別）（安全性併合解析対象集団）

投与群 投与群における投与量	顔面のIH			顔面以外のIH		
	n	投与期間（日）		n	投与期間（日）	
		平均（SD）	最小値／中央値／最大値		平均（SD）	最小値／中央値／最大値
プラセボ6カ月投与	40	77.6 (66.0)	13 / 39.0 / 176	15	96.0 (71.2)	6 / 56.0 / 170
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与						
V0400SB 1 mg/kg/day	71	80.9 (22.7)	8 / 84.0 / 214	27	81.7 (16.4)	1 / 84.0 / 97
プラセボ	62	63.8 (28.8)	6 / 83.0 / 91	26	80.0 (14.2)	28 / 84.0 / 87
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与	72	153.5 (46.0)	7 / 168.0 / 220	30	165.1 (16.0)	87 / 168.0 / 188
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与						
V0400SB 1 mg/kg/day	87	7.2 (1.3)	6 / 7.0 / 14	36	8.2 (4.8)	6 / 7.0 / 28
V0400SB 2 mg/kg/day	87	6.9 (0.7)	3 / 7.0 / 9	33	7.1 (0.7)	5 / 7.0 / 9
V0400SB 3 mg/kg/day	86	69.4 (9.1)	21 / 70.0 / 98	33	70.0 (4.1)	50 / 70.0 / 79
プラセボ	61	65.6 (26.2)	8 / 83.0 / 89	32	79.3 (15.0)	21 / 84.0 / 88
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与	81	156.9 (30.2)	19 / 168.0 / 183	31	167.0 (10.2)	127 / 168.0 / 190
V0400SB 1 mg/kg/day	79	7.3 (1.8)	3 / 7.0 / 21	31	7.1 (0.5)	6 / 7.0 / 8
V0400SB 2 mg/kg/day	80	15.4 (34.8)	2 / 7.0 / 167	31	7.1 (0.6)	6 / 7.0 / 9
V0400SB 3 mg/kg/day	77	141.6 (31.1)	7 / 154.0 / 161	31	152.9 (10.2)	113 / 154.0 / 176

出典：表2.7.4.1.2.IH.1.1a、表2.7.4.1.2.IH.2.1a、表2.7.4.1.2.IH.1.2a、表2.7.4.1.2.IH.2.2a（5.3.5.3 – Vol. 1）

(2) 人口統計学的特性

投与群及び全患者（全体）別の人口統計学的特性を、顔面に評価対象IHを有していた患者は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.IH.1.1aに、顔面以外に評価対象IHを有していた患者は表2.7.4.1.3.IH.2.1aに示した。

顔面のIH及び顔面以外のIHを有していた患者の人口統計学的特性を表 2.7.4-110に要約した。人口統計学的特性は、民族-人種の分布（非ヒスパニック-白人種、顔面のIH患者：73.7%、顔面以外のIH患者：68.3%）を除き、顔面のIH患者と顔面以外のIH患者でおおむね類似していた。各投与群で、顔面のIH及び顔面以外のIHを有していた患者の各人口統計学的特性パラメータを比較したところ、ばらつきが示されたが、差の傾向は示されなかった。

表 2.7.4-110 人口統計学的特性（IH病変の部位別、投与群別）（安全性併合解析対象集団）

	プラセボ 6カ月群	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群	合計
すべて	n=55	n=98	n=102	n=123	n=112	n=490
顔面	n=40	n=71	n=72	n=87	n=81	n=351
顔面以外	n=15	n=27	n=30	n=36	n=31	n=139
年齢（日）、平均（SD）						
顔面	105.5 (31.1)	103.4 (32.0)	104.0 (30.4)	105.9 (31.6)	109.4 (51.7)	105.8 (36.9)
顔面以外	99.7 (31.5)	104.6 (36.8)	99.5 (30.0)	108.3 (29.6)	115.0 (41.5)	106.2 (34.3)
出生体重（kg）、平均（SD）						
顔面	2.9639 (0.8318)	3.0291 (0.7099)	3.0225 (0.7826)	3.0249 (0.6912)	3.1075 (0.7138)	3.0378 (0.7362)
顔面以外	2.8400 (0.6876)	2.9854 (0.6058)	3.0142 (0.7463)	2.8749 (0.7830)	2.8217 (0.8315)	2.9108 (0.7389)
女児（%）						
顔面	27 (67.5%)	47 (66.2%)	47 (65 3%)	69 (79.3%)	61 (75.3%)	251 (71.5%)
顔面以外	11 (73.3%)	21 (77.8%)	23 (76.7%)	27 (75.0%)	19 (61.3%)	101 (72.7%)
男児（%）						
顔面	13 (32.5%)	24 (33.8%)	25 (34.7%)	18 (20.7%)	20 (24.7%)	100 (28.5%)
顔面以外	4 (26.7%)	6 (22.2%)	7 (23 3%)	9 (25.0%)	12 (38.7%)	38 (27.3%)
民族-人種						
顔面						
欠測				23	1	24
非ヒスパニック-白人種	31 (77.5%)	53 (74.6%)	49 (68 1%)	47 (73.4%)	61 (76.3%)	241 (73.7%)
その他	9 (22.5%)	18 (25.4%)	23 (31 9%)	17 (26.6%)	19 (23.8%)	86 (26.3%)
顔面以外						
欠測						
非ヒスパニック-白人種	11 (73.3%)	19 (70.4%)	18 (60.0%)	27 (75.0%)	20 (64.5%)	95 (68.3%)
その他	4 (26.7%)	8 (29.6%)	12 (40.0%)	9 (25.0%)	11 (35.5%)	44 (31.7%)
年齢区分						
顔面						
生後35～90日	14 (35.0%)	26 (36.6%)	26 (36 1%)	33 (37.9%)	27 (33.3%)	126 (35.9%)
生後91～150日	26 (65.0%)	45 (63.4%)	46 (63 9%)	54 (62.1%)	54 (66.7%)	225 (64.1%)
顔面以外						
生後35～90日	6 (40.0%)	10 (37.0%)	12 (40.0%)	13 (36.1%)	10 (32.3%)	51 (36.7%)
生後91～150日	9 (60.0%)	17 (63.0%)	18 (60.0%)	23 (63.9%)	21 (67.7%)	88 (63.3%)
早産児（%）						
顔面	12 (30.0%)	16 (22.9%)	22 (30.6%)	21 (24.1%)	19 (23.5%)	90 (25.7%)
顔面以外	7 (46.7%)	5 (18.5%)	6 (20.0%)	12 (33.3%)	8 (25.8%)	38 (27.3%)

出典：表2.7.4.1.3.IH.1.1a及び表2.7.4.1.3.IH.2.1a（5.3.5.3 – Vol. 1）

(3) ベースラインの疾患特性

投与群及び全患者（全体）別のベースラインのIHの特性を、顔面のIH患者は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.3.IH.1.1cに、顔面以外のIH患者は表2.7.4.1.3.IH.2.1cに示した。

ベースラインのIHの特性は、IHの病変部位で予想された差を除き、顔面のIH患者と顔面以外のIH患者でおおむね類似していた。限局的な解剖学的ランドマーク（Distortion of anatomical landmarks）の変形は、顔面のIHの部分集団（53.9%）の方が顔面以外のIHの部分集団（27.3%）よりも高頻度に認められた。

(4) 有害事象

1) 102試験、201試験及び301試験

IHの病変部位（顔面／顔面以外）別の有害事象（TEAE）を投与併合群別に表2.7.4.2.19b0（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

V0400SB全投与併合群でいずれかのIHの病変部位別の患者の2%以上に報告された有害事象（TEAE）を表 2.7.4-111に示した。有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、いずれの投与併合群でも、顔面のIH患者と顔面以外のIH患者で同程度であった。よくみられた有害事象（TEAE）は、2.7.4.2.1.3 で考察した比較的よくみられた有害事象（TEAE）と同様であった。

V0400SB全投与併合群で、顔面IHの患者の方が顔面以外のIH患者よりも高頻度（2%以上の差）に発現した有害事象（TEAE）が、鼻咽頭炎、下痢、咳嗽、細気管支炎、歯痛、中期不眠症、耳感染、易刺激性、おむつ皮膚炎及びインフルエンザであった。また、顔面以外のIH患者の方が顔面のIH患者よりも高頻度（2%以上の差）に発現した有害事象（TEAE）は、嘔吐、上気道感染、鼻炎、便秘、胃腸炎、ワクチン接種合併症、末梢冷感、乳児仙痛、逆流及び精神運動亢進であった。

特に注目すべき有害事象（TEAE）（低血圧、徐脈、気管支痙攣及び低血糖症）の発現状況は、IHの病変部位（（顔面／顔面以外）の間で差は認められなかったが、患者の例数が少なかったため、頑健な比較は不可能であった。

表 2.7.4-111 V0400SB全投与併合群で顔面のIH又は顔面以外のIH患者の2%以上が発現した有害事象（TEAE）（投与併合群別）（安全性併合解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例		V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 全投与例	
	顔面 n=163	顔面以外 n=73	顔面 n=143	顔面以外 n=57	顔面 n=168	顔面以外 n=67	顔面 n=311	顔面以外 n=124
有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	111 (68.1%)	49 (67.1%)	123 (86.0%)	50 (87.7%)	153 (91 1%)	59 (88.1%)	276 (88.7%)	109 (87.9%)
鼻咽頭炎	30 (18.4%)	7 (9.6%)	32 (22.4%)	9 (15.8%)	54 (32 1%)	15 (22.4%)	86 (27.7%)	24 (19.4%)
下痢	5 (3.1%)	4 (5.5%)	23 (16.1%)	6 (10 5%)	39 (23 2%)	14 (20.9%)	62 (19.9%)	20 (16.1%)
発熱	12 (7.4%)	7 (9.6%)	32 (22.4%)	12 (21 1%)	36 (21.4%)	17 (25.4%)	68 (21.9%)	29 (23.4%)
生歯	16 (9.8%)	8 (11.0%)	26 (18.2%)	10 (17 5%)	23 (13.7%)	9 (13.4%)	49 (15.8%)	19 (15.3%)
咳嗽	12 (7.4%)	5 (6.8%)	23 (16.1%)	5 (8.8%)	26 (15 5%)	2 (3.0%)	49 (15.8%)	7 (5.6%)
嘔吐	6 (3.7%)	4 (5.5%)	19 (13.3%)	5 (8.8%)	15 (8.9%)	11 (16.4%)	34 (10.9%)	16 (12.9%)
気管支炎	8 (4.9%)	2 (2.7%)	9 (6.3%)	2 (3.5%)	21 (12 5%)	9 (13.4%)	30 (9.6%)	11 (8.9%)
上気道感染	6 (3.7%)	13 (17.8%)	10 (7.0%)	7 (12 3%)	16 (9.5%)	12 (17.9%)	26 (8.4%)	19 (15.3%)
細気管支炎	9 (5.5%)	1 (1.4%)	10 (7.0%)	1 (1.8%)	12 (7.1%)	4 (6.0%)	22 (7.1%)	5 (4.0%)
歯痛	5 (3.1%)	2 (2.7%)	6 (4.2%)	-	17 (10 1%)	4 (6.0%)	23 (7.4%)	4 (3.2%)
鼻炎	7 (4.3%)	4 (5.5%)	13 (9.1%)	8 (14.0%)	8 (4.8%)	3 (4.5%)	21 (6.8%)	11 (8.9%)
中期不眠症	3 (1.8%)	1 (1.4%)	9 (6.3%)	1 (1.8%)	12 (7.1%)	2 (3.0%)	21 (6.8%)	3 (2.4%)
耳感染	6 (3.7%)	2 (2.7%)	10 (7.0%)	-	9 (5.4%)	-	19 (6.1%)	-
便秘	2 (1.2%)	1 (1.4%)	10 (7.0%)	4 (7.0%)	8 (4.8%)	7 (10.4%)	18 (5.8%)	11 (8.9%)
胃腸炎	4 (2.5%)	-	5 (3.5%)	2 (3.5%)	11 (6.5%)	7 (10.4%)	16 (5.1%)	9 (7.3%)
睡眠障害	3 (1.8%)	-	12 (8.4%)	5 (8.8%)	7 (4.2%)	2 (3.0%)	19 (6.1%)	7 (5.6%)
ワクチン接種合併症	1 (0.6%)	1 (1.4%)	9 (6.3%)	7 (12 3%)	10 (6.0%)	6 (9.0%)	19 (6.1%)	13 (10.5%)
末梢冷感	-	1 (1.4%)	9 (6.3%)	9 (15.8%)	10 (6.0%)	5 (7.5%)	19 (6.1%)	14 (11.3%)
結膜炎	3 (1.8%)	-	6 (4.2%)	5 (8.8%)	13 (7.7%)	2 (3.0%)	19 (6.1%)	7 (5.6%)
悪夢	4 (2.5%)	1 (1.4%)	4 (2.8%)	1 (1.8%)	12 (7.1%)	3 (4.5%)	16 (5.1%)	4 (3.2%)
おむつ皮膚炎	2 (1.2%)	1 (1.4%)	9 (6.3%)	-	8 (4.8%)	4 (6.0%)	17 (5.5%)	4 (3.2%)
食欲減退	-	2 (2.7%)	5 (3.5%)	3 (5.3%)	8 (4.8%)	1 (1.5%)	13 (4.2%)	4 (3.2%)
湿疹	3 (1.8%)	-	7 (4.9%)	3 (5.3%)	5 (3.0%)	-	12 (3.9%)	3 (2.4%)
易刺激性	2 (1.2%)	1 (1.4%)	10 (7.0%)	1 (1.8%)	2 (1.2%)	1 (1.5%)	12 (3.9%)	2 (1.6%)
鼻閉	2 (1.2%)	1 (1.4%)	6 (4.2%)	2 (3.5%)	5 (3.0%)	2 (3.0%)	11 (3.5%)	4 (3.2%)
発疹	4 (2.5%)	-	4 (2.8%)	1 (1.8%)	6 (3.6%)	1 (1.5%)	10 (3.2%)	2 (1.6%)
インフルエンザ	2 (1.2%)	-	4 (2.8%)	-	6 (3.6%)	1 (1.5%)	10 (3.2%)	1 (0.8%)
鼻漏	7 (4.3%)	2 (2.7%)	4 (2.8%)	1 (1.8%)	5 (3.0%)	3 (4.5%)	9 (2.9%)	4 (3.2%)
過眠症	1 (0.6%)	-	6 (4.2%)	-	3 (1.8%)	2 (3.0%)	9 (2.9%)	2 (1.6%)
鼓腸	1 (0.6%)	1 (1.4%)	4 (2.8%)	4 (7.0%)	4 (2.4%)	1 (1.5%)	8 (2.6%)	5 (4.0%)
歯肉痛	4 (2.5%)	-	1 (0.7%)	1 (1.8%)	7 (4.2%)	-	8 (2.6%)	1 (0.8%)
乳児仙痛	1 (0.6%)	-	2 (1.4%)	4 (7.0%)	6 (3.6%)	2 (3.0%)	8 (2.6%)	6 (4.8%)
不眠症	3 (1.8%)	2 (2.7%)	3 (2.1%)	-	5 (3.0%)	1 (1.5%)	8 (2.6%)	1 (0.8%)
落ち着きのなさ	2 (1.2%)	1 (1.4%)	6 (4.2%)	2 (3.5%)	1 (0.6%)	2 (3.0%)	7 (2.3%)	4 (3.2%)
激越	-	-	5 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.2%)	1 (1.5%)	7 (2.3%)	3 (2.4%)
傾眠	-	1 (1.4%)	6 (4.2%)	4 (7.0%)	1 (0.6%)	1 (1.5%)	7 (2.3%)	5 (4.0%)
腹痛	-	1 (1.4%)	2 (1.4%)	3 (5.3%)	5 (3.0%)	-	7 (2.3%)	3 (2.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	-	2 (1.4%)	2 (3.5%)	5 (3.0%)	2 (3.0%)	7 (2.3%)	4 (3.2%)
咽頭炎	2 (1.2%)	2 (2.7%)	4 (2.8%)	1 (1.8%)	3 (1.8%)	1 (1.5%)	7 (2.3%)	2 (1.6%)
ウイルス感染	-	-	4 (2.8%)	1 (1.8%)	3 (1.8%)	1 (1.5%)	7 (2.3%)	2 (1.6%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6%)	1 (1.4%)	3 (2.1%)	2 (3.5%)	2 (1.2%)	2 (3.0%)	5 (1.6%)	4 (3.2%)
排便回数増加	2 (1.2%)	-	2 (1.4%)	1 (1.8%)	3 (1.8%)	2 (3.0%)	5 (1.6%)	3 (2.4%)
逆流	2 (1.2%)	3 (4.1%)	2 (1.4%)	3 (5.3%)	-	1 (1.5%)	2 (0.6%)	4 (3.2%)

表 2.7.4-111 V0400SB全投与併合群で顔面のIH又は顔面以外のIH患者の2%以上が発現した有害事象（TEAE）（投与併合群別）（安全性併合解析対象集団） （続き）

PT	プラセボ 全投与例		V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例		V0400SB 全投与例	
	顔面 n=163	顔面以外 n=73	顔面 n=143	顔面以外 n=57	顔面 n=168	顔面以外 n=67	顔面 n=311	顔面以外 n=124
有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	111 (68.1%)	49 (67.1%)	123 (86.0%)	50 (87.7%)	153 (91.1%)	59 (88.1%)	276 (88.7%)	109 (87.9%)
紅斑	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	2 (3.5%)	3 (1.8%)	2 (3.0%)	4 (1.3%)	4 (3.2%)
精神運動亢進	-	-	-	2 (3.5%)	-	1 (1.5%)	-	3 (2.4%)

出典：表2.7.4.2.19b0（5.3.5.3 – Vol. 1）、MedDRA Ver15.0

2) M703101-01試験

IHの病変部位（顔面／顔面以外）別の有害事象を表 2.7.4-112に示した。例数が少なかったため、頑健な比較はできなかったものの、IHの病変部位間で有害事象の内容及び発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4-112 IH病変の部位（顔面／顔面以外）別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT			因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団		頭頚部	20	20
		頭頚部以外	12	12
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
有害事象発現		頭頚部	20 (100)	8 (40.0)
		頭頚部以外	11 (91.7)	2 (16.7)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［血液およびリンパ系障害］		頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	リンパ節症	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［心臓障害］		頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	チアノーゼ	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［眼障害］		頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	眼脂	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	眼瞼そう痒症	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-3_Jから引用

表 2.7.4-112 IH病変の部位（顔面／顔面以外）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT			因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団		頭頚部	20	20
		頭頚部以外	12	12
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
有害事象発現		頭頚部	20 (100)	8 (40.0)
		頭頚部以外	11 (91.7)	2 (16.7)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［胃腸障害］		頭頚部	8 (40.0)	3 (15.0)
		頭頚部以外	4 (33 3)	1 (8.3)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	下痢	頭頚部	6 (30.0)	3 (15.0)
		頭頚部以外	3 (25.0)	1 (8.3)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	便秘	頭頚部	2 (10.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	嘔吐	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］		頭頚部	5 (25.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	発熱	頭頚部	5 (25.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［感染症および寄生虫症］		頭頚部	9 (45.0)	0
		頭頚部以外	5 (41.7)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	鼻咽頭炎	頭頚部	6 (30.0)	0
		頭頚部以外	4 (33 3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	結膜炎	頭頚部	2 (10.0)	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	気管支炎	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	突発性発疹	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	胃腸炎	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	ウイルス性胃腸炎	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	上気道感染	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	水痘	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-3_Jから引用

表 2.7.4-112 IH病変の部位（顔面／顔面以外）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT			因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団		頭頚部	20	20
		頭頚部以外	12	12
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
有害事象発現		頭頚部	20 (100)	8 (40.0)
		頭頚部以外	11 (91.7)	2 (16.7)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］		頭頚部	4 (20.0)	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	擦過傷	頭頚部	3 (15.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	節足動物刺傷	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	耳擦過傷	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［臨床検査］		頭頚部	5 (25.0)	5 (25.0)
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	頭頚部	2 (10.0)	2 (10.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	頭頚部	2 (10.0)	2 (10.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	拡張期血圧低下	頭頚部	2 (10.0)	2 (10.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	収縮期血圧低下	頭頚部	2 (10.0)	2 (10.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	血圧低下	頭頚部	1 (5.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	好中球数減少	頭頚部	1 (5.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	好中球百分率減少	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［代謝および栄養障害］		頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	高カルシウム血症	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-3_Jから引用

表 2.7.4-112 IH病変の部位（顔面／顔面以外）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT			因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団		頭頚部	20	20
		頭頚部以外	12	12
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
有害事象発現		頭頚部	20 (100)	8 (40.0)
		頭頚部以外	11 (91.7)	2 (16.7)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［精神障害］		頭頚部	1 (5.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	1 (8.3)	1 (8.3)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	気分変化	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	1 (8.3)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	睡眠障害	頭頚部	1 (5.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］		頭頚部	6 (30.0)	0
		頭頚部以外	3 (25.0)	1 (8.3)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	上気道の炎症	頭頚部	5 (25.0)	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	鼻漏	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	2 (16.7)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	喘鳴	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	1 (8.3)
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
［皮膚および皮下組織障害］		頭頚部	15 (75.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	7 (58 3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	乳児湿疹	頭頚部	6 (30.0)	0
		頭頚部以外	2 (16.7)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	湿疹	頭頚部	3 (15.0)	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	皮膚乾燥	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	2 (16.7)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	紅斑	頭頚部	2 (10.0)	0
		頭頚部以外	1 (8.3)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	蕁麻疹	頭頚部	0	0
		頭頚部以外	2 (16.7)	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	皮膚炎	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	おむつ皮膚炎	頭頚部	1 (5.0)	0
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0
	多汗症	頭頚部	1 (5.0)	1 (5.0)
		頭頚部以外	0	0
		頭頚部・頭頚部以外	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-3_Jから引用

表 2.7.4-112 IH病変の部位（顔面／顔面以外）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	頭頚部	20	20
	頭頚部以外	12	12
	頭頚部・頭頚部以外	0	0
有害事象発現	頭頚部	20 (100)	8 (40.0)
	頭頚部以外	11 (91.7)	2 (16.7)
	頭頚部・頭頚部以外	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	頭頚部	15 (75.0)	1 (5.0)
	頭頚部以外	7 (58 3)	0
	頭頚部・頭頚部以外	0	0
汗疹	頭頚部	1 (5.0)	0
	頭頚部以外	0	0
	頭頚部・頭頚部以外	0	0
点状出血	頭頚部	1 (5.0)	0
	頭頚部以外	0	0
	頭頚部・頭頚部以外	0	0
［血管障害］	頭頚部	0	0
	頭頚部以外	1 (8.3)	0
	頭頚部・頭頚部以外	0	0
出血	頭頚部	0	0
	頭頚部以外	1 (8.3)	0
	頭頚部・頭頚部以外	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-3_Jから引用

2.7.4.5.1.4 早産児

(1) 人口統計学的特性

患者の26.2%が早産児として出生した（試験への組入れ前に補正日齢35日に達していた）。早産児率は、プラセボ投与群（34.5%）の方が各V0400SB投与群（1 mg/kg/day 3カ月群：21.6%、1 mg/kg/day 6カ月群：27.5%、3 mg/kg/day 3カ月群：26.8%、3 mg/kg/day 6カ月群：24.1%）よりも若干高かった。

(2) 有害事象

1) 102試験、201試験及び301試験

早産児であった患者が発現した有害事象（TEAE）を、投与併合群別に表2.7.4.2.22b（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。また、有害事象（TEAE）を発現した患者の一覧表を、不足月数が1～2カ月であった患者（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.25.PT）及び不足月数が2カ月超であった患者（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.24.PT）について示した。

いずれかのV0400SB投与群かつ早産児であった患者の5%以上で報告された有害事象（TEAE）を表 2.7.4-113に要約した。早産児で、有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、V0400SB投与群（1 mg/kg/day投与併合群：87.8%、3 mg/kg/day投与併合群：86.7%）の方がプラセボ投与群（66.7%）よりも高かった。早産児であった患者集団で比較的よくみられた有害事象（TEAE）のプロファイルは、対象集団全体とおおむね類似していた（5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.2.3d）。

表 2.7.4-113 V0400SB全投与併合群の早産児であった患者の5%以上に発現した有害事象（TEAE）（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）（安全性併合解析対象集団）

PT	プラセボ 全投与例 n=63		V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=49		V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=60		V0400SB 全投与例 n=109	
有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	42	(66.7%)	43	(87.8%)	52	(86.7%)	95	(87.2%)
鼻咽頭炎	12	(19.0%)	11	(22.4%)	14	(23.3%)	25	(22.9%)
上気道感染	7	(11.1%)	5	(10.2%)	8	(13.3%)	13	(11.9%)
気管支炎	3	(4.8%)		-	7	(11.7%)	7	(6.4%)
鼻炎	3	(4.8%)	4	(8.2%)	3	(5.0%)	7	(6.4%)
胃腸炎	1	(1.6%)	1	(2.0%)	6	(10.0%)	7	(6.4%)
耳感染	1	(1.6%)	3	(6.1%)	3	(5.0%)	6	(5.5%)
細気管支炎	2	(3.2%)	1	(2.0%)	4	(6.7%)	5	(4.6%)
インフルエンザ	1	(1.6%)	1	(2.0%)	3	(5.0%)	4	(3.7%)
ウイルス感染		-	3	(6.1%)	1	(1.7%)	4	(3.7%)
下痢	2	(3.2%)	8	(16.3%)	15	(25.0%)	23	(21.1%)
嘔吐	2	(3.2%)	6	(12.2%)	10	(16.7%)	16	(14.7%)
生歯	4	(6.3%)	7	(14.3%)	8	(13.3%)	15	(13.8%)
便秘	1	(1.6%)	3	(6.1%)	6	(10.0%)	9	(8.3%)
歯痛	3	(4.8%)	2	(4.1%)	6	(10.0%)	8	(7.3%)
発熱	5	(7.9%)	7	(14.3%)	15	(25.0%)	22	(20.2%)
おむつ皮膚炎	1	(1.6%)	4	(8.2%)	3	(5.0%)	7	(6.4%)

表 2.7.4-113 V0400SB全投与併合群の早産児であった患者の5%以上に発現した有害事象（TEAE）（PT別及びプラセボ併合群又はV0400SBの投与併合群別）（安全性併合解析対象集団）（続き）

PT	プラセボ 全投与例 n=63		V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=49		V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=60		V0400SB 全投与例 n=109	
有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者	42	(66.7%)	43	(87.8%)	52	(86.7%)	95	(87.2%)
発疹	1	(1.6%)	4	(8.2%)	1	(1.7%)	5	(4.6%)
咳嗽	7	(11.1%)	4	(8.2%)	8	(13.3%)	12	(11.0%)
鼻漏	3	(4.8%)		-	3	(5.0%)	3	(2.8%)
中期不眠症	1	(1.6%)	3	(6.1%)	6	(10.0%)	9	(8.3%)
悪夢	2	(3.2%)	1	(2.0%)	4	(6.7%)	5	(4.6%)
結膜炎	1	(1.6%)	3	(6.1%)	6	(10.0%)	9	(8.3%)
ワクチン接種合併症	1	(1.6%)	4	(8.2%)	2	(3.3%)	6	(5.5%)
食欲減退		-	3	(6.1%)	4	(6.7%)	7	(6.4%)
傾眠		-	4	(8.2%)	1	(1.7%)	5	(4.6%)
末梢冷感		-	3	(6.1%)	4	(6.7%)	7	(6.4%)

出典：表2.7.4.2.22b（5.3.5.3 – Vol. 1）

2) M703101-01試験

早産児別（<37 weeks／≥37 weeks）別の有害事象を表 2.7.4-114に示した。例数が少なかったため、頑健な比較はできなかったものの、出生時期別で有害事象の内容及び発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4-114 早産児別（<37 weeks／≥37 weeks）の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<37 weeks	4	4
	>=37 weeks	28	28
有害事象発現	<37 weeks	4 (100)	3 (75.0)
	>=37 weeks	27 (96.4)	7 (25.0)
［血液およびリンパ系障害］	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	0	0
リンパ節症	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	0	0
［心臓障害］	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
チアノーゼ	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
［眼障害］	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	0
眼脂	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
眼瞼そう痒症	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-4_Jから引用

表 2.7.4-114 早産児別（<37 weeks／≥37 weeks）の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<37 weeks	4	4
	>=37 weeks	28	28
有害事象発現	<37 weeks	4 (100)	3 (75.0)
	>=37 weeks	27 (96.4)	7 (25.0)
［胃腸障害］	<37 weeks	2 (50.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	10 (35.7)	3 (10.7)
下痢	<37 weeks	1 (25.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	8 (28.6)	3 (10.7)
便秘	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	0
嘔吐	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	6 (21.4)	1 (3.6)
発熱	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	6 (21.4)	1 (3.6)
［感染症および寄生虫症］	<37 weeks	2 (50.0)	0
	>=37 weeks	12 (42.9)	0
鼻咽頭炎	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	9 (32.1)	0
結膜炎	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	0
気管支炎	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
突発性発疹	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
胃腸炎	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
ウイルス性胃腸炎	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
上気道感染	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
水痘	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
［傷害、中毒および処置合併症］	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	4 (14.3)	0
擦過傷	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	0
節足動物刺傷	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
耳擦過傷	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-4_Jから引用

表 2.7.4-114 早産児別（<37 weeks／≥37 weeks）の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<37 weeks	4	4
	>=37 weeks	28	28
有害事象発現	<37 weeks	4 (100)	3 (75.0)
	>=37 weeks	27 (96.4)	7 (25.0)
［臨床検査］	<37 weeks	1 (25.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	5 (17.9)	4 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	2 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	2 (7.1)
拡張期血圧低下	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	2 (7.1)
収縮期血圧低下	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	2 (7.1)
血圧低下	<37 weeks	1 (25.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	0	0
好中球数減少	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	1 (3.6)
好中球百分率減少	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
［代謝および栄養障害］	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	0	0
高カルシウム血症	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	0	0
［精神障害］	<37 weeks	1 (25.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	1 (3.6)	1 (3.6)
気分変化	<37 weeks	1 (25.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	0	0
睡眠障害	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	1 (3.6)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	<37 weeks	2 (50.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	7 (25.0)	0
上気道の炎症	<37 weeks	2 (50.0)	0
	>=37 weeks	4 (14.3)	0
鼻漏	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	3 (10.7)	0
喘鳴	<37 weeks	1 (25.0)	1 (25.0)
	>=37 weeks	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-4_Jから引用

表 2.7.4-114 早産児別（<37 weeks／≥37 weeks）の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<37 weeks	4	4
	>=37 weeks	28	28
有害事象発現	<37 weeks	4 (100)	3 (75.0)
	>=37 weeks	27 (96.4)	7 (25.0)
［皮膚および皮下組織障害］	<37 weeks	3 (75.0)	0
	>=37 weeks	19 (67.9)	1 (3.6)
乳児湿疹	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	7 (25.0)	0
湿疹	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	3 (10.7)	0
皮膚乾燥	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	3 (10.7)	0
紅斑	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	3 (10.7)	0
蕁麻疹	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	2 (7.1)	0
皮膚炎	<37 weeks	1 (25.0)	0
	>=37 weeks	0	0
おむつ皮膚炎	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
多汗症	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	1 (3.6)
汗疹	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
点状出血	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
［血管障害］	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0
出血	<37 weeks	0	0
	>=37 weeks	1 (3.6)	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-4_Jから引用

2.7.4.5.1.5 出生体重

(1) 投与期間

投与群別及び投与群での投与量（漸増段階の投与量を含む）別の実際の投与期間を、出生体重が1500 g未満であった患者は5.3.5.3 – Vol. 1の表2.7.4.1.2.BW.1.2aに、出生体重が1500～2499 gであった患者は表2.7.4.1.2.BW.2.2aに、出生体重が2500～3999 gであった患者は表2.7.4.1.2.BW.3.2aに、出生体重が4000 g以上であった患者は表2.7.4.1.2.BW.4.2aに示した。

出生体重別の投与期間を表 2.7.4-115に要約した。いずれの投与群も、患者の大半は出生体重が2500～3999 gであった。それ以外の出生体重の患者の例数は少なかったため、比較を行うことは困難であった。

プラセボ投与群では、投与期間の平均値及び中央値が1500 g未満の部分集団で最も短く、出生体重に伴って投与期間は延長した。その他の投与群では傾向は認められず、いずれの投与群及び投与群での投与期も、投与期間は、出生体重別の部分集団間で同程度であった。

(2) 人口統計学的特性

いずれの投与群も、約4分の3の患者は出生体重が2500～4000 gであり、約15%は出生体重が1500～2500 gであった。

表 2.7.4-115 実際の投与期間（出生体重別、投与群別及び投与群における投与量別）（安全性併合解析対象集団）

投与群 投与群における投与量	1500 g未満			1500～2499 g			2500～3999 g			4000 g以上		
	n	投与期間（日）		n	投与期間（日）		n	投与期間（日）		n	投与期間（日）	
		平均（SD）	最小値／中央値／最大値		平均（SD）	最小値／中央値／最大値		平均（SD）	最小値／中央値／最大値		平均（SD）	最小値／中央値／最大値
プラセボ6カ月投与	4	54.0 (76.3)	6 / 21.0 / 168	10	85.6 (72.9)	14 / 48.0 / 171	37	83.7 (65.2)	13 / 55.0 / 176	4	93.3 (87.0)	14 / 95.0 / 169
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与												
V0400SB 1 mg/kg/day	2	84.0 (0)	84 / 84.0 / 84	17	79.6 (17.0)	14 / 84.0 / 88	77	81.3 (22.4)	1 / 84.0 / 214	2	84.0 (0.0)	84 / 84.0 / 84
プラセボ	2	85.0 (1.4)	84 / 85.0 / 86	16	69.0 (27.8)	14 / 84.0 / 88	68	67.9 (26.7)	6 / 84.0 / 91	2	71.0 (21.2)	56 / 71.0 / 86
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与	5	146.2 (59.0)	42 / 168.0 / 188	17	157.9 (39.1)	7 / 168.0 / 173	72	160.0 (35.2)	17 / 168.0 / 220	7	152.1 (42.0)	57 / 168.0 / 168
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与												
V0400SB 1 mg/kg/day	5	7.8 (1.3)	7 / 7.0 / 10	14	7.2 (0.4)	7 / 7.0 / 8	76	7.6 (3.4)	6 / 7.0 / 28	5	6.8 (0.8)	6 / 7.0 / 8
V0400SB 2 mg/kg/day	4	6.5 (2.5)	3 / 7.0 / 9	14	6.8 (0.4)	6 / 7.0 / 7	74	7.0 (0.5)	5 / 7.0 / 9	5	7.0 (0.7)	6 / 7.0 / 8
V0400SB 3 mg/kg/day	4	60.5 (21.1)	29 / 70.0 / 73	14	64.4 (16.3)	21 / 70.0 / 74	74	70.5 (4.7)	50 / 70.0 / 98	5	70.0 (1.9)	67 / 70.0 / 72
プラセボ	3	64.0 (16.5)	53 / 56.0 / 83	12	79.5 (18.6)	21 / 84.0 / 89	73	68.7 (25.2)	8 / 83.0 / 89	5	75.4 (13.2)	59 / 84.0 / 86
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与	6	172.0 (9.0)	165 / 169.5 / 190	17	158.8 (33.4)	34 / 169.0 / 175	80	158.5 (27.2)	19 / 168.0 / 183	7	168.3 (0.5)	168 / 168.0 / 169
V0400SB 1 mg/kg/day	6	7.3 (0.5)	7 / 7.0 / 8	17	7.2 (0.7)	6 / 7.0 / 9	79	7.3 (1.8)	3 / 7.0 / 21	7	6.6 (0.5)	6 / 7.0 / 7
V0400SB 2 mg/kg/day	6	32.7 (63.4)	6 / 7.0 / 162	17	16.1 (38.1)	6 / 7.0 / 164	80	11.6 (25.3)	3 / 7.0 / 167	7	6.9 (0.7)	6 / 7.0 / 8
V0400SB 3 mg/kg/day	5	158.4 (10.0)	151 / 155.0 / 176	16	143.9 (34.0)	20 / 154.0 / 161	78	143.3 (27.9)	7 / 154.0 / 161	7	154.7 (0.8)	154 / 155.0 / 156

出典：表2.7.4.1.2.BW.1.1a、表2.7.4.1.2.BW.2.1a、表2.7.4.1.2.BW.3.1a、表2.7.4.1.2.BW.4.1a、表2.7.4.1.2.BW.1.2a、表2.7.4.1.2.BW.2.2a、表2.7.4.1.2.BW.3.2a、表2.7.4.1.2.BW.4.2a（5.3.5.3 – Vol. 1）

(3) 有害事象

1) 102試験、201試験及び301試験

出生体重（1500 g未満、1500～2499 g、2500～3999 g及び4000 g以上）別の有害事象（TEAE）を、投与併合群別に表2.7.4.2.21b0（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。

出生体重ごとで例数に不均衡が認められたほか、有害事象（TEAE）の発現割合にばらつきが認められたことから、意味のある比較を行うことは困難であった。出生体重ごとの有害事象（TEAE）プロファイルに差は認められず、投与併合群間で傾向は認められなかった（表 2.7.4-116）。

表 2.7.4-116 有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者（出生体重別、V0400SBの投与併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

	有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者							
	体重							
	1500 g未満		1500～2499 g		2500～3999 g		4000 g以上	
プラセボ全投与例	6	(66.7%)	28	(73.7%)	117	(65.7%)	9	(81.8%)
1 mg/kg/day全投与例	7	(100.0%)	30	(88.2%)	129	(86.6%)	7	(77.8%)
3 mg/kg/day全投与例	10	(90.9%)	27	(87.1%)	142	(91.0%)	11	(91.7%)
V0400SB全投与例	17	(94.4%)	57	(87.7%)	271	(88.9%)	18	(85.7%)

出典：表2.7.4.2.21b0（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：%は、各群でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出。更なる詳細は出典の表を参照のこと。

2) M703101-01試験

出生体重（<1500 g、1500～2499 g、2500～3999 g及び≥4000 g）別の有害事象を表 2.7.4-117に示した。例数が少なかったため、頑健な比較はできなかったものの、出生体重別で有害事象の内容及び発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4-117 出生体重（<1500 g、1500～2499 g、2500～3999 g及び≥4000 g）別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<1500 g	2	2
	1500-2499 g	6	6
	2500-3999 g	24	24
	>=4000 g	0	0
有害事象発現	<1500 g	2 (100)	1 (50.0)
	1500-2499 g	6 (100)	2 (33.3)
	2500-3999 g	23 (95.8)	7 (29.2)
	>=4000 g	0	0
［血液およびリンパ系障害］	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
リンパ節症	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-5_Jから引用

表 2.7.4-117 出生体重（<1500 g、1500～2499 g、2500～3999 g及び≥4000 g）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT			因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団		<1500 g	2	2
		1500-2499 g	6	6
		2500-3999 g	24	24
		>=4000 g	0	0
有害事象発現		<1500 g	2 (100)	1 (50.0)
		1500-2499 g	6 (100)	2 (33.3)
		2500-3999 g	23 (95.8)	7 (29.2)
		>=4000 g	0	0
［心臓障害］		<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	0	0
		>=4000 g	0	0
	チアノーゼ	<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	0	0
		>=4000 g	0	0
［眼障害］		<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	1 (4.2)	0
		>=4000 g	0	0
	眼脂	<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	0	0
		>=4000 g	0	0
	眼瞼そう痒症	<1500 g	0	0
		1500-2499 g	0	0
		2500-3999 g	1 (4.2)	0
		>=4000 g	0	0
［胃腸障害］		<1500 g	0	0
		1500-2499 g	4 (66.7)	1 (16.7)
		2500-3999 g	8 (33.3)	3 (12.5)
		>=4000 g	0	0
	下痢	<1500 g	0	0
		1500-2499 g	2 (33.3)	1 (16.7)
		2500-3999 g	7 (29.2)	3 (12.5)
		>=4000 g	0	0
	便秘	<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	1 (4.2)	0
		>=4000 g	0	0
	嘔吐	<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	0	0
		>=4000 g	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］		<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	5 (20.8)	1 (4.2)
		>=4000 g	0	0
	発熱	<1500 g	0	0
		1500-2499 g	1 (16.7)	0
		2500-3999 g	5 (20.8)	1 (4.2)
		>=4000 g	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-5_Jから引用

表 2.7.4-117 出生体重（<1500 g、1500～2499 g、2500～3999 g及び≥4000 g）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<1500 g	2	2
	1500-2499 g	6	6
	2500-3999 g	24	24
	>=4000 g	0	0
有害事象発現	<1500 g	2 (100)	1 (50.0)
	1500-2499 g	6 (100)	2 (33.3)
	2500-3999 g	23 (95.8)	7 (29.2)
	>=4000 g	0	0
［感染症および寄生虫症］	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	2 (33.3)	0
	2500-3999 g	11 (45.8)	0
	>=4000 g	0	0
鼻咽頭炎	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	9 (37.5)	0
	>=4000 g	0	0
結膜炎	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
気管支炎	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
突発性発疹	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
胃腸炎	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
ウイルス性胃腸炎	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
上気道感染	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
水痘	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	3 (12.5)	0
	>=4000 g	0	0
擦過傷	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	2 (8.3)	0
	>=4000 g	0	0
節足動物刺傷	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-5_Jから引用

表 2.7.4-117 出生体重（<1500 g、1500～2499 g、2500～3999 g及び≥4000 g）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<1500 g	2	2
	1500-2499 g	6	6
	2500-3999 g	24	24
	>=4000 g	0	0
有害事象発現	<1500 g	2 (100)	1 (50.0)
	1500-2499 g	6 (100)	2 (33.3)
	2500-3999 g	23 (95.8)	7 (29.2)
	>=4000 g	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	3 (12.5)	0
	>=4000 g	0	0
耳擦過傷	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
［臨床検査］	<1500 g	1 (50.0)	1 (50.0)
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	5 (20.8)	4 (16.7)
	>=4000 g	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	2 (8.3)	2 (8.3)
	>=4000 g	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	2 (8.3)	2 (8.3)
	>=4000 g	0	0
拡張期血圧低下	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	2 (8.3)	2 (8.3)
	>=4000 g	0	0
収縮期血圧低下	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	2 (8.3)	2 (8.3)
	>=4000 g	0	0
血圧低下	<1500 g	1 (50.0)	1 (50.0)
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
好中球数減少	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	1 (4.2)
	>=4000 g	0	0
好中球百分率減少	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
［代謝および栄養障害］	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
高カルシウム血症	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-5_Jから引用

表 2.7.4-117 出生体重（<1500 g、1500～2499 g、2500～3999 g及び≥4000 g）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<1500 g	2	2
	1500-2499 g	6	6
	2500-3999 g	24	24
	>=4000 g	0	0
有害事象発現	<1500 g	2 (100)	1 (50.0)
	1500-2499 g	6 (100)	2 (33.3)
	2500-3999 g	23 (95.8)	7 (29.2)
	>=4000 g	0	0
［精神障害］	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	1 (16.7)
	2500-3999 g	1 (4.2)	1 (4.2)
	>=4000 g	0	0
気分変化	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	1 (16.7)
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
睡眠障害	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	1 (4.2)
	>=4000 g	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	3 (50.0)	1 (16.7)
	2500-3999 g	6 (25.0)	0
	>=4000 g	0	0
上気道の炎症	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	3 (50.0)	0
	2500-3999 g	3 (12.5)	0
	>=4000 g	0	0
鼻漏	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	3 (12.5)	0
	>=4000 g	0	0
喘鳴	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	1 (16.7)
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	6 (100)	0
	2500-3999 g	15 (62.5)	1 (4.2)
	>=4000 g	0	0
乳児湿疹	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	6 (25.0)	0
	>=4000 g	0	0
湿疹	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	3 (12.5)	0
	>=4000 g	0	0
皮膚乾燥	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	3 (12.5)	0
	>=4000 g	0	0
紅斑	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	2 (8.3)	0
	>=4000 g	0	0
蕁麻疹	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	2 (8.3)	0
	>=4000 g	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-5_Jから引用

表 2.7.4-117 出生体重（<1500 g、1500～2499 g、2500～3999 g及び≥4000 g）別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.18.0

[SOC] PT		因果関係を問わない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)	因果関係が否定できない V0400SB 3 mg/kg/day 6mths 例数 (%)
安全性解析対象集団	<1500 g	2	2
	1500-2499 g	6	6
	2500-3999 g	24	24
	>=4000 g	0	0
有害事象発現	<1500 g	2 (100)	1 (50.0)
	1500-2499 g	6 (100)	2 (33.3)
	2500-3999 g	23 (95.8)	7 (29.2)
	>=4000 g	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	<1500 g	1 (50.0)	0
	1500-2499 g	6 (100)	0
	2500-3999 g	15 (62.5)	1 (4.2)
	>=4000 g	0	0
皮膚炎	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
おむつ皮膚炎	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
多汗症	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	1 (4.2)
	>=4000 g	0	0
汗疹	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
点状出血	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	1 (16.7)	0
	2500-3999 g	0	0
	>=4000 g	0	0
［血管障害］	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0
出血	<1500 g	0	0
	1500-2499 g	0	0
	2500-3999 g	1 (4.2)	0
	>=4000 g	0	0

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-10-8-5_Jから引用

2.7.4.5.2 外因性要因

V0400SBの臨床試験では、安全性に関する外因性要因の影響は検討しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

V0400SBに起因する薬物相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本開発は、乳児を対象にしているため、該当しない。

2.7.4.5.5 過量投与

安全性併合解析対象集団、CUP及び公表文献を含むすべての安全性データを検討すると、次の10例でプロプラノロールの過量投与が報告された（安全性併合解析対象集団1例、CUP2例、公表文献7例）。1回の服用量の範囲は1 mg/kg～20 mg/kgであった。公表文献で認められた過量投与の3例は症候性であり、1例が低血圧、1例が低血糖性痙攣、1例が落ち着きのなさ／多幸症／不眠症を伴っており、少なくとも2例（1例は情報が得られなかった）は、プロプラノロールの投与を継続又は再開した。10例の過量投与の事象の叙述を以下に示した。

なお、M703101-01試験では、3 mg/kg/day以上投与した患者は認められなかった。

(1) 臨床安全性データベース

102試験、201試験及び301試験では、過量投与とは、処方量の1.5倍を超える治験薬又は4.5 mg/kg/day（いずれかでより低用量の方）が投与された場合、治験薬の投与期間が6カ月を超えた場合、又は過剰かつ医学的に重要と考えられる併用薬が投与された場合と定義した。

安全性併合解析対象集団では、V0400SB投与中の1例で、有害事象（TEAE）として過量投与が報告された。患者201-810108（1 mg/kg/day 3カ月群）は、Day 35の夕方に、V0400SB（0.5 mg/kg）を2回投与された。治験責任医師又は治験分担医師は、本有害事象は重篤ではなく、重症度は高度ではないと判断した。また、治験責任医師又は治験分担医師は、本有害事象を治験薬と関連ありと判断したが、治験薬の早期中止には至らなかった。なお、治験責任医師又は治験分担医師の報告では、患者の臨床状態に変化は認められなかった。その他の有害事象は報告されなかった。

(2) CUP

CUPでは、偶発性の過量投与が1例及び過量投与（PFD社の安全性監視部門（Vigilances Division）が「非重篤な副作用」と判定したもの）が1例報告された（2.7.4.6.1.4 ）。

1) FR-2012-0524

潰瘍形成を伴うIHを有した1歳の男児患者は、誤って1 mg/kgのV0400SBを2回分投与された（母親、父親が各1回投与）。投与された晩は、両親が患者を監視したが、臨床症状は発現しなかった。翌日、プロプラノロールは投与されず、是正治療も講じられなかった。患者は、臨床症状は呈さず、その後、プロプラノロールの投与が再開された。

2) FR-2013-3899

上唇にIHを有した7ヵ月の男児患者は、患者の両親がmgとmLを混同したため、7 mg、1日2回投与の代わりに、18 mg、1日2回で18日間の投与を受けた。副作用若しくは心臓への影響に気づかなかった小児科医は、患者を引き続き観察した。患者は、更なる症状を起こすことなく、プロプラノロールの治療を再開した。

(3) 公表文献

プロプラノロールの過量投与は、全公表文献（1367例が含まれる60報の症例集積研究、症例報告及び前向き研究（2.7.4.6.2 ））で7例に報告され、3例は症候性、4例は無症候性であった。

1) 症候性

a) 処方量（実際の投与量は未記載）の10倍の投与量を誤って3日間服用し、中等度の低血圧を発現した（総説文献であり、60報の公表文献には含まれなかった））。

b) 眼瞼にIHを有する生後8カ月の患者が、プロプラノロール2.5 mg/kg/dayを投与され、治療開始から2週間以内に高度の低血糖性痙攣を発現した。バイタルサイン及び血糖値に関する情報は未記載であったが、本事象は生命を脅かす可能性があると判断された。投与中止後24時間以内に、患者の状態は改善した。プロプラノロール40 mg/5 mLという濃縮用量のボトルを家族が誤って使用したとみられ、結果として、実際に患者は本来の投与量の2倍を服用した。なお、本事象は、より低用量で投与を再開したときには再発しなかった[15)]。

c) 10倍量（20 mg/kg）のプロプラノロールが患者に投与され、救急治療室では、落ち着きのなさ、多幸症及び不眠症が認められた。血圧、心拍数及び血糖値は正常であった。24時間の入院が必要となったが、それ以降、プロプラノロール投与で禁忌事項は認められなかった[16)]。

2) 無症候性

a) 患者は、誤って、プロプラノロール4 mg/kg/dayを3分割して、2週間投与された。家族は副作用の発現を報告しなかったが、念のため、プロプラノロール2 mg/kg/dayを3分割して投与するよう指示を受けた[17)]。

b) 左人中及び鼻にIHを有した生後8週の女児は、プロプラノロールを3.5 mg/kg/dayで投与開始していた。退院後4週間が経過してから、患者の親は、薬局でプロプラノロール4 mg/mLの調剤を受けていることが判明し（本来の投与量よりも4倍強い）、結果として、患者の親は、患者に8 mg/kg/dayで8週間投与していた。患者のバイタルサインは正常であり、症状の既往はなく、身体的所見及び臨床検査は正常であった。プロプラノロールの投与量を減量した後、血中プロプラノロール濃度は緩やかに正常値まで低下し、副作用の発生リスクは認められなかった[18)]。

c) 右上眼瞼にIHを有した生後11カ月の女児。Day 1に、プロプラノロール5 mg/dayを3分

割して投与開始する予定であったが、初回投与時に誤って5 mgを投与された。患者を観察下に置いたが、脈拍数、血圧、血糖値及び心電図は正常のままであった。8時間後に、患者は1.5 mgを投与されたが、副作用は認められなかった[18)]。

d) 再調剤時の薬局のミスで、乳児は40 mg錠（本来は10 mg錠）を4回分投与されたが、観察可能な影響は認められなかった[19)]。

なお、安全性併合解析対象集団のプラセボ投与中の1例で、有害事象（TEAE）として過量投与が報告された（患者201-050301）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

V0400SBの非臨床試験及び臨床試験では、薬物乱用を示唆する所見はみられていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

2.7.4.5.7.1 離脱症状

安全性併合解析対象集団では、V0400SBの3カ月投与とそれに続くプラセボの3カ月投与という2つの治療法を比較することで、治療中止時の影響を検討することができた。「12週後の来院日又はそれ以前」又は「12週後の来院後」の発現時期別の患者の分布を、表2.7.4.2.6a（5.3.5.3 – Vol. 1）に示した。大半の有害事象（TEAE）は、12週後の来院日又はそれ以前に発現した。試験全体を通じて均一に分布していた有害事象（TEAE）は、生歯、咳嗽、上気道感染、気管支炎及び細気管支炎等の非特異的な小児期の事象である傾向が認められた。なお、PTの「状態悪化」及び「薬効欠如」を発現したのは、大半がプラセボ投与中であった。

M703101-01試験では、離脱症状のデータは得られていない。

2.7.4.5.7.2 反跳現象

プロプラノロールの投与終了後にIHが再増殖するのは、患者の約5～25%に発生する可能性があるが、再治療が必要な患者は10%未満である。再治療が必要となった場合、ほぼすべての症例で転帰は良好である。プロプラノロール投与中止後の治療効果の持続性に関する詳細な解析は、2.7.3.5.2を参照のこと。

追跡調査期間中、有害事象である状態悪化を発現した患者の割合は、プラセボ投与群（6.1%）で、V0400SBの3カ月投与群（1 mg/kg/day 3カ月群1.2%、3 mg/kg/day 3カ月群1.1%）及びV0400SBの6カ月投与群（1 mg/kg/day 6カ月群1.1%、3 mg/kg/day 6カ月群3.2%）よりも高かった（5.3.5.1-2 表45）。このことから、V0400SB投与群では、反跳現象又は再増殖が限定的であったことが推察される。

M703101-01試験では、治療開始24週後までに治験を中止した患者を除くすべての患者を対象に、治験薬投与終了（治療開始24週後）から12週間（治療開始36週後まで）、再治療の有無について追跡調査を実施した。再治療があった場合には、再治療の開始日及び治療内容を調査した。再治療が有の患者は、34.4%（11/32例）であった。再治療の開始日の内訳は、24週後（2例）、28週後（4例）、32週後（4例）及び36週後（1例）であり、治療内容の内訳は、プロプラノロール経口投与（10例）、色素レーザー療法（1例）であった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本開発では、乳児を対象にしているため、該当しない。

2.7.4.6 市販後データ

本項には、フランスのCUPの情報、公表文献60報（FDA及びEMA申請時提出資料）及びPeriodic Safety Update Report（PSUR）の内容を記載した。また、ATU報告に公表文献の要約が含まれたことから、本項にも示した。

2.7.4.6.1 CUP

2.7.4.6.1.1 承認の経緯

プロプラノロール経口液剤（V0400SB 3.75 mg/mL）の最初のCUPであるnominative ATU（ANSMが指名した患者1例に出される）は、治療上の使用及び情報収集を実施計画書（ATU試験）に基づき実施したものであり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にフランスの医薬品安全局（ANSM）に承認された。その後、nominative ATU は、cohort ATU（特定の患者集団に対応したもの）に変更され、[redacted]年[redacted]月に承認され、2014年7月に終了した。

nominative ATUでは、ANSMが指名した個別の患者に対して、当該プログラムに参加することを許可した。cohort ATUでは、投与方法、モニタリング及び追跡調査の点で実施計画書は同じであったが、PFD社の責任が異なっていた。cohort SPCでは、治験に組み入れられない乳児で生命を脅かす又は機能上のリスクが生じている増殖期のIH及び単純治療に反応しない潰瘍形成を起こしたIHを適応症として明確に定義・明記し、患者が本コホートに参加することを許可するのがPFD社の責任であった。

更に、[redacted]年[redacted]月から2014年末まで、スイスでCUPが実施された（本剤の最終出荷依頼は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に市販薬の販売が開始された）。スイスのCUPにおいては、治療的使用及び情報収集に関する実施計画書が規定されていなかった。合計94例の患者がV0400SB 3.75 mg/mLの投与を受けたが、PFD社は、CUPで副作用収集の責任を負う規制当局（SwissMedic）から、副作用の報告を1件も受領しなかった。

2.7.4.6.1.2 データの収集及び解析

フランス及びスイスのCUPでは、PFD社は実施医療機関のモニタリングに関与しておらず、データ報告は担当医の責任とした。そのため、データが不完全な場合があり、特定の項目（例：投与期間、以下参照）は限られた集団のものしか得られない場合があった。PFD社が患者の安全性データを受領したのはフランスのみであった。ATUに関する6カ月ごとの報告書及びATUの全期間（[redacted]年[redacted]月[redacted]日から2014年7月[redacted]日）を対象期間とした最終ブリッジング報告書をANSMに提出した。最終ブリッジング報告書及び同報告書最終化後に入手した追加の医薬品安全性監視データに基づいた[redacted]年[redacted]月[redacted]日から2014年7月[redacted]日までの全累積データを、本申請用に提示した。

(1) 目的

フランスでは、CUPで、全身治療を必要とする増殖期のIHを有する乳児のうち、臨床試験に組み入れられなかった乳児に、V0400SB（経口液剤、3.75 mg/mL）を投与することができた。すなわち、CUPでは、生命及び機能を脅かすIH（視覚障害、気道のIHでの呼吸障害、うっ血性心不全、肝臓のIH等）及び痛みを伴い、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重度のIH（病変の部位は問わない）を有する乳児を治療できた。治療上の使用及び情報収集に関して、実施計画書に規定された詳細な基準に基づき、組み入れられた患者に対して、医師は治療及びモニタリングを実施した。PFD社は、実施医療機関のモニ

タリングには関与せず、安全性データは医療従事者及び患者から受領する自発的報告に基づくものであった。

(2) 方法

治療開始前の調査及び投与方法は、201試験と類似していた。

治療開始前には、肝機能検査、腎機能検査、血糖値、心電図及び心エコー検査を含む詳細な臨床検査を実施した。治験薬の初回投与及び投与量の増量は、実施医療機関で実施した。治験薬の初回投与後及び治験薬の各増量後4時間以上にわたり、安全性をモニタリングした。

実施医療機関の処方医が選択した投与量、投与頻度及び投与期間に基づき、患者はV0400SB（3.75 mg/mL）の投与を受けた。ただし、以下の漸増手順を推奨した。

- 初回Visit（Day 0）：1 mg/kg/day（1日2回）
- 第2回Visit（Day 7）：2 mg/kg/day（1日2回）

反応及び忍容性に応じて、例外的に投与量は3 mg/kg/day（1日2回）まで増量できた。更に、治験薬の各増量日から7日後に安全性を評価した。患者の体重に基づいて治験薬の投与量を調整し、月1回の追跡調査Visitで安全性を評価した。投与期間は規定しなかったが、治療は3カ月間を1単位として開始し、その後3カ月ごとに更新した。医師は、患者ごとに治療を中止すべき時期を決定し、PFD社に連絡した。治験薬が3カ月間以上服用された場合は、投与終了後Visitとして12カ月後及び24カ月後の計2回に渡り、患者の成長（体重及び身長）及び神経学的発達に対する治療の影響を評価した。医療従事者には、有害事象収集フォーム（実施計画書の付録として添付）が提供され、医療従事者は、本フォームを用いて副作用の自発報告を行うことができた。副作用を解析し、安全性を評価した。

2.7.4.6.1.3 患者の内訳

フランス国内では、CUPで計1661例がV0400SBの投与を受けた。なお、当初の患者記入フォームに治療中止日の記載欄がなかったため、CUPのコホート開始時から治療中止日が記載された。そのため、V0400SBの投与期間は、投与中止フォームの署名日を考慮して算出した（投与中止フォームの署名日−治験薬の初回服用日+1）。治療中止日が得られていた場合は、記載されている治療中止日を、得られなかった場合に投与中止フォームの署名日を考慮し、投与期間を推定した。

中止に関するデータが記載された投与中止フォームを、投与を中止した699例中697例から受領した（2例は追跡不能となった）。患者の大半（83.8%）が、治験薬の高い有効性で中止していた。全体では、29例（4.2%）が副作用で治療を中止していた（表 2.7.4-118、患者によっては中止理由が複数ある場合もあった）。

表 2.7.4-118 治療中止（CUP）

治療中止の理由	初回承認（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降
得られたデータ数	697*
有害事象	29(4.2%)
高い有効性	584(83.8%)
効果不十分	28(4.0%)
詳細不明の禁忌事項の発生	20(2.9%)
詳細不明のその他の理由（詳細情報が収集されず）	45(6.5%)

出典：表14、CUP最終報告書（5.3.6-7）
注：2つ以上の理由で治療中止に至った患者を含む
*：2例は追跡未実施

PFD社の安全性監視部門は、副作用による中止に関して更なる情報を副作用報告フォームから直接受領した。CUPで、副作用で中止した患者に関する情報を表 2.7.4-119に示した。

表 2.7.4-119 副作用による治験薬の完全な中止（CUP）

PV番号	副作用（基本語）
FR-2010-2869	細気管支炎
FR-2011-0464	洞停止、徐脈
FR-2011-0467	呼吸停止、ショック、細気管支炎
FR-2011-0643	細気管支炎
FR-2011-0752	気管支痙攣、細気管支炎
FR-2011-0778	中期不眠症、悪夢
FR-2011-1487	完全房室ブロック及び致死的急性心不全
FR-2011-1570	細気管支炎
FR-2011-3402	低血糖症、無力症、傾眠
FR-2012-0556	呼吸窮迫、細気管支炎
FR-2012-2108	悪寒、激越、泣き、発熱
FR-2012-2236	細気管支炎、喘息
FR-2012-2652	細気管支炎、無感情
FR-2012-2819	低血糖性痙攣、徐脈、投薬過誤
FR-2012-3510	下痢
FR-2012-4138	細気管支炎
FR-2012-4019	細気管支炎
FR-2013-1358	紫斑
FR-2012-3969	倦怠感、筋緊張低下、嘔吐、食欲不振
FR-2013-1359	細気管支炎
FR-2013-1745	細気管支炎
FR-2013-1219	成長障害、weight stagnation（体重停滞）
FR-2013-0259	呼吸窮迫、細気管支炎
FR-2013-1654	咳嗽、睡眠障害
FR-2013-1987	気管支痙攣

出典：表17、CUP最終報告書（5.3.6-7）。同ブリッジング報告書最終化後に入手した追加の医薬品安全性監視データ。

表 2.7.4-119 副作用による治験薬の完全な中止（CUP）（続き）

PV番号	副作用（基本語）
FR-2013-1986	気管支痙攣
FR-2013-2137	咳嗽、睡眠障害
FR-2013-3235	気管支痙攣、細気管支炎、鼻炎
FR-2013-3306	細気管支炎
FR-2012-3754	Onset of medical contraindication（医学上の禁忌の発生）
FR-2012-3970	悪夢
FR-2014-1442	薬効欠如、適応外使用
FR-2014-0616	細気管支炎
FR-2014-0644	細気管支炎
FR-2014-1623	細気管支炎
FR-2014-1996	細気管支炎
FR-2014-2175	胃腸炎、睡眠障害
FR-2014-2569	細気管支炎、肺障害、喘息
FR-2014-1997	成長障害、食欲減退
FR-2014-0982	低血糖症、企図的薬剤誤用
FR-2013-3630	悪夢
FR-2013-3631	悪夢
FR-2014-1013	息詰まり、喘息

出典：表17、CUP最終報告書（5.3.6-7）。同ブリッジング報告書最終化後に入手した追加の医薬品安全性監視データ。

2.7.4.6.1.3.1 全般的な曝露状況

フランス国内では、合計1661例がCUPに組み入れられた。データが得られた1645例で、V0400SB 3.75 mg/mLの投与量の平均値（及び中央値）は2 mg/kg/dayであった。投与期間は、記入済みの投与中止フォーム又は投与中止日が得られている患者（n=657）を対象として算出した。平均投与期間は262.7日（8.6カ月）、投与期間の中央値は221日（7.3カ月）、投与期間の範囲は3～1119日であった。

2.7.4.6.1.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

患者1628例のうち、24.6%が男児、75.4%が女児であり、IHで認められている性比（男児2：女児5）とほぼ一致していた。患者（1645例中）の平均年齢（組入れ時）は、生後171日（生後5.6カ月）、年齢の中央値は生後115日（生後3.8カ月）、年齢の範囲は生後1～2354日（6.4歳）であった。

平均出生体重は2.98（範囲：0.52～4.88）kg（1501例中）であり、早産児は22.9%（374/1635例）であった。早産児であった乳児は、組入れ時に356/365例（97.5%）で補正月齢に達していた。

病歴及び合併症は以下のとおりであった。

- 2.7%（44/1642例）が心疾患を有していた。
- 0.1%（2/1641例）がアナフィラキシー反応の既往を有していた。
- 0.4%（7/1642例）が喘息、4.8%（68/1418例）が気管支炎／細気管支炎の既往を有していた。
- 19.1%（306/1599例）がアトピーを有していた。
- 5.7%（78/1369例）が詳細不明のその他の疾患を有していた。

V0400SBのCUPに適格であった患者集団で、ベースラインのIHの特性から、すべての患者が高

リスクのIHを呈していることが示された（表 2.7.4-120）。

表 2.7.4-120 ベースラインの血管腫の特性（フランスのCUP）

	初回承認（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降 n=1645
	例数／データが得られた例数（%）
IH病変の部位及び大きさ	
顔面	1031/1645(62.7%)
長径1.5 cm以上	819/951(86.1%)
体幹	692/1645(42.1%)
体内の部位	151/1619(9.3%)
複数の血管腫（3つ以上）	142/1645(8.6%)
合併症	
機能障害	1166/1610(72.4%)
重度の潰瘍形成	624/1587(39.3%)
生命の危険	249/1579(15.8%)

出典：表7及び表8、CUP最終報告書（5.3.6-7）
留意すべき点として、この表はD1フォームから得たデータに基づいている。患者1例につき、医師が複数の欄にチェックした可能性があるため、割合（%）の合計は100%を超えている。

前治療に関するデータが得られた患者1606例のうち、83.6%（1342例）はIHに対する前治療を受けていなかった。7.2%（115例）は、プロプラノロール若しくはその他のβ遮断薬の単剤療法、プロプラノロールとコルチコステロイドの全身投与との併用又はプロプラノロールと他のβ遮断薬との併用の投与歴があった。前治療の要約を表 2.7.4-121に示した。

表 2.7.4-121 血管腫に対する前治療（フランスのCUP）

前治療	初回承認（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降（n=1645）
得られたデータ数	1606
前治療なし	1342(83.6%)
プロプラノロール又はβ遮断薬	
プロプラノロール又はその他のβ遮断薬単剤療法	97(6.0%)
プロプラノロール及びビンクリスチン	1(0.1%)
プロプラノロール及びその他のβ遮断薬（いずれも投与経路は不詳）	1(0.1%)
プロプラノロール及びその他のβ遮断薬の局所投与	1(0.1%)
プロプラノロール及びコルチコステロイドの全身投与	3(0.2%)
β遮断薬及びコルチコステロイドの全身投与	1(0.1%)
β遮断薬、コルチコステロイドの全身投与、ビンクリスチン	1(0.1%)
プロプラノロール又はβ遮断薬(その他の治療薬に付随)	10(0.6%)
全身投与	
コルチコステロイドの全身投与	19(1.2%)
コルチコステロイドの全身投与及びビンクリスチン	2(0.1%)
コルチコステロイドの全身投与及び局所投与	1(0.1%)
コルチコステロイド及びその他の治療薬	2(0.1%)
局所投与	
局所コルチコステロイド薬	9(0.6%)
局所コルチコステロイド薬及びその他の治療薬	3(0.2%)
その他*／詳細不明の前治療	112(7.0%)
手術	1(0.1%)

出典：表9、CUP最終報告書（5.3.6-7）

* その他の治療は、主に、ドレッシング材、ペルーバルサム、親水コロイド、消毒薬、局所治療（fucidin）及びレーザー療法等の局所ケアであった。

データが得られた患者1645例のうち、86.0%（1415例）は併用薬を全く投与されていなかった。CUPに参加した患者が使用していた併用薬は、ビタミン、鉄分及びフッ化物の通常の乳児用サプリメントであり、8.4%（139例）にビタミンD又はフッ化物、2.4%（39例）に鉄分、1.9%（32例）にビタミンKが投与されていた。更に、4.3%（70例）にその他の治療薬（鎮痛薬／解熱薬、逆流防止薬／制酸薬、抗感染症薬及びビタミン／葉酸を含む)、1.9%（32例）にコルチコステロイド薬が投与されていた。プロトンポンプ阻害薬及びビタミンBは、それぞれ1.8%（30例）及び0.8%（13例）に投与されていた。

2.7.4.6.1.4 副作用

合計161/1661例（9.7%）が副作用（重篤症例40例（2.4%）、うち3例は死亡症例）を合計259件（重篤61件）発現し、PFD社に報告された。

2.7.4.6.1.4.1 SOC及びPT別の副作用

CUPでは、3件の死亡が報告された。1件はV0400SBの投与とはおそらく関連なしと判断され（重篤であった完全房室ブロック及び急性心不全）、1件はV0400SBの投与とは関連なしと判断された（食物による窒息死）。1件は、V0400SBの投与との因果関係が評価不能と判断された（薬効欠如；適応外使用と判断された）。

FR-2011-1487：本症例（生後5カ月の女児患者に、完全房室ブロック及び急性心不全）は、V0400SB（1 mg/kg/day、1週間後に2 mg/kg/dayに増量）の投与開始時から実施していた心臓の安全性モニタリング、基礎疾患、多数の併用薬及び内視鏡治療を考慮し、V0400SBの投与とはおそらく関連なしと判断された。本症例については2.7.4.6.1.4.3 (1)1)に記載した。

FR-2014-1013：生後12カ月の女児患者が食物を喉に詰まらせて死亡した。患者は2カ月以上プロプラノロールの投与を中止していたため、食物による窒息死とV0400SBとの因果関係は、医師及び治験依頼者により、関連なしと判断された。

FR-2014-1442：本症例（薬効欠如、女児患者）はV0400SBの投与開始時に生後3日であったため、適応外使用と判断された。患者は、V0400SBの投与を1 mg/kg/dayで開始し、血管腫の大きさが拡大したため、6日後に2 mg/kg/dayに増量した。医師によると、患者は、本剤の薬効欠如を背景として生後2カ月時に死亡した。ただし、最終診断は多巣性リンパ管内皮腫症（multifocal lymphangioendotheliomatosis）であり、大脳、肝臓、皮膚及び脾臓の血管腫という初期診断は正しくなかった。このため、薬効欠如及び適応外使用とV0400SBの投与との因果関係は評価不能であった。

これらの症例の解析から新たな安全性上の問題は認められなかった。

副作用が最も高頻度に報告されたSOCは「感染症および寄生虫症」であり、55件中15件が重篤であると判断された。次いで副作用が高頻度に報告されたSOCは「精神障害」（非重篤な副作用51件）であった。

また、以下のSOCでは、報告された副作用の多くが重篤であると判断された（「心臓障害」：7件中6件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：21件中12件、「神経系障害」：14件中6件）。

SOC及びPT別の副作用及び重篤な副作用の要約を表 2.7.4-122に示した。

最も高頻度に報告された副作用は細気管支炎（38件）であり、12件は重篤であると判断された。細気管支炎は小児期の一般的事象であり、V0400SBとの因果関係の判定は困難であった。次いで高頻度に報告された副作用は、不眠症及び悪夢のような睡眠障害（39件、非重篤）、激越（8件、非重篤）、食欲減退（8件、1件が重篤）及び低血糖症（7件、4件が重篤）であった。

V0400SBの投与に伴うリスクとして特定されており、綿密なモニタリングの対象となっている副作用は2.7.4.6.1.4.3 で詳細に考察し、その他の重要な副作用は2.7.4.6.1.4.4 に示した。

重篤な副作用を1件以上発現した各患者の叙述は2.7.4.6.1.4.3 に示した。

副作用はすべて、French Imputability法[20)]に基づいて評価した。

表 2.7.4-122 SOC及びPT別の副作用及び重篤な副作用（フランスのCUP）

器官別大分類（MedDRA V17.1）	症例		Adverse Drug Reactions		
	死亡症例数	症例数*（重篤症例）	副作用（重篤な副作用）の発現件数	器官別大分類内の副作用	副作用（重篤な副作用）
合計	3	161 (40)	259 (61)		259 (61)
心臓障害	1	4 (3)	7 (6)	完全房室ブロック	1 (1)
				徐脈	3 (3)
				急性心不全	1 (1)
				チアノーゼ	1 (0)
				洞停止	1 (1)
耳および迷路障害	0	0 (0)	1 (0)	聴力低下	1 (0)
眼障害	0	1 (0)	2 (1)	固定瞳孔	1 (0)
				眼運動障害	1 (1)
胃腸障害	0	10 (0)	17 (0)	腹痛	2 (0)
				便秘	1 (0)
				下痢	5 (0)
				放屁	1 (0)
				排便回数増加	1 (0)
				悪心	1 (0)
				吐き戻し	2 (0)
				嘔吐	4 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	10 (5)	19 (7)	Unspecified adverse event（詳細不明の有害事象）	1 (0)
				無力症	1 (0)
				悪寒	1 (0)
				状態悪化	2 (1)
				泣き	3 (0)
				活動性低下	1 (1)
				薬効欠如	2 (1)
				倦怠感	5 (4)
				末梢性浮腫	1 (0)
				発熱	2 (0)
感染症および寄生虫症	0	44 (11)	55 (15)	細気管支炎	38 (12)
				気管支炎	7 (0)
				耳感染	2 (0)
				胃腸炎	2 (1)
				鼻咽頭炎	1 (0)
				中耳炎	1 (0)
				RSウイルス細気管支炎	1 (1)
				鼻炎	2 (0)
				尿路感染	1 (1)

表 2.7.4-122 SOC及びPT別の副作用及び重篤な副作用（フランスのCUP）（続き）

器官別大分類（MedDRA V17.1）	症例		Adverse Drug Reactions		
	死亡症例数	症例数*（重篤症例）	副作用（重篤な副作用）の発現件数	器官別大分類内の副作用	副作用（重篤な副作用）
合計	3	161 (40)	259 (61)		259 (61)
傷害、中毒および処置合併症	0	5 (0)	12 (0)	偶発的過量投与	1 (0)
				期限切れの薬剤投与	2 (0)
				転倒	1 (1)
				不適切な投与計画での薬剤の使用	2 (0)
				誤用量投与	1 (0)
				投薬過誤	3 (0)
				過量投与	1 (0)
				薬剤使用過程における誤った技法	1 (0)
臨床検査	0	2 (0)	3 (0)	正常値を下回る身長	2 (0)
				心電図再分極異常	1 (0)
代謝および栄養障害	0	12 (4)	23 (6)	異常体重増加	1 (0)
				食欲減退	8 (1)
				成長障害	2 (0)
				低血糖症	7 (4)
				過小食	1 (0)
				体重増加不良	4 (1)
神経系障害	0	6 (4)	14 (6)	意識変容状態	1 (1)
				過眠症	1 (0)
				低血糖性痙攣	2 (2)
				筋緊張低下	5 (1)
				意識消失	2 (2)
				傾眠	3 (0)
精神障害	0	34 (0)	51 (0)	異常行動	2 (0)
				激越	8 (0)
				無感情	1 (0)
				摂食障害	1 (0)
				初期不眠症	1 (0)
				中期不眠症	6 (0)
				悪夢	19 (0)
				睡眠障害	13 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	16 (9)	21 (12)	喘息	3 (1)
				気管支痙攣	6 (6)
				咳嗽	6 (0)
				肺障害	1 (1)
				呼吸停止	2 (2)
				呼吸障害	1 (0)
				呼吸窮迫	2 (2)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (1)	5 (1)	冷汗	1 (0)
				多汗症	1 (0)
				紅斑	1 (0)
				紫斑	2 (1)

表 2.7.4-122 SOC及びPT別の副作用及び重篤な副作用（フランスのCUP）（続き）

器官別大分類（MedDRA V17.1）	症例		Adverse Drug Reactions		
	死亡症例数	症例数*（重篤症例）	副作用（重篤な副作用）の発現件数	器官別大分類内の副作用	副作用（重篤な副作用）
合計	3	161 (40)	259 (61)		259 (61)
社会環境	0	1 (0)	1 (0)	内科的治療の禁忌	1 (0)
外科および内科処置	0	1 (0)	5 (3)	鎮痛療法	1 (0)
				企図的薬剤誤用	2 (2)
				適応外使用	2 (1)
血管障害	0	11 (2)	23 (4)	低血圧	4 (2)
				蒼白	5 (1)
				末梢冷感	6 (0)
				末梢血管障害	1 (0)
				レイノー症候群	3 (0)
				ショック	1 (1)
				血管収縮	3 (0)

ADR：副作用；SOC：器官別大分類
出典：表16、 CUP最終報告書（5 3.6-7）
*当該器官別大分類に主要な事象が含まれた症例

2.7.4.6.1.4.2 V0400SBの投与量の変更又は投与中止に至った副作用

V0400SBの投与量の変更又は投与中止に至った副作用は5.3.6-7 Table 17に示す。

V0400SBの投与は、副作用を発現した19例（気管支痙攣の重篤症例1例、状態悪化の重篤症例1例、倦怠感の重篤症例1例を含む）で減量に至った。

V0400SBの投与は、副作用により30例［重篤症例6例（低血圧1例、細気管支炎2例、紫斑1例、徐脈1例、筋緊張低下、倦怠感、RSウイルス細気管支炎の1例）を含む］で一時的に中止された。

43例が完全にV0400SBを投与中止した。その内17例は重篤であった。

- 完全房室ブロック及び致死的心不全の1例
- 徐脈及び洞停止：1例
- 徐脈、筋緊張低下及び倦怠感：1例
- 高度又は再発性の細気管支炎：10例
- 高度の低血糖症の2例（無力症、傾眠を伴った1例、企図的薬剤誤用を伴った1例）及び高度の低血糖性痙攣（徐脈及び投薬過誤を併発）の1例
- 喘息の1例

要約を2.7.4.6.1.4.3 又は2.7.4.6.1.4.4 に示した。

2.7.4.6.1.4.3 リスクとして特定された重篤な副作用

CUP及びPFD社が実施した治験で発現した重篤な副作用は、V0400SBとの因果関係及び治療対象集団での発現リスクに照らして評価している。以下の4つに分類される重篤な副作用を本対象集団のリスクとして特定しており、これらの副作用に対しては、綿密なモニタリングを必要とする。個別の症例は、以下の各項で詳細に考察した。

- 心臓障害：徐脈及び房室伝導の延長若しくは房室ブロックの悪化
- 血管障害：低血圧
- 呼吸器障害：気管支痙攣及び気管支過敏性亢進反応

－ 代謝および栄養障害：低血糖症及び低血糖性痙攣

(1) 心臓障害：徐脈及び房室伝導の悪化

徐脈が3例、急性心不全を伴う房室ブロックの死亡症例が1例認められた。

1) 完全房室ブロック及び急性心不全（死亡）

完全房室ブロック及び致死的な急性心不全の重篤症例が1例（FR-2011-1487）認められた。以下に詳細を記述した。

症例番号（性別）	FR-2011-1487（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後5カ月 直径3 cmで、疼痛を伴う、背部の潰瘍形成を起こしたIH 詳細不明
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：3 mg 1日2回で開始し、1週間後（[redacted]年6月17日）に6 mg 1日2回に増量した。 同年＊年6月9日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	完全房室ブロック（同年＊年6月22日） 急性心不全（同年＊年6月22日） 重篤（両事象とも） おそらく関連なし（両事象とも）
講じられた措置：	V0400SBの投与に関してはなし。事象は予防的硬化療法のための入院中に発現した。
転帰：	死亡（同年＊年6月22日）

疼痛を伴う背部の潰瘍形成を起こしたIHを有する生後3カ月の女児患者が、V0400SB 3.75 mg/mLとその他の複数の併用被疑薬を投与中に、グレード3の房室ブロック及び心不全を発現し、死亡した。患者は、無月経期間41週時の満期出生児であった。生後6週時に、肝脾腫大、黄疸、門脈圧亢進症を伴う胆道閉鎖症と診断されたが、肝細胞の機能不全は認められなかった。出生後57日目に、肝門部腸瘻造設術を施行したが失敗した。患者はウルソデオキシコール酸、トコフェルゾラン、ビタミンK及びビタミン注射剤の併用投与を受けた。浮腫・腹水による代償不全で同年＊年5月31日から入院した。患者は、一定流量で経腸栄養が施行され、スピロノラクトン及びアルブミンの投与を受けた。

V0400SBの投与開始に際し、禁忌事項は認められなかった。V0400SBの投与に先立ち、小児の心臓専門医が、心電図検査（QTc：430 ms、QRS軸：64、PR：124 ms、伝導障害なし）及び心エコー検査（心臓血流量の単発的な増加（拡張期の追加的増加（diastolic surcharge）は伴わない）が示されたが、肺動脈高血圧症は認められなかった）を含む臨床検査を実施した。同年＊年6月9日にV0400SB （1 mg/kg/day）の投与を開始し、同年＊年6月12日に2 mg/kg/dayに増量した。V0400SBの投与中は、毎日心電図検査を実施したが、異常は認められなかった。同年＊年6月17日に、移植前のスクリーニングのため、食道・胃・十二指腸ファイバースコープ検査を実施した結果、門脈圧亢進症による食道静脈瘤及び胃炎が判明した。

同年＊年6月22日に、プロポフォール、スキサメトニウム、セボフルラン及びスフェンタニルを用い、全身麻酔下で予防的硬化療法が計画された。ファイバースコープ検査で発赤

所見を伴うグレード3の静脈瘤が判明した。Killian三角を通過して食道静脈瘤の弾力性結紮を施行することは不可能であったため、Aetoxisclerol（ラウロマクロゴール400、2%希釈液、総投与量12.5 mL）で内視鏡的硬化療法を5点で実施した。次いで、出血を減らすためにオクトレオチドを持続静注で投与した。

ラウロマクロゴールの注射後、約15分の時点で、患者は徐脈を発現し、循環不全、血圧及び呼気終末CO_2の低下を伴って急速に悪化した（グレード1、次いでグレード2及びグレード3の房室ブロックに一致）。イソプレナリンの投与が失敗した後、体外心マッサージ及びアドレナリン投与（ボーラス投与（10 γ/kf × 3）、次いで3 mg/hまでの持続投与）で蘇生処置を施行した。40回/分未満の心室補充調律を持続し、経皮的体外ペーシング（140 mAまで）は失敗した。患者は一過性の心停止を呈した。

救急治療室で、右内頚静脈に通したガイドワイヤで5-Frバイポーラペーシングカテーテルを留置し、VVIモードで有効な心刺激によりペーシングされた心室波形が得られた。患者の血行動態は安定化し、動脈圧は正常、SPO2は100%、ETCO2は正常であった。

患者は集中治療室に入院し、挿管及び人工換気が行われ、その間も前治療を継続した。VVIモードで心拍数90 bpm、血行動態が一時的に安定化した後、午後5時に患者の状態は悪化した。心電図上の心拍数は102 bpmであるにもかかわらず、40回/分の心室補充調律を示す波形の外観が認められた。経胸壁心電図で、LVEF低下及びびまん性の運動低下（心尖部を除く）を伴う両心室の高度機能不全が特定された。

患者は死亡した。剖検は実施されなかった。

V0400SBの最終投与と本事象の発現の正確な時系列は不明であった。本事象が発現した時の血中V0400SB濃度は、治療域の範囲内であった。併用薬の間で相互作用が知られているものはなかった。患者が服用していた他の被疑薬を考慮すると、スフェンタニル及びプロポフォールは、いずれも徐脈、房室ブロック及び不整脈、更には心停止の発現リスクを伴う薬剤である。63歳の男性患者で、静脈瘤出血に対して内視鏡的硬化療法（本患者に施行されたのと同様のもの）を施行した後に、注射部位から全身循環に移行した薬剤の作用で心不全を発現した症例が公表されていた[21)]。文献検索を実施したところ、V0400SBとラウロマクロゴール（硬化療法のために本患者に投与された被疑薬）の間で相互作用に関する情報は見つからなかった。

報告された事象とV0400SB投与との因果関係は、V0400SBの投与開始時から実施していた心臓の安全性モニタリング、基礎疾患及び多数の併用薬を考慮し、PFD社と規制当局ともにおそらく関連なしと判断した。

2) 洞停止を伴う徐脈

重篤な洞停止を伴う徐脈が1例（FR-2011-0464）認められた。以下に詳細を記述した。

症例番号（性別）	FR-2011-0464（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後4カ月 直径3 cm以上の、右前腕部の潰瘍形成を伴うIH 局所投与
V0400SBの投与量： 初回投与日： 事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	3.75 mg/mL：3 mg 1日2回（1 mg/kg/day）で開始し、1週間後に6 mg 1日2回（2 mg/kg/day）に増量した。 [redacted]年1月11日 徐脈（同年＊年1月20日） 洞停止（同年＊年1月20日） 関連があるかもしれない（両事象とも）
講じられた措置：	V0400SBを中止した（同年＊年1月23日）。事象は入院中に発現した。
転帰：	回復／消失

生後4カ月の女児患者が、V0400SB 3.75 mg/mL投与中に徐脈及び心洞停止を発現した。心臓鏡による持続的心電図監視下にあったDay 7に、看護師が睡眠中の200回/分の頻脈を2回発見した。V0400SBの漸増が検討され、医師はV0400SBの投与量を2 mg/kg/dayに増量し、24時間ホルター心電図でのモニタリングが計画された。3日後に24時間ホルター心電図が実施され、多数の徐脈及び心洞停止が判明した。患者はその期間、無症候であった。V0400SBの投与が中止され、患者は是正治療を受けなかった。対照のホルター心電図でのモニタリングは正常であった。患者は回復したと判断された。本事象とV0400SB投与との因果関係について、PFD社と規制当局はそれぞれ関連があるかもしれない及び疑われると判断した。

3) 低血糖症に関連する徐脈

生後9カ月の男児患者（FR-2012-2819）が、空腹時にV0400SBの投与を中止しなかったため、高度の低血糖症を発現し、治療中に予測できない出来事として30 bpmの高度の徐脈を発現した（2.7.4.6.1.4.3 (4)1)b)）。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

4) 筋緊張低下及び倦怠感を伴う徐脈

筋緊張低下及び倦怠感を伴う徐脈の重篤な事象が1件認められた。本事象を以下に記述する。

症例番号（性別）	FR-2012-3688（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後1カ月 鎖骨下及び鎖骨中央（右）、2 cm及び5 cm なし
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：2 mg/kg/day（1日2回）（Day 2に2 mg/kg/day；Day 1に1 mg/kg/day又は2 mg/kg/dayのいずれで投与が開始されたのかは不明） [redacted]年9月13日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	徐脈（同年＊年9月14日） 筋緊張低下（同年＊年9月14日） 倦怠感（同年＊年9月14日） 重篤（3事象とも） 関連があるかもしれない（3事象とも）
講じられた措置：	V0400SBの投与を一時的に（1日）中止した。
転帰：	回復／消失

胃食道逆流を合併した生後1カ月の女児患者（34週早産児、修正週齢39週）が、同年＊年9月14日に、筋緊張低下及び接触の喪失の症状に伴って徐脈（60 bpm未満、1～2分間持続）を発現した。患者は前日に、プロプラノロール経口液剤3.75 mg/mLの投与を2 mg/kg/dayで開始していた 同年＊年9月14日にホルター心電図によるモニタリングが実施され、基本洞調律時に誤ってβ遮断薬が投与され、重度の反射性亢進を伴っている（basal sinusal rhythm inaccurately betablocked, with severe hyper reflectivity）ことが確認された。本剤の投与が一時的に中止された結果、本事象の再発は認められず、同年＊年9月15日に投与が再開された。投与中止で症状が消失したことから、V0400SBとの因果関係は関連があるかもしれないと判断された。

(2) 血管障害：低血圧

4例で80 mmHg未満の低血圧を発現した（2例は無症候性（重篤）で、2例は症候性（非重篤））。4例とも本剤と関連があるかもしれないと判断された。全患者とも回復又は改善と報告された。当該事象で一時的にV0400SBの投与中止が必要となったのは1例のみであり、他の3例では、V0400SBの投与を中止する必要はなかった。

1) 個々の重篤な副作用に関する叙述

2例で80 mmHg未満の無症候性低血圧を発現した。

症例番号（性別）	FR-2011-0698（F）	FR-2012-1339（M）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後3カ月 直径15 cm以上の､左腕部の潰瘍形成を起こしたIH なし	事象発現時生後8カ月 弱視の発現リスクがある、顔面に限局した右眼瞼部のIH（1 cm） 詳細不明
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：0.5 mg/kg/dayで開始し、1.6 mg 1日3回（1 mg/kg/day）に増量し、次いで3.3 mg 1日3回（2 mg/kg/day）に増量した。 [redacted]年10月21日	3.75 mg/mL : 5 mg 1日2回（1 mg/kg/day）で開始し、[redacted]年2月27日に10 mg 1日2回（2 mg/kg/day）に増量し、同年＊年3月5日に15 mg 1日2回（3 mg/kg/day）に増量した。 同年＊年2月20日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	低血圧（同年＊年10月23日） 重篤 関連があるかもしれない	低血圧（同年＊年2月27日） 重篤 関連があるかもしれない
講じられた措置：	入院：同年＊年10月25日にV0400SBを中止し、翌年＊年3月17日に2 mg/kg/day（1日2回）で再投与した。	入院：V0400SBの投与量を同年＊年2月27日に7.5 mgに減量し、翌日に10 mgに増量し、5 mg 1日2回で退院し、同年＊年2月29日に10 mgに増量し、同年＊年3月15日に3 mg/kg/dayに増量した。
転帰：	回復／消失	回復／消失

a) FR-2011-0698

生後3カ月の女児患者が､V0400SB 2 mg/kg/day投与中であったDay 2に無症候性低血圧（収縮期血圧：70 mmHg）を発現した。患者は前日にV0400SB 1 mg/kg/dayで治療を開始し、忍容性は良好であった。一時的にV0400SBの投与を中止し、数カ月後に再開した。報告医は、本事象を治療開始時の患者の低年齢と関連ありと判断した。それ以上の情報は得られなかった。患者の治療は推奨される計画に従って行われていなかった。V0400SBとの因果関係は関連ありと判断された。

b) FR-2012-1339

生後8カ月の男児患者が、V0400SB 2 mg/kg/day投与時（本投与量（10 mg/回）での初回投与後）に無症候性低血圧（73/45 mmHg）を発現した。脈拍は安定（105 bpm）しており、心電図上に変化は認められなかった。投与量は減量（7.5 mg/回）され、翌日に増量（10 mg/回）されたが、低血圧（79/45 mmHg）が再発した。患者は、同日に5 mg 1日2回（1 mg/kg/day）で退院したが、翌日に10 mg 1日2回（2 mg/kg/day）に増量され、5日後に15 mg 1日2回（3 mg/kg/day）に増量された。退院時の最終増量後の動脈圧は73/48 mmHgであり、心拍数は97 bpmであった。1週間後は、82/44 mmHg及び123 bpmであった。V0400SBとの因果関係は関連ありと判断された。

2) 個々の非重篤な副作用に関する叙述

2例で80 mmHg未満の血圧を伴う症候性低血圧を発現した。

a) FR-2013-1891

顔面のIHを有する生後6カ月の男児患者が、V0400SB（2 mg/kg/day）の投与から1時間後に毎回、筋緊張低下、蒼白及び低血圧（血圧75/50 mmHg）を発現した。報告医は低血糖症を疑った。V0400SBの投与は継続され、是正治療は行われなかったが、本事象は改善／軽快と報告された。

b) FR-2014-0691

顔面のIHを有する生後3.5カ月の女児患者が、V0400SBを1 mg/kg/dayから2 mg/kg/dayに増量した後に、嘔吐、低血圧、蒼白及び筋緊張低下を発現した。血圧は82/62 mmHgから66/44 mmHgに低下後、更に41/20 mmHg（頻脈143 bpm）に低下した。その5分後には70/55 mmHg、30分後には70/43 mmHgに上昇し、1時間後には更に97/77 mmHgに上昇し、これに伴って徐脈は認められなかった（心拍数130 bpm）。毛細血管での血糖モニタリングで低血糖症は認められなかった。投与量を減量して1 mg/kg/dayで投与を継続したが、これに伴う副作用は認められなかった。心臓検査は正常であった。報告医は血管迷走神経エピソードを疑った。

(3) 呼吸器障害：気管支痙攣及び気管支過敏性亢進反応

CUPの開始から1年以内に、呼吸障害の重篤症例3例及び非重篤症例2例（気管支痙攣の症例と生命が脅かされた症例（呼吸停止及びショックを伴う細気管支炎）を含む）の発現が報告されたため、更に、プロプラノロールによる治療を受けた小児の文献レビューの結果を受けて、2011年4月にフランスの規制当局から承認を得た後、実施計画書の4.3「治療に関する処方医向け情報」の特別な警告及び「患者の親向けの情報冊子」に以下の変更を加えた。

- 気管支痙攣の発現時：V0400SBの投与は中止しなければならない。
- 歯擦音を立てる低音性連続性ラ音（喘鳴）を伴う呼吸困難な気管支炎の発現時は、V0400SBの投与は中断しなければならない。吸入コルチコステロイド薬及びβ_2受容体刺激薬の投与は可とする。感染症の症状が認められない場合は、治療を再開することができる。こうした呼吸障害が再発した場合、治療は完全に中止しなければならない。

声門下血管腫の場合は、モニタリングを強化する必要がある。処方医は、予想される効果に関して、気管支収縮の発現リスクを個別に評価しなければならない。治療再開の決定は、適切な探索的検討で裏付けられなければならない。

本臨床開発中に、臨床試験で投与を受けた424例で、「気管支痙攣」に分類される有害事象が11件、「細気管支炎」に分類される有害事象が29件、「気管支炎」に分類される有害事象が46件認められた（各事象が発現した患者の割合は、それぞれ2.6%、6.8%及び10.8%）。気管支反応性亢進は、プロプラノロールのβ非選択性の直接的な影響であり、肺でのβ2遮断作用で気管支痙攣を引き起こす。

このため、CUPのデータベースで、基本語（MedDRA version 17.1）「気管支痙攣」、「細気管支炎」及び「気管支炎」に該当する症例を検索した。更に、この方法のレビュー後、基本語「RSウイルス細気管支炎」及び「喘息」をこの検索に追加した。

この方法を用いると、CUPでは51例（55件の副作用）が報告されていた。これら51例の呼

吸障害のうち、以下の18例が重篤と判断されていた：気管支痙攣6例（1例は早産女児患者で細気管支炎を伴っていた）及び細気管支炎12例（4例は呼吸窮迫を伴い、1例は循環性ショック及び呼吸停止を伴い、1例は喘息を伴っていた）。

副作用発現時の患者の年齢は生後2.5～17カ月であった。これらの呼吸障害を示した症例の大半（32/51例）が冬の時期に発現しており、治療開始から数カ月後に発現していた。発現時の投与量は、7例が1 mg/kg/day、31例が2 mg/kg/day、1例が2.5 mg/kg/day、6例が3 mg/kg/day、6例が不明であった。

21例はV0400SBの投与が完全に中止、15例は投与が一時的に中止、7例は呼吸障害中も投与は中止されず、1例は減量、1例はCUPの更新が拒否され、6例は講じられた措置が不明であった。

これら呼吸障害のエピソードの大半は冬の時期に発現し、感染に起因するものであった。気管支反応性亢進はβ非選択的であるプロプラノロールの直接的な影響であり、肺でのβ_2遮断作用で気管支痙攣を引き起こす。V0400SB経口液剤の気管支収縮作用によって、ウイルス性細気管支炎では、患者の呼吸状態を悪化させた可能性がある。この重要な特定されたリスクに関して、新たな情報は得られていない。

1) 重篤な副作用の叙述

a) 気管支痙攣

重篤な副作用である気管支痙攣が6件認められており、うち2件は投与中止で消失したため、本剤と関連があるかもしれないと判断され、2件はおそらく関連なしと判断され、2件は記載不十分のため因果関係は評価不能であった。

投与中止で消失したため、本剤と関連があるかもしれないと判断された重篤な副作用：

症例番号（性別）	FR-2013-0358（F）	FR-2013-3235（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後11カ月 声門下IH、>90%の閉塞 なし	治療開始時生後4カ月 あごの下のIH（3 cm） あり。チモロール
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：1 mg/kgで開始して、2 mg/kgに増量し、更に3 mg/kgに増量した。記載した事象が発現したため一時的に中止し、その後3 mg/kgで再開した。 [redacted]年6月5日	3.75 mg/mL：2 mg/kg/dayで開始し、3 mg/kg/dayに増量した。記載した事象が発現したため2.5 mg/kg/dayに減量し、更に1 mg/kg/dayに減量した。 [redacted]年6月13日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	細気管支炎（翌年＊年1月13日） 気管支痙攣（翌年＊年1月13日） 重篤（両事象とも） 関連があるかもしれない（両事象とも）	細気管支炎（同年＊年の不明日） 気管支痙攣（同年＊年9月1日） 鼻炎（同年＊年9月7日） 重篤（気管支痙攣のみ） 関連があるかもしれない（気管支痙攣） おそらく関連なし（鼻炎、細気管支炎）
講じられた措置：	一時的に投与を中止し、是正治療を行った。	完全に投与を中止した。
転帰：	未回復／未消失	回復／消失

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

i) FR-2013-0358

声門下IHに対してV0400SB 3 mg/kg/dayを7カ月間投与後に、生後11カ月の女児患者（27週早産児）が著明な呼吸困難、無力症及び体温が37.7℃を呈し、入院を要した。肺検査では、低音性ラ音とわずかの高音性ラ音が聴取され、捻髪音は聴取されなかった。RSウイルス検査は陽性であった。本剤の投与は一時的に中止され、是正治療としてフルチカゾン、サルブタモール及びブデソニドが投与された。留意すべき点として、患者は気管支肺異形成症に続発した小児喘息の既往歴を有していた。

ii) FR-2013-3235

女児患者（治療開始時生後4カ月）が、プロプラノロールの投与量を2 mg/kg/dayから3 mg/kg/dayに増量後に、細気管支炎を数回発現し、投与量を2.5 mg/kg/dayに減量した。その後、気管支痙攣を複数回発現したため、更にプロプラノロールを1 mg/kg/dayへ減量した。鼻炎（気管支痙攣は伴わなかった）のため、9月中に本剤の投与が中止された。これらの呼吸事象が数回の発現したため、V0400SBの投与は完全に中止された。全事象とも消失したと記載された。

本剤とおそらく関連なしと判断された重篤な副作用：

症例番号（性別）	FR-2011-0326（F）	FR-2011-0752（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後6カ月 生命を脅かすと判断される、機能障害（閉塞性呼吸困難及び上気道性喘鳴）を伴う声門下IH 詳細不明	事象発現時生後6カ月 視力障害の発現リスクがある、直径2.5 cmの顔面のIH なし
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL : 12 mg/day（2.5 mg/kg/day）で開始し、[redacted]年9月27日に5 mg 1日3回（15 mg/day）に増量した。 昨年＊年9月16日	3.75 mg/mL：2.8 mg 1日2回（1 mg/kg/day）で開始し、2 mg/kg/dayに増量した。 [redacted]年12月17日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	気管支痙攣（昨年＊年12月中旬） 重篤 おそらく関連なし	細気管支炎（翌年＊年2月28日） 気管支痙攣（翌年＊年3月7日） 気管支痙攣 - 重篤 細気管支炎 - 非重篤 おそらく関連なし／不明
講じられた措置：	V0400SBの投与量を減量した（患者の体重増加と合わせて投与量を調整しなかったことによる）。患者は併用薬を投与された。	翌年＊年3月15日に、気管支痙攣によりV0400SBの投与量を減量した；併用薬；翌年＊年3月25日に、V0400SBを完全に投与中止した。
転帰：	回復／消失	改善／軽快

iii) FR-2011-0326

生後6カ月の女児患者の生命を脅かすと判断された声門下血管腫（狭窄率80%）に対し、メチルプレドニゾロン2 mg/kg/day及びオメプラゾール及びV0400SB 3.75 mg/mL 2.5 mg/kg/dayを投与された。治療開始から2カ月半後、患者は感染症を

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

背景として気管支痙攣（歯擦音を立てる低音性連続性ラ音）を発現した。胸部X線検査は正常であった。V0400SBの投与量が減量された（患者の体重増加と合わせて投与量を再調整しなかった）。本事象は、感染の他にV0400SBとも関連があるかもしれないが、呼吸器症状が改善し、声門下血管腫の体積が縮小する効果が認められていたことから、低用量でV0400SBの投与を継続した。V0400SBとの因果関係はおそらく関連なしと判断された。

iv) FR-2011-0752

アトピーの家族歴（母親及び姉妹の湿疹）を有する生後6カ月の女児患者が、V0400SB 1 mg/kg/dayで投与開始し、2 mg/kg/dayに増量された。2カ月後、患者は細気管支炎を背景として気管支痙攣を発現した。V0400SBの投与量が減量され、ベクロメタゾン及びサルブタモールで是正治療が行われた。数日後に、歯擦音が持続するためV0400SBの投与を中止した。現在、患者は改善している。V0400SBとの因果関係はおそらく関連なしと判断された。

記載不十分のため本剤との因果関係が不明な重篤な副作用：

症例番号（性別）	FR-2013-1986（F）	FR-2013-1987（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	治療開始時生後3カ月 記載なし 記載なし	治療開始時生後2カ月 声門下IH あり。エアロゾル
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：[redacted]年12月まで2.5 mg/kg 同年＊年9月27日	3.75 mg/mL：4 mg [redacted]年9月16日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	気管支痙攣（詳細不明） 重篤 不明	気管支痙攣（詳細不明） 重篤 不明
講じられた措置：	投与を中止した。	投与を中止した。
転帰：	不明	不明

FR-2013-1986及びFR-2013-1987は投与中止フォームD5で報告され、数回、情報提供を要請したものの、これ以上の情報は得られなかった。気管支痙攣は医学的に重要な有害事象であるため、これらの症例は重篤と判断された。この2症例では、V0400SBの投与が中止された。

b) 気管支反応性亢進反応

12例の細気管支炎が重篤と判断された。これらの重篤症例のうち、1例は循環性ショック及び呼吸停止を伴い、4例は呼吸窮迫を伴っていた。これらの5例は以下で詳述する。更に、気管支炎の非重篤症例が7例報告されている（FR-2011-0646、FR-2012-1919、FR-2012-3346、FR-2013-0865、FR-2013-1081、FR-2013-2500、FR-2014-1152）。これらの症例のうち、1例は鼻咽頭炎を伴い、3例は喘息様気管支炎として報告された。

症例番号（M/F）：	FR-2011-0467（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後6カ月 眼瞼部のIH、視力障害 なし
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：3 mg/day（1 mg/kg/day）で開始し、事象により増量しなかった。 [redacted]年1月7日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	細気管支炎（同年＊年1月14日） 呼吸停止（同年＊年2月17日） ショック（同年＊年2月17日） 重篤（全3件とも） 呼吸停止及びショックは生命を脅かすと判断された。 関連があるかもしれない（3事象とも）
講じられた措置：	入院（ショックによる）；V0400SBの投与を同年＊年2月17日に中止；併用処置／併用薬
転帰：	回復／消失

i) FR-2011-0467

生後6カ月の女児患者が、V0400SB 1 mg/kg/dayで投与開始した。非重篤の細気管支炎が1回発現したため、V0400SBの投与量は増量せず、患者は経過観察された。患者は、理学療法及び逆流防止薬の投与を受け、歯擦音が増加している場合にはV0400SBの投与を中止するよう勧められたが、V0400SBの投与を中止しなかった。患者の状態は翌数日以内に悪化し、循環性ショック及び呼吸窮迫のためICUに入院した。患者は蘇生処置を受け、挿管及び人工換気が行われた。10日間にわたってモニタリングした後、患者は後遺症なしで完全に回復した。V0400SBの投与は中止し、再開されることはなかった。V0400SBとの因果関係は関連があるかもしれないと判断された。

症例番号（M/F）：	FR-2012-0556（M）	FR-2013-0259（F）	FR-2013-1745（M）	FR-2014-1118（F）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後7カ月 上唇部のIH 詳細不明	事象発現時生後6カ月 前頭部（1.5×2 cm）及び左肩甲骨（3×3.5 cm）のIH なし	事象発現時生後7カ月 右眼瞼及び眼窩の皮下型IH（1 cm） なし	事象発現時生後4カ月 右耳（3.5/4 cm）及び頭皮（3 cm）のIH なし
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：3 mg/kg/dayで開始した。 [redacted]年10月5日	3.75 mg/mL：[redacted]年12月23日まで2 mg/kg 同年＊年10月5日	3.75 mg/mL：2 mg/kg/day [redacted]年2月8日	3.75 mg/mL：120日間2 mg/kg/day [redacted]年12月13日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	細気管支炎（3件：同年＊年12月、翌年＊年1月23日、翌年＊年2月14/15日） 呼吸窮迫（翌年＊年1月23日） 重篤（両事象とも） 細気管支炎：おそらく関連なし 呼吸窮迫：関連があるかもしれない	細気管支炎（同年＊年12月23日） 呼吸窮迫（同年＊年12月23日） 重篤（両事象とも） 細気管支炎：おそらく関連なし 呼吸窮迫：関連があるかもしれない	細気管支炎（同年＊年5月21日） 呼吸窮迫（詳細不明） 呼吸困難（詳細不明） 重篤 細気管支炎：おそらく関連なし 呼吸窮迫：関連があるかもしれない	RSウイルス細気管支炎（翌年＊年2月15日） 重篤 おそらく関連なし
講じられた措置：	初回発現時：V0400SBの投与を1週間中止した；併用薬 2回目発現時：入院；V0400SBの投与を翌年＊年1月23日に中止；併用薬 3回目発現時：併用薬；入院	投与を完全に中止し、是正治療を行った。	投与を完全に中止し、是正治療を行った。	投与を3日間中止し、是正治療を行った。
転帰：	回復／消失	回復／消失	回復／消失	回復／消失

ii) FR-2012-0556

生後7カ月の男児患者が、上唇部のIHのためV0400SBの投与を受け、3 mg/kg/dayに増量された。患者は、2カ月後に非重篤の細気管支炎を発現し、V0400SBの投与を1週間中止した。初回の発現から1カ月後、患者は呼吸窮迫を伴う重篤な2回目の細気管支炎を発現し、小児病棟に入院した。呼吸障害及び咳嗽の徴候が見られてから2日後にV0400SBの投与は中止された。患者は3週間後に呼吸窮迫を発現し、再度入院したが、V0400SBの投与を受けていない期間であった。2回目の細気管支炎で、V0400SBとの因果関係は関連があるかもしれないと判断された。

iii) FR-2013-0259

生後6カ月の女児患者が、前頭部のIHに対してV0400SB 2 mg/kg/dayの投与を開始してから3カ月後に、細気管支炎を1回発現した。患者は努力呼吸（引き込み、シ

ーソー呼吸を含む）を伴う呼吸窮迫を発現した。呼吸聴診で両側に捻髪音が聴取され、肺のコンピューター断層撮影では気管支症候群が確認された。RSウイルス検査は陽性であった。本剤の投与が中止され、是正治療としてサルブタモール及び鼻咽頭の閉塞解除（nasopharyngeal unclogging）が行われた。転帰は良好であった。呼吸窮迫は本剤投与と関連があるかもしれないと判断され、細気管支炎はRSウイルス検査が陽性であったことに基づき、本剤投与とおそらく関連なしと判断された。

iv) FR-2013-1745

生後7カ月の男児患者が、眼瞼部のIHに対してV0400SB 2 mg/kg/dayの投与を開始してから3カ月後に、呼吸窮迫と呼吸困難を発現した。入院時、両肺にびまん性高音性ラ音が聴取され、酸素飽和度は92%であった。患者は、細気管支炎の既往歴（過去に2回）を有していた。是正治療としてサルブタモール及びイプラトロピウムが投与された。本剤の投与は完全に中止された。不確定ではあるが、経時的推移に基づき、これらの副作用は本剤投与とおそらく関連なしと判断された。

v) FR-2014-1118

生後4カ月の女児患者が、V0400SB 2 mg/kg/dayを2.5カ月間投与後に、急性乳児RSウイルス細気管支炎を発現し、ヘモフィルス属菌に二次感染した。患者は呼吸窮迫の徴候を呈した。RSウイルス検査は陽性であり、胸部X線検査で中葉（average lobe）の陰影が認められた。プロプラノロールの投与を3日間中止した。抗生物質による治療及び一時酸素療法後の経過は良好であった。これらの副作用は、本剤投与とおそらく関連なしと判断された。

(4) 代謝および栄養障害：低血糖症及び低血糖性痙攣

累計で計9例の低血糖症の症例（低血糖性痙攣2例を含む）が報告された。

- 低血糖性痙攣の重篤症例：2例
- 低血糖症の重篤症例：4例
- 低血糖症の非重篤症例：3例

本事象に伴って最も高頻度に認められた症状は、意識変容、筋緊張低下、蒼白、多汗及び傾眠であった。

これら9例の低血糖症／低血糖性痙攣のうち、4例の重篤症例ではこれらの事象が発現したのは、実施計画書に従って投与が行われていなかった期間であった。実際、これらの患者は、感染症症状（下痢又は嘔吐）を発現していたか、摂食不良時及び／又は空腹時であったが、投与は一時的に中止されていなかった。1例では、両親が誤って2回投与していた。

これらいずれの症例も、副腎抑制（コルチゾールの拮抗反応（counter regulatory cortisol response）の減弱を生じて低血糖症のリスクを増加する可能性がある）を誘発した可能性があるコルチコステロイド薬の過去の使用又は併用に関する情報が得られていなかった。

これらの症例では、患者の親や親戚には、V0400SBを投与中の低血糖症のリスクを、また、子どもには、低血糖症の最初の徴候（傾眠、蒼白及び筋緊張低下など）が認められた場合や空腹期間に講じるべき適切な措置を教育する必要性を強調している。

したがって、低血糖性痙攣の2例では、投与を中止していれば、低血糖症による重大な影響（痙攣など）が避けられた可能性がある。

1) 個々の重篤な副作用に関する叙述

症例番号（性別）	FR-2012-0275（F）	FR-2012-2819（M）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後8カ月 急性呼吸不全又は機能障害の発現リスクを伴う、声門下IH コルチコステロイド薬投与	事象発現時生後9カ月 外耳道閉塞の発現リスクを伴う、左耳下腺のIH（大きさ：5 cm） 詳細不明
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：1.8 mg 1日3回で開始した。 [redacted]年7月21日	3.75 mg/mL：7.2 mg（1 mg/kg/day）で開始し、1週間後に1 mg/kg/day（1日2回）に増量した。 [redacted]年12月14日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	低血糖性痙攣（翌年＊年1月4日） 投薬過誤（翌年＊年1月）－推奨されたとおりに投与を中止しなかった。 重篤 低血糖性痙攣：関連があるかもしれない 投薬過誤：不明	低血糖性痙攣 徐脈 空腹時に投与を中止しなかった（PT：投薬過誤） （すべて翌年＊年7月20日） 低血糖性痙攣、徐脈：重篤 低血糖性痙攣：（関連があるかもしれない 徐脈：おそらく関連なし／多分なし/ 投薬過誤：不明
講じられた措置：	入院；併用療法/薬剤	入院；併用療法/薬剤
転帰：	回復／消失	回復／消失

a) FR-2012-0275

生後8カ月の患者が重篤な低血糖性痙攣を発現した。低血糖症は、空腹期間の他、急性胃腸炎を背景とする嘔吐及びENTウイルス感染と関連ありとされた。V0400SBの投与に際しては、空腹時及び摂食困難時に、推奨されたとおりV0400SBを一時的に投与中止していなかった。本事象はV0400SBと関連があるかもしれないと判断された。

b) FR-2012-2819

生後9カ月の男児患者が、V0400SBの投与開始から6カ月後（2 mg/kg/day投与中）に低血糖性痙攣を発現した。患者は夕方のミルクを全量摂取していなかったにもかかわらず、患者の親がV0400SB（1 mg/kg）を与えた。翌朝、患者のベビーシッターは、患者の親が自宅で既に授乳しているものと考え、空腹時に更にV0400SB（1 mg/kg）を与えた。患者は全身強直間代痙攣を発現し、救急治療チームの観察下に置かれた。患者の血糖値は測定されず、クロナゼパムでの治療の甲斐なく悪化し、高度の徐脈が発現し、蘇生処置が必要となった。患者の親が現在の治療を尋ねられた時点で初めて血糖値が測定され、低血糖性痙攣の治療が行われた。V0400SBは完全に投与中止された。本事象はV0400SBと関連があるかもしれないと判断された。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

症例番号（M/F）：	FR-2010-1786（M）	FR-2011-3402（F）	FR-2013-1360（M）	FR-2014-0982（M）
患者の年齢： IHの特性： IHに対する前治療：	事象発現時生後5カ月 頚部・縦隔部IH、呼吸機能への影響を伴う、気管圧迫、出血及び呼吸窮迫の発現リスク 詳細不明	事象発現時生後15カ月 生命の危険、潰瘍形成又は機能への影響は伴わない、鼻の12 mmのIH 詳細不明	事象発現時生後6カ月 顔面のIH（2 cm） なし	事象発現時生後11カ月 胸部のIH （6 × 5 × 1.5 cm） なし
V0400SBの投与量： 初回投与日：	3.75 mg/mL：7.2 mg（1 mg/kg/day）で開始し、Day 1に事象が発現した。 [redacted]年7月27日	3.75 mg/mL： 1 mg/kg/dayで開始した。 [redacted]年11月15日	3.75 mg/mL： 1 mg/kg/dayで開始し、8日間投与した後、2 mg/kg/dayに増量した。 [redacted]年1月23日	3.75 mg/mL：[redacted]年9月8まで2 mg/kg/day投与。 同年＊年3月26日
事象（発現日）： 重篤性： 治験依頼者による治験薬との因果関係	低血糖症（翌々年＊年7月27日） 重篤 関連があるかもしれない	低血糖症（同年＊年11月22日） 無力症（同年＊年11月） 傾眠（同年＊年11月） 低血糖症 - 重篤 関連があるかもしれない（全3件とも）	低血糖症 3回（詳細不明） 意識変容状態（同年＊年4月27日） 重篤 低血糖症：関連があるかもしれない	低血糖症（同年＊年9月8日） 企図的薬剤誤用（詳細不明） 重篤（両事象とも） 低血糖症：関連があるかもしれない 企図的薬剤誤用：不明
講じられた措置：	授乳及びグルコース注入。V0400SBの投与量を計画したとおりDay 4/Day 5に2 mg/kg/dayに増量した。	V0400SBの投与を同年＊年11月22日に中止した；是正治療として砂糖	入院 30%ブドウ糖注入。 成長ホルモン欠乏判明。	V0400SBの投与中止；是正治療としてブドウ糖（5%ブドウ糖）及び10%NaCl注入。
転帰：	回復／消失	回復／消失	回復／消失	回復／消失

c) FR-2010-1786

胃食道逆流及び喘息を有し、アルギン酸ナトリウム及びエソメプラゾールを併用していた生後5カ月の男児患者が、V0400SBの初回服用（1 mg/kg/day）後に、重篤な低血糖症（1.1 mmol/L、0.20 mg/L）を発現した。本事象に臨床徴候は伴っておらず、毛細血管での血糖値測定による初回モニタリング中に発見された（食後2時間）。患者は、授乳及びグルコース投与後に回復したが、その後は綿密なモニタリング下に置かれた。治療開始後4日目又は5日目に、V0400SBは2 mg/kg/dayに増量され、本投与量では忍容性は良好であった。本症例では、V0400SBが摂食時に投与されたのかは報告されず、V0400SBと関連があるかもしれないと判断された。

d) FR-2011-3402

生後15カ月の女児患者が、V0400SB（1 mg/kg/day）の投与開始後1週間で、無力症及び傾眠を数回発現した。Day 7での空腹時血糖値が0.4 g/Lであったことから、担当医は無症候性低血糖症の症状を疑った。感染症の症状又は合併症は発現せず、摂食量

は低下しなかった。患者には乳タンパク質に対するアレルギーを除き、特筆すべき既往歴はなかった。V0400SBは完全に投与を中止した。本事象はV0400SBと関連があるかもしれないと判断された。

e) FR-2013-1360

生後6カ月の男児患者で、ロタウイルス感染症の症状（発熱、下痢など）及び著明な摂食量の低下（嘔吐なし）が認められた期間に、プロプラノロール2 mg/kg/dayの投与が中止されなかった。[redacted]年4月27日に、患者は四肢冷感、蒼白、一点凝視及び筋緊張亢進による痙攣性の動き（hypertonic movements）を呈した。グルコース検査で重度の低血糖症が判明した（検査値は不明）。患者は同年＊年5月11日まで入院し、ブドウ糖（30%）の投与を受けた。V0400SB投与中止後（発現日は不明）に、患者は更に2回の低血糖症状を発現した（glycemic index：0.56 g/L及び0.44 g/L）。このため、内分泌検査、代謝検査及びMRIが実施され、成長ホルモン欠乏が判明した。本事象は、V0400SBと関連があるかもしれないと判断された。

f) FR-2014-0982

生後11カ月の男児患者が、空腹及び嘔吐を背景として、倦怠感、発汗、蒼白、筋緊張低下及び傾眠を伴う低血糖症を発現した。胃腸炎の発現時にプロプラノロールの投与が中止されておらず、誤用と判断された。プロプラノロールの投与は中止され、是正治療としてブドウ糖（5%ブドウ糖）及び10%NaClが注入された。患者は回復した。治療に関する情報によると、低血糖症を避けるために、空腹時や胃腸炎（嘔吐を含む）の発現時はプロプラノロールの投与を中止しなければならない。本事象はV0400SBと関連があるかもしれないと判断された。

2.7.4.6.1.4.4 その他の重要な副作用

(1) 身長及び／又は体重の増加遅延

1) 概要

身長及び／又は体重の増加遅延の症例は、累計で7例報告されており（以下に詳細に示す）、うち4例は身長増加遅延症例であった。1例を除く全症例が非重篤と判断された。早産児は1例のみであった。摂食量低下又は摂食不良が4例で報告された。

2例では、この成長遅延は別の原因で説明される可能性がある（FR-2011-0991：呼吸不快感の増悪を呈している間の拒食、FR-2013-1994：出生時発育不全及びターナー症候群）。他の5例では、別の原因の可能性を否定するための補足的検査の結果が入手されなかったか、若しくは補足的検査が実施されなかった。

追跡調査報告時には、全患者とも食欲を回復していた。4例では身長及び体重の値が追い付いていた。しかしながら、1例は依然として体重増加不良で、体重曲線は依然標準未満であり（FR-2013-1219）、2例の転帰は不明であった（FR-2014-1312及びFR-2014-1621）。

留意すべき点として、全7例とも女児患者であった。しかしながら、これは、女性がIH発現の既知のリスク因子（女性：男性=2.4：1）であることで説明される可能性がある。なお、CUPでは、組み入れた患者の75.4%が女児であった（女性：男性=3.1：1）。

これらの別の説明が存在する症例や別の原因の検索が行われなかった症例の解析から

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

は、V0400SBと身長及び／又は体重の増加遅延の因果関係を確定することはできなかった。しかしながら、成長への影響を含む長期的影響は欧州申請資料のリスク管理計画書で不足情報とした。

2) 重篤例

a) FR-2011-0991

痛覚過敏の潰瘍形成を起こした結節状のIHを有する生後6カ月の女児患者が、[redacted]年1月20日にV0400SB 1 mg/kg/dayで投与を開始した（同年＊年4月8日に3 mg/kg/dayに増量）。2カ月後、患者は進行性の食欲低下及び体重増加不良のため入院した。患者は、呼吸障害の症状を数回発現したことがあり、最初の症状は治療開始前（喘息と診断）及び胃食道逆流性疾患の発現前であった。セリアック病検査、吸収不良及び中咽頭閉塞を含め、検査で異常は認められず、牛乳のタンパク質及び／又は小麦に対するアレルギー検査もすべて陰性であった。患者は栄養摂取の欠如が考えられたため、栄養強化ミルクが与えられ、V0400SBの投与は継続した。患者の状態は著明に改善し、摂食量も増加した。これらの事象とV0400SB投与との因果関係はおそらく関連なしと判断された。

3) 非重篤例

a) FR-2013-1219

生後8カ月の女児患者（非早産児）で、摂食不良を背景として、本剤の投与終了から1カ月後に身長及び体重の成長遅延が認められた。プロプラノロールの投与期間は2.5カ月であった。9カ月後、高タンパクミルクが導入されたにもかかわらず、未回復であった。追跡調査報告の時点で、追加検査（詳細不明）が実施中であった。本症例は本剤とおそらく関連なしと判断された。

b) FR-2013-1994

無月経期間28週時に早産児として出生した出生時発育不全及びターナー症候群を有する女児患者で、V0400SBを5カ月間投与後に、食欲減退を背景として体重増加の低下が認められた。本症例は本剤とおそらく関連なしと判断された。

c) FR-2013-2088

1歳の女児患者（非早産児）で、V0400SBを1カ月間投与後に、成長障害及び体重増加停滞が認められた。プロプラノロールの投与が中止され、その後再開された。患者は回復した（回復日は不明）。何度か要請したが、補足的検査に関する情報は得られなかった。本症例は本剤とおそらく関連なしと判断された。

d) FR-2014-1312

生後6カ月の女児患者（非早産児）で、V0400SBを10日間投与後に、体重停滞が認められた。プロプラノロールの投与は継続された。補足的検査は実施されなかった。何度か情報提供を要請したが、転帰は提供されなかった。本症例は本剤とおそらく関連なしと判断された。

e) FR-2014-1621

生後4カ月の女児患者（非早産児）で、V0400SBを1.5カ月間投与後に、食欲不振及び身長-体重曲線の変化が認められた。プロプラノロールの投与が中止され、経口補助食品が与えられた。患者の体重は増加したが、依然として摂食困難が認められた。プロプラノロールの投与が再開されたが、転帰は不明であった。補足的検査に関する情報は得られなかった。本症例と本剤との因果関係は、情報不足のため判断できなかった。

f) FR-2014-1997

生後7カ月の女児患者（非早産児）で、V0400SBを17日間投与後に、食欲減退及び身長-体重曲線の変化が認められた。消化管精密検査は陰性、抗トランスグルタミナーゼ抗体検査も陰性、全血球計算、血中電解質、プロトロンビン、肝臓精密検査、甲状腺精密検査及びフェリチンは正常であった。プロプラノロールの投与が中止され、患者は改善していた（改善日は不明）。代謝障害（染色体異常（ダウン症候群、ターナー症候群等）、フルクトース不耐症、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症（古典的ガラクトース血症））、先天性代謝異常又は排泄増加（糖尿病、蛋白尿）といった他の原因を否定するための補足的検査は実施されなかった。本症例は本剤とおそらく関連なしと判断された。

(2) 誤投与の潜在的リスク

1) 概要

誤投与の症例は、累計で8例報告された。2例は重篤と判断され、6例は非重篤と判断された。誤投与の潜在的リスクは、欧州申請資料のリスク管理計画書で重要な潜在的リスクと判断した。考慮すべき誤投与の潜在的リスクは、1回あたりの投与量の過誤に関連するものであった（1回あたりの投与量は治療クール中に調整が必要であり、まず、投与量の漸増期間、その後患者の体重の推移に伴って調整する必要がある）。

2) 重篤例（2例）

2例の重篤症例は、空腹時にV0400SBの投与が中止されずに、低血糖性痙攣と徐脈が発現した1例と、低血糖症が発現した1例である（FR-2012-0275及びFR-2014-0982；これらの症例は2.7.4.6.1.4.3 (4)1)で詳述した）。

3) 非重篤例（6例）

- 2例はピペットの不適切な使用による過誤であり、副作用の発現は認められなかった。1例は別の製品のピペットでV0400SBが投与され、もう1例はピペットを使用した際にmgとmLの混同があった（後者の事象は2.7.4.5.5 (2)に記載した）。
- 2例は投与漏れであった。
- 1例は不注意による2重投与（別の2人から）であり、副作用は認められなかった（2.7.4.5.5 (2)に記載した）。
- 1例は、1 mg/kg/dayを推奨されている1日2回でなく1日3回投与され、四肢冷感が発現した患者である。

(3) 血管収縮

CUPでは、累計で計6例の非重篤な血管収縮／レイノー症候群の症例が報告された。これらの患者に非重篤な血管収縮事象が発現したのは、初回投与の3日後から8カ月後の期間であった。本剤との因果関係は、4例では関連があるかもしれないと判断され（経時的推移から示唆される及び投与中止で消失した及び／又は投与再開で出現したことに基づく）、2例ではおそらく関連なしと判断された（投与を継続したが転帰が良好であったことに基づく）。

文献レビューでは、IHに対してプロプラノロールを1 mg/kg/day、16カ月間投与した生後2週間の患者に発現した先端チアノーゼ、爪ジストロフィー及びわずかな指趾梗塞の症例が検索された[22)]。患者は、指趾梗塞を伴う末梢動脈疾患の悪化と高度の睡眠障害を発現し、死亡した。著者らによると、これらの末梢軟部組織の所見でのプロプラノロールの役割は確かではないが、プロプラノロールが末梢血管系に対する影響を誘発していることは確かである。これらの影響として、心拍出量の低下及びα受容体刺激作用優位（unopposed alpha-adrenergic drive）が含まれるため、下肢の血流低下を引き起こす。このメカニズムにより、高頻度に認められた副作用である四肢冷感及びレイノー現象が生じる。

末梢冷感及びレイノー症候群を伴う血管障害は、重要でない特定されたリスクと判断した。末梢冷感及びレイノー症候群はSPCに頻度不明の副作用として記載されており、高度の末梢動脈循環障害（レイノー現象）は禁忌である。

(4) 治療開始1年又は2年後の患者の追跡調査

本プログラムは[redacted]年に開始したため、3カ月以上投与され、かつ、1年間又は2年間にわたり追跡された患者の情報が得られた。

これらのデータの最終カットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で、患者374例を担当する合計116名の処方医と連絡を取った。42名の医師から123例の患者に関する回答が得られ、うち108例のデータが得られた。データが得られた全108例とも、治療開始から1年又は2年後の時点で、神経発達障害も成長遅滞も発現していなかった。

2.7.4.6.1.5 副作用の要約

CUPの開始時以降に報告された症例のデータから、IHに対するプロプラノロールの安全性プロファイルが明らかになりつつあるが、予測できない安全性上の問題は認められなかった。本プロファイルは、CUP集団のベースラインの疾患特性を考慮すると、重度／生命を脅かす種類のIHを有する患者に特化したものである。重篤な副作用は、主に心臓障害（徐脈、房室の伝導の悪化）、血管障害（低血圧）、呼吸障害（気管支痙攣及び悪化）並びに代謝及び栄養障害（低血糖症、低血糖性痙攣）に関するものであり、非重篤な事象は主に睡眠障害に関するものであった。

2.7.4.6.2 公表文献

2008年にLeauté-LabrèzがIHに対するプロプラノロールの治療効果を最初に発見した[23]のちに公表された全文献を対象に、PFD社でレビューを実施した。これらの公表文献には、各種プロプラノロール製剤の適応外使用で得られた成績が報告されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、「propranolol（プロプラノロール）」及び「hemangioma（血管腫）」を検索語として、13種類のデータベース（[redacted]）を検索した。それ以降、「propranolol（プロプラノロール）」及び「hemangioma（血管腫）」を検索語として、5種類のデータベース（[redacted]）を定期的に検索した。これらの検索結果は、PFD社の安全性監視部門が[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始した検索（検索データベース：[redacted]及び[redacted]、検索語：「propranolol（プロプラノロール）」及び「newborn, infant, or child（新生児、乳児又は小児）」）結果と定期的にクロスチェックした。2012年10月[redacted]日までを対象期間として、これらの文献検索から約370報が得られ、その内60報を安全性に関して何らかの情報を示すものとして選択した（有害事象が1件以上報告された）。利用可能であった一部の抄録及びポスター発表は、定量可能な安全性データがなかったため、本解析の対象に含めなかった。上記60報は、プロプラノロールが投与されたIH患者1367例を扱ったものである。

PFD社の安全性監視部門は、選択した文献で報告された有害事象をすべて収集し、SOC及びPTを割り当てた。公表文献の要約は各ATU報告書（5.3.6）に記載した。更に詳細に選択し、最低限の情報が記載されている場合（有害事象の特性から患者を特定できる場合）には副作用として有害事象を特定した結果、39報が選択された（プロプラノロール投与例623例）。個々の副作用の完全な詳細は2.7.4.6.2.3.2 に示した。また、副作用を発現した患者（132件114例）の叙述を作成し、2.7.4.6.2.3.1 に示した。

データベースによる文献検索では、レビュー対象期間におけるIH治療でのプロプラノロールの安全性及び有効性に関する文献数は世界中で増加しており、現在では多種多様な部位（皮膚、眼周囲、気道、肝臓）及び重症度（例：生命を脅かすもの、潰瘍形成を起こしたもの）が報告されていることが判明した。よく計画されたプロスペクティブ研究又はレトロスペクティブ研究に関する文献は数報あり、これらは臨床的有効性（2.7.3）で考察した。しかし、大多数の文献は個別の症例報告に関する文献であった。

適応外で使用されたプロプラノロール経口剤がどのように製造されたかの詳細は、最近のプロスペクティブ研究又は連続ケースシリーズ（series of consecutive cases）でも、文献中にごくわずかしか記載されていない。なお、PFD社の製剤（V0400SB）を使用した文献はなかった。

2.7.4.6.2.1 全般的な曝露状況

本レビューの対象に含めた、公表文献に記載のあったIH患者1367例は、プロプラノロール経口剤の治療を受けていた。患者の大多数は2 mg/kg/day（範囲は1～4 mg/kg/day。ただし、1報でより高用量の投与を受けた3例[24]を除く）で投与され、投与期間は最長30カ月間であった。患者の投与期間の要約を表 2.7.4-123に示した。

表 2.7.4-123 すべての公表文献におけるプロプラノロールの投与期間

公表文献	年	プロプラノロール投与例数	プロプラノロールの投与量	平均投与期間
Abbott*[25]	2010	3	2 mg/kg/day	不明
Al Dhaybi*[26]	2011	18	2-3 mg/kg/day	1歳になるまで
Bagazgoitia*[27]	2011	71	2 mg/kg/day	12週間以上
Balma-Mena[28]	2012	44	2-3 mg/kg/day	7.3カ月間
Bernabeu-Wittel*[29]	2011	28	2 mg/kg/day	8.7カ月間（2～16カ月間）
Bertrand[1] [30]	2011	12	2.7 mg/kg/day (2.5-3.5 mg/kg/day)	10.6カ月間
Bertrand[1] [31]	2012	35	2-3 mg/kg/day	8.9（1～13カ月間）
Betlloch-Mas*[32]	2012	20	2 mg/kg/day	3～14カ月間
Blatt*[15]	2011	54	1-4 mg/kg/day	不明
Bonifazi*[33]	2010	1	2 mg/kg/day	10カ月間
Bosemani*[34]	2012	1	1 mg/kg/day	30週間
Breur*[35]	2011	1	2 mg/kg/day	不明
Buckmiller[36]	2010	32	2 mg/kg/day	5.5カ月間（2～10カ月間）
Cavalli*[37]	2012	1	2 mg/kg/day	6カ月間以上
Chai[38]	2011	27	2 mg/kg/day	3.83カ月間（2.75～5.75カ月間）
Chik*[39]	2010	12	2 mg/kg/day	2～6カ月間
Corapcioglu*[40]	2011	12	2 mg/kg/day	5カ月間（4～9カ月間）
Dyme[43]	2012	15	3 mg/kg/day	2.8カ月間（0.2～10カ月間）
El-Essawy[44]	2011	15	2 mg/kg/day	7.67 ±3.96カ月間
Erbay[45]	2010	16	2 mg/kg/day	1.5～6.5カ月間
Fode*[46]	2010	1	2 mg/kg/day	不明
Fuchsmann[47]	2011	39	2 mg/kg/day	8.5カ月間（39例中33例）
Fusilli*[48]	2010	1	2 mg/kg/day	不明
Georgountzou*[49]	2012	28	2 mg/kg/day	7.56カ月間（2.5～16カ月間）
Giron-Vallejo*[50]	2010	1	2 mg/kg/day	約6カ月間
Graaf de*[42]	2011	28	1.8-4 mg/kg/day	4.5～17カ月間
Haider*[17]	2010	17	2 mg/kg/day	視覚障害が消失する程度まで完全治癒又は退縮するか、生後9～11カ月になるまで投与を継続。
Harper[51]	2011	30	2 mg/kg/day	1歳になるまで
Hermans[52]	2011	20	2.0-2.5 mg/kg/day	9.1カ月間（19例）
Hogeling[53]	2011	19	2 mg/kg/day	26週間
Holland*[54]	2010	3	2 mg/kg/day	不明
Holmes*[55]	2011	31	3 mg/kg/day	12.5週間（1～58週間）
Hsu*[56]	2012	13	2-3 mg/kg/day	乳児13例中6例で5（3.14）カ月間
Janmohamed[18]	2011	2	2 mg/kg/day; 1.5 mg/kg/day	9週間以上 2日間以上
Javia[57]	2011	12	2 mg/kg/day	9.6カ月間（4.5～13カ月間）
Koay*[58]	2011	2	1-1.5 mg/kg/day	5カ月間／不明
Küpeli*[59]	2012	14	2 mg/kg/day	乳児：12カ月間以上 1歳超：6カ月間以上
Lawley*[60]	2009	2	2 mg/kg/day	1日間／10日間以上
Leboulanger*[61]	2010	14	2.5 mg/kg/day	6カ月間以上
Lv *[62]	2012	37	2 mg/kg/day	3～6カ月間
Manunza[63]	2010	30	2 mg/kg/day	完了（19例）：7カ月間（3.5～15カ月間） 継続中（11例）：8.5カ月間（5～15カ月間）

表 2.7.4-123 すべての公表文献におけるプロプラノロールの投与期間（続き）

公表文献	年	プロプラノロール投与例数	プロプラノロールの投与量	平均投与期間
Marsciani*[64]	2010	1	2 mg/kg/day	1カ月間以上
Metry*[22]	2013	32	1.8 mg/kg/day	12.3カ月間（完了例32例中19例）
Missoi*[65]	2011	17	2 mg/kg/day	中央値6.8カ月間
Pavlakovic*[66]	2010	1	2 mg/kg/day	5カ月間
Phillips[19]	2012	188	2 mg/kg/day	8カ月間（10～30カ月間）
Price[67]	2011	68	2 mg/kg/day	7.9カ月間（3.5～14.0カ月間）
Rosbe*[24]	2010	3	3-6 mg/kg/day	不明
Saint-Jean*[68]	2011	33	2-3 mg/kg/day	5.9カ月間
Sans*[69]	2009	32	2-3 mg/kg/day	6.1カ月間
Santos*[70]	2010	6	2 mg/kg/day	多様
Schiestl[71]	2011	25	2 mg/kg/day	完了例14例において10.5カ月間（11.4～22.1カ月間）
Schupp[72]	2011	55	2 mg/kg/day	5.8カ月間
Shepherd*[73]	2012	3	1-2 mg/kg/day	不明
Snir[74]	2011	30	2 mg/kg/day	7.3カ月間（1.5～15.0カ月間）
Tan*[76]	2011a	15	1.5-2 mg/kg/day	不明
Tan*[75]	2011b	1	1.5 mg/kg/day	生後12カ月まで
Thoumazet*[78]	2012	8	2 mg/kg/day	6.8カ月間（3～10カ月間）
Zegpi-Trueba*[16]	2012	57	2 mg/kg/day	7.3カ月間（1～24カ月間）
Zvulunov[79]	2011	42	2.1 mg/kg/day (1.5-3 mg/kg/day)	3.6カ月間（1～8カ月間）
合計	1367			

出典：5.4の各公表文献

* 副作用に関する叙述が記載されていた39報

1 Bertrandら[30]におけるプロプラノロール投与患者計12例中10例は、Bertrandらの公表文献[31]でも解析対象に含められており、Bertrandらの解析対象患者の総数は37例であった。更に、Shepherdら[73]の3例中2例はHogelingら[53]でも解析されていた。

2.7.4.6.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

公表文献で考察されていた患者の大多数は、以下を含む高リスクのIH（例：生命又は機能を脅かすIHや潰瘍形成を起こした重度のIH）を有していた。

- 眼部、眼周囲及び視力を脅かすIH
- 声門下IH
- 肝臓のIH
- 巨大な顔面のIH
- 潰瘍形成を起こしたIH

また、醜形の発現リスクが認められた症例も含まれていた。

公表文献では世界中の症例が報告されており、治療開始時の患者の年齢も幅広かった。プロプラノロール投与開始時の平均年齢は生後2～6カ月であったが、1歳以降に投与を開始した症例も認められた。ベースラインの人口統計学的特性及びIHの特性の要約を表 2.7.4-124に示した。

表 2.7.4-124 公表文献における人口統計学的特性及びベースラインのIHの特性

公表文献	年	プロプラノロール投与例数	国	治療開始時の平均年齢	IHの種類又は部位
Abbott*[25]	2010	3	英国	不明	眼周囲
Al Dhaybi*[26]	2011	18	カナダ	生後3.7カ月（SD 3.42）	眼周囲（PHACESを含む）
Bagazgoitia*[27]	2011	71	アルゼンチン／スペイン	生後5.8カ月	全身投与を必要とする（PHACESを除く）
Balma-Mena[28]	2012	44	カナダ	生後7.8カ月	多様
Bernabeu-Wittel*[29]	2011	28	スペイン	不明	重度の増殖期のIH又は退縮期のIH
Bertrand[1 30]	2011	12	カナダ	生後3.7カ月（1.5～8.7）	顔面のIH
Bertrand[1 31]	2012	35	カナダ	生後3.5カ月（1～10カ月）	多様（PHACESを含む）
Betlloch-Mas*[32]	2012	20	スペイン	生後5.2カ月（2～19カ月）	高リスクIH
Blatt*[15]	2011	54	米国	不明	合併症を伴うIH
Bonifazi*[33]	2010	1	イタリア	生後27日	皮膚IH
Bosemani*[34]	2012	1	米国	生後15週	多病巣性の肝臓のIH
Breur*[35]	2011	1	オランダ	生後12カ月以上	顔面
Buckmiller[36]	2010	32	米国	生後7.1カ月（1.5～30）	問題のある（Problematic）IH
Cavalli*[37]	2012	1	イタリア	生後33日	潰瘍形成を起こした上唇部及び鼻（nasal filter）のIH
Chai[38]	2011	27	中国	生後4.1カ月（3週～7カ月）	顔面、頚部、体幹、四肢
Chik*[39]	2010	12	中国	生後7カ月（2～22）	孤立性の顔面のIH（醜形／機能に関するリスク）及び多発性IH
Corapcioglu*[40]	2011	12	トルコ	生後4.5カ月	コルチコステロイド薬投与に抵抗性を示すIH
Dyme[43]	2012	15	米国	生後116（56～257）日	視力障害の発現リスク、変形、複雑な潰瘍形成
El-Essawy[44]	2011	15	エジプト	生後8.13（SD 4.7）カ月	眼窩周囲又は眼窩
Erbay[45]	2010	16	トルコ	生後15.5（5～109）週	生命を脅かすIH及び肝臓のIH
Fode*[46]	2010	1	ドイツ	生後5カ月	腋窩IH
Fuchsmann[47]	2011	39	米国	39例中33例で生後4.1（1～11）カ月	頭部及び頚部のIH
Fusilli*[48]	2010	1	イタリア	生後1カ月	皮膚及び多病巣性の肝臓病変
Georgountzou*[49]	2012	28	ギリシャ	生後5.95（2～16）カ月	重度のIH
Giron-Vallejo*[50]	2010	1	スペイン	生後10カ月	下唇部のIH
Graaf de*[42]	2011	28	オランダ	生後8.8（2～43）カ月	合併症を伴うIH（声門下、PHACES及びPELVIS症候群を含む）
Haider*[17]	2010	17	米国	生後3週～12カ月	眼周囲のIH
Harper[51]	2011	30	英国	生後5.8カ月	巨大な顔面のIH及び声門下IH
Hermans[52]	2011	20	オランダ	生後3.5カ月（SE 0.4）	潰瘍形成を起こしたIH（多様な病変）
Hogeling[53]	2011	19	オーストラリア	生後67週	皮下型病変を伴うIH、機能障害／審美的醜形の発現リスク、コルチコステロイド投与の段階にない又はそれに反応しない
Holland*[54]	2010	3	米国	不明	視力を脅かすIH
Holmes*[55]	2011	31	英国	生後3.9カ月（1.2～9.7）	顔面、上肢／下肢、会陰
Hsu*[56]	2012	13	中国	生後4（1～11）カ月	病変が多様な、合併症を伴うIH

表 2.7.4-124 公表文献における人口統計学的特性及びベースラインのIHの特性（続き）

公表文献	年	プロプラノロール投与例数	国	治療開始時の平均年齢	IHの種類又は部位
Janmohamed[18]	2011	2	オランダ	生後8週及び11カ月	上唇部及び鼻のIH、眼瞼部のIH
Javia[57]	2011	12	米国	生後3（1～7）カ月	咽頭気管のIH（PHACESを含む）
Koay*[58]	2011	2	マレーシア	生後6週及び3カ月	眼周囲
Küpeli*[59]	2012	14	トルコ	生後4カ月（0.15～36）	機能障害又は生命を脅かすIHを引き起こす、頭部及び頚部のIH
Lawley*[60]	2009	2	米国	生後8週及び36日	上眼瞼、皮膚散在性、肝臓、眼のIH
Leboulanger*[61]	2010	14	フランス	生後5.2（0.7～16）カ月	咽頭気管のIH
Lv*[62]	2012	37	中国	生後2.8（1.5～8）カ月	問題のある（Problematic）頭部及び頚部のIH
Manunza[63]	2010	30	英国	生後5.8カ月（1.2～13.5カ月）	眼周囲、鼻、巨大な顔面のIH、声門下（PHACESを含む）、潰瘍形成
Marsciani*[64]	2010	1	イタリア	生後2カ月	肝臓及び皮膚のIH
Metry*[22]	2013	32	米国	生後4.8カ月	PHACES
Missoi*[65]	2011	17	米国	生後4.5（2.2～5.6）カ月	眼周囲
Pavlakovic*[66]	2010	1	ドイツ	生後17週	右胸壁の、潰瘍形成を起こした、皮膚／皮膚下の巨大なIH
Phillips[19]	2012	188	オーストラリア	生後4カ月（5日～7歳）	機能を脅かす、審美的な及び潰瘍形成を起こしたIH（PHACESを含む）
Price[67]	2011	68	米国	生後4.9カ月	合併症を伴うIH
Rosbe*[24]	2010	3	米国	生後6（2～43）カ月	高度の呼吸器症状を伴う気道のIH
Saint-Jean*[68]	2011	33	フランス	生後5.2（2～16）カ月	潰瘍形成を起こしたIH
Sans*[69]	2009	32	フランス	生後4.2カ月	複数の部位
Santos*[70]	2010	6	スペイン	生後1～9カ月	気道のIH
Schiestl[71]	2011	25	スイス	生後3.6（1.5～9.1）カ月	合併症を伴う増殖期のIH
Schupp[72]	2011	55	ドイツ	生後6.4カ月（1.2～35.5）	顔面及び頚部のIH（大多数）
Shepherd*[73]	2012	3	オーストラリア	生後8、10及び19カ月	眼瞼及び顔面、鼻先端
Snir[74]	2011	30	イスラエル	生後5（SD 1.7）カ月	眼周囲のIH
Tan*[76]	2011a	15	ニュージーランド	生後11週（3週～8.5カ月）	問題のある（Problematic）
Tan*[75]	2011b	1	ニュージーランド	生後3週	肝臓及び皮膚のIH
Thoumazet*[78]	2012	8	フランス	最高年齢を除く生後4.9カ月（1～36カ月）	眼周囲部に及ぶ、外観を損なう重度の毛細血管のIH
Zegpi-Trueba*[16]	2012	57	多国	生後9.7（2～79）カ月	頭部及び頚部のIH（大多数）
Zvulunov[79]	2011	42	多国	生後28カ月	増殖期以降のIH
合計		1367			

出典：5.4の各公表文献

IH：乳児血管腫；SD：標準偏差；SE：標準誤差；PELVIS：会陰部血管腫、外生殖器奇形、脂肪髄膜脊髄瘤、膀胱・腎臓異常、鎖肛及び懸垂線維腫；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

* 副作用に関する叙述が記載されていた39報

1 Bertrandら[30]におけるプロプラノロール投与患者計12例中10例は、Bertrandらの公表文献[31]でも解析対象に含められており、Bertrandらの解析対象患者の総数は37例であった。更に、Shepherdら[73]の3例中2例はHogelingら[53]でも解析されていた。

2.7.4.6.2.3 副作用

2.7.4.6.2.3.1 患者の副作用に関する叙述の要約

最低限の情報が記載されている場合（すなわち、副作用から患者を特定できる）には、文献に基づいて副作用に関する叙述を記載した。本項にはこれらの事象の要約を示した。

文献に基づく副作用132例が報告された全身治療を必要とするIHに対して、プロプラノロール経口投与治療を受けた患者114例に関する叙述を示した。これらの副作用の要約を表 2.7.4-125に示した。

未知重篤副作用は報告されなかった。有害事象が高頻度に報告されたSOCは、「心血管障害」（40件）、「神経系又は精神障害」（26件）、「胃腸障害」（26件）及び「呼吸器系障害」（24件）であった。1例の患者に複数の事象が報告されている場合がある。副作用の転帰が判明していた／記載されていた症例の大多数（変化しなかった副作用であった軽度の喘鳴及び持続中の副作用であった齲歯（各1件）を除く全症例）が回復していた。

高頻度に報告された個々の副作用は、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。

大多数の文献では、重症度を記載していなかった。また、文献での事象の記載方法は標準化されていなかったため、重症度の判定は不可能であった。しかしながら、記載があった場合には、重症度に関する情報を個別に叙述した。

文献では、13件がプロプラノロールの完全な投与中止に至ったと記載されていた。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あり、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な中止に至ったと記載されていた30件も同様であったが、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。プロプラノロールの投与が一時的に中止されていた症例で、投与再開後に副作用が再発したという報告はなかった。

IHの反応が非常に良好であったと考えられていたものの、1例の患者が治療開始から16カ月後に死亡した（プロプラノロール1 mg/kg/dayの経口投与治療とコルチコステロイド薬2 mg/kg/dayの併用治療を受けていたPHACE症候群患者が、高度の睡眠障害及び指の梗塞を伴うperipheral arteriopathy（末梢動脈疾患）の悪化を発現し、死亡に至った[22)]）。

表 2.7.4-125 公表文献で報告された副作用

	副作用に関する叙述の記載あり	完全な投与中止	投与量の減量／一時的な投与中止	投与再開*	投与再開により再発
副作用の総件数	132	13	30	14	0
cardiovascular disorders（心血管障害）	40	4	11	5	0
徐脈	7	1	3	1	0
四肢冷感	8	1	0	0	0
不全片麻痺	1	0	0	0	0
低血圧	18	2	6	3	0
peripheral arteriopathy（末梢動脈疾患）	1	0	0	0	
蒼白/倦怠感	4	0	1	0	0
vessels stenosis, progressive（進行性血管狭窄）	1	0	1	1	0
respiratory system disorders（呼吸器系障害）[1]	24	7	9	7	0
喘息	1[2]	1	0	0	0
細気管支炎	3	1	2	2	0
気管支反応性亢進	3	1	2	2	0
気管支痙攣	4	0	1	1	0
上気道性喘鳴	2	1	0	0	0
apneic episodes（無呼吸症状）	1	0	0	0	0
頻呼吸	1	0	1	0	0
喘鳴	6	3	2	2	0
咳嗽	3	0	1	0	0
metabolic and nutrition disorder（代謝および栄養障害）	13	1	5	1	0
低血糖症	6	1	3	0	0
低血糖性痙攣	5	0	2	1	0
高カリウム血症	2	0	0	0	0
胃腸障害	26	1	2	0	0
便秘	4	0	0	0	0
下痢	13	1	1	0	0
胃食道逆流	2	0	0	0	0
その他［loss of appetite（食欲不振）／reduced intake（摂食量低下）、腹痛、胃腸障害、悪心、caries（齲歯）］	7	0	1	0	0
nervous system, psychiatric disorders（神経系、精神障害）	26	0	3	1	0
無感情、intermittent fatigue（間欠性疲労）、傾眠、落ち着きのなさ	5	0	1	0	0
易刺激性	1	0	1	0	0
睡眠障害［悪夢、restless sleep（不安定睡眠）、睡眠障害］	20	0	1	1	0
skin and appendages disorders（皮膚・皮膚付属器障害）	3	0	0	0	0
発疹、sudoration（発汗）、乾燥症	3	0	0	0	0

出典：Appendix 2の副作用の要約表

* 一時的に投与中止してからプロプラノロールを再投与

1 「respiratory system disorders（呼吸器系障害）」の上気道感染／ウイルス感染／発熱との関連性については、本表に詳しく記載していない。詳細は個別の叙述を参照のこと。

2 更に喘鳴の1例が、認識されていなかった基礎のアレルギー性喘息と関連ありと判断された。

2.7.4.6.2.3.2 副作用に関する叙述

(1) 重要な特定されたリスク

*患者番号が各文献中で特定されていなかった場合、叙述の本文に記載するため、著者名-患者a、著者名-患者b、著者名-患者c（等）と分類し、患者番号が特定されていた場合、著者名-患者番号とした。また、同一著者で複数の報告がある場合には、発行年を著者の後に追加し、同一著者で同一年に複数の報告がある場合には、発行年a、発行年b（等）と分類した。

1) cardiovascular disorders：心血管障害

a) 徐脈（すべて無症候性）

7件の徐脈が詳細に報告されていた。記載されていた場合、プロプラノロールの投与量は、4 mg/kg/dayの1例を除き、1～2 mg/kg/dayの範囲であった。心拍数は4例で記載されていた（最低値：50 bpm）。いずれの症例も症状は報告されなかった。徐脈が発現するまでの期間は、投与後1～2時間、Day 2、Day 11、2週後、17週後及び5カ月後であった。本事象は、プロプラノロールの投与継続（記載されていた1例）により自然消失したか、減量又は一時的な投与中止並びに再増量又は投与再開（記載されていた4例）後に、自然消失した。

i) Blatt-患者6 : 顔面に分節性IHを有し、プロプラノロールを4 mg/kg/dayで投与されていた生後2カ月の患者が、治療開始から2週間以内に高度の徐脈（測定値なし）を発現した。本副作用は生命を脅かす可能性があると判断された。プロプラノロールの投与中止後24時間以内に改善した。本副作用は、最高2 mg/kg/day（1日2回）で投与再開したときには再発しなかった[15)]。

ii) Bosemani-患者a：生後15週の女児が、呼吸仕事量増加、摂食困難、間欠性発汗及び泣いた際、口周囲にチアノーゼを呈して、地元の救急治療室を受診した。初回の臨床検査での特筆すべき所見は、全収縮期雑音及び肝腫大であり、うっ血性心不全と一致していた。肝臓は右肋骨弓下約3 cmの位置に触知された。また、右肩及び顔面に鮮やかなピンク色の小さな血管性丘疹が2つあり、皮膚IHと一致していた。肝腫大及び心不全を詳細に評価するため、患者は著者の医療機関に移送された。磁気共鳴画像所見は多病巣性の肝臓のIHと一致していた。患者は小児集中治療室に入院し、IHに対し、酸素、利尿薬、ジゴキシン、プレドニゾロン（3 mg/kg/day）及びプロプラノロール（開始用量1 mg/kg/day）の投与を受けた。Day 11に、患者は40～50 bpmの重大な徐脈を発現し、プロプラノロールが原因の可能性があると懸念された。プロプラノロールを一時的に0.5 mg/kg/dayに減量したが、Day 13の定期超音波検査で、ステロイド療法を継続しているにもかかわらず、プロプラノロールの減量試行期間中に、IHの大きさ及び血流量が増加していることが判明した。そのため、Day 14にプロプラノロールを1 mg/kg/dayに戻し、次いでDay 14～Day 42に2 mg/kg/dayまで漸増したところ、心血管系の状態は改善を続けた。Day 29（4週後）～10週後の間で、プレドニゾロンを漸減中止した。プロプラノロールの単剤療法は継続し、23～24週後の間で漸減し、30週後に中止した[34)]。

iii) Tan 2011b-患者a：悪化傾向にある肝機能不全（血清中総ビリルビン：269 U/L（抱合型69%）；肝酵素レベル上昇）を伴う、多発性の皮膚及び肝臓のIHを有する生後3週の男児患者が、プロプラノロールの投与開始から17日後に細気管支炎を併発した際、短時間の徐脈（測定値なし）及びapneic episodes（無呼吸症状）を発現した。各事象で入院が必要となった（当該患者の叙述は、気管支痙攣及び気管支反応性亢進反応で詳述した）[75]。

iv) Blatt-患者4：IHの皮膚病変を4つ有し、生後8カ月から1～2.1 mg/kg/dayのプロプラノロールの投与を受けた患者が、治療開始から数週間以内に易刺激性、傾眠及び一過性の心拍数80 bpmを発現した。家族がプロプラノロールの投与量を漸減すると患者の挙動は改善したが、最終投与量で投与を再開すると再発した[15]。

v) Missoi-患者a：眼周囲のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayの投与を受けた患者が、治療開始から5カ月後、気道のIHを治療するための入院中に、軽度の徐脈（測定値60～69 bpm）を短時間発現した。症状は睡眠中に発現し、自然消失した。プロプラノロールは投与中止した。心臓病専門医は、心電図所見に異常が認められないことから、当該症状は良性であると結論した。プロプラノロールは2 mg/kg/dayで問題なく投与再開された[65]。

vi) Marsciani-患者a：生検で判明した急速に増殖中のびまん性の肝臓のIHを有する生後2カ月の女児患者が、低血圧及び低血糖症を伴わない無症候性の徐脈を発現した。皮下結節及びミリ単位の皮膚IHに伴い、突然に肝臓が腹部全体を占位した腹部腫脹で、患者は紹介された。腹部超音波検査及びMRI検査で、肝実質がほぼ完全に置換されており、中心方向に増強する多発性の病変が認められることが判明した。肝臓のIHの診断のもと、次いで肝臓及び皮膚の生検が実施された。甲状腺機能検査で、TSH増加（33.8 mU/L、n.v. 0.62～8.05）、fT4の軽度増加（17.5 ng/mL、n.v. 8～18）及びfT3の正常値（3.6 ng/L、n.v. 1.8～4.6）が判明した。患者はレボチロキシン（1 µg/kg/day）による甲状腺ホルモン補充療法及び高用量ステロイド療法（4 mg/kg/day）を開始し、ビンクリスチン1回1.5 mg/m^2/週の一次治療を受けたが、治療開始から45日後の時点でも著明な改善は認められず、シクロホスファミドの5日間投与後も同様であった。その後、患者はプロプラノロール1 mg/kg/dayの投与を受けた。48時間の入院期間中、一過性の無症候性の徐脈（測定値なし）が認められたが、低血圧及び低血糖症は認められなかった。同時にステロイド療法を漸減中止したにもかかわらず、1週間後に劇的な改善が認められた。腹囲が50 cmまで減少し、超音波検査を実施したところ肝臓病変の顕著な退縮が判明した。また、TSH値は正常化（8 mU/L）していた。1カ月後、肝臓の血管腫はプロプラノロール2 mg/kg/dayの投与で着実に改善し続けた[64]。

vii) Corapcioglu-患者a：IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayの投与を受けた女児患者が、一過性の徐脈を発現した。患者は一次治療としてコルチコステロイドの全

身投与を受けたが、十分に反応しなかった。次いで、プロプラノロールの投与後、患者は投与後2時間及び投与後3時間の経過観察中に心拍数80 bpmを示したが、自然に改善した[40)]。

b) 低血圧

18件の低血圧が詳細に報告されており、その内4件は症候性（嗜眠、ほとんど覚醒しない状態、毛細血管の再充満遅延を伴う極度の四肢冷感、不明の症状を含む）であった。記載されていた場合、プロプラノロールの投与量はおおむね2 mg/kg/day（範囲：0.5～3 mg/kg/day（1例））であった。血圧の測定値は6例で記載されていた（最低値：56/23 mmHg）。記載されていた場合、発現までの期間は、プロプラノロールの投与開始後1カ月間以内であった（主に治療開始時）。本事象は自然消失したか（記載されていた無症候性の6例）、プロプラノロールの減量又は一時的な投与中止後に消失した（記載されていた症候性の2例及び無症候性の3例）。プロプラノロールを完全に投与中止する必要があったのは、2例のみであった（症候性の1例（嗜眠）及び無症候性であったが一時的な投与中止後に再発した1例）。

i) 症候性低血圧

Al Dhaybi-患者1

眼周囲のIHを有する早産の患者が、プロプラノロールの投与開始直後（投与量不明）に重大な症候性の動脈性低血圧（症状及び測定値に関する詳細なし）を発現した。プロプラノロールは投与中止したが、コルチコステロイド経口療法の失敗後に再開し、忍容性は良好であった[26)]。

Bernabeu-Wittel-患者a

重度のIHを有する患者が、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を開始してから1カ月間以内に嗜眠を伴う低血圧（血圧：60/35 mmHg）を発現した。患者は病院に紹介された。30分後に状態は自然消失し、プロプラノロールの投与は中止された[29)]。

Blatt-患者5

頚部にIHを有し、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与を受けた生後3カ月の患者が、治療開始から2週間以内に、ほとんど覚醒しない状態及び高度の低血圧（測定値なし）を発現した。本副作用は高度であり、生命を脅かす可能性があると判断された。患者の状態はプロプラノロールの投与中止後24時間以内に改善した。本事象は、より低用量で投与を再開したときには再発しなかった[15)]。

De Graaf-患者7

声門下IHを有し、プロプラノロール1.8 mg/kg/day以下で投与を受けた生後2.5カ月の女児患者が、症候性低血圧（毛細血管の再充満遅延を伴う極度の四肢冷感）、reduced intake（摂食量低下）及び嘔吐を発現した。患者の血圧は56/34 mmHg（生後7.5カ月時の拡張期血圧の50パーセンタイル値：53 mmHg）であった。低血圧のため、プロプラノロールの投与量は2 mg/kg/day未満に維持された。プロプラノロールの投与は中止しなかった（食欲不振、腹痛、胃腸障害、悪心にも叙述を詳細

に記載した）[42)]。

ii) 無症候性低血圧

Georgountzou-患者a

問題のある（Problematic）増殖期のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後3カ月の患者が、いずれも治療開始初日にプロプラノロールの投与後2時間の時点で低血圧（収縮期血圧低値、測定値なし）を発現した。拡張期血圧は境界域正常又は正常範囲未満であった。治療は機能的理由から行われたものであり、患者は既にインターフェロンの投与を受けて無効であったことから、プロプラノロールの投与量を一時的に1.5 mg/kg/dayに減量し、忍容性が良好であるのを認めた後で、投与量を再度2 mg/kg/dayに増量した。3日間に延長した経過観察中に、更なる低血圧症状は認められなかった[49)]。

Georgountzou-患者2

問題のある（Problematic）増殖期のIHを腰部に有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後4.5カ月の女児患者が、治療開始時の睡眠中に自己限定性の単発的な低血圧症状を発現した。その他のバイタル項目の変化は認められなかった（血圧：56/23 mmHg）。事象は自然消失し、追跡評価時の血圧の測定値は正常であった。プロプラノロールの投与は合計6カ月間継続された[49)]。

Georgountzou-患者7

問題のある（Problematic）増殖期の眼周囲のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後3カ月の男児患者が、治療開始時の睡眠中に自己限定性の単発的な低血圧症状を発現した。その他のバイタル項目の変化は認められなかった（血圧：63/25 mmHg）。事象は自然消失し、追跡評価時の血圧の測定値は正常であった。プロプラノロールの投与は合計6カ月間継続された[49)]。

Georgountzou-患者10

問題のある（Problematic）増殖期のIHを上唇部及び左唇交連に有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後4カ月の男児患者が、治療開始時に低血圧（拡張期血圧低値）を発現した。拡張期血圧の大半は、ベースライン値よりも1～10 mmHg低かったが、プロプラノロール投与との相関関係は認められないことが、別の48時間の入院期間中に行われた観察で確認された。事象は自然消失し、心臓病チームとの協議を経て、自宅で投与継続された。プロプラノロールの投与は合計7カ月間継続された[49)]。

Bernabeu-Wittel-患者b

重度のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、治療開始から1カ月間以内に無症候性の低血圧を発現した（血圧：62/45 mmHg）。事象は15分間以内に自然消失した。IHの再増殖が認められたため、プロプラノロールは1 mg/kg/dayで投与再開した。しかし、無症候性の低血圧が再度記録され（血圧：

50/35 mmHg)、投与はその後中止された[29)]。

Chik-患者a

顔面のIHを有し、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与を受けた生後3カ月の患者が、定期測定時の収縮期血圧が5パーセンタイル値を持続的に下回るという無症候性の低血圧を発現した。投与量を0.8 mg/kg/dayに調整したにもかかわらず、血圧は5パーセンタイル値付近で推移した。そのため、プロプラノロールの投与を中止し、代わりにプレドニゾロンを1週間投与した。その後、血管腫は急速に増殖し、出血し、潰瘍を形成した。生後8カ月時にプロプラノロールの投与を慎重に再開すると、プロプラノロールは2 mg/kg/dayで継続して投与され、忍容性は良好であり、臨床的改善も持続し、更なる合併症は認められなかった[39)]。

Chik-患者b

顔面のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、一過性の無症候性の低血圧（5パーセンタイル値付近の境界域低血圧）を発現し、プロプラノロールは1 mg/kg/dayに減量された[39)]。

Holmes-患者a

急速な増殖期のIHを有し、プロプラノロール3 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、一過性の無症候性の低血圧を発現した。本事象は、プロプラノロール開始用量の投与時に発現し、次回投与前に消失した。患者はそのままプロプラノロールの治療クールをすべて完了し、更なる副作用は認められなかった[55)]。

Koay-患者2

右眼の眼球突出及び上斜視を引き起こす、進行性に拡大しつつある皮下型IHを右下眼瞼の下側頭面に有する生後6週の女児患者が、プロプラノロール0.5 mg/kg/day（1日3回）の投与を初日に受けた。血圧は2時間にわたって30分ごとに測定され、血糖値は1時間ごとに測定された。授乳が行われていたにもかかわらず、血圧は治療開始から2時間以内に20 mmHg（収縮期）及び10 mmHg（拡張期）低下した。患者には警戒が続けられたが、蒼白な皮膚又は冷湿な皮膚の徴候を示さず、観察下で自然に回復した。プロプラノロールの投与量は2日目に1 mg/kgに増量され、3日目に1.5 mg/kgに増量された。患者はプロプラノロールの投与を1.5 mg/kg/dayで退院した[58)]。

Metry-患者8

頚部及び頭蓋内の動脈形成異常を伴う、IH（部位：右S1、S3及びS4、右胸部及び気道）及びPHACE症候群を有する生後13カ月の患者が、プロプラノロール1.5 mg/kg/dayで投与を受けた（生後3週～11カ月までは、2 mg/kg/dayのコルチコステロイド薬の投与）。患者は無症候性の低血圧の症状を示し、プロプラノロールの減量に至った。バイタルサインの測定結果は、すべて正常範囲内であった。プロプラノロールの投与期間は14.5カ月間であり、IHの反応は中程度ないし非常に良好

であると考えられた[22)]。

Sans-患者a

重度のIHを有し、プロプラノロールの投与（本研究で計画された投与量は2～3 mg/kg/day）を受けた患者が、初回投与後3時間の睡眠中に62/25 mmHgの血圧低下を示した。本症状は、患者が目覚めると自然消失しており、治療的介入なしに血圧は91/60 mmHgに回復した。患者は治療を継続した[69)]。

Thoumazet 患者a

重度のIHを右頬に有し、生後0.75カ月時にプロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を開始した患者が、軽度の動脈性低血圧を発現したが、臨床的影響は認められなかった。患者は6カ月間の治療クールを完了した。本研究は、眼窩部及び眼瞼の重度のIHに関する研究であったため、患者が弱視の診断も受けていたことに留意する必要がある[78)]。

Thoumazet患者b

重度のIHを眼窩部に有し、生後7カ月時にプロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を開始した患者が、動脈性低血圧を発現したが、臨床的影響は認められなかった。患者は5カ月間の治療クールを完了した。本研究は眼窩部及び眼瞼の重度のIHに関する研究であったため、患者が弱視の診断を受けていなかったことに留意する必要がある[78)]。

Tan 2011a-患者a

問題のある（Problematic）増殖期のIHを有する患者が、プロプラノロールの投与中に境界域の無症候性の拡張期低血圧を発現し、投与量を2カ月間かけて0.25 mg/kg/dayから2 mg/kg/dayまで緩徐に漸増する必要が生じた。その結果、IHの退縮・消退が加速した[76)]。

2) respiratory system disorders：呼吸器系障害（気管支痙攣及び気管支反応性亢進反応）

「respiratory system disorders：呼吸器系障害」に関する14例の事象が詳細に報告されていた。記載されていた場合、プロプラノロールの投与量はおおむね2 mg/kg/dayであった。発現までの期間は十分な記載がなかった（記載されていた場合の範囲:「開始後」～7カ月間）。気管支痙攣、喘息又は喘鳴が7例に単発的に報告された。アレルギー反応が報告された症例はなかった。発現時期は、治療開始から3カ月間以内と報告された。気管支痙攣又は喘鳴の4例では、プロプラノロール投与を継続しながら、サルブタモールのネブライザー治療を受けた後に症状が消失した。プロプラノロールは2例で完全に投与中止、2例（1例はフルチカゾン投与下）で、プロプラノロールは一時的に投与中止された後に再開された。

気管支痙攣及び気管支反応性亢進反応が7例で、発熱、細気管支炎及び上気道感染との関連で報告された。大半でプロプラノロールが中止され、それに伴い症状が迅速に消失した。その後、プロプラノロールは無事に投与再開された。

a) 単発的な気管支痙攣、喘息、喘鳴

i) Küpeli-患者4

眼窩周囲のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後4カ月の女児患者が、可逆性の気管支痙攣を発現した。サルブタモールにのネブライザー治療を受けた後に症状は消失した。アトピーの家族歴はなく、プロプラノロールの禁忌事項が認められないことも、全血球計算、血清グルコース測定、血清電解質及び心電図の他、心エコー検査による評価で確認されていた。患者は、合計15カ月間にわたって治療を継続した[59)]。

ii) Küpeli-患者12

IHを右腕部に有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後0.25カ月の男児患者が、可逆性の気管支痙攣を発現した。サルブタモールのネブライザー治療を受けた後に症状は消失した。アトピー性皮膚炎の家族歴はなかった。プロプラノロールの禁忌事項が認められないことは、全血球計算、血清グルコース測定、血清電解質及び心電図の他、心エコー検査による評価で確認されていた。公表時点で、患者は合計7カ月間の治療を受けていた[59)]。

iii) Küpeli-患者13

後頭部のIHを有し、2 mg/kg/dayのプロプラノロールの投与を受けた生後4カ月の女児患者が、可逆性の気管支痙攣を発現した。サルブタモールのネブライザー治療を受けた後に症状は消失した。アトピー性皮膚炎の家族歴はなかった。プロプラノロールの禁忌事項が認められないことは、全血球計算、血清グルコース測定、血清電解質及び心電図の他、心エコー検査による評価で確認されていた。公表時点で、患者は合計9カ月間の治療を受けていた[59)]。

iv) Leboulanger-患者3

気道閉塞性のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後5カ月の患者が、治療開始から1週間以内に高度の喘息を発現した。プロプラノロールをアセブトロールに切り替えた結果、同等の臨床的効果が得られ、高度の気管支収縮は再発しなかった[61)]。

v) Sans-患者b

重度のIHを有し、プロプラノロールの投与（本研究で計画された投与量は2～3 mg/kg/day）を受けた患者が、治療開始から3カ月後に喘鳴を発現し、プロプラノロールが中止された。感染症の合併もアトピー性皮膚炎の個人歴も認められなかったことから、本症状は、認識されていなかった基礎のアレルギー性喘息に関連ありと判断された。喘鳴は、プロプラノロールの中止から数日間以内に消失した[69)]。

vi) Shepherd-患者1

生後8カ月の男児患者が、喘鳴の評価のため呼吸器科に紹介された。患者は、母親の子癇前症のため、在胎38週時に準選択的帝王切開で出生した。生後3週時に右

下眼瞼部及び右顔面のIHと診断された。当初は、最高2 mg/kg/dayのプレドニゾンの経口投与を3カ月間受けた。IHの大きさはほとんど変化せず、ステロイドによる高血圧を発現した。プレドニゾンを緩徐に中止したが、リバウンドでIHが増殖したため、プロプラノロールを予定通り2 mg/kg/dayに増量した。患者は、呼吸仕事量増加を3週間持続しかつ喘鳴を連日呈し、当初は授乳中に、その後は運動時に認められた。喘鳴は、プロプラノロールの投与開始前には認められていなかったが、1 mg/kg/dayで投与を開始してから数日後に認められるようになった。患者には、湿疹の既往歴及びアトピー性皮膚炎の家族歴（父親の湿疹及び喘息）が認められた。患者は予防接種を受けており、既知のアレルギーはなかった。また、患者の親の喫煙歴もなかった。喘鳴が持続したため、プロプラノロールを半量に減量し、2週間後にプロプラノロールを中止した。しかし、喘鳴が持続したため、フルチカゾン100 mg 1日2回投与を開始したところ、喘鳴は完全に消失した。リバウンドでIHが著しく増殖したため、プロプラノロールを6週間後に再開したが、フルチカゾン投与下で更なる喘鳴症状は認められなかった[73)]。

vii) Chik-患者c

顔面のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた患者が喘鳴を発現した。本事象は1クールのサルブタモール吸入剤で治療された。治療で気管支痙攣を誘発又は喘鳴を悪化させないよう、プロプラノロールは4カ月間中止された。プロプラノロールの投与再開時に合併症は報告されなかった[39)]。

b) 発熱、細気管支炎、上気道感染に伴う気管支痙攣及び気管支反応性亢進反応

i) Santos-患者4

声門下IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後2カ月の患者が、治療開始から7カ月後に発熱を伴う気管支痙攣を急激に発症した。プロプラノロールでの治療は中断され、患者はその後6カ月の間、上気道性喘鳴又は喘息の症状を新たに発現しなかった[70)]。

ii) Tan 2011b-患者a

悪化傾向にある肝機能不全（血清中総ビリルビン：269 U/L（抱合型69%）；肝酵素レベル上昇）を伴う、多発性の皮膚及び肝臓のIHを有する生後3週の男児患者が、細気管支炎の併発時に短時間の洞性徐脈及びapneic episodes（無呼吸症状）を発現した。患者は39.5週時に帝王切開で出生し、Day 7に軽度の黄疸を発現し、60 gの体重減少が認められ、出生体重の3.1 kgまで体重が減少した。心不全の所見は認められず、心電図も正常であった。ヘモグロビンは101 g/L、白血球数は5.7（好中球数：1.4×10^9/L）であり、凝固検査の結果は正常、甲状腺機能検査の結果も複数の時点で正常であった。MRI検査で、肝臓の高血流量の多発性IHが肝臓の腫大をもたらしていることが確認された。患者は、入院中にプロプラノロール0.5 mg/kg/dayで投与開始し、心拍数、血圧及び食前血糖値は4時間ごとに測定された。心血管系又は代謝系の副作用は認められず、24時間以内に皮膚のIHの目に見える退縮・消退が認められた。1日投与量を、24時間ごとに0.5 mg/kg増量、1.5 mg/kg/dayまで増量し

た。患者はこの投与量を継続し、外来で1週後に経過観察され、3カ月までは2週ごと、その後2カ月ごとに経過観察された。肝機能検査の結果は、プロプラノロールの投与開始から3日以内に改善し、投与開始から3カ月後にほぼ正常化した。皮膚病変の退縮・消退が加速したことは肝臓病変の大きさが減少したことと一致していた。プロプラノロールの投与開始から17日後、細気管支炎の併発時に患者は短時間の洞性徐脈及びapneic episodes（無呼吸症状）を発現し、入院が必要となった。プロプラノロールの投与中止から4日後に肝機能検査結果の悪化が認められたが、投与再開されると迅速に改善した。患者の状態は、プロプラノロールの投与開始から4カ月後に劇的に改善し、患者が生後12カ月になるまで上記投与量を継続し、生後12カ月の時点で4週間かけて投与を中止した。治療期間中に、徐脈、低血圧、低血糖症又は末梢冷感を含め、プロプラノロールと関連ありの有害事象は報告されなかった。16カ月間の経過観察中にリバウンドによる増殖は認められなかった[75)]。

iii) Shepherd-患者2

生後10カ月の男児患者が呼吸器症状の評価のため、呼吸器科を受診した。患者は満期出生児であり、出生前の喫煙曝露歴はなかった。生後2日時に鼻先端のIHと診断され、生後3カ月時にプロプラノロール1 mg/kg/dayで投与開始し、7日後に2 mg/kg/dayに増量した。プロプラノロールの投与開始から4週後に喘鳴が認められるようになった。上気道のウイルス感染（上気道感染）との関連が認められたことから、細気管支炎の診断が下った。その後の7カ月間のプロプラノロール投与中に、患者は、上気道感染に伴う喘鳴の症状を更に3回発現したほか、上気道感染が消失してからも、持続性の夜間咳嗽を発現した。生後8カ月時にフルチカゾン50 mg 1日2回投与を開始し、呼吸器症状は改善したものの、喘鳴は完全には消失しなかった。そのため、フルチカゾンの投与量を100 mg 1日2回に増量し、プロプラノロールを2週間中止したところ、喘鳴は消失した。リバウンドでIHが増殖したため、プロプラノロールの投与を再開したところ、更なる喘鳴の症状は発現しなかった。また、上気道感染を更に4回発現したにもかかわらず、気管支拡張薬を必要としなかった。患者にはアトピーの所見は認められなかった。極めて強力なアトピーの家族歴が認められ、母親には湿疹及び枯草熱が、父親には副鼻腔の問題が認められた。その他の家族に喘息が認められた。自宅にペットは飼っておらず、喫煙者もいなかった[73)]。

iv) De Graaf-患者9

上眼瞼部にIHを有し、プロプラノロール2.2 mg/kg/dayで投与を受けた生後6.5カ月の女児患者が、プロプラノロール投与と便秘の後でウイルス感染に伴う気管支反応性亢進を発現した。患者に気管支反応性亢進の既往歴は認められなかった。プロプラノロールの投与は中止され、それに伴い喘鳴は迅速に消失した[42)]。

v) De Graaf-患者27

前頭部及び腹部にIHを有し、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与を受けた生後6カ月の男児患者が、プロプラノロールの投与、四肢冷感、restless sleep（不安定睡

眠）及び下痢の後で、ウイルス感染に伴う気管支反応性亢進を発現した。患者に気管支反応性亢進の既往歴は認められなかった。プロプラノロールの投与は中止され、それに伴い喘鳴は迅速に消失した。その後、プロプラノロールの投与は再開された[42)]。

vi) De Graaf-患者28

鼻にIHを有し、プロプラノロール1.8 mg/kg/dayで投与を受けた生後3カ月の男児患者が、プロプラノロールの投与後にウイルス感染に伴う気管支反応性亢進を発現した。患者に気管支反応性亢進の既往歴は認められなかった。プロプラノロールの投与は中止され、喘鳴は迅速に消失した。その後、プロプラノロールの投与は再開された[42)]。

vii) Shepherd-患者3

在胎37週時に出生した生後19カ月の男児患者は、鼻先端に認められたIHが出生後数週間以内に急速に増殖した。最高2 mg/kg/dayのプレドニゾンの経口投与で治療を合計3カ月間にわたって受けた。ステロイドによる高血圧を発現したため、生後5カ月齢にプロプラノロールの投与量を最高用量の2 mg/kg/dayに増量した。プロプラノロールの投与開始から6週後に、上気道感染に伴う夜間の喘鳴を初回発現した。プロプラノロールの投与は1週間中止され、喘鳴は消失したため、その後再開された。しかし、プロプラノロールの投与再開から4週後に夜間の喘鳴が再発した。患者には気管支拡張薬が奏効した。生後17カ月時に呼吸器症状が持続したため、プロプラノロールを半量に減量し、その後中止した。しかし、気管支拡張薬が必要となる状態が持続したため、フルチカゾン吸入剤100 mg 1日2回投与を開始したところ、喘鳴は改善し、ステロイド吸入剤の投与開始から4週後に気管支拡張薬が更に必要となることはなくなった。患者には乳痂が認められたが、湿疹又は枯草熱は認められなかった。皮膚プリックテストでは、一般的な空気中アレルゲンに対しては陰性であった。患者は予防接種を十分に受けており、既知のアレルギーは認められなかった。出生前の喫煙曝露歴はなかった。アトピー性皮膚炎の軽度の家族歴が認められ、母親にネコアレルギー、父方の叔母に喘息が認められた。自宅にペットは飼っておらず、喫煙者もいなかった[73)]。

3) metabolic and nutrition disorder：代謝および栄養障害

a) 症候性低血糖症及び関連する低血糖性痙攣

11件の低血糖症が詳細に報告されていた。記載されていた場合、プロプラノロールの投与量はおおむね2 mg/kg/dayであった。発現までの期間は多様であった（記載されていた範囲：2週間～9カ月間）。10件は症候性（低血糖性痙攣5件及び無反応5件を含む）であった。2件は空腹時に発現し、4件は感染期間中に発現し、1件はコルチコステロイド薬の併用中に発現し、1件は過量投与（疑い）を背景として発現した。

i) 症候性低血糖症

Breur-患者a

満期出生児であった生後1カ月の女児患者は、出生から数日後に急速に増殖する分節性の顔面のIHを呈し、それが右の瞳孔を進行性に閉塞することで視力を機能的に脅かした。プレドニゾンを4 mg/kg/dayで開始したところ、その直後に反応が得られた。PHACE症候群は除外された。プレドニゾンを漸減すると繰り返しリバウンドによる増殖を伴い、生後14カ月時にはプレドニゾンの維持療法（0.5 mg/kg/day）が必要となった。患者はステロイド依存性であり、プレドニゾンの維持療法に伴う高度の副作用を発現したことから、生後2年目に入院し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与開始した。プロプラノロールの投与開始から2週後に、プレドニゾンの漸減を開始した。プロプラノロールの投与開始から3週後に、IHの退縮が認められた。しかし、プレドニゾンの維持療法を1日投与量1 mg（0.1 mg/kg/day）に漸減開始した直後に、患者の母親が、患者を朝目覚めさせることができなくなった。血糖値は1.7 mmol/Lであった。プロプラノロールの投与開始以降、夜間の絶食後に反応が低下する事象が過去に数回認められた。患者は入院し、毎食前と夜間絶食中の3時間ごとに血糖値を測定した。3日後、患者は別の低血糖性事象（血糖値：1.9 mmol/L）を発現した。その他の検査で、低血糖症の代謝系の原因は除外されたものの、朝のコルチゾール値が検出不能（0.2 µmol/L（0.7 µg/dL）未満）であった。入院時から、夜間はヨーグルトにコーンスターチを混ぜて与え始めた。また、プロプラノロールを半量に減量し、プレドニゾンを1日1回1 mg及び1回0.5 mg（0.15 mg/kg/day）まで調整し、朝のコルチゾール値が0.3 µmol/L（11 µg/dL）超になるまで継続した。その後、プロプラノロールを当初の投与量（2 mg/kg/day）に増量し、プレドニゾンを有害事象の再発なしに漸減することに成功した[35)]。

De Graaf-患者4

顔面に巨大な分節性IHを有する生後15カ月の女児患者は、プレドニゾン（投与開始時4 mg/kg/day。リバウンドによる増殖で漸減に失敗）を併用中に、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与開始し、その後プレドニゾンの漸減に成功した。患者はプレドニゾンを0.1 mg/kg/dayに減量してから4日後に、ベッドで無反応の状態で発見された。血糖値は1.7 mmol/Lであった。ヨーグルトを摂取した後、患者は完全に覚醒した。プレドニゾンの投与量は増量された。数日後、別の低血糖性事象が発現した（血糖値：1.9 mmol/L）。医原性の副腎機能不全で、朝のコルチゾール値は検出不能（0.2 µmol/L未満）であることが認められた。更なる低血糖性事象を予防するため、就寝時にヨーグルトにコーンスターチを混ぜて与えた。プレドニゾンの経口投与の投与量を0.05 mg/kg/dayに漸減し、朝の血清コルチゾール値が0.3 µmol/L以上となるまで継続した。プロプラノロールの投与量も減量したが、直後にIHがリバウンドによる増殖を示した。当初の投与量（2 mg/kg/day）を再開したところ、低血糖症の再発は認められなかった[42)]。

De Graaf-患者13

IHを顔面、頚部、胸部及び腕に有し、ビンクリスチンでの前治療歴がある生後32カ月の女児患者が、プロプラノロール4 mg/kg/dayの投与中に、病的な摂食拒否を発現した。患者を入院させて飢餓誘発検査を実施し、管理下で食事への意欲を

上昇させようとした。空腹時間が長引いた後、患者は反応性が低下し、血清グルコース値が2.7 mmol/Lとなった。飢餓誘発検査の残りの期間中、プロプラノロールの投与は中止された。患者は関連する事象であるrestless sleep（不安定睡眠）及び悪心も発現した[42)]。

Holland-患者1

上眼瞼部に切除不能な視力を脅かすIHを有する生後11カ月の女児患者が、プロプラノロール経口懸濁剤（20 mg/5 mL）の投与を開始し、0.3 mg/kg/dayから2 mg/kg/dayまで12日間かけて増量した。患者はその他の治療薬を服用しておらず、低血糖症の既往歴もなかった。2 mg/kg/day（1日3回）の投与量に達すると、この投与量を中断することなく3週間継続した。入院前夜には、患者はぐずっていたが、それ以外は良好であり、通常の夕食を食べた。事象の発現日には、患者は朝食を食べ、発熱、悪心、嘔吐又は下痢は認められなかった。ぐずっていたため、イブプロフェンを1回分投与されたほか、少量のアミノ安息香酸エチルゲルを生歯に対して歯肉に塗布された。プロプラノロールの投与（朝）から2時間後に、患者は蒼白、冷感、冷湿及び悪化する無反応を発現した。救急治療室に運ばれる前に患者は静脈内輸液を受け、移送中の腋窩体温は34°Cであった。体温は36°C、脈拍数は83 bpm、血圧は92/65 mmHg、血糖値は55 mg/dLであった。ブドウ糖含有静脈内輸液及び経口輸液で患者は急速に回復した。頭部コンピューター断層撮影画像の所見は正常であった。患者は24時間以内に退院し、すべての治療薬の投薬を終了し、後遺症又は同様の臨床症状が認められることもなかった[54)]。

Holland-患者3

急速に増殖しつつあった鼻先端のIHを有する満期出生児であった生後5週の女児患者が、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与開始し、4カ月間かけて2 mg/kg/dayまで漸増した。患者はその他の治療薬を服用しておらず、低血糖症の既往歴もなかった。患者は8.5カ月間、2 mg/kg/dayの投与量を副作用なく継続し、IHの外観に著明な改善が認められた。生後10カ月に、通常の朝食を摂取し、プロプラノールを投与（朝）されてから2.5時間後に、患者の跛行、蒼白及び通常よりも深く速い呼吸を母親が発見した。救急医療処置が開始され、血清グルコース値が20 mg/dLであることが判明した。患者はdextroseの静脈内投与を受けて入院し、直腸温は38.7°Cであった。患者の親は、患者が前日に咳嗽及び鼻汁を発現していたことを報告したが、通常どおりに食事していたと考えていた。呼吸器合胞体ウイルスを調べるために鼻咽頭スワブが採取され、結果は陽性であった。胸部X線検査所見は正常であり、パルスオキシメトリ値は、室内気吸入下では97%以上で推移していた。患者は小児病棟に入院し、プロプラノロール塩酸塩の投与量を1.3 mg/kg/day（1日2回）に減量した。サルブタモールのネブライザー治療及び静脈内輸液が実施された。血糖値は一晩中安定しており（118、119及び82 mg/dL）、経口摂取量は年齢相応であり、1日間の入院後に退院した。患者の親に対し、プロプラノロールは経過観察時まで1日2回のみ投与するよう指示が与えられた。その後、患者はプロプラノロール2 mg/kg/day（1日3回）問題なく投与再開した[54)]。

ii) 低血糖性痙攣

Fode-患者a

腋窩IHを胸部及び右腕部に有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた（6カ月間は忍容性良好）生後11カ月の女児患者が、低血糖症及びそれに併発する痙攣発作を発現した。痙攣発作は、ジアゼパム5 mgを2回直腸投与すると鎮まった。患者の親の推定では、痙攣発作の持続時間は約30～45分間であった。入院時、患者は傾眠状態にあり、呼びかけに反応しなかったが、疼痛刺激に対して身を守ることは可能であった。血圧は88/48 mmHg、血糖値は11 mg/dLであった。ブドウ糖のボーラス静注投与後に、血糖値は急速かつ一定に上昇し、114 mg/dLとなった。ブドウ糖及び電解質液の点滴療法下で、血糖値は正常範囲内で推移し続けた。患者はほとんど常に眠っていたが、夕方近くになると、患者は非常に元気になり、通常どおり振る舞うようになった。翌日に点滴療法を中止すると、血糖値は安定に保たれた。プロプラノロールは同じ投与量で投与を継続された。点滴療法を中止した後でも、食事の前後で低血糖値は新たに認められなかった。事象発現から3日後に、患者は臨床的に正常な状態で退院することができた。2日後に実施された脳波（EEG）検査でも正常であることが判明した。事象は次の様々な要因と関連があるかもしれないと判断された（持続する感染症で患者の食欲が不良であった、プロプラノロールが空腹時に投与された、その後に患者が食べるのを拒否した）。プロプラノロールの投与量は変更されなかったが、プロプラノロールは食事の終了時に投与し、もし患者が食事を2回連続で十分に摂取しなかった場合には中止することとされた[46)]。

Blatt-患者7

眼瞼にIHを有する生後8カ月の患者が、プロプラノロール2.5 mg/kg/dayを投与され、治療開始から2週間以内に高度の低血糖性痙攣を発現した。バイタルサイン及び血糖値に関する情報は未記載であった。本事象は生命を脅かす可能性があると判断された。投与中止後24時間以内に、患者の状態は改善した。プロプラノロール40 mg/5 mLという濃縮された処方のボトルを家族が誤って使用したとみられ、その結果、患者は実際には意図された投与量の2倍を服用した。本事象は、より低用量で投与を再開したときには再発しなかった[15)]。

Bonifazi-患者a

皮膚及び肝臓のびまん性IHを有する生後27日の男児患者が、プロプラノロール2 mg/kg/day（1日3回）で投与開始し、その160日後に起床時に痙攣発作及び易刺激性を発現した。臨床検査で血糖値が15 mmol/Lであり、ケトン体が増加していることが判明した。採血前夜（午後11時）に、患者は最後の授乳を受け、プロプラノロールを午前3時に投与され、いつもどおり午前6時の最初の授乳時まで目覚めなかった。その後数日間の血糖値モニタリング及び身体的所見の結果は、正常範囲内であった。神経精神医学的検査で病的後遺症は除外された。急性発症の翌日に、プロプラノロール0.3 mg/kg/dayで投与が再開され、段階的に1.5 mg/kg/dayまで増量

された。患者が生後9カ月になったとき、プロプラノロールは漸減され、その後1カ月以内に中止された。身体的所見及び超音波検査所見は、事象発現後2カ月間で変化が認められなかった[33)]。

Fusilli-患者a

多発性皮膚IH及び多病巣性の肝臓病変を有する生後6カ月の男児患者が、1歳時にプロプラノロール2 mg/kg/dayで投与開始した。既往歴はなく、投与時間は午前6時30分であったが、10時間の一晩絶食後の午前10時に痙攣発作が発現した。到着時、身体的所見で異常はなく、バイタルサイン及び血液ガス分析の結果も正常であり、血清グルコース値は0.83 mmol/L（15 mg/dL）であった。10%ブドウ糖液0.25 g/kgのボーラス静注投与とそれに続く6 mg/kg/minでの5%ブドウ糖液の静脈内持続点滴の治療を受け、患者の意識は徐々に回復した。入院中、プロプラノールを漸増投与し、血清グルコース値をプロプラノールの投与後2時間及び食事前に確認したところ（測定値は一定して4 mmol/L=80 mg/dL超）、更なる低血糖症状は認められなかった。臨床検査値は、ケトン尿及びβ-ヒドロキシ酪酸及びアセト酢酸の血清中濃度増加を除き、いずれも正常であったことから、飢餓状態が示されていた。頭蓋MRI検査では病変は認められず、腹部MRI検査では肝臓の血管腫が広範に退縮していることが示された。患者の母親によると、治療期間中、患者は徐々に食欲過剰になり、ミルクの摂取量が増加（各授乳時に最大300 mL）したほか、1日の合計授乳回数も増加した。移送後はプロプラノールを継続し、経過観察時に更なる低血糖症状を示さなかった。著者らは、神経低糖症による痙攣発作の原因として、次の多因性の原因を推測した（炭水化物摂取量の低下、一晩絶食及びグリコーゲン貯蔵量の枯渇、また、それらに加えて、プロプラノロール投与による糖新生でグルコース産生が不十分であったこと）[48)]。

Holland-患者2

鼻先端のIHを有し、クロベタゾールプロピオン酸エステルの局所投与による前治療歴（生後2～9カ月時）のある生後18カ月の女児患者が、IHの持続的増殖に対してプロプラノロールの投与を開始した。低血糖症の既往歴又はその他の薬歴はなかった。プロプラノロールの開始用量0.5 mg/kg/day（1日2回）は、数週間をかけて1 mg/kg/dayに漸増された。2カ月後の時点で、IHの大きさはほとんど変化せず、プロプラノロールは1.25 mg/kg/day（1日2回）に増量された。合併症（発熱、悪心、嘔吐）の発現中は、プロプラノロールの投与は中止された。患者は4日後に通常どおり食べるようになり、プロプラノロールの投与を再開した。入院前日、患者は午後5時に夕食を食べ、午後6 時にプロプラノロールが投与され、就寝した。13時間後、患者の母親が、患者に冷感、冷湿が認められ、無反応であることに気づいた。救急車で病院に移送される前に、10分間の痙攣発作が発現した。患者の直腸温は35.4°C、脈拍数は84 bpm、血圧は98/62 mmHgであった。病院へ到着から30分後に、患者に新たな痙攣発作が認められ、ロラゼパムが投与された。血糖値は19 mg/dL、血清グルコース値は24 mg/dL、尿中ケトン値は15 mg/dLであった。25% dextrose静注液9 mLが投与され、血糖値が正常化した。患者は入院し、その後

48時間にわたり更なる低血糖症又は痙攣発作は認められなかった（指穿刺採血による血糖値を2～4時間ごとに確認）。患者の有機酸及びアミノ酸値は正常であった[54)]。

b) 無症候性低血糖症

i) Lawley-患者2

IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後36日の女児患者が、治療法に関するセカンドオピニオンのため紹介された。患者は早期の自然分娩で在胎35週時に出生体重6ポンド11オンスで出生した。約20個の散在性の皮膚病変（すべて3 mm未満）が出生直後から認められた。患者は6日後に退院したが、生後9～11日時に黄疸のため再入院し、両眼瞼部を含む複数の部位に新たな病変を発現し続けていた。生後25日時に患者は皮膚科医を受診し、そこで100個を超える病変が認められた。推奨された精密検査が実施され、頭部超音波検査では異常は認められず、肝臓の超音波検査では多発性病変と肝動脈及び門脈の隆起が判明した。眼科検査では、左虹彩に病変が判明したが、視力障害は認められなかった。バイタルサインは記録されていなかった。プロプラノロール2 mg/kg/dayは、8時間ごと3分割で投与開始された。治療開始から10日後に、患者はセカンドオピニオンを受診した。新たな病変は認められず、元気かつ活発であり、50パーセンタイル値に沿って成長していた。その他の評価として、全血球計算及び甲状腺機能検査が実施されたが、異常は認められなかった。トランスアミナーゼ上昇が認められ、ALTは92 IU/L（正常範囲：9～52）及びASTは74 IU/L（正常範囲：14～36）であった一方、血清グルコース値の重大な低値（48 mg/dL）が認められた。患者のプライマリケア医に連絡を取ったが、患者は無症候で良好に成長していることから、血清グルコース値は経過観察では確認されなかった。その後の心エコー検査では、異常は認められなかった。患者は皮膚科医の経過観察なく、プロプラノロールの投与を継続した[60)]。

(2) 器官系別のその他の有害事象

1) cardiovascular disorders：心血管障害

a) 重篤な心血管障害

3件の心血管系の重篤な副作用（徐脈又は低血圧以外）が、いずれもPHACES患者で詳細に報告されていた。1件は治療開始（2 mg/kg/day）から8カ月後のvessel stenosis（血管狭窄症）の悪化、1件は治療開始（1 mg/kg/day）から2カ月後の不全片麻痺、1件は治療開始（1 mg/kg/day）から16カ月後のperipheral arteriopathy（末梢動脈疾患）の悪化であった。最後の症例は死亡に至った。1例（vessel stenosis：血管狭窄症の悪化）では、投与が一時的に中止され、投与再開された後は患者の状態が安定したままであった。

Metry-患者12

IH（部位：右S1、右横隔膜；腹部（複数）：脾臓、小腸腸間膜、上前腹部、腹部前壁及び両側肝葉）及び頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群を有する患者が、

最初にコルチコステロイド薬（生後1～9カ月時に1～3 mg/kg/day）の投与を受け、次いでビンクリスチンの投与を1回受けた。その後、ステロイド薬に対するIHの反応が不十分であったほか、高度の視力障害を伴い、顔面の醜形の発現リスクが高いIHの急速な増殖が認められたことから、生後7カ月時にプロプラノロール2 mg/kg/day（1日2回）で投与が開始された。患者はプロプラノロールを8カ月間投与されたが、15カ月後に再度実施されたMRA検査で、軽度ないし高度の進行性のvessel stenosis（血管狭窄症）が判明し、これがMRPで確認されたため、プロプラノロールの投与を中止した。生後19カ月時の画像検査で安定が認められたため、プロプラノロールを再開して無事に2カ月投与した。2.5歳時に再度実施されたMRA検査で狭窄度における間隔の改善が示されたため、プロプラノロールの投与が再度再開された。治療期間を通じて患者は神経学的に安定した状態を維持し、プロプラノロールに対するIHの反応は軽度であると判断された。患者は軽度の事象である睡眠障害も発現した[22)]。

Metry-患者11

頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群及びS4部位のIHを有する生後4カ月の患者は、生後7週時からコルチコステロイド薬2 mg/kg/dayを3カ月投与された。IHは急速に増殖しており、顔面の醜形の発現リスクが高かったことから、生後4カ月時に初めてプロプラノロール1 mg/kg/day（1日3回）を投与された。治療開始から2カ月後（生後6カ月時）に、患者の親が左手への選好に気づいた。神経学的検査で軽度の右側不全片麻痺が確認された。プロプラノロールの投与は合計8カ月間継続され、アスピリンが40 mg/dayで開始された[22)]。

Metry-患者25

頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群及びIH（部位：両側S3、右胸部、背部、頚部、腕、手、気道、消化管）を有する患者が、IHの急速な増殖、顔面の醜形の発現リスク増加及び胃腸出血のため、生後2週時にプロプラノロールを投与開始した。プロプラノロールは緩徐に1 mg/kg/dayまで漸増され、併用してコルチコステロイド薬2 mg/kg/dayが投与された。右上肢がIHに罹患し、持続的な血管拡張症のほか、間欠的な紫色変化を伴う右手冷感も発現した。右指先の差し迫った潰瘍形成及び壊死が懸念されたため、プロプラノロールは投与量が減量されたが、その後、皮膚変化の悪化なく投与開始時まで増量された。生後16カ月時に、指喪失はなく、先端チアノーゼ及び爪ジストロフィーは改善していた。しかし、患者は高度の睡眠障害及び指の梗塞を伴うperipheral arteriopathy（末梢動脈疾患）の悪化を発現し、死亡に至った。患者はプロプラノロールの投与を合計16カ月間受け、IHの反応は非常に良好であったと報告された[22)]。

b) 非重篤な心血管障害

i) 四肢冷感

8例の四肢冷感が詳細に報告されていた。プロプラノロールの投与量は、1 mg/kg/day～2 mg/kg/day以下の範囲であった。発現までの期間は未記載の場合が多かった。2例は、プロプラノロールの中止（1例は一時的な中止）後に回復した。

2例は、プロプラノロールの投与を継続し、転帰が未記載であった。それ以外の症例は、プロプラノロールの投与に関して講じられた措置及び転帰が未記載であった。

Lawley-患者1

生後8週の女児患者が、急速に増殖しつつある右上眼瞼部の紫色の腫瘤を2週間前に呈した。コルチコステロイドの全身投与が朝2.5 mg/kg/day/回として、ラニチジン2 mg/kg 12時間間隔投与との併用で開始された。治療開始後2週間で、長引くむずがり及びIHの持続的増殖が合併した。プロプラノロール2 mg/kg/day（1日2回）が追加された。2回目の投与後に患者は嗜眠状態になり、両手及び両足の冷感及び冷湿を発現し、救急治療室での評価が必要となった。そのとき、患者の脈拍数は87 bpm（生後1～6カ月時の平均値：145 bpm、範囲：105～185 bpm）であった。血糖値は測定されなかった。モニタリングを2時間実施した後、脈拍数及び血圧は特別な処置なく正常値に回復し、プロプラノロールは中止された。全身麻酔下での病変内KTPレーザー療法及びトリアムシノロン病変内投与を紹介された。治療を2クール実施した後、IHの大きさは減少し、眼科的障害なしに安定した状態を保った[60)]。

Blatt-患者8

鼻にIHを有する生後3カ月の患者が、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与を開始してから3日後に、先端チアノーゼ並びに両下腿、両足及び両手の著明な斑点形成を発現した。これらの副作用は、生命を脅かす可能性があると判断された。これらの副作用は、プロプラノロール投与中止後24時間以内に消失し、2週間にわたって進行を示さなかった。これらの副作用は、0.7 mg/kg/day（1日2回）で再発し、0.9 mg/kg/day（1日3回）で再び四肢冷感に至った[15)]。

De Graaf-患者19

声門下IHを有し、コルチコステロイド薬の病変内投与の前治療歴がある生後2カ月の女児患者が、2 mg/kg/day以下でプロプラノロールを投与した後に四肢冷感を発現した[42)]。

De Graaf-患者26

前頭部及び右足にIHを有する生後3カ月の女児患者が、1 mg/kg/day以下でプロプラノロールを投与した後に四肢冷感を発現した[42)]。

De Graaf-患者27

前頭部及び腹部にIHを有する生後6カ月の男児患者が、1 mg/kg/day以下でプロプラノロールを投与した後に四肢冷感を発現した。プロプラノロールの投与は中止されなかった。患者は副作用である気管支反応性亢進、restless sleep（不安定睡眠）及び下痢も発現した（本患者の叙述は、気管支痙攣及び気管支反応性亢進で詳述した）[42)]。

Betlloch-Mas-患者11

内眼角に混合型・限局性IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後3カ月の女児患者が、足の冷感を発現した[32)]。

Metry-患者14

頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群及び右S1、左S1、S2及びS3並びに頭皮の両側のIHを有する生後5週の患者が、コルチコステロイド薬2 mg/kg/dayを2.5カ月投与された。IHの急速な増殖及び顔面の醜形の発現リスクのため、生後9週時にプロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を開始した。患者は定期的に両手及び両足の冷感を発現し、合計7カ月間にわたって治療を受けた[22)]。

Saint-Jean-患者31

上唇部に混合型の潰瘍形成を起こしたIHを有し、2 mg/kg/day以上でプロプラノロールの投与を受けた生後2カ月の男児患者が、両手及び両足の冷感を発現した。公表時点で、患者は合計5カ月間の治療を受けていた[68)]。

ii) 蒼白、倦怠感

4件の蒼白／倦怠感が詳細に報告されていた。プロプラノロールの投与量は2 mg/kg/dayであった。記載されていた場合、発現までの期間は治療開始から1～2カ月後であった。プロプラノロールの減量に至った1例では、症状が消失した。投与量を維持した1例では、転帰が未記載であった。残りの2例は、プロプラノロールの投与に関して講じられた措置及び転帰が未記載であった。

Hsu-患者6

背部のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayの投与を受けた生後11カ月の女児患者が、治療開始から1カ月後に蒼白の症状を時折発現した。プロプラノロールを減量後に症状は消失した[56)]。

Santos-患者2

声門下IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayの投与を受けた生後1カ月の女児患者が、治療開始から2カ月後に意識消失を伴わない蒼白を発現した。救急治療科は、事象は、おそらく迷走神経性反応に起因すると考えた。症状の発現時及び発現後に行われた心臓及び神経の検査で、異常は認められなかった。患者はその他の事象を発現することなく、同じ投与量でプロプラノロールの投与を継続した[70)]。

De Graaf-患者18

顔面のIHを有し、コルチコステロイド薬の病変内投与による前治療歴のある生後7カ月の男児患者が、プロプラノロール1.9 mg/kg/dayの投与中に倦怠感を発現した[42)]。

De Graaf-患者3

巨大な分節性の顔面のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayの投与を受けた生後43カ月の女児患者が蒼白を発現した[42)]。

2) respiratory system disorders：呼吸器系障害

「重要なリスク」として特定されていない呼吸障害が以下の8例で詳細に報告されていた（細気管支炎1例、咳嗽3例、上気道性喘鳴2例、頻呼吸1例及び軽度の喘鳴1例）。プロプラノロールの投与量は、おおむね2 mg/kg/day（範囲：1～3 mg/kg/day（1例））であった。記載されていた場合、発現までの期間は、治療開始から1週間以内～2.5カ月後であった。プロプラノロールの投与量は、上気道性喘鳴の1例（完全な投与中止）及び細気管支炎及び咳嗽の1例（それぞれ、一時的な投与中断及び減量）を除いて変更なく維持され、細気管支炎の転帰に関する情報は未記載、咳嗽の転帰は消失であった。

a) 細気管支炎

i) Betlloch-Mas-患者17

背部に混合型の潰瘍形成を起こしたIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後2カ月の女児患者が、細気管支炎を発現した。プロプラノロールは一時的に投与中断され、その後合計4カ月間継続された[32)]。

b) 咳嗽

i) Blatt-患者1

治療開始時に分節性の顔面のIH、PHACE症候群、QTc延長を有していた生後2.5カ月の患者が、プロプラノロール1～2 mg/kg/dayで投与を受けた。患者は治療開始後1週間以内に、プロプラノロールとの因果関係が不明な軽度の咳嗽を発現した。プロプラノロールの投与量は変更なく維持された[15)]。

ii) Blatt-患者2

耳にIHを有し、プロプラノロール0.25～2 mg/kg/dayで投与を受けた生後7カ月の患者が、投与量を2.2 mg/kg/dayに増量してから1週後に、プロプラノロールとの因果関係が不明な軽度の咳嗽を発現した。咳嗽はプロプラノロールを減量すると消失した[15)]。

iii) Rosbe-患者3

声門下IHを有する男児患者が上気道性喘鳴及び咳嗽を発現した（本患者の叙述は上気道性喘鳴で詳述した）[24)]。

c) 上気道性喘鳴

i) Bagazgoitia-患者a

IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、気道のIHとは関連しない上気道性喘鳴を発現し、治療から離脱した[27)]。

ii) Rosbe-患者3

出生時に上胸部、両耳及び下顎領域に毛細血管拡張症及び血管収縮を分節性の分布で有し（IHの前駆病変と一致）、生後2週間で増殖し、最終的に下顎の両側領域（いわゆる「あごひげ分布」）、下唇、舌、歯肉及び前胸部に波及した。生後3週時に、患者は2日間持続していた二相性の上気道性喘鳴及び陥没呼吸を呈して他院を受診し、新生児集中治療室への入院が必要となった。入院翌日に、咽頭鏡検査が実施され、IHと一致する腫瘤により声門下の80%の閉塞が認められた。患者は、本処置直後に陥没呼吸を伴う悪化傾向にある上気道性喘鳴を発現し、気道補助のため、一晩、持続的気道陽圧を必要とした。患者は、プレドニゾロン3 mg/kg/day及びプロプラノロール2 mg/kg/dayを投与され、24時間以内に上気道性喘鳴及び陥没呼吸は消失した。1週間後に咽頭鏡検査が実施され、声門下気道に顕著な改善が認められ、声門下の狭窄率は約25～30%まで低下していた。生後2カ月時に、患者はコルチコステロイド薬の経口投与から離脱し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を継続した。患者は、生後4.5カ月時まで無症候のままであったが、その後、上気道感染の症状を発現、上気道性喘鳴及び咳嗽が進行し、悪化した。患者は軟口蓋にも潰瘍を発現したため、入院してプレドニゾロン3 mg/kg/dayを投与された。患者の症状は24時間以内に消失した。10日後の経過観察時に、潰瘍は治癒しており、上気道性喘鳴が認められない状態を維持した。公表時点で、患者はコルチコステロイド薬から離脱していた[24)]。

d) 頻呼吸

i) Hsu-患者3

肝腫大を伴う多病巣性の肝臓のIH、経鼻的持続陽圧呼吸療法を伴う高拍出性心不全及び呼吸窮迫並びにびまん性の多血性腫瘤を有し、プロプラノロール3 mg/kg/dayで投与を受けた男児患者が、時折頻呼吸を発現した。患者は生後4週時にIHを発現し、コルチコステロイド薬の投与（プレドニゾロン2 mg/kg/dayを1週間）を受けてから、血管腫関連の心不全が進行していたため、生後1カ月時にプロプラノロールの投与を開始した。プロプラノロールは7カ月間投与を継続し、投与終了時のIHは、腫瘤が完全に消失しており、安定していると判断された。患者は治療開始後に頻呼吸も時折発現した[56)]。

e) 喘鳴

i) Blatt-患者3

首にIHを有し、プロプラノロール1～2 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、プロプラノロールとの因果関係が不明な軽度の喘鳴を発現した。プロプラノロールは生後4.5カ月時に投与開始され、治療開始後1週間以内に副作用が発現した。プロプラノロールの投与量は変更なく維持され、副作用症状の進行は認められなかった[15)]。

3) gastro-intestinal system disorders：胃腸系障害

a) 便秘

i) De Graaf-患者10

鼻にIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、便秘

を発現した。患者は生後6～14カ月時に、プロプラノロールを8カ月投与された[42)]。

ii) De Graaf-患者2

眼周囲のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた男児患者が、便秘及びrestless sleep（不安定睡眠）を発現した。プロプラノロールは生後5カ月時に投与開始され、報告の公表時点で投与は継続中であった。プロプラノロールの投与の変更はなかった[42)]。

iii) De Graaf-患者9

上眼瞼部にIHを有し、プロプラノロール2.2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、便秘及び気管支反応性亢進を発現した。患者は生後6.5～11カ月時にプロプラノロールを4.5カ月投与された。気管支反応性亢進でプロプラノロールの投与は中止された（本患者の叙述は、発熱、細気管支炎、上気道感染に伴う気管支痙攣及び気管支反応性亢進で詳述した）[42)]。

iv) Metry-患者16

IH（部位：左S1、S2）及び頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群を有し、プロプラノロール2 mg/kg/day（1日2回）で投与を受けた患者が、便秘を発現した。患者は、当初はコルチコステロイド薬（生後3週～12カ月時に1～3 mg/kg/day）、次いでビンクリスチンの治療を受けていた。IHの急速な増殖、耳の閉塞及びコルチコステロイド薬治療に対する不十分な反応のため、プロプラノロールが生後19カ月時に投与開始され、5カ月間継続された。この間、患者は便秘を発現し、プロプラノロールに対するIHの反応は中等度と判断された[22)]。

b) 下痢

13例の下痢が詳細に報告されていた。プロプラノロールの投与量はおおむね1 mg/kg/day又は2 mg/kg/dayであった。4例の発現時期は、治療開始初日であったことが明記されていた。プロプラノロールの投与は継続され、下痢は体重減少を伴わずに持続したようであった。一時的なプロプラノロールの投与中止に至った1例では、投与再開後に再発が報告されていた。プロプラノロールの減量に至った1例では転記が未記載であった。

i) Abbott-患者1

IHを有し、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、下痢を発現した。プロプラノロールは生後4カ月時に投与開始され、Day 1に下痢が発現した。プロプラノロールの投与はDay 42に中止され、その3日後に下痢は消失した。その後、患者が生後10カ月時にプロプラノロールを半量の0.5 mg/kg/dayで投与再開したところ、直後に下痢が再発した。患者は併用薬を投与されていなかった[25)]。

ii) Abbott-患者2

IHを有し、プロプラノロール1 mg/kg/dayの投与を受けた女児患者が、下痢を発

現した。プロプラノロールは生後3カ月時に投与開始され、Day 2に下痢が発現した。プロプラノロールの投与量がDay 15に0.5 mg/kg/dayに減量され、その2日後に下痢は消失した。減量しても血管腫の退縮・消退は持続していた。患者は併用薬を投与されていなかった[25)]。

iii) Abbott-患者3

IHを有し、プロプラノロール1 mg/kg/dayの投与を受けた女児患者が、軽度の下痢を発現した。プロプラノロールは生後3カ月時に投与開始され、Day 1に下痢が発現した。治療法に変更は加えられず、下痢は2週間以内に自然消失した。患者は併用薬を投与されていなかった[25)]。

iv) De Graaf-患者27

前頭部及び腹部にIHを有し、1 mg/kg/dayのプロプラノロールの投与を最近開始した男児患者が、下痢を発現した。生後6カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、報告の公表時点で投与を継続中であった。患者は気管支反応性亢進、四肢冷感及びrestless sleep（不安定睡眠）も発現した[42)]。

v) Lvらの報告[62)]では、問題のある（Problematic）頭部及び頚部の血管腫の治療を受けた患者9例（24.3%）の親が、患者に軽度の下痢が発現したと訴えた。いずれの患者も、プロプラノロールは2 mg/kg/dayで投与されていた。その大半（8例、21.6%）が、1日当たり3～7回排便し、治療開始後2～5日以内に処置なく通常どおりに回復していた。1例でのみ、治療クール全体でごく軽度の下痢（1日当たり2～4回の排便）が認められた。治療が完了すると、症状は消失し、同年代と比べて体重減少は認められなかった。

Lv-患者2：2 mg/kg/dayを3カ月投与された耳下腺領域にIHを有する女児患者
Lv-患者10：2 mg/kg/dayを3カ月投与された耳下腺領域にIHを有する男児患者
Lv-患者23：2 mg/kg/dayを6カ月投与された耳下腺領域にIHを有する女児患者
Lv-患者4：2 mg/kg/dayを3カ月投与された内眼角及び眼窩下部にIHを有する女児患者
Lv-患者27：2 mg/kg/dayを5カ月投与された耳下腺領域にIHを有する女児患者
Lv-患者12：2 mg/kg/dayを6カ月投与された耳下腺領域及び頚部にIHを有する女児患者（prednisoneによる前治療歴有り）。
Lv-患者16：2 mg/kg/dayを3カ月投与された鼻根部にIHを有する女児患者
Lv-患者21：2 mg/kg/dayを3カ月投与された下唇部にIHを有する女児患者（レーザー療法による前治療歴有り）。
Lv-患者31：2 mg/kg/dayを3カ月投与された頬にIHを有する女児患者。患者はrestless sleep（不安定睡眠）も発現した。

c) 胃食道逆流

i) Holmes-患者b

急速に増殖しつつあったIHを有し、プロプラノロール3 mg/kg/dayで投与を受け

た患者が胃食道逆流を発現し、プロトンポンプ阻害薬の併用治療が必要となった。プロプラノロールとの因果関係は確認できず、そのままプロプラノロールの治療をすべて完了し、更なる副作用は認められなかった[55)]。

ii) Saint-Jean-患者23

上唇部に混合型で局面型の潰瘍形成を起こしたIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/day以上で投与を受けた男児患者が、食道逆流を発現した。患者はプロプラノロールの投与（生後3カ月時に開始され、6カ月間継続）開始前4週間の時点でIHの潰瘍形成を来した。完全な治癒までに要した期間は1.5週間であると考えられ、患者の親の治療効果の印象は「非常に有効」であった[68)]。

d) 食欲不振、腹痛、胃腸障害、悪心

i) Betlloch-Mas-患者1

頬及び眼窩周囲に増殖期の混合型IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が食欲不振及び乾燥症を発現した。生後2カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、6カ月間継続した。効果発現までに要した期間は2日であると考えられ、最大効果は4カ月後であると考えられた（本患者の叙述は、皮膚・皮膚付属器障害で詳述した）[32)]。

ii) Betlloch-Mas-患者13

頚部に増殖期の皮下型IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、腹痛及び落ち着きのなさを発現した。生後7カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、6カ月間継続した。効果発現までに要した期間は1カ月であると考えられ、最大効果は4カ月後であると考えられた（本患者の叙述は、無感情、間欠性疲労、傾眠、落ち着きのなさで詳述した）[32)]。

iii) De Graaf-患者23

下唇部にIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、reduced intake（摂食量低下）及びrestless sleep（不安定睡眠）を発現した。患者は生後9カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、報告の公表時点で継続中であった[42)]。

iv) De Graaf-患者7

声門下にIHを有し、プロプラノロール1.8 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、症候性のreduced intake（摂食量低下）、嘔吐及び低血圧を発現した。患者は、生後2.5カ月時にプロプラノロールの投与（公表時点で継続中）を開始する前に、コルチコステロイド薬の病変内投与を受けていた（本患者の叙述は、低血圧で詳述した）[42)]。

v) Metry-患者7

IH（部位：S4）及び頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群を有し、プ

ロプラノロール2.5～3.0 mg/kg/day（1日3回）で緩徐に漸増しながら投与を受けた患者が、消化器不調を発現した。患者は、IHの急速な増殖及び顔面の醜形の発現リスク増加のため、生後1カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、12カ月間継続した。プロプラノロールのIHの反応は非常に良好であると判断された[22)]。

vi) Lv-患者7

頬、鼻及び上唇部に問題のある（Problematic）IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が軽度の悪心を発現した。患者はプロプラノロールの投与（5カ月間継続した）を開始する前に、レーザー療法で前治療を受けていた[62)]。

e) 齲歯

i) Giron-Vallejo-患者a

下唇部に増殖期後期のIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで生後10カ月時から投与を受けた男児患者が、プロプラノロール経口投与治療を開始してから5週後に齲歯（患者の親が発見）を発現した。プロプラノロールが漸減され、生後18カ月時に上顎中切歯での重大な齲歯が認められた。治療開始前には、上顎歯に異常がないことが認められており、治療期間中には、その他の治療薬又は砂糖を含んだ溶液は投与されなかった。IHはプロプラノロール経口投与治療に対して非常に良好な反応を示し、6カ月の間良好に退縮・消退して大きさが減少していた。齲歯の原因は、プロプラノロール液剤のショ糖を主体（濃度70%）とした添加剤又はプロプラノロールの唾液腺機能に対するβアドレナリン作動性遮断作用による流涎の低下と推察された[50)]。

4) nervous system and psychiatric disorders：神経系及び精神障害

次の26例のnervous and psychiatric disorders（神経系及び精神障害）が詳細に報告されていた（睡眠障害13例、悪夢7例、無感情1例、間欠性疲労1例、落ち着きのなさ1例、傾眠2例及び易刺激性1例）。プロプラノロールの投与量は、おおむね2 mg/kg/day（範囲：1～3 mg/kg/day）であった。治療開始から3日後に発現し、自然消失した傾眠を除き、発現時期及び転帰は未記載であった。いずれの症例もプロプラノロールの投与は継続された。

a) 睡眠障害及び悪夢

i) De Graaf-患者2

眼周囲部のIHを有し、プロプラノロール最大2 mg/kg/dayで投与を受けた男児患者が、restless sleep（不安定睡眠）を発現した。公表時点で投与は継続中であった。プロプラノロールは生後5カ月時に投与開始された。患者は便秘も発現した（本患者の叙述は、便秘で詳述した）[42)]。

ii) De Graaf-患者14

前頭部、頚部及び胸部にIHを有し、プロプラノロール最大3 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、restless sleep（不安定睡眠）を発現した。患者は生後7カ月時に

プロプラノロールの投与を開始し、公表時点で投与を継続中であった[42)]。

iii) De Graaf-患者15

頬、頭皮及び胸部にIHを有し、プロプラノロール最大2.4 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、restless sleep（不安定睡眠）を発現した。患者は生後19カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、公表時点で投与を継続中であった[42)]。

iv) De Graaf-患者21

上唇部にIHを有し、プロプラノロールの投与を最大投与量2.5 mg/kg/dayで受けた女児患者が、restless sleep（不安定睡眠）を発現した。患者は生後4カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、公表時点で投与を継続中であった[42)]。

v) De Graaf-患者22

下唇部及び顎部にIHを有し、プロプラノロール最大2.3 mg/kg/dayで投与を受けた男児患者が、夜間及び日中に落ち着きのなさを発現した。患者は生後6カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、公表時点で投与を継続中であった[42)]。

vi) De Graaf-患者23

下唇部にIHを有し、プロプラノロール最大2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、restless sleep（不安定睡眠）を発現した。患者は生後9カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、公表時点で投与を継続中であった。患者はreduced intake（摂食量低下）も発現した[42)]。

vii) De Graaf-患者27

前頭部及び腹部にIHを有し、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与を最近開始した男児患者が、restless sleep（不安定睡眠）を発現した。患者は生後6カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、公表時点で投与を継続中であった。患者は気管支反応性亢進、四肢冷感及び下痢も発現した[42)]。

viii) Holmes-患者c*

急速に増殖しつつあったIHを有し、プロプラノロール3 mg/kg/dayで投与を受けた患者の親が、プロプラノロール投与中の夜間に、落ち着きのなさが増すことを報告した。患者はリバウンドでの増殖を来し、プロプラノロールの投与が再開された[55)]。

ix) Lv-患者31

頬にIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、restless sleep（不安定睡眠）を発現した。患者は、プロプラノロールの投与開始後に心拍数の軽度の一過性低下及び血圧低下を発現したが、臨床症状は認められなかった（本研究の全患者でそうであった）。患者はプロプラノロールを3カ月投与され、下痢も発現した（本患者の叙述は、下痢で詳述した）[62)]。

x) Betlloch-Mas-患者12

鼻先端に増殖期の局面型IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、睡眠障害を発現した。患者は生後4カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、7カ月間継続した。効果発現は1カ月後、最大効果は2カ月後に認められた[32)]。

xi) Metry-患者3

IH（部位：両側S1、右側頭皮、胸部）及び頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群を有し、プロプラノロール1.3 mg/kg/day（1日3回）で投与を受けた患者が、睡眠障害を発現した。当初はコルチコステロイド薬（1.5 mg/kg/day）の投与が開始されたが、高度の視力障害のため、プロプラノロールが生後1カ月時に投与開始され、継続中であった。プロプラノロールに対するIHの反応は非常に良好であると判断された[22)]。

xii) Metry-患者12

IH［部位：右S1、右横隔膜；腹部（複数）：脾臓、小腸腸間膜、上前腹部、腹部前壁及び両側肝葉］及び頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群を有し、プロプラノロール2 mg/kg/day（1日2回）で投与を受けた患者が、軽度の睡眠障害を発現した（本患者の叙述は、重篤な心血管障害で詳述した）[22)]。

xiii) Metry-患者25

IH（部位：両側S3、右胸部、背部、頚部、腕、手、気道、消化管）及び頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群を有し、コルチコステロイド薬（2 mg/kg/day）と併用し、プロプラノロール1 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、高度の睡眠障害を発現した。プロプラノロールの投与は16カ月間継続されたが、高度の睡眠障害及び指の梗塞を伴うperipheral arteriopathy（末梢動脈疾患）の悪化により、患者は死亡に至った（本患者の叙述は、重篤な心血管障害で詳述した）[22)]。

xiv) Metry-患者1

IH（部位：左S1、S2；右S1）及び頚部・頭蓋内動脈形成異常を伴うPHACE症候群を有し、プロプラノロール1.6 mg/kg/day（1日3回）で投与を受けた患者が、夜驚症を発現した。IHの急速な増殖で視力障害に至り、コルチコステロイド薬（生後1～3カ月時に1.6 mg/kg/day）に対する反応が不十分であったため、プロプラノロールが生後2カ月時で投与開始された。患者はプロプラノロールを12カ月投与され、プロプラノロールに対するIHの反応は非常に良好であると判断された[22)]。

xv) Saint-Jean-患者1

右腕部に皮下型潰瘍形成を伴う局面型IHを有し、生後3.5カ月時からプロプラノロール2 mg/kg/day以上（考えられる最大投与量3 mg/kg/day）で投与を受けた女児患者が、悪夢を発現した。前治療にドレッシング材が用いられ、プロプラノロールが4カ月投与され、治癒までに要した期間は8週間であると考えられた。患者の

親の治療効果の印象は「非常に有効」であった[68)]。

xvi) Saint-Jean-患者5

背部に皮下型潰瘍形成を伴う局面型IHを有し、生後6カ月時からプロプラノロール2 mg/kg/day以上（考えられる最大投与量3 mg/kg/day）で投与を受けた女児患者が、悪夢を発現した。前治療に鎮痛薬及びドレッシング材が用いられ、プロプラノロールが4カ月投与され、完全な治癒までに要した期間は14週間であると考えられた。患者の親の治療効果の印象は「非常に有効」であった[68)]。

xvii)Saint-Jean-患者8

背部に局面型潰瘍形成を伴う局面型IHを有し、生後6カ月時からプロプラノロール2 mg/kg/day以上（考えられる最大投与量3 mg/kg/day）で投与を受けた女児患者が、悪夢を発現した。前治療にドレッシング材が用いられ、プロプラノロールが6.5カ月投与され、完全な治癒までに要した期間は2週間であると考えられた。患者の親の治療効果の印象は「非常に有効」であった[68)]。

xviii) Saint-Jean-患者20

会陰部に局面型潰瘍形成を伴う混合型IHを有し、生後7.5カ月時からプロプラノロール2 mg/kg/day以上（考えられる最大投与量3 mg/kg/day）で投与を受けた女児患者が、悪夢を発現した。前治療に鎮痛薬が用いられ、プロプラノロールが4カ月投与され、完全な治癒までに要した期間は8週間であると考えられた[68)]。

xix) Saint-Jean-患者24

上唇部に局面型潰瘍形成を伴う混合型IHを有し、生後2.5カ月時からプロプラノロール2 mg/kg/day以上（考えられる最大投与量3 mg/kg/day）で投与を受けた男児患者が、悪夢を発現した。 前治療に鎮痛薬が用いられ、プロプラノロールが8.5カ月投与され、完全な治癒までに要した期間は6週間であると考えられた。患者の親の治療効果の印象は「かなり有効」であった[68)]。

xx) Thoumazet-患者c

眼窩部及び眼瞼に重度のIHを有し、生後36カ月時からプロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、悪夢を発現した。患者はプロプラノロールを10カ月投与され、その間の6カ月後の時点でIHが消失した。その他に注目すべき点として、IH病変の部位で患者は弱視も発現した[78)]。

b) 無感情、間欠性疲労、傾眠、落ち着きのなさ

i) Betlloch-Mas-患者13

頚部に増殖期の皮下型IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が、落ち着きのなさを発現した。患者は生後7カ月時にプロプラノロールを投与開始し、6カ月間継続した。効果発現は治療開始から1カ月後、最大効果は治療開始から4カ月後に認められた。患者は腹痛も発現した。本研究の著者らは、患者の副作用の大半は非特異的であり、臨床的な重要性はほとんどないと考えた

（本患者の叙述は、食欲不振、腹痛、胃腸障害、悪心で詳述した）[32]。

ii) Betlloch-Mas-患者19

散在性かつ多病巣性であった増殖期の局面型IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた男児患者が、気力低下（無感情）を発現した。患者は生後2カ月時にプロプラノロールを投与開始し、6カ月間継続した。効果発現は治療開始から2日後、最大効果は治療開始から4カ月後に認められた。本研究の著者らは、患者が発現した副作用の大半は非特異的であり、臨床的な重要性はほとんどないと考えた[32]。

iii) Blatt-患者4

IHの皮膚病変を4つ有し、生後8カ月からプロプラノロールの1～2.1 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、治療開始から数週間以内に傾眠、易刺激性及び一過性の心拍数80 bpmを発現した。家族がプロプラノロールの投与量を漸減すると患者の挙動は改善したが、最終投与量でプロプラノロールを投与再開すると再発した[15]。

iv) Haider-患者a

眼周囲部のIHを有し、プロプラノロール（0.5 mg/kg/dayから最終投与量の2 mg/kg/dayまで約1週間かけて漸増）の投与を受けた患者の親が、治療開始後2週間で別の日よりも長めに昼寝をしたと思われる日も含め、患者に間欠性疲労が認められた可能性があると報告した。しかしながら、真の嗜眠は否定された。本事象は投与スケジュールの変更又はプロプラノロールの治療中止に至るほど高度ではなかった[17]。

v) Zegpi-Trueba-患者45

5部位（頬／眼瞼下溝、腋窩、背部（2カ所）／多発性肝血管腫）にIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた男児患者が、治療開始から3日後に傾眠を発現した。患者は救急治療室を受診したが、血糖値は正常（104 mg/dL）、血圧は正常（120/60 mmHg）、心拍数は正常（140 bpm）であった。患者は帰宅し、事象は自然消失した。患者はIHへの前治療歴がなく、生後6カ月時にプロプラノロールを投与開始し、2カ月投与された。プロプラノロールでの治療に対する部分的反応を示し、リバウンドによる増殖は示さなかった。患者は追跡不能となり、動脈管及び気管支肺の持続的な異形成も発現した[16]。

c) 易刺激性

i) Blatt-患者4

IHの皮膚病変を4つ有し、生後8カ月からプロプラノロール1～2.1 mg/kg/dayで投与を受けた患者が、治療開始から数週間以内に易刺激性、傾眠及び一過性の心拍数80 bpmを発現した。家族がプロプラノロールの投与量を漸減すると患者の挙動は改善したが、最終投与量でプロプラノロールを投与再開すると再発した[15]。

5) skin and appendages disorders：皮膚・皮膚付属器障害

次の3例の皮膚障害が詳細に報告されていた（皮疹1例、発汗1例、乾燥症1例）。いずれの症例も、プロプラノロールの投与量は2 mg/kg/dayであった。いずれの症例も発現時期は未記載であったほか、抗ヒスタミン薬が奏効した発疹を除いて転帰も未記載であった。

a) Zegpi-Trueba-患者3

3つのIH（部位：手、頭皮、頚部及び肝臓）を有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた生後5カ月の男児患者が、皮疹を発現した。皮疹は抗ヒスタミン薬での治療が奏効した。患者はIHへの前治療歴がなく、プロプラノロールの投与が9カ月間継続された。IHの反応は完全奏効であると考えられ、リバウンドによる増殖は認められなかった[16)]。

b) Zegpi-Trueba-患者34

鼻梁部に1つのIHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayの投与を受けた生後2カ月の男児患者が、発汗を発現した。発汗は自然消失した。副作用発現時の患者の血清グルコース値は91 mg/dLであり、バイタルサインはコントロール不能であった。患者はIHへの前治療歴がなく、プロプラノロールの投与が8カ月間継続された。IHの反応は部分奏効であると考えられ、リバウンドによる増殖は認められなかった[16)]。

c) Betlloch-Mas-患者1

頬及び眼窩周囲に増殖期の混合型IHを有し、プロプラノロール2 mg/kg/dayで投与を受けた女児患者が乾燥症及び食欲不振を発現した。生後2カ月時にプロプラノロールの投与を開始し、6カ月間継続した。効果発現は2日後、最大効果は4カ月後であった（本患者の叙述は、食欲不振、腹痛、胃腸障害、悪心で詳述した）[32)]。

6) metabolic and nutrition disorder：代謝および栄養障害

低血糖症以外の代謝性疾患は、2件の高カリウム血症が治療開始からそれぞれ1日後及び3日後に巨大なIHを有する患者で認められていた（それぞれ6.5 mmol/L及び6 mmol/L超）。両症例とも投与（2 mg/kg/day）は継続された。1例は治療開始から3カ月後に自然消失し、腫瘍崩壊症候群によるものと考えられた。もう1例は、高カリウム血症治療を受けた後に消失した。

a) 高カリウム血症及び腫瘍崩壊症候群

i) Cavalli-患者a

生後33日の女児患者は帝王切開で出生した満期出生児であった（APGAR：9/10、出生体重：3,210 g）。出生時に上唇部及び鼻（nasal filter）にIHが認められた。母親の妊娠中の病歴に妊娠糖尿病（食事療法のみにより管理された）が認められた。出生から2日後に、病変は上唇部の広範な潰瘍形成を合併し、口唇輪郭の醜形に至った。患者は、口腔内に病変又は感染の徴候が認められなかったにもかかわらず、哺乳時に疼痛を呈した。この症状に基づき、病変は増殖期のIHと診断され、プロプラノロールが一次治療として適応された。甲状腺機能検査を含む臨床検査のほ

か、心電図及び2次元心エコー検査を含む詳細な心臓の評価並びに臨床検査値（全血球数、空腹時血糖値、血清電解質）の結果は正常であり、プロプラノロール2 mg/kg/dayの4分割経口投与が開始された。患者は、胃食道逆流に対してドンペリドン及びラニチジンを既に投与されていた。プロプラノロールの治療開始から24時間後に、高カリウム血症（6.5 mmol/L）及び高リン酸塩血症（6.5 mg/dL）が定期検査時に認められた。血液ガス分析、クレアチニン、カルシウム及び尿酸の血清中濃度は正常のままであった。心電図変化も電解質異常の臨床症状も検知されなかったため、プロプラノロールの投与量は維持された。入院期間を通じて、患者のバイタルサインは安定しており、正常範囲内で推移した。患者は、Day 7にプロプラノロール2 mg/kg/dayの2分割経口投与を処方されて退院し、経過観察のための通院スケジュールが組まれた。電解質平衡異常のその他の原因を除外するため、アルドステロン及びコルチゾールの血清中濃度が測定され、脳MRI検査及び腹部超音波検査が実施された結果、検査はすべて正常であった。そのため、巨大な潰瘍形成を起こしたIHを有する患者でのプロプラノロールの増殖抑制作用による腫瘍崩壊症候群と推定診断が下された。血清ナトリウム及びカリウム値は、治療開始から3カ月後まで上昇したまま推移したが、その後正常値に回復した。その後の心臓の評価では、プロプラノロールの投与による合併症も、電解質平衡異常の合併症も認められなかった。この状態を回復させるのに、特別必要な治療はなかった[37)]。

b) 高カリウム血症

i) Pavlakovic-患者a

右側胸壁に巨大な皮膚・皮下型IHを有する早産児であった生後17週の女児患者。患者は、在胎28週及び2日の時点で帝王切開により出生し、体重は735 gであった。出生後は、3日間にわたる挿管、サーファクタント投与及び人工換気とその後1日間の持続的気道陽圧法による人工換気補助で管理した。重大な合併症は発現しなかった。出生から5日後に、患者の右側胸壁に小さな血管腫が認められた。血管腫はその後も頻回にモニタリングされたが、治療は行わなかった。しかし、血管腫は皮膚及び皮下で進行性に増殖し、発症時は11 × 8 × 1.5 cmで潰瘍形成及び重複感染を起こしていた。ドップラー超音波検査で、皮下深くに存在する隆起血管を伴う巨大な血管腫が判明した。臓器障害を診断し、血管腫の程度を明らかにするため、ガドリニウム増強MRI検査が実施された。MRI検査で、皮膚内の肋間筋に広がる著明な造影増強効果のほか、胸膜部の3 mmの造影増強効果が認められた。内径拡大を伴う著明な排膿性静脈（対側静脈との比較）が、患者の胸部の同側に認められた。栄養動脈は一枝も特定できなかった。更に、3 mmの孤立性のかすかな造影増強効果が肝臓に認められた。心臓の精密検査（心電図検査及び心エコー検査を含み、プロプラノロール投与の禁忌事項は判明しなかった）の実施後、プロプラノロール1 mg/kg/day（1日3回）が投与され、Day 2に2 mg/kg/dayまで増量された。心拍数、血圧及び血糖値のほか、電解質値が定期的にモニタリングされた。Day 8の睡眠中に発現した一過性の低血圧（67/25 mmHg）（静脈内補液で治療）を除き、患者の血行動態は、治療期間を通じて安定していた。プロプラノロールの投与開始と並行して、発熱、白血球数増加（最大値：$19\times10^3/\mu L$）及びC反応性タンパク

高値（最大値：58.7 mg/L）を伴う全身感染が発現した。創傷スワブで、黄色ブドウ球菌の増殖が判明した。耐性検査結果に基づき、本感染症に対してセフロキシムの静脈内投与で治療された。壊死組織の酵素的デブリードマンが連日実施され、潰瘍形成を起こした血管腫は殺菌剤含有ドレッシング材で被覆された。これらの処置は、用手操作が極度の疼痛を伴うものであったため、鎮痛療法下で実施された。治療開始から72時間後に、患者の血清カリウム値の顕著な上昇とそれに伴う心電図変化が認められた。カリウム値が6 mmol/Lを超えると、高カリウム血症の集中治療が開始された。フロセミド1 mg/kgのボーラス静注投与1回とそれに続くフロセミド1 mg/kg/dayの静脈内投与、輸液及びサルブタモールの1日6回のネブライザー治療で、患者の血清カリウム値は正常化した。患者の利尿及び血清クレアチニン値は、正常のままであった。血管腫の大きさ及び厚さに著明な肉眼的減少が認められ、高カリウム血症治療に対する患者の反応及び忍容性も認められたことから、血管腫（進行性かつ潰瘍形成を起こしつつあった）の急速な増殖を考慮し、プロプラノロールが投与継続された。Day 2にフロセミドの投与量を減量したところ、直後に血清カリウム値が上昇した。その後は、フロセミド0.8 mg/kg/dayの投与でカリウム値の安定が得られた。Day 10に、フロセミドの静脈内投与がフロセミドの経口投与に切り替えられた。サルブタモール吸入投与はDay 9に中止された。患者の血漿乳酸脱水素酵素値は高値（372 U/L）であったが、血漿尿酸値は正常範囲（27 mg/L）であった。患者はフロセミド0.5 mg/kg/dayの投与下で、血清カリウム値は正常で安定し、潰瘍形成及び全身性感染症は治癒した状態で退院した。治療開始から47日後の経過観察時に、フロセミドは中止された。患者の血清カリウム値は正常範囲のままであった。血管腫は退縮を続け、プロプラノロールは投与開始から5カ月後に中止された[66)]。

2.7.4.6.2.3.3 発現時期別の副作用

上述した公表文献で報告されていた副作用では、重症度、治療との因果関係及び個々の事象の発現時期に関するデータがごくわずかしか記載されていなかった。個々の症例でこうした情報が記載されていたのは極めて少なかった（Appendix 2）。発現時期が詳細に記載されていた副作用に関する叙述では、プロプラノロールの投与開始後5日間（5日未満）で発現が報告されていたのは、低血圧、下痢及び四肢冷感のみであった。無症候性低血圧（2例）及び心拍数80 bpm（1例）は、投与開始後3時間以内に発現していた。

多施設共同専門委員会は、IHに対するプロプラノロールの使用法について、標準化されたコンセンサスに基づく一連の方針を開発するため、コンセンサス会議（[redacted]年[redacted]月）を開催した[12)]。この問題は、本報告書の「安全性の全般的結論」及び2.5で、PFD社の臨床開発プログラムで得られた経験と関連付けて詳細に考察した。

2.7.4.6.2.3.4 副作用の解析

ATU試験の結果、増殖期のIHの治療に対してプロプラノロールが適応外で投与された時に報告された副作用のプロファイルは、成人でのプロプラノロール投与時の既知の安全性プロファイルと類似していた。徐脈、低血圧、低血糖症及び関連する痙攣発作並びに気管支痙攣及び気管支反応性亢進反応が、プロプラノロールの経口投与治療を受けた患者のごく一部で発現した。睡眠障

害、下痢及び四肢冷感は、高頻度に報告された非重篤な副作用であった。また、高カリウム血症も潜在的なリスクであると判断された。その他、文献から明らかになった新たな副作用はなく、いずれの副作用も素因は特定されなかった。投与開始後5日間以内に多くが発現した低血圧、下痢及び四肢冷感を除き、いずれの副作用も発現時期は特定されなかった。プロプラノロールの忍容性は、多くの場合は良好と判断されたが、一部の詳細な症例報告を除き、安全性に関するデータが十分に記載されていない場合が多かった。

本対象期間中の文献から得られたデータの解析結果は、102試験、201試験及び301試験及びCUPで確立されたIH治療でのプロプラノロールの安全性プロファイルを裏付けるものであった。しかしながら、これらの文献の患者で報告された副作用の一部は、その他の治療又はその他の基礎疾患に関連していた可能性もある。

2.7.4.6.3 市販後の使用成績（PBRER）

本剤は、2016年4月までに、計3回のPSURが報告された（第1回：2014年4月23日～2014年10月23日、第2回：2014年10月24日～2015年4月23日、第3回：2015年4月24日～2015年10月23日）（5.3.6）。

第2回のPSURでは、本剤の重要な特定されたリスクに「潰瘍を伴う巨大なIH患者での高カリウム血症」が追加された。

第3回のPSURでは、本剤の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く、Company Core Data Sheet及びSummary of Product Characteristicsの改訂は行われなかった。

安全性の全般的結論

(1) 102試験、201試験及び301試験

安全性併合解析対象集団、CUP及び公表文献を含む安全性データは、全身治療を必要とする増殖期のIHを有する乳児を対象集団として、V0400SBの安全性を十分に裏付けるものであった。V0400SBの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。

安全性併合解析対象集団で死亡は認められなかった。

安全性併合解析対象集団で、26例34件の重篤な有害事象（TEAE）が報告され、プラセボ併合群、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群及びV0400SB 3 mg/kg/day投与併合群での発現割合は同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（TEAE）は4例に発現した。その内訳は、徐脈（3 mg/kg/day投与併合群）、第二度房室ブロック（1 mg/kg/day投与併合群）、の状態悪化2例（3 mg/kg/day投与併合群、プラセボ併合群）であり、自然に回復した第二度房室ブロックを除き、いずれも是正治療で回復した。

安全性併合解析対象集団で、治験薬の完全な投与中止に至った有害事象（TEAE）が21例25件報告され、プラセボ併合群が4.2%（10/236例）、V0400SB 1 mg/kg/day投与併合群が2.0%（4/200例）、V0400SB 3 mg/kg/day投与併合群が3.0%（7/235例）で発現した。その内、状態悪化3例（プラセボ併合群2例、3 mg/kg/day投与併合群1例）、薬効欠如3例（プラセボ併合群2例、3 mg/kg/day投与併合群1例）及び細気管支炎3例（プラセボ併合群2例、3 mg/kg/day投与併合群1例）を除き、各1例で報告された。

試験期間中にモニタリングしたプロプラノロールの重要な特定されたリスクは、徐脈、低血圧、低血糖症及び気管支痙攣と定義した。重篤な有害事象（TEAE）である徐脈（1件）を除き、いずれも重篤又は重症度は高度ではなかった。なお、これらの事象はいずれも管理可能であり、一部で是正治療を要した場合もあったが、全例が回復した。V0400SB投与群でプラセボ併合群よりも発現割合が顕著に高かった有害事象（TEAE）は、プロプラノールの非重篤かつ既知の副作用（下痢、末梢冷感、睡眠障害、中期不眠症、傾眠、過眠症及び激越等）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、激越及び泣き等）のいずれかであった。気管支炎及び下痢を除き、副作用に関して用量依存性は認められず、患者に重大な結果が認められなかった。有害事象（TEAE）の大半は、重症度が軽度又は中等度であった。また、有害事象（TEAE）の大半は、12週後の来院日又はそれ以前に発現し、回復した。201試験及び301試験の投与中止後の追跡調査期間中（72週間）に、死亡は認められなかった。追跡調査期間中、201試験では28例46件、301試験では1件の重篤な有害事象が報告されたが、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回復／消失した。追跡調査期間中の有害事象のプロファイルは、V0400SBの治療期間中に認められた有害事象プロファイルとおおむね類似しており、新たな安全性上の問題は認められなかった。

有害事象のプロファイルは、安全性併合解析対象集団、CUP及び公表文献で同様であり、プロプラノロールの安全性プロファイルに問題は認められなかった。

(2) M703101-01試験

治験薬を投与された全32例を安全性解析対象集団とした。

死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。重要な有害事象として、プロプラノロールの既知の副作用である低血糖症、低血圧、徐脈及び気管支痙攣を定義した。加えて、治験薬の投与中止（休薬を含む）に至った有害事象、うっ血性心不全、房室ブロック及び感染症を除く喘息も重要な有害事象として定義した。拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各6.3%（2/32例）、血圧低下が3.1%（1/32例）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であり、治験薬の投与量も変更せず、無治療で回復した。治験薬の休薬に至った有害事象は2例発現した。1例は気管支炎を発現したため、治験薬を11日間休薬した。重症度は中等度であったが、治療により回復し、維持用量（3 mg/kg/day）で治験薬の投与を再開した。1例は上気道の炎症及び喘鳴を発現したため、治験薬を休薬した（上気道の炎症による休止期間は8日、喘鳴による休薬期間は6日）。共に重症度は軽度であり、治療により回復し、維持用量（3 mg/kg/day）で治験薬の投与を再開した。

重症度が高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、鼻咽頭炎が6.3%（2/32例）、気管支炎及び蕁麻疹が各3.1%（1/32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た。

比較的よくみられた（2例以上に発現）有害事象で最も発現割合が多かったのは、鼻咽頭炎が31.3%（10/32例）であった。次いで、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）、結膜炎、擦過傷、鼻漏、皮膚乾燥及び紅斑がそれぞれ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それぞれ6.3%（2/32例）であった。比較的よくみられた治験薬との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それぞれ6.3%（2/32例）であったが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与量も変更せず、治療又は無治療で回復した。

本試験でも、V0400SB固有の有害事象は認められず、V0400SBの安全性プロファイルに問題は認められなかった。乳児へV0400SBを投与する際には、医師の管理下で投与量を段階的にコントロールすることで、その忍容性に問題はないと考えた。

以上より、本申請資料中で解析対象とした安全性データは、IHの治療におけるV0400SBの良好な安全性プロファイルを十分に実証するものである。本申請資料パッケージで、投与及び臨床モニタリングに関する適切な条件を規定することができる。

2.7.4.7 付録

Appendix 1 臨床的安全性試験の要約

試験番号	実施医療機関数	試験開始日／完了日 組入れ例数	デザイン 対照の種類	被験薬（及び対照薬）の投与	試験の目的	診断 選択基準	群別患者数	性別 年齢の中央値（範囲）	安全性の評価項目
V00400 SB 1 02	フランスの4機関	[redacted]年[redacted]月[redacted]日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20例を試験に登録する計画であった（各年齢層群10例）。 23例を登録した（Group 1 10例、Group 2 13例）。	非盲検、多施設共同（4）、反復投与試験 年齢により層別化： Group 1：登録時の日齢が生後35～90日；4週間投与後の薬物動態を評価 Group 2：登録時の日齢が生後91～150日；12週間投与後の薬物動態を評価	被験薬 プロプラノロール経口液剤（V0400SB） 3.75 mg/mL、漸増終了時で3 mg/kg/day。 1日2回の12週間投与（朝及び夕方）。 対照薬 なし	全身治療を必要とする増殖期のIHを治療中の患者において、V0400SBの定常状態における薬物動態を検討すること。 プロプラノロール代謝物（4-OHプロプラノール）の薬物動態を検討すること。 評価対象IHの経過に対するV0400SBの有効性を12週間評価すること。 IHの治療におけるV0400SBの安全性プロファイルを報告すること。	生後35～150日の患者。以下のような増殖期のIH（評価対象の血管腫）を有し、全身治療を必要とする患者： 機能を脅かすIH、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、顔面の広範なIH、露出部の比較的狭い範囲のIH、潰瘍形成を起こした重度のIH、有茎性IH。	組入れ例数：23例（Group 1 10例、Group 2 13例） 完了例数：22例（Group 1 10例、Group 2 12例）	Group 1：男児3例、女児7例 生後69.7日（生後50～89日） Group 2：男児3例、女児10例 生後128.2日（生後91～152日）	規定なし。有害事象、身長、体重、頭囲、体温、心拍数、血圧、呼吸数、肺聴診、肝触診、医師総合評価、心電図、臨床検査による評価

試験番号	実施医療機関数	試験開始日／完了日 組入れ例数	デザイン 対照の種類	被験薬（及び対照薬）の投与	試験の目的	診断 選択基準	群別患者数	性別 年齢の中央値（範囲）	安全性の評価項目
V00400 SB 2 01	世界の55機関	2010年2月[redacted]日／2012年5月[redacted]日 合計で約450例をランダム割付けする計画であった（V0400SB群：プラセボ群=100:50）。 合計で460例をランダムに割り付けた（プラセボ群55例、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群99例、1 mg/kg/day 6カ月群103例、3 mg/kg/day 3カ月群101例、3 mg/kg/day 6カ月群102例）。	Stage 1終了時に治療法を選択する反復投与、2-Stage、アダプティブ、シームレス第II/III相デザイン Stage 1のデザイン：V0400SB群4群及びプラセボ群を設定したランダム化試験（治療法1：V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与；治療法2：V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月投与；治療法3：V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月投与とそれに続くプラセボ3カ月投与；治療法4：V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月投与；プラセボ6カ月投与）。 Stage 2のデザイン：2つの治療法（プラセボ及びStage 1から選択したV0400SBの最適な治療法1つ）からなるランダム化試験 24週後に主要解析 層別化：年齢（生後35～90日／91～150日）及びIH病変の部位（顔面／顔面以外）。	被験薬 プロプラノロール経口液剤（V0400SB） 漸増終了時で1又は3 mg/kg/day。 1日2回、3又は6カ月間投与（朝及び夕方）。 対照薬 プラセボ経口液剤 1日2回、3又は6カ月間投与（朝及び夕方） 総投与期間は6カ月	V0400SBの適切な用量及び投与期間を確認し、24週後における評価対象IHの治癒に基づき、プラセボに対する優越性を示すこと。 登録時に生後1～5カ月であった乳児を対象として、IHの治療におけるV0400SBの4つの治療法の安全性プロファイル（24週後）。治験薬の投与中止後72週間にわたる患者の長期追跡調査（有効性及び安全性）。	生後35～150日の患者。長径1.5 cm以上の増殖期のIH（評価対象の血管腫）を有し、全身治療が必要な患者（おむつが当たる部位に病変を有する患者を除く）	ランダム化例数：460例（プラセボ群、V0400SBの治療法1、2、3及び4群でそれぞれ55例、99例、103例、101例、102例） 完了例数（24週間）：323例（プラセボ群、V0400SBの治療法1、2、3及び4群でそれぞれ19例、63例、88例、65例、88例）	男児131例、女児325例 103.0日（生後35～152日） 生後35～90日：167例 生後90日超：289例	以下の評価に基づく評価項目：有害事象、身長、体重、頭囲、体温、心拍数、血圧、呼吸数、肺聴診、肝触診、医師総合評価、心電図検査、臨床検査、心臓の2次元超音波検査、神経発達評価

試験番号	実施医療機関数	試験開始日／完了日 組入れ例数	デザイン 対照の種類	被験薬（及び対照薬）の投与	試験の目的	診断 選択基準	群別患者数	性別 年齢の中央値（範囲）	安全性の評価項目
V00400 SB 3 01	フランスの2機関	[redacted]年[redacted]月[redacted]日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日 組入れ例数11例	フランスの実施医療機関における非盲検、非比較試験	プロプラノロール経口液剤（V0400SB） 漸増終了時で2又は3 mg/kg/day。 1日2回の6カ月間投与（朝及び夕方）。	同一対象疾患（IH）の治療薬として同じ治験薬（V0400SB）を用いた102試験又は201試験（フランスの実施医療機関）に参加後に本剤の全身投与を必要とした乳児を対象として、適切な投与条件でのプロプラノロール使用及び追跡調査を可能とすること。 安全性プロファイル（投与終了後の長期的影響を含む）及びIHの治癒効果。	102試験又は201試験（フランスの実施医療機関）で治験薬投与を受け、過去6カ月以内に治験終了時Visitを完了した患者。 プロプラノロールによる全身治療が必要と治験責任医師又は治験分担医師により判断された増殖期のIH。	例数：11例 2 mg/kg/day：4例 3 mg/kg/day：7例	女児10例 男児1例 生後101～397日	規定なし。有害事象、身長、体重、頭囲、体温、心拍数、血圧、呼吸数、肺聴診、肝触診、医師総合評価、心電図検査、神経発達評価による評価。

出典：5.3.3.2-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2及び5.3.5.2-2

IH：乳児血管腫、PK：薬物動態

Appendix 2 Summary of narratives of adverse drug reactions in scientific literature

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Bosemani et al.	USA	2012	Case report	1	a	15 weeks	Multifocal infantile hepatic hemangiom a	1 mg/kg/day	Bradycardia	Cardio- vascular disorders	Day11 of ttt	Unknown	Dose reduced then increased	30 weeks	Resolved
Corapcioglu et al.	Turkey	2011	Prospective	12	a	Female	Unknown	2 mg/kg/day	Bradycardia (heart rate at 80bpm,asympto- matic)	Cardio- vascular disorders	2-3 h of ttt start	Unknown	None	Unknown	Resolved
Blatt et al.	USA	2011	Hospital Billing database 2008-2010	54	4	8 months	4 skin lesions	1-2.1 mg/kg/day	Bradycardia (transient heart rate 80)	Cardio- vascular disorders	Within weeks of ttt	Unknown	Dose reduced	Unknown	Resolved
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	6	2 months	Face, segmental	4 mg/kg/day	Bradycardia, severe, potentially life threatening	Cardio- vascular disorders	Unknown	24h after ttttt was stopped	ttttt stopped	<2 weeks	Resolved
Marsciani et al.	Italy	2010	Case-reports	1	a	Female, 2 months	Hepatic hemangiom a	1 mg/kg/day	Bradycardia asymptomat ic	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Resolved
Missoi et al.	USA	2011	Retrospective medical record review	17	a	Unknown	Periocular	2 mg/kg/day	Bradycardia asymptomat ic	Cardio- Vascular disorders	After 5 months of ttt	Unknown	ttt stopped temporarily	Unknown	Resolved
Tan et al.	New Zealand	2011b	Case report	1	a	Male, 3 weeks	Multiple Cutaneous and hepatic	1.5 mg/kg/day	Brief runs of bradycardia	Cardio- vascular disorders	17 days	Unknown	Unknown	11 months	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	19	Female, 2 months	Subglottic	2 mg/kg/day	Cold extremities	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	26	Female, 3 months	Forehead, right foot	1 mg/kg/day	Cold extremities	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	27	Male, 6 months	Forehead, abdomen	1 mg/kg/day	Cold extremities	Cardio-vascular disorders	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	8	3 months	Nose	1 mg/kg/day	Cold extremities, potentially life threatening	Cardio- vascular disorders	3 days of ttt	24h after ttt was stopped	ttt stopped	Unknown	Unknown
Betlloch- Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	11	Female, 3 months	Medial angle of the eye	2 mg/kg/day	Cold feet	Cardio-vascular disorders	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	14	9 weeks	Right side segment s1, left side segment s1, 2 and 3, both sides of scalp	2 mg/kg/day	Cold hands and feet, periodic	Cardio- vascular disorders	Unknown	Periodically during treatment	Unknown	7 months	Unknown
Saint Jean et al.	France	2011	Multicenter, retrospective, observational study	33	31	Male, 2 months	Mixed and ulcerated hi on upper lip	2 mg/kg/day	Cool hands and feet	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Lawley et al.	USA	2009	Case reports	2	1	Female, 8 weeks	Right upper eye lid	2 mg/kg/day	Cool, Clammy hands andfeet	Cardio- vascular disorders	1st day	Unknown	Unknown	One day	Resolved
Al. Dhaybi et al.	Canada	2011	Retrospective case series (2008-2009)	18	1	Unknown	Periocular	Unknown	Hypotension	Cardio-vascular disorders	1st day	Unknown	ttt stopped temporarily	Unknown	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	7	Female, 2.5 months	Subglottic	1.8 mg/kg/day	Hypotension	Cardio-vascular disorders	Unknown	Unknown	Dose maintained <2 mg/kg/day	Unknown	Unknown
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	5	3 months	Neck	1 mg/kg/day	Hypotension (barely arousable), severe life threatening	Cardio- vascular disorders	2 weeks after ttt start	24h after ttt stopped	ttt stopped temporarily, then reintroduced at lower dose	Unknown	Resolved
Bernabeu-Wittel et al.	Spain	2011	Descriptive, observational study	28	a	Unknown	Severe, not specified	2 mg/kg/day	Hypotension with lethargy	Cardio-vascular disorders	1st month	30 minutes	ttt stopped	<1 month	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Bernabeu-Wittel et al.	Spain	2011	Descriptive, observational study	28	b	Unknown	Unknown	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	1st month	15 minutes	ttt stopped, re-introduced at 1 mg/kg/day. Then discontinued	7 months	Unknown
Chik et al.	Hong Kong	2010	Retrospective study(clinical data analysis and reporting system)	12	a	1st run: 3 months, 2nd run: 8 months	Face	1 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	Dose reduced, ttt interrupted and later restarted at 2 mg/kg/day	At least 5 months	Resolved
Chik et al.	Hong Kong	2010	Retrospective study(clinical data analysis and reporting system)	12	b	Unknown	Face	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	ttt reduced to 1 mg/kg/day	Unknown	Unknown
Georgount-zou et al.	Greece	2012	Prospective	28	2	Female 4.5 months	Lumbar	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto- matic	Cardio-vascular disorders	At onset of ttt	Unknown	None	Unknown	Resolved
Georgount-zou et al.	Greece	2012	Prospective	28	7	Male, 3 months	Periocular	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio-vascular disorders	At onset of ttt	Unknown	None	6 months	Resolved
Georgount-zou et al.	Greece	2012	Prospective	28	10	Male, 4 months	Upper lip and left orbital	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio-vascular disorders	At onset of ttt	Unknown	None, hospitalization	6 months	Resolved
Georgount-zou et al	Greece	2012	Prospective	28	a	3 months	Problematic, proliferative	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	1st day, 2h post dose	Unknown	Dose reduced to 1.5 mg/kg/day and raised again to 2 mg/kg /day	Unknown	Resolved
Holmes et al.	UK	2011	Prospective	31	a	Unknown	Rapidly proliferating	3 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio-vascular disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Resolved
Koay et al.	Malaysia	2011	Case-reports	2	a	Female, 6 weeks	Inferotempo ral aspect of the right lower eyelid	0.5 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	2 hours after ttt start	Unknown	None, dose titration continued to 1.5 mg/kg/day	Unknown	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	8	13 months	Right side of segment s1, s3 and s4 as well as on right side of the chest, airway	1.5 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	ttt dose reduced	14.5 months	Resolved
Sans et al.	France	2009	Prospective	32	a	Unknown	Severe, not specified	2-3 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio-vascular disorders	3 hours after ttt start	Unknown	None	Unknown	Resolved
Tan et al.	New Zealand	2011a	Prospective	15	a	Unknown	Problematic proliferating	0.25 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	On ttt exposure	Unknown	Slow increase of ttt up to 2 mg/kg/day over 2 months	Unknown	Resolved
Thoumazet et al.	France	2012	Longitudinal retrospective study	8	a	0.75 months	Right cheek	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	None	6 months	Resolved
Thoumazet et al.	France	2012	Longitudinal retrospective study	8	b	7 months	Eye orbit	2 mg/kg/day	Hypotension, asympto-matic	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	None	5 months	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	18	Male, 7 months	Face	1.9 mg/kg/day	Malaise	Cardio-vascular disorders	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	3	Female, 43 months	Face, segmental	2 mg/kg/day	Paleness	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Santos et al.	Spain	2010	Retrospective review	6	2	Female, 1 month	Predominan tly subglottic	2 mg/kg/day	Pallorwithout loss of conscience	Cardio- vascular disorders	2 months	Unknown	None	Unknown	Unknown
Hsu et al.	Taiwan	2012	Retrospective observational study	13	6	Female, 11 months	Back	2 mg/kg/day	Pallor, occasional episodes	Cardio- vascular disorders	1 month	Unknown	Dose reduced	Unknown	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	25	1 month	Both sides of segment s3, right side of the chest, back, neck, arm, hand, airway and the gastro- intestinal tracts	1 mg/kg/day	Peripheral arteriopathy, worsening	Cardio- vascular disorders	Unknown	Unknown	Unknown	16 months	Patient deceased
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	12	First run: 7 months, 2nd run 19 months	Right segment s1 , right hemidiaphra gm, abdominal spleen, small bowel mesentery, upper anterior abdomen, anterior abdominal wall and on both sides of the hepatic lobes	2 mg/kg/day	Progressive vessel stenosis from mild to severe	Cardio- vascular disorders	8 months	Unknown	ttt of 1st run interrupted	First run: 8 months. 2nd run: 2 months. Restarted at 2.5 years	Resolved
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July(2008 and October 2011	32	11	4 months	Segment s4	1 mg/kg/day	Right hemiparesis, mild	Cardio- vascular disorders	2 months	Unknown	Aspirin was added at 40 mg/day	8 months	Resolved
Betlloch- Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	13	Female, 7 months	Neck	2 mg/kg/day	Abdominal pain	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	6 months	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	2	Male, 5 months	Periocular	2 mg/kg/day	Constipation	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	Unknown	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	9	Female, 6.5 months	Upper eyelid	2.2 mg/kg/day	Constipation	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	4.5 months	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	10	Female, 6 months	Nose	2 mg/kg/day	Constipation	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	8 months	Resolved
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	16	Male, 19 months	Left s1 and s2	2 mg/kg/day	Constipation	Gastro- intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	5 months	Unknown
Giron-Vallejo et al.	Spain	2010	Case report	1	a	Male, 10 months	Lower lip IH	2 mg/kg/day	Dental caries	Gastro-Intestinal disorder	5 weeks	On going	ttt dose reduced	>6 months	On going
Abbott et al.	UK	2010	Case reports	3	a	Female, 4 months	Not specified	1 mg/kg/day	Diarrhea	Gastro-Intestinal disorder	1st day	45 days	ttt stopped	Unknown	Resolved
Abbott et al.	UK	2010	Case reports	3	b	Female, 3 months	Not specified	1 mg/kg/day	Diarrhea	Gastro-Intestinal disorder	2nd day	15 days	ttt dose reduced	Unknown	Resolved
Abbott et al.	UK	2010	Case reports	3	c	Female, 3 months	Not specified	1 mg/kg/day	Diarrhea	Gastro-Intestinal disorder	1st day	2 weeks	None	Unknown	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	27	Male, 6 months	Forehead and abdomen	1 mg/kg/day	Diarrhea	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	2	Female	Parotid area	2 mg/kg/day	Diarrhea	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	3 months	Resolved
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	10	Male	Parotid area	2 mg/kg/day	Diarrhea	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	3 months	Resolved
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	4	Female	Inner canthus and infra- orbital region	2 mg/kg/day	Diarrhea, mild	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	3 months	Resolved
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	12	Female	Parotid area and neck	2 mg/kg/day	Diarrhea, mild	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	6 months	Resolved
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	16	Female	Root of nose	2 mg/kg/day	Diarrhea, mild	Gastro-Intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	3 months	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	21	Female	Lower lip	2 mg/kg/day	Diarrhea mild	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	3 months	Resolved
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	23	Female	Parotid area	2 mg/kg/day	Diarrhea mild	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	6 months	Resolved
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	27	Female	Parotid area	2 mg/kg/day	Diarrhea mild	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	5 months	Resolved
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	31	Female	Cheek	2 mg/kg/day	Diarrhea mild	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	3 months	Resolved
Saint Jean et al.	France	2011	Multicenter, retrospective, observational study	33	23	Male	Mixed ulcerated, upper lip	At least 2 mg/kg/day	Esophageal -reflux	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	Unknown	Resolved
Holmes et al.	UK	2011	Prospective	31	b	Unknown	Proliferating	3 mg/kg/day	Gastro-esophageal reflux	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	Unknown	Resolved
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	7	1 month	Segment s4	2.5-3 mg/kg/day	Gastro-intestinal upset	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	12 months	Unknown
Betlloch- Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	1	Female, 2 months	Mixed cheek, periorbital	2 mg/kg/day	Loss of appetite	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	7	Female	Cheek, nose, upper lip	2 mg/kg/day	Nausea mild	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	5 months	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	23	Female, 9 months	Lower lip	2 mg/kg/day	Reduced intake	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	Unknown	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	7	Female, 2.5 months	Subglottic	1.8 mg/kg/day	Reduced intake, vomiting	Gastro-intestinal disorder	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Cavalli et al.	Italy	2012	Case-reports	1	a	Female, 33 days	IH upper lip and nasal filter	2 mg/kg/day	Hyperkalemia	Metabolism and nutrition disorder	1 day	Unknown	Hospitalization	Unknown	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Pavlakovic et al.	Germany	2010	Case reports	1	a	Female, 17 weeks	Large ulcerated, cutaneous/ subcutaneou s IH of right thoracic wall	2 mg/kg/day	Hyperkale mia	Metabolism and nutrition disorder	72 hours	Unknown	Hospitalization	5 months	Resolved
Breur et al.	Netherlands	2011	Case-reports	1	a	Female, >12 months	Face, segmental	2 mg/kg/day	Hypoglyce mia	Metabolism and nutrition disorder	About 4 weeks	Intermittent	ttt dose reduced and then increased to original dose	Unknown	Resolved
Holland et al.	USA	2010	Case reports	3	1	Female, 11 months	Upper eyelid	2 mg/kg/day	Hypoglyce mia	Metabolism and nutrition disorder	3 weeks	One day	ttt stopped	One month	Resolved
Holland et al.	USA	2010	Case reports	3	3	Female, 10 months	Nasal tip	2 mg/kg/day	Hypoglyce mia	Metabolism and nutrition disorder	9 months	One day	None	Unknown	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	13	Female, 32 months	Face, neck, thorax, arm	4 mg/kg/day	Hypoglyce mia (less responsive & with restless sleep & nausea)	Metabolism and nutrition disorder	Unknown	Unknown	ttt stopped during hunger test	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	4	Female, 15 months	Face, segmental	2 mg/kg/day	Hypoglyce mia(unrespon-sive)	Metabolism and nutrition disorder	4 days after CS dose reduced to <0.1 mg/kg/day	Intermittent	ttt dose reduced and then increased to original dose	Unknown	Resolved
Lawley et al.	USA	2009	Case-reports	2	2	Female, 36 days	More than 100 lesions, multiple sites	2 mg/kg/day	Hypo-glycemia, asympto- matic	Metabolism and nutrition disorder	10 days after ttt start	Unknown	None	Unknown	Unknown
Fusili et al.	Italy	2010	Case-reports	1	a	Male, 1 months	Cutaneous and multifocal hepatic lesions	2 mg/kg/day	Seizure	Metabolism and nutrition disorder	Unknown	Unknown	Hospitalization	5 months	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Holland et al.	USA	2010	Case-reports	3	2	Female, 20 months	Nasal tip	1.25 mg/kg/day	Seizure	Metabolism and nutrition disorder	2 months	One day	Hospitalization	2 months	Resolved
Fode et al.	Germany	2010	Case report	1	a	Female, 11 month	Axillary	2 mg/kg/day	Seizure& hypoglycemia	Metabolism and nutrition disorder	>6 months	Unknown	ttt at end of meals	Unknown	Resolved
Bonifazi et al.	Italy	2010	Case report	1	a	Male, 27 days	Skin and liver	2 mg/kg/day	Seizure(and irritability)	Metabolism and nutrition disorder	160 days	A few days	ttt dose reduced and then increased to 1.5 mg/kg/day	9 months	Resolved
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	7	8 months	Eyelid	2.5 mg/kg/day	Seizure severe, potentially life threatening	Metabolism and nutrition disorder	2 weeks after ttt start	One day	ttt stopped temporarily and re-challenged	Unknown	Resolved
Betlloch-Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	12	Female	Nasal tip	2 mg/kg/day	Disordered sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	7 months	Unknown
Haider et al.	USA	2010	Retrospective, Observational case series	17	a	Unknown	Periocular	0.5-2 mg/kg/day	Intermittent fatigue	Nervous system, psychiatric disorders	For 2 first weeks of ttt	2 weeks	None	Unknown	Resolved
Blatt et al.	USA	2011	Hospital Billing Database 2008-2010	54	4	8 months	4 skin lesions	1-2.1 mg/kg/day	Irritability	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	Dose maintained under 2 mg/kg/day	Unknown	Unknown
Betlloch- Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	19	Male, 2 months	Disseminated	2 mg/kg/day	Listlessness (apathy)	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	6 months	Unknown
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2012	32	1	2 months	Left segments s1 and s2, right segment s1	1.6 mg/kg/day	Night terrors	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	12 months	Unknown

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Saint Jean et al.	France	2011	Multicenter, retrospective, observational study	33	1	Female, 3.5 months	Superficial and ulcerated on the right arm	2-3 mg/kg/day	Nightmares	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	4 months	Unknown
Saint Jean et al.	France	2011	Multicenter, retrospective, observational study	33	5	Female, 6 months	Superficial and ulcerated on the back	2-3 mg/kg/day	Nightmares	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	4 months	Unknown
Saint Jean et al.	France	2011	Multicenter, retrospective, observational study	33	8	Female, 6 months	Superficial and ulcerated on the back	2-3 mg/kg/day	Nightmares	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	6.5 months	Unknown
Saint Jean et al.	France	2011	Multicenter, retrospective, observational study	33	20	Female, 7.5 months	Superficial and ulcerated on the perineum	2-3 mg/kg/day	Nightmares	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	4 months	Unknown
Saint Jean et al.	France	2011	Multicenter, retrospective, observational study	33	24	Male, 2.5 months	Superficial and ulcerated on the upper lip	2-3 mg/kg/day	Nightmares	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	8.5 months	Unknown
Thoumazet et al.	France	2012	Case reports	8	c	36 months	Orbit and eyelid, severe	2 mg/kg/day	Nightmares	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	10 months	Unknown
Betlloch- Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	13	Female, 7 months	Neck	2 mg/kg/day	Restless	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	6 months	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	22	Male, 6 months	Lower lip and chin	2.3 mg/kg/day	Restless during night and day	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	2	Male, 5 months	Periocular	2 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	14	Female, 7 months	Forehead, neck, thorax	3 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	15	Female, 19 months	Cheek, scalp, thorax	2.4 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	21	Female, 4 months	Upper lip	2.5 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	23	Female, 9 months	Lower lip	2 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	27	Male, 6 months	Forehead, abdomen	1 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown
Holmes et al.	UK	2011	Prospective	31	c	Unknown	Proliferating	3 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	ttt temporarily interrupted	Unknown	Unknown
Lv et al.	China	2012	Retrospective	37	31	Female	Cheek	2 mg/kg/day	Restless sleep	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	3 months	Unknown
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	3	Unknown	Both sides of segment s1, right side of the scalp and chest	1.3 mg/kg/day	Sleep disturbances	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	None	Unknown	Unknown

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	12	First run: 7 months, 2nd run 19 months	Right segment s1, right hemidiaphra gm, abdominal spleen,small bowel mesentery, upper anterior abdomen, anterior abdominal wall and on both sides of the hepatic lobes	2 mg/kg/day	Sleep disturbances, mild	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	Unknown	First run: 8 months. 2nd run: 2 months. Restarted at 2.5 years	Unknown
Metry et al.	USA	2013	Retrospective study between July 2008 and October 2011	32	25	1 month	Both sides of segment s3, right side of thechest,back,neck,arm,hand, airway and the gastro -intestinal tracts	1 mg/kg/day	Sleep disturbances, severe	Nervous system, psychiatric disorders	One month	Unknown	Unknown	16 months	Patient deceased
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	4	8 months	4 skin lesions	1-2.1 mg/kg/ day	Somnolence	Nervous system, psychiatric disorders	Unknown	Unknown	Dose maintained under 2mg/kg/day	Unknown	Unknown
Zegbi- Trueba et al.	Chile	2012	Retrospective , observational case series	57	45	Male, 6 months	Infra- palpebral cheek, axilla, back and liver	2 mg/kg/day	Somnolence	Nervous system, psychiatric disorders	3rd day of ttt	Unknown	None	2 months	Resolved
Tan et al.	New Zealand	2011b	Case report	1	a	Male, 3 weeks	Multiple cutaneous and hepatic	1.5 mg/kg/day	Apneic episodes	Respiratory disorders	17 days	Unknown	Unknown	11 months	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Leboulanger et al.	France	2010	Retrospective	14	3	5 months	Airways	2 mg/kg/day	Asthma severe	Respiratory disorders	During 1st week of ttt	Unknown	ttt replaced with acebutolol	Unknown	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	9	Female, 6.5 months	Upper eyelid	2.2 mg/kg/day	Bronchial hyper- reactivity	Respiratory disorders	After Initiation of ttt	Unknown	ttt stopped	Unknown	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	27	Male, 6 months	Forehead and abdomen	1 mg/kg/day	Bronchial hyper- reactivity	Respiratory disorders	After Initiation of ttt	Unknown	ttt temp. Interrupted	Unknown	Resolved
Graaf (de) et al.	Netherlands	2011	Prospective	28	28	Male, 3 months	Nose	1.8 mg/kg/day	Bronchial hyper- reactivity	Respiratory disorders	After Initiation of ttt	Unknown	ttt temp. Interrupted	Unknown	Resolved
Betlloch- Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	17	Female, 2 months	Mixed on back	2 mg/kg/day	Bronchiolitis	Respiratory disorders	Unknown	Unknown	ttt temp. Interrupted	4 months	Unknown
Shepherd et al.	Australia	2011	Case reports	3	2	Male, 10 months	Nasal tip	2 mg/kg/day	Bronchiolitis (with URTI)	Respiratory disorders	4 weeks after start	Unknown	Fluticasone added & ttt stopped	Unknown	Intermittent
Tan et al.	New Zealand	2011b	Case report	1	a	Male, 3 weeks	Multiple Cutaneous and hepatic	1.5 mg/kg/day	Bronchiolitis, inter-current	Respiratory disorders	17 days	Unknown	ttt temp. Interrupted	11 months	Resolved
Küpeli et al.	Turkey	2012	Retrospective	14	4	Female, 3 months	Periorbital	2 mg/kg/day	Broncho- spasm	Respiratory disorders	Unknown	Unknown	Salbumatol added	15 months	Resolved
Küpeli et al.	Turkey	2012	Retrospective	14	12	Male, 0.25 months	Right arm	2 mg/kg/day	Broncho- spasm	Respiratory disorders	Unknown	Unknown	Salbumatol added	>7 months	Resolved
Küpeli et al.	Turkey	2012	Retrospective	14	13	Female, 4 months	Occipital	2 mg/kg/day	Broncho- spasm	Respiratory disorders	Unknown	Unknown	Salbumatol added	>9 months	Resolved
Santos et al.	Spain	2010	Retrospective review	6	4	2 months	Subglottic	2 mg/kg/day	Broncho- spasm	Respiratory disorders	7 months after start	Unknown	ttt stopped temporarily	>13 months	Resolved
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	1	2.5 months	Face, segmental	1-2 mg/kg/day	Cough	Respiratory disorders	One week	Unknown	None	Unknown	Unknown
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	2	7 months	Ear	2.2 mg/kg/day	Cough	Respiratory disorders	One week after ttt with 2.2 mg/kg/day	Unknown	ttt dose reduced	Unknown	Resolved

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Rosbe et al.	USA	2010	Series of consecutive cases	3	3	Male, 3 weeks	Bilateral mandibular area, lower lip, tongue, gingivia, anterior part of chest, subglottic	2 mg/kg/day	Cough (with stridor & URTI)	Respiratory disorders	4 months	24 hours	Prednisolone added	Unknown	Resolved
Bagazgoitia et al.	Spain Agentina	2011	Retrospective	71	a	Unknown	Not specified	2 mg/kg/day	Stridor	Respiratory disorders	Unknown	Unknown	ttt stopped	Unknown	Unknown
Rosbe et al.	USA	2010	Series of consecutive cases	3	3	Male, 3 weeks	Bilateral mandibular area, lower lip, tongue, gingivia, anterior part of chest, subglottic	2 mg/kg/day	Stridor (with cough & URTI)	Respiratory disorders	4 months	24 hours	Prednisolone added	Unknown	Resolved
Hsu et al.	Taiwan	2012	Retrospective observational study	13	3	Male, 1 month	Multifocal on liver	3 mg/kg/day	Tachypnea, occasional	Respiratory disorders	Unknown	Unknown	ttt dose reduced	7 months	Unknown
Shepherd et al	Australia	2012	Case reports	3	1	Male, 8 months	Right lower eyelid and right side of face	2 mg/kg/day	Wheeze	Respiratory disorders	Few days After ttt started at 1 mg/kg/day	2 weeks	ttt dose reduced then stopped and restarted	Unknown	Resolved
Sans et al.	France	2009	Prospective	32	b	Unknown	Severe, not specified	2-3 mg/kg/day	Wheeze (related to underlying asthma)	Respiratory disorders	3 months	Within a few days	ttt stopped	3 months	Resolved
Shepherd et al	Australia	2012	Case reports	3	3	Male, 19 months	Nasal tip	2 mg/kg/day	Wheeze (with URTI)	Respiratory disorders	6 weeks	Intermittent	ttt dose reduced then stopped	Unknown	Resolved
Blatt et al.	USA	2011	Hospital billing database 2008-2010	54	3	4.5 months	Neck	1-2 mg/kg/day	Wheeze, mild	Respiratory disorders	One month	Unknown	None	Unknown	No change of ADR

Author	Country	Year	Type of Study	No. of Patients Treated with Propranolol	Patient No.	Sex-Age at ADR Onset (or start of ttt if unavailable)	Type or Localization of IH	Dose of Propranolol at ADR Onset	Type of ADR	System Organ Class	Time to ADR onset	Duration of ADR	Measures Taken	Duration of Treatment	Outcome
Chik et al.	Hong Kong	2010	Retrospective study (clinical data analysis and reporting system)	12	c	Unknown	Face	3 mg/kg/day	Wheezing	Respiratory disorders	Unknown	Unknown	ttt interrupted for 4 months, salbutamol added	Unknown	Resolved
Shepherd et al	Australia	2012	Case reports	3	2	Male, 10 months	Nasal tip	2 mg/kg/day	Wheezing (with URTI)	Respiratory disorders	4 weeks after start	Unknown	Fluticasone added & ttt stopped	Unknown	Intermitten t
Zegbi- Trueba et al.	Chile	2012	Retrospective , observational case series	57	3	Male, 5 months	Hand, scalp, neck and liver	2 mg/kg/day	Skin rash	Skin and appendages disorders	Unknown	Unknown	Antihistamines added	9 months	Resolved
Zegbi- Trueba et al.	Chile	2012	Retrospective, observational case series	57	34	Male, 2 months	Nose	2 mg/kg/day	Sudoration	Skin and appendages disorders	Unknown	Unknown	None	8 months	Resolved
Betlloch- Mas et al.	Spain	2012	Prospective	20	1	Female, 2 months	Mixed cheek, periorbital	2 mg/kg/day	Xerosis	Skin and appendages disorders	Unknown	Unknown	None	6 months	Unknown

Source: Section 5.4, respective publication.

ADR: adverse drug reaction; CS: corticosteroids; IH: infantile hemangioma; No.: number; ttt: treatment; UK: United Kingdom; URTI: upper respiratory tract infection; USA: United States of America.

Appendix 3 有害事象の解析のためのグループ化用語

器官別大分類	グループ化用語	基本語
感染症および寄生虫症	細気管支炎	細気管支炎 ウイルス性気道感染 RSウイルス細気管支炎 RSウイルス感染
	気管支炎	気管支炎 気道感染 気管支分泌増加 下気道感染 気管支肺炎 肺炎
	耳感染	耳感染 中耳炎 急性中耳炎 外耳炎
	突発性発疹	ばら疹 突発性発疹
	眼感染	細菌性結膜炎 眼感染 感染性結膜炎
	真菌感染	口腔カンジダ症 カンジダ性おむつ皮疹 カンジダ症 真菌感染 皮膚真菌感染 間擦疹 口腔真菌感染 外陰腟真菌感染 足部白癬
	胃腸炎	胃腸炎 感染性腸炎 ウイルス性胃腸炎 ウイルス性消化管感染 ロタウイルス感染
	感染	熱性感染症 感染
	インフルエンザ	インフルエンザ インフルエンザ様疾患
	上気道感染	鼻咽頭炎 上気道感染 鼻炎 鼻漏 鼻閉 咽頭炎 ウイルス性上気道感染 気管炎 喉頭炎 急性扁桃炎 扁桃炎 咽頭扁桃炎 くしゃみ

器官別大分類	グループ化用語	基本語
		いびき 気管気管支炎 上気道閉塞 上気道の炎症 鼻閉塞 咽喉刺激感
血液およびリンパ系障害	貧血	貧血 鉄欠乏性貧血
	好中球減少症	好中球減少症 好中球数減少
免疫系障害	アレルギー性疾患	節足動物刺傷アレルギー 食物アレルギー
代謝および栄養障害	栄養補給障害	栄養補給障害 新生児哺乳障害 食物嫌悪
	体重増加不良	体重増加不良 体重減少
精神障害	激越	落ち着きのなさ 激越 不安 精神運動亢進 神経過敏 ストレス
	睡眠障害	睡眠障害 中期不眠症 過眠症 不眠症 睡眠の質低下 初期不眠症 早朝覚醒型不眠症
耳および迷路障害	耳の障害	耳出血 耳痛 耳の障害
血管障害	末梢冷感	末梢冷感 冷感
	低血圧	拡張期低血圧 低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	喘息 気管支痙攣 呼吸困難 無呼吸 気管支反応性亢進 閉塞性気道障害 気管支閉塞 喘鳴
	咳嗽	咳嗽 湿性咳嗽
	肺うっ血	気道うっ血 肺うっ血
胃腸障害	腹部膨満	鼓腸 排便回数増加

器官別大分類	グループ化用語	基本語
		腹部膨満 空気嚥下
	腹痛	乳児仙痛 腹痛 腹部不快感 上腹部痛
	小腸炎	小腸炎 腸炎
	胃食道逆流性疾患	胃食道逆流性疾患 吐き戻し 乳児吐出 消化不良 胃炎
	生歯	生歯 歯痛 歯肉痛 口腔内痛
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	皮膚炎 アレルギー性皮膚炎
	湿疹	湿疹 アトピー性皮膚炎 皮膚乾燥
	紅斑	発疹 紅斑 紅斑性皮疹 斑 丘疹 紅色汗疹
	皮膚病変	皮膚病変 皮膚亀裂
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	疲労 無力症
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 トランスアミナーゼ上昇
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	節足動物咬傷 節足動物刺傷 咬刺傷 咬傷感染
	ワクチン接種合併症	ワクチン接種合併症 ワクチン接種部位疼痛 免疫反応 ワクチン接種後の易刺激性 ワクチン接種部位反応
外科および内科処置	外科手術	白内障手術 回腸瘻閉鎖 鼠径部ヘルニア修復 外科手術 鼻の異物除去

Appendix 4 本文末尾の表

表 2.7.4-126 血液学的検査：臨床的に意義のある測定値が認められた患者の例数（評価時点別並びにV0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別及びV0400SB全投与例）（安全性解析対象集団）

		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
赤血球（Tera/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	-	-	-
	24週後	-	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)
	治療期間中の最終測定値	2 (1.1%)	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
ヘマトクリット（L/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	-	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	24週後	1 (0.7%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
	治療期間中の最終測定値	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
ヘモグロビン（g/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
	24週後	1 (0.7%)	2 (2.4%)	-	2 (1.2%)
	治療期間中の最終測定値	3 (1.6%)	3 (1.7%)	-	3 (0.8%)
MCH（pg）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	24週後	-	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
MCV（fL）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	-	3 (1.6%)	3 (0.9%)
	24週後	-	-	2 (2.4%)	2 (1.2%)
	治療期間中の最終測定値	-	-	4 (2.1%)	4 (1.1%)
血小板（G/L）					
臨床的に意義のある高値	12週後	-	2 (1.2%)	-	2 (0.6%)
	24週後	-	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)
	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
白血球（G/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
臨床的に意義のある高値	24週後	-	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)
臨床的に意義のある高値	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
好中球（G/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
臨床的に意義のある正常値	12週後	-	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)
臨床的に意義のある低値	24週後	1 (0.9%)	-	1 (1.7%)	1 (0.8%)
臨床的に意義のある高値	24週後	-	1 (1.6%)	-	1 (0.8%)
臨床的に意義のある低値	治療期間中の最終測定値	2 (1.3%)	-	2 (1.3%)	2 (0.7%)
臨床的に意義のある高値	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
好酸球（G/L）					
臨床的に意義のある高値	24週後	-	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)
	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
好塩基球（G/L）					
臨床的に意義のある正常値	12週後	-	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)

表 2.7.4-126 血液学的検査：臨床的に意義のある測定値が認められた患者の例数（評価時点別並びにV0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別及びV0400SB全投与例）（安全性解析対象集団）（続き）

		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
リンパ球（G/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
単球（G/L）					
臨床的に意義のある正常値	12週後	-	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
臨床的に意義のある高値	24週後	-	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)
臨床的に意義のある正常値	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
臨床的に意義のある高値	治療期間中の最終測定値	-	1 (0.6%)	-	1 (0.3%)
分葉核好中球（G/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	3 (6.8%)	1 (2.0%)	4 (4.3%)
	治療期間中の最終測定値	-	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (2.1%)

出典：表2.7.4.3.2.Haem.5b（5.3.5.3 – Vol. 1）

表 2.7.4-127 血液生化学的検査：臨床的に意義のある測定値が認められた患者の例数（評価時点別並びにV0400SBの投与量又はプラセボ併合群（投与群は問わない）別及びV0400SB全投与例）（安全性解析対象集団）

		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
AST（IU/L）					
臨床的に意義のある高値	12週後	-	-	4 (2.2%)	4 (1.2%)
	24週後	3 (2.1%)	2 (2.6%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
	V0400SB投与中の最終測定値	-	2 (1.2%)	3 (1.6%)	5 (1.4%)
	プラセボ投与中の最終測定値	3 (1.6%)	-	-	-
ALT（IU/L）					
臨床的に意義のある高値	12週後	-	-	3 (1.7%)	3 (0.9%)
	24週後	3 (2.1%)	-	1 (1.2%)	1 (0.6%)
	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	3 (1.6%)	3 (0.8%)
	プラセボ投与中の最終測定値	3 (1.6%)	-	-	-
GGT（IU/L）					
臨床的に意義のある高値	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	プラセボ投与中の最終測定値	-	-	-	-
ALP（IU/L）					
臨床的に意義のある高値	12週後	-	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	24週後	4 (3.1%)	-	-	-
	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	プラセボ投与中の最終測定値	4 (2.3%)	-	-	-
クレアチニン（umol/L）					
臨床的に意義のある正常値	12週後	-	-	-	-
	24週後	-	-	1 (1.2%)	1 (0.6%)
	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	プラセボ投与中の最終測定値	-	-	-	-
カルシウム（mmol/L）					
臨床的に意義のある高値	12週後	-	-	2 (1.2%)	2 (0.6%)
	24週後	1 (0.8%)	-	-	-
	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	2 (1.1%)	2 (0.6%)
	プラセボ投与中の最終測定値	1 (0.6%)	-	-	-
グルコース（mmol/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	-	-	-
	24週後	1 (0.7%)	-	-	-
	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	-	-
	プラセボ投与中の最終測定値	1 (0.6%)	-	-	-
タンパク質（g/L）					
臨床的に意義のある低値	12週後	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	24週後	1 (0.7%)	-	-	-
	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	プラセボ投与中の最終測定値	1 (0.6%)	-	-	-
カリウム（mmol/L）					
臨床的に意義のある高値	12週後	-	-	3 (1.7%)	3 (0.9%)
	24週後	1 (0.7%)	-	-	-
	V0400SB投与中の最終測定値	-	-	-	-
	プラセボ投与中の最終測定値	1 (0.6%)	-	-	-

出典：表2.7.4.3.2.Chem 5b（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：%は、各来院時にデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出した。

表 2.7.4-128増量日における呼吸数の投与前値からの変化量（V0400SBの投与量併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

投与前値 投与前からの変化量		呼吸数（回/分）			
		プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
		平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）	平均（SD）
Day 0 投与前値		42.8 (10.4)	42.3 (9.5)	43.2 (11.9)	42.8 (10.9)
投与前からの変化量	Day 0の投与後1時間	−1.9 (11.4)	−1.8 (7.8)	−2.3 (10.5)	−2.1 (9.4)
	Day 0の投与後2時間	0.1 (11.3)	−0.9 (7.7)	−1.0 (10.5)	−1.0 (9.3)
	Day 0の投与後3時間	0.2 (12.1)	−0.7 (8.6)	−1.6 (10.6)	−1.2 (9.8)
	Day 0の投与後4時間	−0.4 (11.8)	−0.3 (10.1)	−1.0 (10.3)	−0.7 (10.2)
Day 7 投与前値		43.7 (11.4)	41.7 (9.0)	42.5 (9.9)	42.1 (9.5)
投与前からの変化量	Day 7の投与後1時間	−0.3 (11.8)	−0.7 (8.8)	−1.7 (9.4)	−1.2 (9.2)
	Day 7の投与後2時間	2.3 (9.1)	−0.2 (8.0)	−2.5 (9.2)	−1.5 (8.7)
	Day 7の投与後3時間	0.5 (11.1)	−0.8 (7.4)	−2.1 (9.8)	−1.5 (8.8)
	Day 7の投与後4時間	2.2 (9.1)	−0.8 (7.4)	−0.8 (9.8)	−0.8 (8.8)
Day 14 投与前値		44.6 (9.0)	42.7 (9.6)	41.6 (9.2)	42.1 (9.4)
投与前からの変化量	Day 14の投与後1時間	−2.5 (6.7)	−1.9 (10.6)	−1.7 (7.6)	−1.8 (9.1)
	Day 14の投与後2時間	0.8 (6.8)	−1.3 (11.2)	−0.6 (7.4)	−0.9 (9.4)
	Day 14の投与後3時間	−2.8 (9.3)	−2.6 (8.5)	−1.5 (7.7)	−2.0 (8.1)
	Day 14の投与後4時間	−2.3 (9.2)	−2.0 (8.0)	−0.6 (9.0)	−1.3 (8.6)

出典：表2.7.4.4.1.RR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

表 2.7.4-129呼吸数の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者（V0400SBの投与量併合群及びプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

	呼吸数の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示す			
	プラセボ 全投与例 n=55	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 0				
Day 0の投与後1時間	8 (15.4%)	34 (17.7%)	40 (17.6%)	74 (17.7%)
Day 0の投与後2時間	4 (7.7%)	30 (16.2%)	37 (16.4%)	67 (16.3%)
Day 0の投与後3時間	7 (13.5%)	30 (16.2%)	36 (16.0%)	66 (16.1%)
Day 0の投与後4時間	8 (15.7%)	34 (18.4%)	37 (16.4%)	71 (17.3%)
Day 7				
Day 7の投与後1時間	9 (17.3%)	32 (17.2%)	47 (21.2%)	79 (19.4%)
Day 7の投与後2時間	5 (9.4%)	27 (14.7%)	47 (21.2%)	74 (18.2%)
Day 7の投与後3時間	6 (11.3%)	30 (16.2%)	48 (21.9%)	78 (19.3%)
Day 7の投与後4時間	5 (9.4%)	30 (16.0%)	44 (19.9%)	74 (18.1%)
Day 14				
Day 14の投与後1時間	9 (20.9%)	37 (19.8%)	32 (14.8%)	69 (17.1%)
Day 14の投与後2時間	6 (13.6%)	34 (18.4%)	33 (15.3%)	67 (16.7%)
Day 14の投与後3時間	12 (27.9%)	46 (24.7%)	35 (16.4%)	81 (20.3%)
Day 14の投与後4時間	10 (23.3%)	35 (19.0%)	37 (17.1%)	72 (18.0%)

出典：表2.7.4.4.1.RR.4.1.1b、表2.7.4.4.1.RR.4.2.1b、表2.7.4.4.1.RR.4.3.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

表 2.7.4-130患者の呼吸数のベースライン値からの変化量（V0400SBの投与量併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

呼吸数（回/分）	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
ベースライン				
値				
得られたデータ数	227	192	229	421
平均（SD）	42.8 (10.4)	42.3 (9.5)	43.2 (11.9)	42.8 (10.9)
最小値／中央値／最大値	20 / 42.0 / 102	20 / 40.0 / 72	20 / 42.0 / 124	20 / 42.0 / 124
ベースラインからの変化量				
Day 7				
得られたデータ数	52	186	224	410
平均（SD）	−0.8 (8.9)	−0.8 (9.1)	−0.8 (12.1)	−0.8 (10.8)
最小値／中央値／最大値	−24 / 0.0 / 24	−29 / 0.0 / 38	−82 / 0.0 / 37	−82 / 0.0 / 38
Day 14				
得られたデータ数	48	182	221	403
平均（SD）	−0.1 (10.1)	0.1 (9.5)	−1.9 (12.4)	−1.0 (11.2)
最小値／中央値／最大値	−26 / 0.0 / 25	−32 / 0.0 / 48	−82 / −2.0 / 32	−82 / 0.0 / 48
Day 21				
得られたデータ数	42	182	192	374
平均（SD）	0.8 (13.1)	0.7 (11.0)	0.2 (12.8)	0.5 (11.9)
最小値／中央値／最大値	−20 / 0.0 / 50	−28 / 0.0 / 47	−84 / 0.0 / 34	−84 / 0.0 / 47
4週後				
得られたデータ数	-	-	31	31
平均（SD）	A (A)	A (A)	−5.5 (9.6)	−5.5 (9.6)
最小値／中央値／最大値	A / A / A	A / A / A	−23 / −5.0 / 8	−23 / −5.0 / 8
5週後				
得られたデータ数	33	184	188	372
平均（SD）	−2.4 (8.7)	0.5 (10.2)	0.2 (13.4)	0.3 (11.9)
最小値／中央値／最大値	−19 / −2.0 / 17	−28 / 0.0 / 42	−86 / 0.0 / 44	−86 / 0.0 / 44
8週後				
得られたデータ数	25	179	219	398
平均（SD）	−2.1 (13.4)	−1.0 (10.1)	−0.6 (13.7)	−0.8 (12.2)
最小値／中央値／最大値	−30 / −2.0 / 38	−26 / 0.0 / 26	−100 / 0.0 / 50	−100 / 0.0 / 50
12週後				
得られたデータ数	23	173	214	387
平均（SD）	−5.9 (14.1)	−0.9 (10.6)	−1.6 (13.0)	−1.3 (12.0)
最小値／中央値／最大値	−38 / −4.0 / 38	−32 / −1.0 / 36	−91 / −2.0 / 34	−91 / −1.0 / 36
16週後				
得られたデータ数	188	86	101	187
平均（SD）	−1.7 (11.8)	−1.3 (8.3)	−1.3 (14.9)	−1.3 (12.3)
最小値／中央値／最大値	−46 / −2.0 / 43	−26 / 0.0 / 20	−86 / −2.0 / 47	−86 / 0.0 / 47
20週後				
得られたデータ数	160	85	93	178
平均（SD）	−2.7 (11.3)	−1.5 (9.3)	−3.5 (15.3)	−2.6 (12.8)
最小値／中央値／最大値	−48 / −4.0 / 34	−26 / −2.0 / 24	−102 / −3.0 / 28	−102 / −2.0 / 28

表 2.7.4-130患者の呼吸数のベースライン値からの変化量（V0400SBの投与量併合群又はプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）（続き）

呼吸数（回/分）	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
24週後				
得られたデータ数	146	83	93	176
平均（SD）	−5.2 (11.2)	−2.9 (9.9)	−4.2 (16.1)	−3.6 (13.5)
最小値／中央値／最大値	−46 / −5.0 / 29	−28 / −2.0 / 20	−100 / −3.0 / 20	−100 / −2.0 / 20
V0400SB投与中の最終測定値				
得られたデータ数	222	192	229	421
平均（SD）	−2.8 (12.0)	−2.1 (10.8)	−2.4 (13.4)	−2.2 (12.3)
最小値／中央値／最大値	−46 / −4.0 / 30	−32 / −2.0 / 36	−100 / −2.0 / 34	−100 / −2.0 / 36

出典：表2.7.4.4.1.RR.1b（5.3.5.3 – Vol. 1）

表 2.7.4-131呼吸数の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示した患者（V0400SBの投与量併合群及びプラセボ併合群別）（安全性解析対象集団）

	呼吸数の正常範囲に基づく分類が低下の変化を示す			
	プラセボ 全投与例 n=236	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=200	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=235	V0400SB 全投与例 n=435
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 7	6 (11.5%)	35 (18.8%)	36 (16.1%)	71 (17.3%)
Day 14	4 (8.3%)	25 (13.7%)	50 (22.6%)	75 (18.6%)
Day 21	7 (16.7%)	29 (15.9%)	27(14.1%)	56 (15.0%)
4週後	-	-	12 (38.7%)	12 (38.7%)
5週後	9 (27.3%)	33 (17.9%)	31 (16.5%)	64 (17.2%)
8週後	5 (20.0%)	44 (24.6%)	41 (18.7%)	85 (21.4%)
12週後	7 (30.4%)	36 (20.8%)	40 (18.7%)	76 (19.6%)
16週後	46 (24.5%)	17 (19.8%)	22 (21.8%)	39 (20.9%)
20週後	43 (26.9%)	16 (18.8%)	30 (32.3%)	46 (25.8%)
24週後	52 (35.6%)	22 (26.5%)	32 (34.4%)	54 (30.7%)
治療期間中の最終測定値	64 (28.8%)	52 (27.1%)	58 (25.3%)	110 (26.1%)

出典：表2.7.4.4.1.RR.3b（5.3.5.3 – Vol. 1）

表 2.7.4-132低血圧を示唆する潜在的に臨床的に意義のある血圧（収縮期又は拡張期）が認められた患者（年齢区分別並びにV0400SBの投与量併合群及びプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

	低血圧を示唆する潜在的に臨床的に意義のある血圧が認められた患者							
	生後35～90日				生後91～150日			
収縮期血圧<50 mmHg/ 拡張期血圧<30 mmHg	プラセボ 全投与例 n=83	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=74	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=83	V0400SB 全投与例 n=157	プラセボ 全投与例 n=153	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=126	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=152	V0400SB 全投与例 n=278
ベースライン	1 (1.2%)	-	-	-	1 (0.7%)	-	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Day 0の投与後1時間	-	2 (2.8%)	3 (3.6%)	5 (3.2%)	1 (2.9%)	3 (2.4%)	3 (2.1%)	6 (2.2%)
Day 0の投与後2時間	-	1 (1.4%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	-	-	5 (3.4%)	5 (1.9%)
Day 0の投与後3時間	-	1 (1.4%)	3 (3.7%)	4 (2.6%)	-	1 (0.8%)	4 (2.7%)	5 (1.9%)
Day 0の投与後4時間	-	-	4 (4.8%)	4 (2.6%)	-	-	4 (2.7%)	4 (1.5%)
Day 7の投与前	-	1 (1.4%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	-	1 (0.8%)	5 (3.4%)	6 (2.2%)
Day 7の投与後1時間	1 (5.3%)	1 (1.4%)	7 (8.6%)	8 (5.2%)	-	2 (1.7%)	3 (2.1%)	5 (1.9%)
Day 7の投与後2時間	1 (5.0%)	1 (1.4%)	4 (4.9%)	5 (3.2%)	-	2 (1.7%)	6 (4.2%)	8 (3.0%)
Day 7の投与後3時間	-	–	5 (6.3%)	5 (3.3%)	-	1 (0.9%)	3 (2.1%)	4 (1.5%)
Day 7の投与後4時間	-	1 (1.4%)	2 (2.5%)	3 (2.0%)	1 (2.9%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)
Day 14の投与前	-	1 (1.4%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (3.0%)	3 (2.5%)	2 (1.4%)	5 (1.9%)
Day 14の投与後1時間	1 (6.3%)	-	5 (6.3%)	5 (3.3%)	1 (3.2%)	2 (1.7%)	3 (2.2%)	5 (1.9%)
Day 14の投与後2時間	1 (6.3%)	1 (1.4%)	3 (3.7%)	4 (2.6%)	1 (3.3%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.2%)
Day 14の投与後3時間	2 (13.3%)	-	5 (6.3%)	5 (3.3%)	1 (3.2%)	-	3 (2.2%)	3 (1.2%)
Day 14の投与後4時間	-	1 (1.4%)	3 (3.7%)	4 (2.6%)	1 (3.2%)	2 (1.7%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
Day 21	1 (6.3%)	2 (2.8%)	-	2 (1.4%)	2 (6.7%)	1 (0.8%)	4 (3.3%)	5 (2.1%)
4週後	-	-	-	-	-	-	1 (4.5%)	1 (4.5%)
5週後	-	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (1.4%)	1 (4.3%)	-	1 (0.8%)	1 (0.4%)
8週後	-	-	-	-	-	-	2 (1.4%)	2 (0.8%)
12週後	-	-	-	-	-	-	3 (2.1%)	3 (1.2%)
16週後	-	-	1 (2.9%)	1 (1.6%)	-	-	-	-
20週後	-	-	-	-	-	-	-	-
24週後	-	-	-	-	-	-	-	-
プラセボ投与中の最終測定値	-	-	-	-	-	-	-	-
V0400SB投与中の最終測定値	-	-	-	-	-	-	2 (1.3%)	2 (0.7%)

出典：表2.7.4.4.1.BP.5bAge1及び表2.7.4.4.1.BP.5bAge2（5 3 5 3 – Vol. 1）

注：%は、各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出した。詳細は出典の表を参照のこと。

表 2.7.4-133低血圧を示唆する潜在的に臨床的に意義のある血圧（収縮期又は拡張期）が認められた患者（性別並びにV0400SBの投与量併合群及びプラセボ併合群別）（安全性併合解析対象集団）

	低血圧を示唆する潜在的に臨床的に意義のある血圧が認められた患者							
	男児				女児			
	プラセボ 全投与例 n=62	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=62	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=59	V0400SB 全投与例 n=121	プラセボ 全投与例 n=174	V0400SB 1 mg/kg/day 全投与例 n=138	V0400SB 3 mg/kg/day 全投与例 n=176	V0400SB 全投与例 n=314
ベースライン	1 (1.6%)	-	-	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Day 0の投与後1時間	-	1 (1.6%)	-	1 (0.8%)	1 (2.6%)	4 (3.0%)	6 (3.5%)	10 (3.3%)
Day 0の投与後2時間	-	1 (1.6%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	-	-	5 (2.9%)	5 (1.6%)
Day 0の投与後3時間	-	1 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	-	1 (0.7%)	6 (3.5%)	7 (2.3%)
Day 0の投与後4時間	-	-	2 (3.4%)	2 (1.7%)	-	-	6 (3.4%)	6 (1.9%)
Day 7の投与前	-	1 (1.6%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)	-	1 (0.7%)	5 (2.9%)	6 (1.9%)
Day 7の投与後1時間	1 (6.3%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	4 (3.5%)	-	1 (0.7%)	8 (4.7%)	9 (3.0%)
Day 7の投与後2時間	-	1 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	1 (2.7%)	2 (1.5%)	9 (5.3%)	11 (3.6%)
Day 7の投与後3時間	-	1 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.8%)	-	-	7 (4.2%)	7 (2.4%)
Day 7の投与後4時間	-	-	-	-	1 (2.7%)	2 (1.5%)	3 (1.8%)	5 (1.7%)
Day 14の投与前	1 (6.3%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)	3 (2.6%)	-	2 (1.5%)	2 (1.2%)	4 (1.3%)
Day 14の投与後1時間	-	2 (3.4%)	3 (5.4%)	5 (4.3%)	2 (6.3%)	-	5 (3.1%)	5 (1.7%)
Day 14の投与後2時間	1 (7.1%)	-	-	-	1 (3.1%)	2 (1.5%)	5 (3.0%)	7 (2.4%)
Day 14の投与後3時間	1 (6.7%)	-	-	-	2 (6.5%)	-	8 (4.9%)	8 (2.7%)
Day 14の投与後4時間	-	-	-	-	1 (3.1%)	3 (2.3%)	4 (2.4%)	7 (2.4%)
Day 21	-	1 (1.7%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	3 (9.4%)	2 (1.5%)	3 (2.1%)	5 (1.8%)
4週後	-	-	-	-	-	-	1 (4.0%)	1 (4.0%)
5週後	-	-	-	-	1 (4.0%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)
8週後	-	-	-	-	-	-	2 (1.2%)	2 (0.7%)
12週後	-	-	-	-	-	-	3 (1.8%)	3 (1.0%)
16週後	-	-	-	-	-	-	1 (1.4%)	1 (0.8%)
20週後	-	-	-	-	-	-	-	-
24週後	-	-	-	-	-	-	-	-
プラセボ投与中の最終測定値	-	-	-	-	-	-	-	-
V0400SB投与中の最終測定値	-	-	-	-	-	-	2 (1.1%)	2 (0.6%)

出典：表2.7.4.4.1.BP.5bSex1及び表2.7.4.4.1.BP.5bSex2（5.3.5.3 – Vol. 1）

注：%は、各評価時点でデータが利用可能であった患者の例数に基づいて算出した。詳細は出典の表を参照のこと。

Appendix 5 301試験の症例叙述

症例記述番号：FR-2012-1529
患者ID番号：0501001
治療番号：該当なし

本重篤症例は、[redacted]年3月20日に治験責任医師又は治験分担医師により報告された。継続投与試験のV00400 SB 3 01試験で、プロプラノロール（使用目的：血管腫）の投与期間終了後に発現したウイルス性細気管支炎のため入院した生後57週の女児患者に関する症例である。留意すべき点として、本患者は過去にV00400 SB 2 01試験（プロプラノロールとプラセボの比較試験）に組み入れられ、昨年＊年2月25日～昨年＊年4月1日に治験薬の投与を受けていた。

病歴

- 在胎35週及び5日の時点で出生
- 事象発現時の身長／体重：78 cm/8700 g
- 上唇部の血管腫
- 1年前の2回の細気管支炎のエピソード
- 昨年＊年4月4日～昨年＊年4月7日に、合併症を伴わない、入院を必要とした急性腎盂腎炎（V00400 SB 2 01試験のリンク付けされた症例：FR-2011-0848）
- 家族歴：母方の叔母の喘息及び父親の喫煙

治療

本患者は、昨年＊年4月12日にV00400 SB 3 01試験に組み入れられ、昨年＊年4月12日～昨年＊年8月25日にプロプラノロールの投与を受けた。

併用薬（昨年＊年2月26日から）

- Uvesterol（アスコルビン酸、ergocalciferol、レチノール、トコフェロール）（ビタミン補給として1回経口投与）
- Ferrostrane（sodium feredetate)（貧血に対し、小さじ一杯経口投与）

事象

昨年＊年4月12日～昨年＊年8月25日に、患者は血管腫に対してプロプラノロールの投与を受けた。

同年＊年2月9日、発熱を背景とした呼吸窮迫のため、患者は救急治療室に入院した。入院時、患者はVentoline（サルブタモール）2噴霧を2回、パルミコート（ブデソニド）及びCelestene（ベタメタゾン）90滴を投与された。救急治療室への入院時、患者は38°Cの高熱があり、臨床評価では胸腹部の動きが平衡であった。肺聴診により、両側性の喘鳴及び両側性かつ対称性の呼吸音が判明した。心不全を示す徴候は認められなかった。チアノーゼ、斑状皮膚又は皮膚の色が元に戻るまでの時間の延長は認められなかった。腹部は柔らかく、圧迫可能で無痛であった。サルブタモールを3噴霧した後、呼吸不全は改善し、患者は病院で引き続き経過観察された。胸部X線検査により、亜区域性の換気障害に一致すると考えられる、心尖部の両側性の帯状の陰影が判明した。気管支壁にびまん性肥厚が認められた。肺気量は正常であり、心尖部に肺炎の病変は明確には確定されなかった。感染症の精密検査は陰性であり、生物学的検査により再生性正球性貧血、リン

パ球優位の白血球増加症が示された。

講じられた措置及び転帰

是正治療は、2日間の酸素療法とそれに伴うVentoline 1日6回2噴霧及びパルミコートであった。摂食サポートは必要とされなかった。同年＊年2月11日、進行性疾患に対してFlixotide（フルチカゾンプロピオン酸エステル）50 µg 1日2回1噴霧、Ventoline 100 µg 1日6回2噴霧と連日の呼吸運動療法が処方され、患者は退院した。病因の検査は、α1アンチトリプシン、全血球数（血小板、網状赤血球）、血中鉄、フェリチン、IgA、IgG、IgM抗体価であり、胸部X線検査が計画された。

報告書作成日現在、患者は完全に回復していた。

治験責任医師の因果関係に関する見解

治験責任医師によると、本事象はウイルス誘発性の増悪を伴う小児喘息によるものと考えられた。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

企業の因果関係に関する見解

受領した情報に基づき、本事象と治験薬服用との間の因果関係に合理的な可能性がないと判断した。事実、本事象はプロプラノロールの最終投与から6カ月後の時点で発現した。

同年＊年3月29日に受領した追加情報：

- 転帰：同年＊年2月11日に回復した
- 退院時の治療

2.7.4.8 参考文献

1) Newman TJ, Virnig NL, Pakshi R, Athinarayanan PR. Complications of propranolol use in neonatal thyrotoxicosis. Am J Dis Child. 1980 Jul;134(7):707-708.
2) Clark DJ, Chan KC, Gibbs JL. Prapranolol induced bradycardia in tetralogy of Fallot. Br Heart J. 1989 Apr;61(4):378-379.
3) Siparsky G, Accurso FJ. Chemistry and haematology reference intervals. Current Diagnosis and Treatment, Hay et al. ed., 2011;chapter45:1311-18.
4) Genzen JR and Tormey CA for the Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on reporting of critical values. Am J Clin Pathol. 2011 Apr;135(4):505-13.
5) Kost GJ. Critical limits for emergency clinician notification at United States children's hospitals. Pediatrics 1991 Sep;88:597-603.
6) Don-Wauchope AC, et al. Pediatric critical values: laboratory-pediatrician discourse. Clin Biochem. 2009 Nov;42(16-17):1658-61.
7) Mathers LH and Frankel LR. Pediatric Emergencies and Resuscitation. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition, Kliegman RM et al editors, 2007; chapter 66:389.
8) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Paediatrics: 17th edition, 2003. Elsevier Science.
9) 長谷川奉延, 田中敏章, 神崎晋, 杉原茂孝, 横谷進, 田中弘之他. 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2006; 110(10), 1472-1474.
10) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2012-2013. 文光堂. 2013; 86.
11) Dieckmann R, Brownstein D, Gausche-Hill M (eds): Paediatric Education for Prehospital Professionals. Sudbury, Mass, Jones & Bartlett, American Academy of Paediatrics 2000; 43-45.
12) Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics 2013 Jan;131(1):128-140.
13) Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. Pediatrics. 2008 Aug;122(2):360-7.
14) Sanchez-Carpintero I, Ruiz-Rodriguez R and Lopez-Gutierrez JC. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clinica, riesgos y recomendaciones. Actas Dermo-Sifiliograficas. 2011 Dec;102(10):766-79.
15) 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.
16) 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.
17) Haider KM, Plager DA, Neely DE, et al. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. J Am Assoc Ped Ophthalmo Strabismus 2010;14(3):251-6.
18) 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.
19) Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS and Crock CM. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. J Paediatr Child Health. 2012 Oct;48(10):902-6.
20) Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or Toxic Drug reaction Assessment (imputation). Therapies 1985; 40: 111-8.
21) Paterlini A, Salmi A, Buffoli F, Lombardi C. Heart failure and endoscopic sclerotherapy of variceal bleeding. Lancet. 1984 Jun2;1(8388):1241.

22) 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.
23) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2649-51.
24) Rosbe KW, Suh KY, Meyer AK et al. Propranolol in the management of airway infantile hemangiomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Jul;136(7):658-65.
25) Abbott J, Parulekar, Shahidullah H, et al. Diarrhea associated with propranolol treatment for hemangioma of infancy. Pediatr Dermatol 2010 Sep-Oct;27(5):558.
26) Al Dhaybi R, Superstein R, Milet A, et al. Treatment of periocular infantile hemangiomas with propranolol: case series of 18 children. Ophtalmology 2011 Jun;118(6):1184-8.
27) Bagazgoitia L, Torrelo A, Lopez-Gutierrez JC et al. Propranolol for infantile hemangiomas. Pediatr Dermatol 2011 Mar-Apr;28(2):108-14.
28) Balma-Mena A, Chakkittakandiyil A, Weinstein M, et al. Propranolol in the management of infantile hemangiomas: clinical response and predictors. J Cutan Med Surg. 2012 May-Jun;16(3):169-173.
29) Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodriguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, et al. Propranolol for the treatment of severe hemangiomas of infancy: results from a series of 28 patients. Actas Dermosifiliogr. 2011 Sep;102(7):510-6.
30) Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, et al. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. Pediatr Dermatol. 2011 Nov-Dec;28(6):649-54.
31) Bertrand J, Sammour R, McCuaig C, et al. Propranolol in the treatment of problematic infantile hemangioma: review of 35 consecutive patients from a vascular anomalies clinic. J Cutan Med Surg. 2012 Mar-Apr;16(2):115-21.
32) Betlloch-Mas I, Martinez-Miravete MT, Lucas-Costa A,et al. Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: a prospective study. Actas Dermosifiliogr. 2012 Nov;103(9):806-15.
33) Bonifazi E, Acquafredda A, Milano A, et al. Severe hypoglycemia during successful treatment of diffuse hemangiomatosis with propranolol. Pediatr Dermatol 2010 Mar-Apr;27(2):195-6.
34) Bosemani T, Puttgen KB, Huisman TA, Tekes A. Multifocal infantile hepatic hemangiomas - imaging strategy and response to treatment after propranolol and steroids including review of the literarure. Eur J Pediatr. 2012 Jul;171(7):1023-1028.
35) Breur JM, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. Pediatr Dermatol. 2011 Mar-Apr;28(2):169-171.
36) Buckmiller L, Munson P, Dyamenahalli U, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. Laryngoscope 2010 Apr;120(4):676-81.
37) Cavalli R, Buffon RB, De Souza M, et al. Tumor lysis syndrome after propranolol therapy in ulcerative infantile hemangioma: rare complication or incidental finding ? Dermatology 2012;224(2):106-109.
38) Chai Q, Chen WL, Huang ZQ, et al. Preliminary experiences in treating infantile hemangioma with propranolol. Ann Plast Surg. 2011;1-4.
39) Chik KK, Luk CK, Chan HB, Tan HY. Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children. Hong Kong Med J. 2010;16(5):341-6.
40) Corapcioglu F, Büyükkapu-Bay S, Binnetoglu K, et al. Preliminary results of propranolol treatment for patients with infantile hemangioma. Turk J Pediatr. 2011 Mar-Apr;53(2):137-41.
41) D'Angelo G, Lee H and Weiner RI. cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. J Cell Biochem. 1997 Dec1;67(3):353-366.

42) De Graaf M, Breur J, Raphaël MF, et al. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):320-7.
43) Dyme JL, Thampan A, Han EJ, et al. Propranolol for infantile haemangiomas: initiating treatment on an outpatient basis. Cardiol Young. 2012 Aug;22(4):424-9.
44) El-Essawy R, Galal R, Abdelbaki S. Non selective beta-blocker propranolol for orbital and periorbital hemangiomas in infants: a new first-line of treatment ? Clin Ophtalmology 2011;(5):1639-44.
45) Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. Turk J Pediatr. 2010 Sep-Oct;52(5):450-6.
46) Fode B, Wömpner M, Jedwilayties S, Rebmann H. Hypoglykämischer krampfanfall unter propranolol. Monatsschr Kinderheilkd 2010;158(7):677-8.
47) Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C, et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 May;137(5):471-8.
48) Fusilli G, Merico G, Gurrado R, et al. Propranolol for infantile haemangiomas and neuroglycopenic seizures. Acta Paediatr. 2010 Dec;99(12):1756.
49) Georgountzou A, Karavitakis E, Klimentopoulou A, et al. Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: a single-centre 3-year experience. Acta Paediatr. 2012 Oct;101(10):e469-e474.
50) Giron-Vallejo O, Lopez-Gutierrez JC, Fernandez-Pineda I, et al. Dental caries as a side effect of infantile hemangioma treatment with propranolol solution. Pediatr Dermatol. 2010 Nov-Dec;27(6):672-3.
51) Harper J. Propranolol for infantile haemangiomas: experience from Great Ormond Street Hospital. Hong Kong J Dermatol Venereol; 2011;19:37-38.
52) Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, et al. 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.
53) Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics 2011;128(2):e259-e266.
54) Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. Arch Dermatol. 2010 Jul;146(7):775-778.
55) Holmes WJM, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64(4):445-51.
56) Hsu TC, Wang JD, Chen CH, et al. Treatment with propranolol for infantile hemangioma in 13 Taiwanese newborns and young infants. Pediatr Neonatol. 2012 Apr;53(2):125-132.
57) Javia LR, Zur KB, Jacobs IN. Evolving treatment in the management of laryngotracheal hemangiomas: will propranolol supplant steroids and surgery ? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Nov;75(11):1450-4.
58) Koay AC, Choo MM, Nathan AM, et al. Combined low-dose oral propranolol and oral prednisolone as first-line treatment in periocular hemangiomas. J Ocul Pharmacol Ther. 2011 Jun;27(3):309-11.
59) Küpeli S. Use of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatr Hematol Oncol. 2012 Apr;29(3):293-8.
60) Lawley LP, Siegfried E and Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. Ped Dermatol. 2009 Sep-Oct;26(5):610-4.
61) Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of Frecn experience. Int J Pedia Otorhinolaryngol. 2010;74(11):1254-7.
62) Lv MM, Fan XD, Su LX. Propranolol for problematic head and neck hemangiomas: an analysis of 37 consecutive patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012 Apr;76(4):574-578.

63) Manunza F, Syed S, Laguda B, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. Br J Dermatol. 2010 Feb 1;162(2):466-8.
64) Marsciani A, Pericoli R, Alaggio R, et al. Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. Pediatr Blood Cancer 2010 Jan;54(1):176.
65) Missoi TG, Lueder GT, Gilbertson K, Bayliss S. Oral propranolol for management of periocular infantile hemangioma. Arch Ophthalmol. 2011 Jul;129(7):899-903.
66) Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P et al. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. Pediatrics 2010 Dec;126(6):e1589-93.
67) Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. Arch Dermatol. 2011 Dec; 147(12):1371-6.
68) Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. J Am Acad Dermatol. 2011 May;64(5):827-32.
69) Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. Pediatrics. 2009 Sep;124(3):e423-31.
70) Santos S, Torrelo A, Tamariz-Martel A and Dominguez MJ. Clinical observations on propranolol use for paediatric airway hemangiomas. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010 Sep-Oct;61(5):365-370.
71) Schiestl C, Heuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. Eur J Pediatr. 2011 Apr;170(4):493-501.
72) Schupp CJ, Kleber JB, Günther P and Holland-Cunz S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects and outcome. Pediatr Dermatol. 2011 Nov-Dec;28(6):640-4.
73) Shepherd D, Adams S, Wargon O and Jaffe A. Chilhood wheeze while taking propranolol for treatment of infantile hemangiomas. Pediatr Pulmonol. 2012 Jul;47(7):713-5.
74) Snir M, Reich U, Siegel R, et al. Refractive and structural changes in infantile periocular capillary haemangioma treated with propranolol. Eye 2011 Dec;25(12):1627-34.
75) Tan ST, Itinteang and Leadbitter P. Low-dose propranolol for multiple and cutaneous hemangiomas with deranged liver function. Pediatrics 2011b Mar;127(3)e772-e776.
76) Tan ST, Itinteang T and Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011a Mar;64(3):292-299.
77) US Department of Health and Human services (National Institutes of Health and National Cancer Institute), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, June 14, 2010
78) Thoumazet F, Léauté-Labrèze C, Colin J, Mortemousque B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile hemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. Br J Ophtalmol. 2012 Mar;96(3):370-374.
79) Zvulunov A, McCuaig C, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. Pediatric Dermatology 2011 Mar-Apr;28(2):94-98.

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）

2.7.5　参考文献

マルホ株式会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7　臨床概要　における参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法：2.7.1.5 参考文献

2.7.2　臨床薬理試験：2.7.2.6 参考文献

2.7.3　臨床的有効性：2.7.3.7 参考文献

2.7.4　臨床的安全性：2.7.4.8 参考文献