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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

マルホ株式会社

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
ACE	Angiotensin converting enzyme
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
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Cmax	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CREA	Creatinine：クレアチニン
CYP	Cytochrome P450：シトクロムP450
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EOS	End of study：治験終了時
EOT	End of study treatment：投与終了時
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチターゼ
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン（量）
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット（値）
IDMC	Indipendent data monitoring committee：独立データモニタリング委員会
IH	Infantile hemangioma：乳児血管腫
ISSVA	The International Society for the Study of Vascular Anomalies（国際血管腫・血管奇形学会）
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
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs：非ステロイド性抗炎症薬
Plt	Platelet：血小板
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term：基本語
RBC	Red blood cell：赤血球（数）
SOC	System organ class：器官別大分類
SV	Screening Visit
T-Bill	Total-bilirubin：総ビリルビン
TP	Total protein：総タンパク

略号	省略していない表現
UA	Uric acid：尿酸
WBC	White blood cell：白血球（数）
4-OHプロプラノロール	4-hydroxypropranolol：4-ヒドロキシプロプラノロール

目次

頁
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 プロプラノロール錠とプロプラノロール経口液剤の比較バイオアベイラビリティ試験／V00400 SB 1 01 2 A（添付資料5.3.1.2-1） 7
2.7.6.2 全身治療が必要な乳児血管腫患者におけるプロプラノロール経口液剤の薬物動態試験／V00400 SB 1 02（添付資料5.3.3.2-1） 13
2.7.6.3 全身治療が必要な乳児血管腫患者におけるプロプラノロール経口液剤の薬物動態試験：母集団薬物動態解析／PK V0400 1 01（添付資料5.3.3.5-1） 46
2.7.6.4 全身治療が必要な乳児血管腫患者を対象とした第II/III相試験／V00400 SB 2 01（添付資料5.3.5.1-1、5.3.5.1-2） 50
2.7.6.5 M703101の乳児血管腫患者を対象とした第III相試験／M703101-01（添付資料5.3.5.2-1） 170
2.7.6.6 V00400 SB 3 01試験 - 全身治療を必要とする増殖期の乳児血管腫を対象とする多施設共同、非盲検試験／V00400 SB 3 01（添付資料5.3.5.2-2） 209

2.7.6 個々の試験のまとめ

乳児血管腫に対する臨床試験パッケージを表 2.7.6-1に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験パッケージ

試験の種類	試験実施計画書No.（参考/評価）	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は被験者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
BA	V00400 SB 1 01 2A （参考）	5.3.1.2-1	プロプラノロール塩酸塩の錠剤と経口液剤における薬物動態の比較	ランダム化 非盲検 2期クロスオーバー	プロプラノロール塩酸塩錠剤 ：70.18 mg プロプラノロール経口液剤 （V0400SB）：80 mg 単回経口投与	12例	健康成人被験者	単回	完了 完全な報告書
臨床薬理	V00400 SB 1 02 （評価）	5.3.3.2-1	乳児血管腫患者における薬物動態の検討	非対照 非盲検 多施設共同	V0400SB 3 mg/kg/day b.i.d.	23例	乳児血管腫患者	12週間	完了 完全な報告書
ポピュレーションPK	PK V0400 1 01 （参考）	5.3.3.5-1	乳児血管腫患者における母集団薬物動態解析	V00400 SB 1 02と同一	V00400 SB 1 02と同一	22例	乳児血管腫患者	12週間	完了 完全な報告書
有効性 安全性	V00400 SB 2 01 （評価）	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2	乳児血管腫患者に対する有効性及び安全性の検討	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	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.	460例	乳児血管腫患者	24週間	完了 完全な報告書

BA：バイオアベイラビリティ、b.i.d.：1日2回投与

表 2.7.6-1 臨床試験パッケージ （続き）

試験の種類	試験実施計画書No.（参考/評価）	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は被験者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性	M703101-01 （評価）	5.3.5.2-1	乳児血管腫患者に対する有効性、安全性及び薬物動態の検討	非対照 非盲検 多施設共同	V0400SB 3 mg/kg/day b.i.d.	32例	乳児血管腫患者	24週間	完了 完全な報告書
有効性 安全性	V00400 SB 3 01 （参考）	5.3.5.2-2	プロプラノロール投与経験のある乳児血管腫患者における使用可能性の検討	非対照 非盲検 多施設共同	V0400SB 3 mg/kg/day b.i.d	11例	乳児血管腫患者	6カ月	完了 完全な報告書

BA：バイオアベイラビリティ、b.i.d.：1日2回投与

2.7.6.1 プロプラノロール錠とプロプラノロール経口液剤の比較バイオアベイラビリティ試験／V00400 SB 1 01 2 A（添付資料5.3.1.2-1）

治験標題: Evaluation of pharmacokinetic parameters of a new propranolol hydrochloride formulation (oral solution) compared to the reference propranolol formulation (tablet). A single-centre, randomised, open-label, single-dose, two-way crossover study［プロプラノロール塩酸塩の新剤型（経口液剤）とプロプラノロール塩酸塩の対照剤型（錠剤）の薬物動態学的パラメータの比較評価。単施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2期クロスオーバー試験］

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted], FRANCE

公表文献（引用文献）：該当なし

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

健康被験者12例を対象に、プロプラノロール塩酸塩の新規製剤（経口液剤）を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータを、プロプラノロール塩酸塩の対照製剤（錠剤）と比較した。

(2) 副次目的

健康被験者12例を対象に、プロプラノロール塩酸塩の製剤2種類を単回経口投与したときの臨床的及び生物学的な忍容性を確認した。

治験方法：

単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、2期クロスオーバー（3日以上の休薬期間を設定）試験。被験者を2種類の投与順序にランダムに割り付け、各期の1日目にプロプラノロール塩酸塩の経口液剤又はプロプラノロール塩酸塩の錠剤を単回経口投与した。

被験者数：健康被験者12例（計画時及び解析時）

診断及び主要な組入れ基準：

試験開始15～2日前に以下の項目を評価し、被験者を選定した：同意取得、病歴聴取、合併症及び／又は併用療法の調査、診察（体重及び身長測定を含む）、バイタルサイン、心電図及びスクリーニング臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、並びにB型肝炎、C型肝炎、HIV、血清学的検査）。

組入れ基準：以下の基準をすべて満たす者を本試験の適格例とした。

(1) 年齢18～45歳の白人男性

(2) 健康被験者、すなわち、包括的な臨床評価（詳細な病歴聴取及び詳細な身体診察）、バイタルサイン、標準的な心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）が正常範囲内であるか、健康被験者として臨床的に許容できると認められた者

(3) スクリーニング時のBMIが19～28 kg/m^{2}であった者
(4) 非喫煙者
(5) 承認された同意文書を理解し署名する意思があり、その能力を有する者
(6) 本試験の制限事項（特に来院規定）を受け入れることが可能と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(7) 社会保障制度の加入者又は受益者

除外基準：以下の基準に1つでも該当した被験者は、本試験の対象から除外した。
(1) 疾患関連の基準
1) 治験薬の有効成分又は含有成分に対する過敏症の既往がある者
2) 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患又は気管支痙攣の既往がある者
3) 心血管系疾患（第2度又は第3度房室ブロック、心原性ショック、代謝性アシドーシス、45～50 bpm未満の徐脈、低血圧、重度の末梢動脈循環障害及びレイノー現象、洞不全症候群、未治療の褐色細胞腫、コントロール不良の心不全又はプリンツメタル型狭心症等）の既往又は合併がある者
4) 低血糖を起こしやすい状態にある者（すなわち、長時間絶食後、糖尿病、栄養不良等）
5) 重要な血液、肝、消化器、泌尿生殖器、心臓、血管、呼吸器、代謝、内分泌、リウマチ性、免疫、アレルギー、神経又は精神疾患の既往又は合併がある者
6) 重大な内科疾患、精神疾患又は手術の既往があり、当該既往が被験者にとって「危険」又は被験者による治験薬の取扱いに影響を及ぼす可能性が高いと、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
7) 一般的な薬剤に対するアレルギー及び／又は副作用の既往を有する者
8) 薬物依存の既往又は合併がある、若しくは尿薬物スクリーニング又はアルコール検査の結果が陽性の者
(2) 生活様式関連の基準
1) 過剰量の茶、コーヒー、チョコレート及び／又はカフェイン含有飲料（1日4杯超）又はワイン（1日0.5 L超又は同等量）を摂取している者
2) 多量のグレープフルーツ果汁（1日2杯超）を定期的に摂取している者
3) 通常とは異なる食習慣を有する者
(3) 試験対象集団関連の基準
1) バイタルサインが臨床的に重要な異常を示す者
2) 臨床検査値が健康被験者として臨床的に許容できる「正常範囲」から逸脱している者
3) 血清学的検査でHIV抗体、HCV抗体及び／又はHBs表面抗原が陽性の者
4) 過去2カ月以内又は本試験期間中に他の臨床試験に参加した者
5) 治験薬投与前2週間以内に何らかの薬剤を使用した者（パラセタモールの随時使用を除く）
6) 本試験開始前1年間に血液又は血漿分画製剤を使用した者
7) 過去3カ月以内に献血した者、又は本試験終了後2カ月以内に献血の予定がある者
8) 外科的又は内科的疾患に罹患しており、当該疾患が治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に悪影響を及ぼす可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
9) 本試験の手順を遵守しない可能性が高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
10) 行政又は法的裁定で自由が剥脱されているか、後見を受けている者

11) フランス厚生省のhealthy subjects national registerの除外期間にある者
12) 過去12カ月以内の他の臨床試験（本試験を含む）参加に対し、補償金として4500ユーロ超を受けた者

被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号：

プロプラノロール塩酸塩の経口液剤：5 mg/mL（塩基換算量）

用量80 mg（液剤）の単回投与

一晩（10時間以上）絶食後、午前8時前後に経口投与。（希釈せずに）プロプラノロール液剤16 mLを嚥下した後、容器をすすいだ水100 mLで嚥下した。

プロプラノロール塩酸塩の経口液剤：#CLP080（使用期限：[redacted]年[redacted]月）、10 mLピペット：#001901（使用期限：[redacted]年[redacted]月）

治療期間：

- 単回投与、3日以上の休薬期間を設けて2回服用（40 mg錠2錠又は5 mg/mL経口液剤16 mL）
- 参加期間：最長6週間
- 投与期間：2日（各期1日）

対照治療、用量及び投与方法、バッチ番号：

プロプラノロール塩酸塩の40 mg錠（塩基換算量35.09 mg）

用量70.18 mg（錠剤）の単回投与

一晩（10時間以上）絶食後、午前8時前後に経口投与。2錠をコップ1杯の水（120 mL）で服用した。

#84013（使用期限：[redacted]年[redacted]月）

評価基準：

(1) 主要評価基準：薬物動態

血漿中プロプラノロール濃度を測定するため、各期の以下の時点でカテーテル採血を行った。

投与前（0時間）、投与後20分、40分、1時間、1時間20分、1時間40分、2時間、2時間30分、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間及び24時間

血液サンプルから血漿を遠心分離し、分析時まで−20℃で凍結保存した。

プロプラノロール濃度は、ADME Bioanalysesが企業向けガイダンス「Bioanalytical Method Validation」［2001年5月米国食品医薬品局（FDA）］に従って、FAB/PRO/09001試験にてバリデーションした分析方法（PKH/MOA/303, version 1）で分析した。ヒト血漿（ヘパリンリチウム含有）中プロプラノロール濃度の定量に用いた分析方法では、タンパク質を沈殿させた後、プロプラノロール-D7を内標準としてLC/MS/MS法で分析した。

この分析方法は0.5～250 ng/mLの範囲で線形性を示した。ヒト血漿（ヘパリンリチウム含有）を用いて、濃度1.5 ng/mL、125 ng/mL及び200 ng/mLのQC試料を調製した。

各プロプラノロール製剤について、以下の薬物動態学的パラメータを求めた。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：C_{max}到達時間
- AUC_{last}：0時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
- AUC_{inf}：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

- Cl/F：みかけの全身血漿クリアランス
- Vd/F：みかけの分布容積
- $t_{1/2}$：終末相の消失半減期
- kel：消失速度定数
- 液剤のF%（相対的バイオアベイラビリティ）は、対照製剤（経口錠剤）との比較で算出した。
- %AUC_{extra}：AUC_{extra}のAUC_{inf}に対する百分率
- C_{max}比（%）：液剤と錠剤のC_{max}比

(2) 副次評価基準：安全性／忍容性

身体診察、有害事象の記録、バイタルサイン、心電図、血液及び尿を用いたルーチンの安全性臨床検査。

統計手法：

(1) 薬物動態

両製剤のプロプラノロール濃度、薬物動態学的パラメータ、並びにC_{max}比及びAUC比の記述統計量［幾何平均、中央値、幾何変動係数（CV）、範囲（最小値-最大値）、算術平均、算術CV、算術標準偏差（SD）］を算出した。

相対的バイオアベイラビリティ（F%）は、錠剤を対照製剤として、用量標準化したAUC_{inf}及びC_{max}の比較で評価した。

(2) 忍容性

APT集団（登録が行われた症例のうち、登録後に1度も治験薬を投与していない症例を除いた集団）での有害事象を、器官別大分類別及び基本語別に示した。

試験対象集団の結果について、記述的統計解析を実施した。

要約 - 結論：

本試験は、健康成人男性12例を対象に実施した。全被験者が試験を完了した。

スクリーニング時のAPT集団（12例）の特性を以下に示す。

- 年齢の範囲は20～41歳で、平均（± SD）は28.92 ± 8.78歳であった。
- 体重の範囲は62.9～82.4 kgで、平均（± SD）は72.11 ± 6.53 kgであった。
- 身長の範囲は169.0～193.0 cmで、平均（± SD）は180.75 ± 7.41 cmであった。
- BMIの範囲は19.6～24.8 kg/m²で、平均（± SD）は22.08 ± 1.63 kg/m²であった。

6例が1つ以上の病歴又は手術歴を有していた。いずれも、主要評価基準の評価に影響を及ぼさないと判断された。1例が合併症（季節性鼻炎）を有していたが、主要評価基準に重大な影響を及ぼさないと判断された。いずれの被験者も前治療薬はなかった。

被験者の生活様式及び上記のベースライン時の評価結果は、組入れ基準に適合すると判断された。

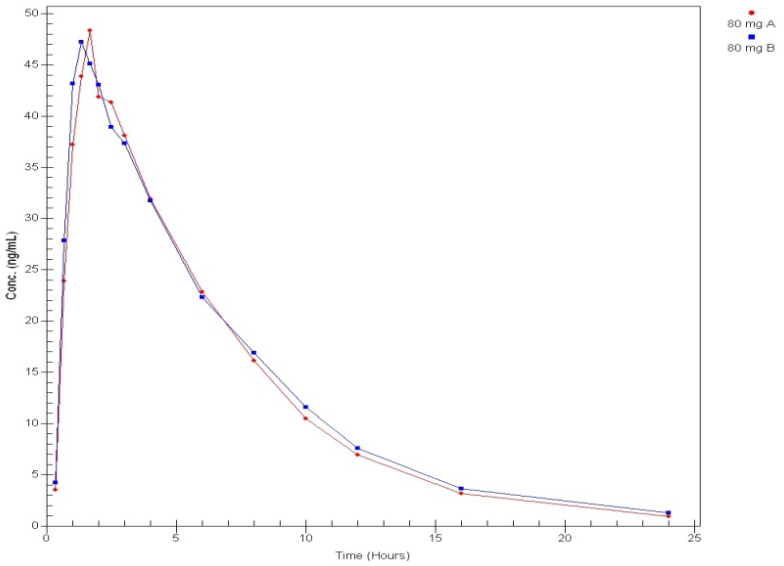
全被験者とも、全身の診察所見、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、心電図及び臨床検査値は正常、又はわずかに異常であったが臨床的に問題なしと判断された。

(1) 薬物動態の結果

プロプラノロールの錠剤（A、70.18 mg）又は液剤（B、80 mg）を単回経口投与したとき、以下の血漿中プロプラノロール濃度-時間プロファイル（算術平均で表示）を示した（被験

者12例)。

図 2.7.6-1 プロプラノロールを対照製剤（A、 70.18 mg）及び液剤（B、 80 mg）として投与したときのプロプラノロールの平均血漿中濃度-時間曲線



総括報告書（5.3.1.2-1）Figure14.2.2-1から引用

プロプラノロールの主な薬物動態学的パラメータ[C_{max}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$は算術平均 ± SD (CV%)及び［範囲]、t_{max}は算術平均及び［範囲］で表示］を、下表に要約する。

表 2.7.6-2 錠剤又は液剤として単回経口投与したときのプロプラノロールの薬物動態パラメータ

	製剤A 錠剤（対照製剤） 70.18 mg	製剤A 用量80 mgに標準化した値	製剤B 液剤（被験製剤） 80 mg
C_{max} (ng/mL)	52.8 ± 50.0 (95%) [11.6 – 204]	60.2 ± 57.0 [13.2 – 232]	49.5 ± 13.2 (27%) [31.4 – 75.0]
t_{max} (h)	1.67 [0.67 – 3.0]	-	1.33 [1.0 – 2.0]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	315 ± 288 (92%) [87.1 – 1194]	359 ± 328 [99.3 – 1361]	328 ± 128 (39%) [201 – 679]
$t_{1/2}$ (h)	4.19 ± 0.63 (15%) [3.12 – 5.20]		4.41 ± 0.63 (14%) [3.69 – 5.74]

総括報告書（5.3.1.2-1）Table11.4.2-1から引用

AUC_{inf}：血漿中濃度-時間（無限大時間まで外挿）曲線下面積；C_{max}：最高血漿中濃度；$t_{1/2}$：終末相の消失半減期；t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

(2) 相対的バイオアベイラビリティ

被験製剤（液剤）及び対照製剤（錠剤）の投与後に得られた用量標準化AUCの被験製剤／対照錠剤比は、個別被験者データで0.5～3.28の範囲であり、個体間変動が大きかった。この変動は、錠剤投与後の吸収の程度に大きい変動（CV：92%）がみられたことで説明できる。

液剤／錠剤比の平均値は1.20であり、液剤投与後の吸収の程度が錠剤投与後よりわずかに

高かったこと（20%）を示している。

(3) 安全性／忍容性の結果

有害事象の報告はなく、診察（皮膚検査を含む)、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に問題となる所見が報告されなかったことから、臨床的及び生物学的な忍容性は良好であった。

(4) 結論

プロプラノロール塩酸塩の液剤（V0400SB）及び対照製剤（錠剤）を経口投与したときのプロプラノロールの薬物動態（用量標準化値）を比較したところ、以下の結論が得られた。

- 両製剤を投与したときの血漿中濃度プロファイルは同様であった。
- 両製剤を投与したときの吸収速度は同程度であった。
- AUC比を用いた個体内比較では、吸収の程度は、液剤が錠剤と比較してわずかに高かった（約20%高値)。
- 薬物動態学的パラメータの個体間変動は、液剤の方が小さかった。

報告書の日付：最新（最終）版：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験総括報告書の最新（最終）版：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2 全身治療が必要な乳児血管腫患者におけるプロプラノロール経口液剤の薬物動態試験／V00400 SB 1 02（添付資料5.3.3.2-1）

2.7.6.2.1 治験方法の概要

治験標題：A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHS) requiring systemic therapy（全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫患者を対象としたプロプラノロール経口液剤の多施設共同、非盲検、反復投与薬物動態試験）

治験責任医師：[redacted]他、計4名

実施医療機関：[redacted]他、フランスの計4施設

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫（以下、IH）患者にV0400SB（プロプラノロール経口液剤）を投与し、定常状態での薬物動態を検討した。

(2) 副次目的

- プロプラノロールの代謝物（4-OHプロプラノロール）の薬物動態を検討した。
- 評価対象IHの進展に対するV0400SB 12週間投与の有効性を評価した。
- V0400SBをIHの治療に用いた場合の安全性プロファイルを確認した。

治験のデザイン：非盲検、多施設共同、反復投与試験

被験者を登録時の日齢で2つのGroupに分け、Group 1（生後35～90日）では投与開始の4週間後（Visit 5、Day 28）に、Group 2（生後91～150日）では投与開始の12週間後（Visit 7、Day 84）に、定常状態での薬物動態を評価した。

対象：IH患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 本治験のための手順を開始する前に、国の規制に従って保護者から治験参加の同意が文書で得られた患者
(2) 登録時に生後35～150日の患者
(3) 以下のような増殖期のIH（評価対象IH）を有し、全身治療が必要な患者：機能を脅かすIH、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
(4) 社会保障制度の加入者又は受益者

除外基準：以下のいずれかに該当する患者は本治験に組み入れなかった。

(1) 治験の完了を妨げるような医学的に不安定な健康状態にある患者
(2) 以下のいずれかの疾患又は症状を有する患者：先天性IH、Kasabach-Merritt症候群、気管支喘息、気管支痙攣、低血糖（< 40 mg/dL又はその恐れのある者）、未治療の褐色細胞腫、低

血圧（< 50/30 mmHg）、第II度又は第III度房室ブロック、心原性ショック、代謝性アシドーシス、徐脈（< 80 回/分）、重度の末梢動脈循環障害、レイノー症候群、洞不全症候群、コントロール不良の心不全又はプリンツメタル型狭心症、中枢神経系が関与するPHACE症候群の確認

(3) 登録前15日以内に、以下のいずれかの禁止薬物を使用した患者（患者に授乳中の母親が使用した場合を含む）
   1) 麻酔薬（MRI検査等の検査のために麻酔薬を使用した場合は、禁止期間を登録前48時間以内に短縮）
   2) 心臓血管治療薬：抗不整脈薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、強心薬、血管拡張薬（ヒドララジン塩酸塩等）、クロニジン等
   3) 血糖降下薬又は低血糖を誘発する恐れのある薬剤
   4) 抗潰瘍薬（シメチジン等）
   5) メトクロプラミド
   6) プロスタグランジン合成酵素阻害薬
   7) 交感神経作動薬及び非経口のアドレナリン
   8) ベンゾジアゼピン系薬物
   9) 神経遮断薬（クロルプロマジン、スルトプリド塩酸塩等）
   10) その他の薬剤：トリプタン、エルゴタミン、テオフィリン、ワルファリン、チロキシン、フロクタフェニン
(4) 登録前2カ月以内に、肝薬物代謝酵素を誘導又は阻害する可能性のある治療を受けた患者（患者に授乳中の母親が受けた場合を含む）
(5) 過去に以下のいずれかの禁止薬物を使用した患者：コルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、病巣内注入又は局所投与、イミキモド、ビンクリスチン、インターフェロンα、プロプラノロールを含むβ遮断薬
(6) 過去にIHに対する外科的療法（レーザー治療等）や薬物療法を受けた患者
(7) β遮断薬（プロプラノロールを含む）で治療中の母親から、過去に授乳されたことのある患者、又はコルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、ビンクリスチン若しくはインターフェロンαで治療中の母親から、登録前15日以内に授乳された患者
(8) プロプラノロールを含む治験薬のいずれかの成分又は他のβ遮断薬に対して過敏症の既往のある患者
(9) アナフィラキシーの既往のある患者
(10) 生命を脅かすIHを有する患者
(11) 軟部腫瘍をIHとして確定診断できていない患者（特に病巣が皮下にある場合）
(12) 早産児で、正期産に相当する日齢に達していない患者（例：2カ月の早産児は、生後2カ月まで登録不可）
(13) 左室駆出率≤ 40%、心筋症、遺伝性不整脈のいずれかに該当する患者
(14) 他の治験に参加している患者、又は本治験若しくは他の治験に既に参加している乳児と同居している患者

目標症例数：20例（登録23例）

Group 1（生後35～90日）：10例、Group 2（生後91～150日）：10例

＜症例数の設定根拠＞

本治験の主要目的はプロプラノロールの薬物動態の検討であるため、統計学的根拠に基づく症例数の設定は行わなかった。

20例（各Group 10例）の乳児を本治験に組み入れることとした。欧州医薬品庁（EMA）の小児委員会（PDCO）及びフランスの保健製品衛生安全庁（AFSSAPS）は、症例数20例により本治験の目的は十分に達成できると判断した。

治験薬：V0400SB　プロプラノロールとして3.75 mg/mL
バッチ番号：#SB0753、#SB0757

投与方法：

V0400SBを1日2回（朝、夕方）、食事（授乳）中又はその前後に投与した。治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者に投与する治験薬（経口液剤として）の量（mg）を来院ごとに算出し、指示された量の治験薬を保護者が次回の来院まで投与した。投与期間は、漸増期間2週間、維持用量投与期間10週間の計12週間であった。なお、薬物動態検討用の採血を行う前日の夕方は、治験薬の投与時刻を午後8時頃と規定した。

(1) 漸増期間（Day 0～Day 14）
1) Day 0：1 mg/kg/dayで投与開始（1日2回、朝及び夕方に0.5 mg/kgを投与）
2) Day 7：2 mg/kg/dayに増量（1日2回、朝及び夕方に1 mg/kgを投与）
3) Day 14：3 mg/kg/dayに増量（1日2回、朝及び夕方に1.5 mg/kgを投与）

(2) 維持用量投与期間（Day 14～Day 84）
3 mg/kg/dayで投与を継続（1日2回、朝及び夕方に1.5 mg/kgを投与）

(3) 増量時の安全性確認
投与開始時（Day 0）及び増量時（Day 7及びDay 14）には、初回の治験薬を実施医療機関で投与し、以下の測定・検査を実施して安全性を確認した。異常が認められた場合は、表2.7.6-3の規定に従って対応することとした。
1) 体温、心拍数、血圧、呼吸数、肺聴診：投与前及び投与後1、2、3、4時間
2) 血糖値（pin-prick）、心電図：投与前及び投与後2、4時間

(4) プロプラノロールの薬理作用から発現が予想される有害事象への対応
上記(3)に加えて、低血糖及び気管支痙攣の発現に注意するよう保護者を指導し、発現時の対応を治験実施計画書で規定した。

前治療：除外基準(3)～(7)に該当する患者を除外した。

併用療法：

(1) 被験者及び被験者に授乳中の母親に対する併用禁止薬剤
1) 麻酔薬（リドカイン等）
2) 心臓血管治療薬：抗不整脈薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、強心薬、血管拡張薬、クロニジン
3) 血糖降下薬又は低血糖を誘発する恐れのある薬剤
4) 肝薬物代謝酵素の誘導薬、又はCYP2D6、CYP1A2、CYP2C19の基質若しくは阻害薬
5) 抗潰瘍薬（シメチジン等）
6) メトクロプラミド

7) プロスタグランジン合成酵素阻害薬
8) 交感神経作動薬及び非経口のアドレナリン
9) ジアゼパム
10) 神経遮断薬（クロルプロマジン、スルトプリド塩酸塩等）
11) トリプタン、エルゴタミン、テオフィリン、ワルファリン、チロキシン、フロクタフェニン

(2) 被験者に対する併用禁止薬剤
1) コルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、病巣内注入又は局所投与
2) イミキモド
3) ビンクリスチン
4) インターフェロンα
5) プロプラノロールを含むβ遮断薬

(3) 被験者に授乳中の母親に対する併用禁止薬剤（使用中に授乳する場合のみ）
1) プロプラノロールを含むβ遮断薬
2) コルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）
3) ビンクリスチン
4) インターフェロンα

(4) 被験者に対する併用禁止療法
1) IHに対するすべての外科的療法（レーザー治療等）及び薬物療法

調査・観察項目：表 2.7.6-4のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態（主要評価項目）
1) 血漿中プロプラノロール濃度及び4-OHプロプラノロール濃度
以下の時点に、ヘパリン加で微量血液サンプル（250 μL）を採取し、血漿中のプロプラノロール濃度及び4-OHプロプラノロール濃度を、バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS-MS）法で測定した。
a) 漸増期間：Day 7及びDay 14の増量前
b) 定常状態：Group 1（生後35～90日）ではDay 28、Group 2（生後91～150日）ではDay 84の朝投与前（前日夕方の投与から12時間後）及び朝投与後1、2、4、6、9時間
2) 薬物動態学的パラメータ
血漿中プロプラノロール濃度及び4-OHプロプラノロール濃度の測定値を用いて、ノンコンパートメント解析により、以下の薬物動態学的パラメータを算出した：C_{max}、t_{max}、AUC_{9h}、AUC_{last}、AUC_{τ}、CLtot/F（プロプラノロールのみ）、C_{max}、AUC_{9h}及びAUC_{τ}の代謝物（4-OHプロプラノロール）/未変化体（プロプラノロール）比。

(2) 有効性（副次評価項目）
治験責任医師又は治験分担医師が、各自の判断で選択した評価方法（写真等）を用いて、実施医療機関で定性的な評価を行った。ベースラインは治験薬投与開始日（Day 0）とした。
1) 前回Visitからの評価対象IHの変化
ベースライン後の各Visitを前回Visitと比較し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評

価した。

2) 評価対象IHの治癒

ベースライン後の各Visitをベースラインと比較し、IHが治癒(「治癒」又は「ほぼ治癒」)したか否かを判定した。「ほぼ治癒」とは、「毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界のゆがみが最小限になっていること、又は触知可能部分が最小限であること」と定義した。

なお、IHを「治癒」と判定した場合は、治癒後の皮膚所見(毛細血管拡張、組織の線維化等)を「ない」、「少しある」、「ある」の3段階で評価した。

(3) 安全性

1) 有害事象

2) 臨床検査:血液学的検査(Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、RBC、網状赤血球数、WBC、Plt、WBC分画(Neutro、Band、Lymph、Mono、Baso、Eosino))、血液生化学的検査(T-Bill、CREA、血糖、AST、ALT、γ-GTP、ALP、TP、Ca、K、Cl、Na)、血糖値(pin-prick)

3) 理学的検査:身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診

4) バイタルサイン:体温、心拍数、血圧(収縮期、拡張期)、呼吸数

5) 心電図(II誘導):RR、PR、QRS、QT、QTc、正異判定(正常、臨床的に意義のない異常、臨床的に意義のある異常)

QTcはBazett法によるQTc(QTcB)、Fridericia法によるQTc(QTcF)、小児集団のためのQTc(QTcP)を求めた注)。

注) $QTcB = QT / (RR)^{1/2}$、$QTcF = QT / (RR)^{1/3}$、$QTcP = QT / (RR)^{0.38}$

解析方法:すべての解析に記述統計を用い、検定は行わなかった。

(1) 薬物動態

薬物動態の解析対象はper protocol(PP)解析対象集団とした。PP解析対象集団は、治験薬の投与を完了し、治験実施計画書からの重要な逸脱(薬物動態の結果の解釈に影響を及ぼすような逸脱)がない被験者と定義した。

血漿中プロプラノロール濃度及び4-OHプロプラノロール濃度並びに両薬物の薬物動態学的パラメータについて、Group別に平均値、標準偏差、幾何平均値、変動係数(CV)、最小値、中央値及び最大値(ただし、t_{max}は最小値、中央値、最大値のみ)を算出した。定量下限未満(BLQ)の値は集計から除外し、BLQが半数を超えた場合は記述統計量を算出しなかった。

なお、AUC_{last}及びAUC_{τ}の算出にあたり、吸収相の血漿中濃度がBLQであった場合は、それらの値を0として取り扱った。ただし、定量可能な2時点に挟まれた時点の濃度がBLQであった場合は、その値を採用しないこととした。消失相の血漿中濃度がBLQであった場合は、それらの値を欠測として取り扱った。

(2) 有効性

有効性の解析対象はintent-to-treat(ITT)解析対象集団とした。ITT解析対象集団は、治験薬を少なくとも1回投与され、ベースライン後に有効性の評価を受けた被験者と定義した。ただし、本治験では、ITT解析対象集団が以下に示すall patients treated(APT)解析対象集団と同一であったため、APT解析対象集団を対象として有効性を解析した。

評価対象IHについて、前回Visitと比較した変化及びベースラインと比較した治癒(「治癒」又は「ほぼ治癒」)の判定結果をVisitごとに集計した。

(3) 安全性

安全性の解析対象はAPT解析対象集団とした。APT解析対象集団は、治験薬を少なくとも1回投与され、何らかの安全性データを有する被験者と定義した。

有害事象をICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。また、重症度別、治験薬との因果関係別に同様の集計を行った。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のQTcについて、測定値/算出値及びベースラインからの変化量の記述統計量を時点ごとに求めた。ベースラインは治験薬投与開始前の直近の値とした。また、各被験者の臨床検査値及びバイタルサインを基準値下限未満、基準値内、基準値上限超の3段階で、QTcを450 ms以下、450 ms超480 ms以下、480 ms超500 ms以下、500 ms超の4段階で、QTc変化量を30 ms以下、30 ms超60 ms以下、60 ms超の3段階でそれぞれ分類し、時点ごとに集計した。

表 2.7.6-3 心拍数、血圧、血糖値に基づく増量時の対応

対応[a]	Day 0：投与前	Day 7/Day 14：増量前	Day 0/Day 7/Day 14：投与後4時間まで
治験薬を投与せず(投与前/増量前の場合)、実施医療機関で更に被験者を観察	心拍数< 80回/分、血圧< 50/30 mmHg、血糖値< 40 mg/dLのいずれかに該当した場合	心拍数< 60回/分、血圧< 50/30 mmHg、血糖値< 40 mg/dLのいずれかに該当した場合	心拍数< 60回/分、血圧< 50/30 mmHg、血糖値< 40 mg/dLのいずれかに該当した場合
以後の治験薬投与を中止し、実施医療機関で更に被験者を観察	心拍数< 80回/分が持続、血圧< 50/30 mmHgが持続、血糖値< 40 mg/dLが持続のいずれかに該当した場合	心拍数< 50回/分が1分間を超えて持続、血糖値< 30 mg/dL、心拍数< 60 回/分が持続、血圧< 50/30 mmHgが持続、血糖値< 40 mg/dLが持続のいずれかに該当した場合	心拍数< 50回/分が1分間を超えて持続、血糖値< 30 mg/dLのいずれかに該当した場合、又は（規定の4時間を超えて）観察を継続後に、心拍数< 60 回/分が持続、血圧< 50/30 mmHgが持続、血糖値< 40 mg/dLが持続のいずれかに該当した場合

a：異常が認められなくなった場合は被験者の帰宅を許可し、治験実施計画書に従って治験薬の投与を継続した。

表 2.7.6-4 調査・観察スケジュール

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	
	スクリーニング[a]	Day 0	Day 7 ± 1日	Day 14 ± 1日	Day 28 ± 3日	Day 56 ± 3日	Day 84 ± 3日	Day 98 ± 3日
同意取得	X							
選択/除外基準	X	X						
被験者背景の調査	X							
既往歴の調査	X							
Groupへの割当て		X						
理学的検査（身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診）	X	X[b,c]	X[c]	X[c]	X	X	X	
バイタルサイン（体温、心拍数、血圧、呼吸数）	X	X[b,c]	X[c]	X[c]	X	X	X	
心エコー	X							
心電図	X	X[b,c]	X[c]	X[c]			X	
臨床検査	X	X[c,d]	X[c,d]	X[c,d]			X	
薬物動態検討用の採血[e]			X	X	X		X	
有効性の評価[f]			X	X	X	X	X	
前治療薬/併用薬の調査	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の調査		X	X	X	X	X	X	X[g]
治験薬投与方法の指導		X						
保護者への治験薬交付[h]		X	X	X	X	X		
治験薬回収、服薬遵守状況の評価			X	X	X	X	X	

a：すべての手順を1日で実施する場合は、Day 0と同日でも可とした（Day 0の前7日以内）。
b：Day 0にスクリーニングを実施した場合は繰返し不要。
c：投与開始時（Day 0）及び増量時（Day 7及びDay 14）には、体温、心拍数、血圧、呼吸数及び肺聴診を初回投与前及び初回投与後1、2、3、4時間に、血糖値（pin-prick）及び心電図を初回投与前及び初回投与後2時間（± 30分）、4時間（± 30分）に測定/検査した。
Day 7又はDay 14の安全性評価で安全性上の問題が示唆された場合は、治験薬を増量せず、忍容性がないことを理由として当該被験者への治験薬投与を中止することとした。
d：Pin-prickによる血糖値測定のみ実施した。
e：Groupに従い、治験薬投与開始の4週間後又は12週間後に薬物動態検討用の採血を行った。投与後9時間までに計6回（投与前、投与後1、2、4、6、9時間）、微量血液サンプルを採取した。漸増期間中のDay 7及びDay 14にも薬物動態検討用の採血を行った。
f：治験責任医師又は治験分担医師による評価
評価対象IHの変化（3段階評価：改善、不変、悪化）：ベースライン後の各Visitを前回Visitと比較
評価対象IHの治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）：ベースライン後の各Visitをベースラインと比較
g：投与終了後に発現した有害事象を収集するため、保護者への電話連絡により有害事象を調査した。
h：Day 0～Day 84に治験薬を1日2回（朝及び夕方）投与した（Day 0の投与開始時並びにDay 7及びDay 14の増量時は、実施医療機関で投与）。

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

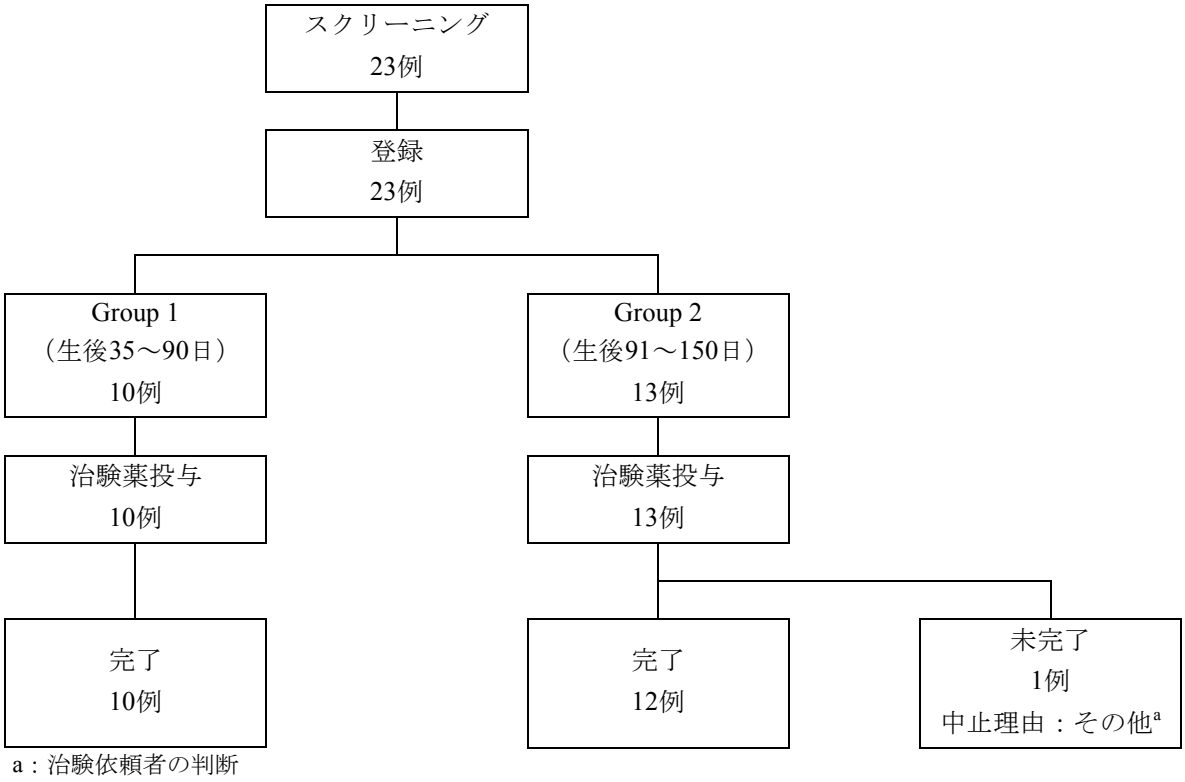
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-2に示した。

スクリーニングを受けた被験者は23例で、いずれも適格性を満たしており、全23例を治験に組み入れて治験薬を投与した。23例中10例がGroup 1（生後35～90日）、13例がGroup 2（生後91～150日）であった。

23例中22例が治験を完了した。未完了の1例はGroup 2の被験者で、Day 14に有害事象（QTcBの延長）を認め、治験実施計画書で規定された増量を行わなかったため、治験依頼者の判断でDay 19に治験を中止した（2.7.6.2.2.5 (5)参照）。

図 2.7.6-2 被験者の内訳



a：治験依頼者の判断

(2) 治験実施計画書からの逸脱

薬物動態の結果の解釈に影響を及ぼす逸脱を治験実施計画書からの重要な逸脱と定義した。重要な逸脱を認めた被験者は4例（Group 1及びGroup 2で各2例）であった。

逸脱の内訳は、薬物動態検討用の採血を全く行わなかった被験者が1例（Group 2、漸増期間に中止した被験者）、一部の時点で血液サンプルが得られなかった被験者が1例（Group 2）、Day 28/Day 84の薬物動態検討前の治験薬投与間隔が許容範囲を超えていた被験者が3例（Group 1で2例、Group 2で1例、Group 2の1例は一部の時点で血液サンプルが得られなかった被験者と同一）であった。

(3) 解析したデータセット

全23例をAPT解析対象集団に採用し、安全性及び有効性の解析対象とした。また、19例（Group 1：8例、Group 2：11例）をPP解析対象集団に採用し、薬物動態の解析対象とした。治験実施計画書からの重要な逸脱を認めた4例は、PP解析対象集団から除外した。

なお、Group 2の1例ではVisit 3の、別の1例（漸増期間に中止した被験者）ではVisit 4以降の全評価時点の有効性データが欠測であったため、有効性の解析対象は、ベースライン後の全評価時点で22例となった。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

APT解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-5に示した。

いずれのGroupでも男児に比べて女児が多かった（全体で23例中17例が女児）。被験者は日齢に応じて各Groupに割り当てられており、日齢の平均値（最小値～最大値）はGroup 1で69.7日（50～89日）、Group 2で128.2日（91～152日）であった。同様に、体重、身長、頭囲の平均値も、Group 2の方がGroup 1より大きかった。

薬物動態の解析対象となったPP解析対象集団の人口統計学的特性をみると、Group 1は8例（男児3例、女児5例）で、定常状態の薬物動態を評価したDay 28時点の日齢の平均値（最小値～最大値）は97.1日（77～118日）、体重の平均値（最小値～最大値）は5.65 kg（4.90～6.77 kg）であった。また、Group 2は11例（男児3例、女児8例）で、定常状態の薬物動態を評価したDay 84時点の日齢の平均値（最小値～最大値）は220日（197～243日）、体重の平均値（最小値～最大値）は7.86 kg（6.40～9.70 kg）であった。

表 2.7.6-5 人口統計学的特性（APT解析対象集団）

	Group 1 生後35～90日 n=10	Group 2 生後91～150日 n=13	合計 n=23
性別　例数（%）			
男児	3 (30.0%)	3 (23.1%)	6 (26.1%)
女児	7 (70.0%)	10 (76.9%)	17 (73.9%)
日齢（日）			
平均値（標準偏差）	69.7 (13.8)	128.2 (20.9)	102.7 (34.6)
最小値/中央値/最大値	50 / 72.0 / 89	91 / 134.0 / 152	50 / 95.0 / 152
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	4.7670 (0.7338)	6.3273 (1.0165)	5.6489 (1.1872)
最小値/中央値/最大値	3.600 / 4.8350 / 5.900	5.200 / 6.0000 / 8.500	3.600 / 5.5000 / 8.500
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	56.00 (3.87)	61.81 (2.73)	59.28 (4.34)
最小値/中央値/最大値	50.0 / 56.75 / 61.0	57.5 / 62.00 / 67.0	50.0 / 60.00 / 67.0
頭囲（cm）			
平均値（標準偏差）	38.99 (1.53)	40.72 (1.55)	39.97 (1.74)
最小値/中央値/最大値	36.0 / 39.35 / 40.9	37.5 / 41.00 / 43.0	36.0 / 40.00 / 43.0

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 13から改変

2.7.6.2.2.3 薬物動態

(1) 血漿中プロプラノロール濃度及び4-OHプロプラノロール濃度の経時推移

1) プロプラノロール

朝投与前（トラフ時）に測定した血漿中プロプラノロール濃度（中央値）は、Group 1でDay 7、Day 14及びDay 28にそれぞれ4.63、9.39及び22.4 ng/mL、Group 2でDay 7、Day 14及びDay 84にそれぞれ3.74、6.82及び10.1 ng/mLであり、いずれのGroupでも治験薬の増量に伴って上昇した。

定常状態（Group 1ではDay 28、Group 2ではDay 84）における投与後9時間までの血漿中プロプラノロール濃度の推移を被験者ごとに図 2.7.6-3に示した。血漿中プロプラノロール濃度は、いずれの時点でもすべての被験者で定量下限（0.50 ng/mL）を上回っていた。t_{max}（中央値）はGroup 1、Group 2ともに投与後2時間であった。

2) 4-OHプロプラノロール

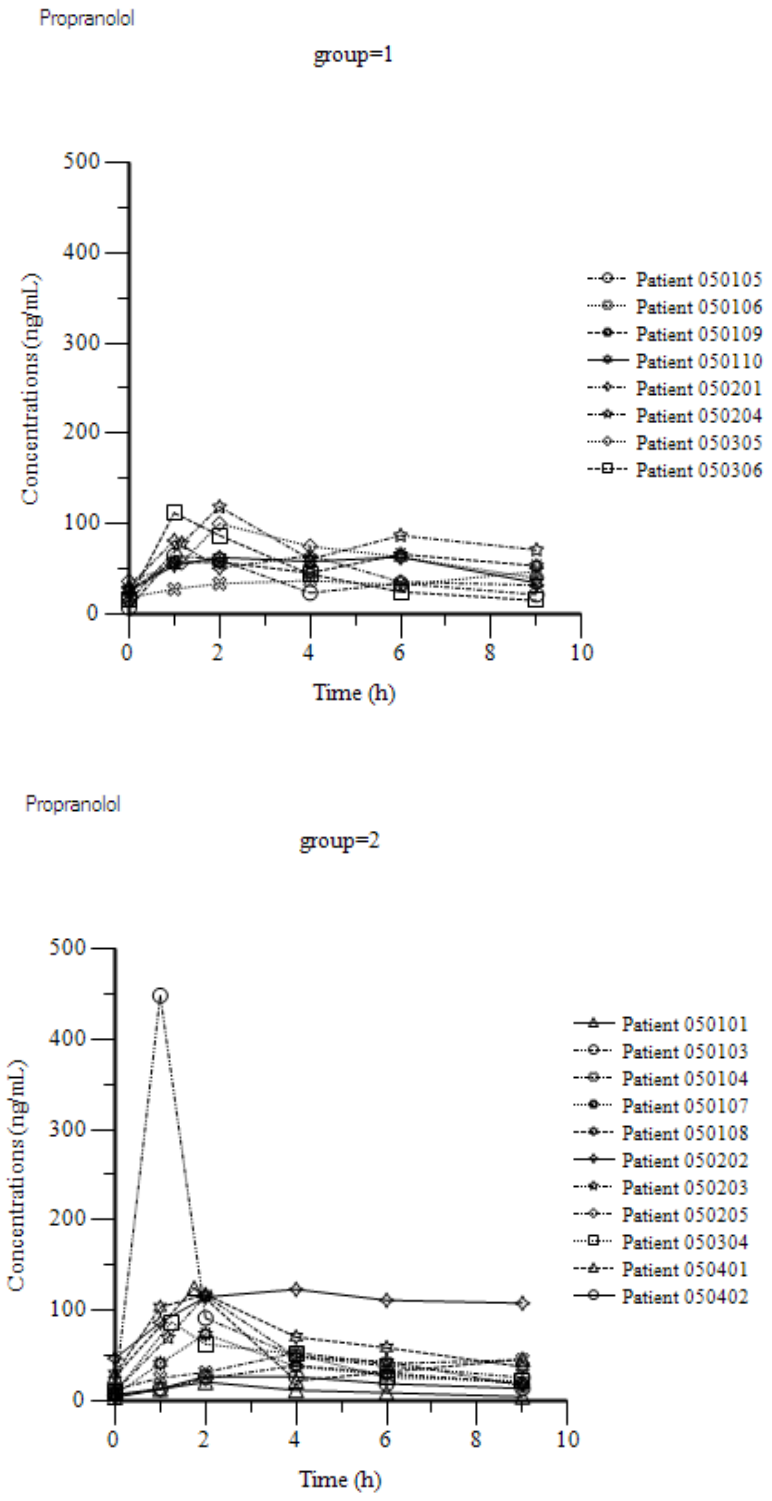
Group 1のトラフ時の血漿中4-OHプロプラノロール濃度は、Day 7及びDay 14では7例中5例がBLQであり[注1)]、Day 28のみ中央値（1.08 ng/mL）が算出可能であった。Group 2は、Day 7及びDay 14では全11例がBLQ又は欠測であり、Day 84では11例中9例がBLQであった。なお、定量下限は0.50 ng/mL（各Group 1例では1.5 ng/mL）であった。

定常状態（Group 1ではDay 28、Group 2ではDay 84）における投与後9時間までの血漿中4-OHプロプラノロール濃度の推移を被験者ごとに図 2.7.6-4に示した。Group 1の血漿中4-OHプロプラノロール濃度は、投与後1～6時間には全8例で、投与後9時間には8例中6例で定量下限を上回っていた。また、Group 2の血漿中4-OHプロプラノロール濃度は、投与後1時間には全10例で、投与後2時間には全11例で、投与後4時間には11例中10例で、投与後6時間には10例中7例で、投与後9時間には11例中8例で、それぞれ定量下限を上回っていた[注2)]。t_{max}（中央値）はGroup 1で投与後1.09時間、Group 2で投与後2時間であった。

注1）Group 1のDay 7及びDay 14は1例が欠測

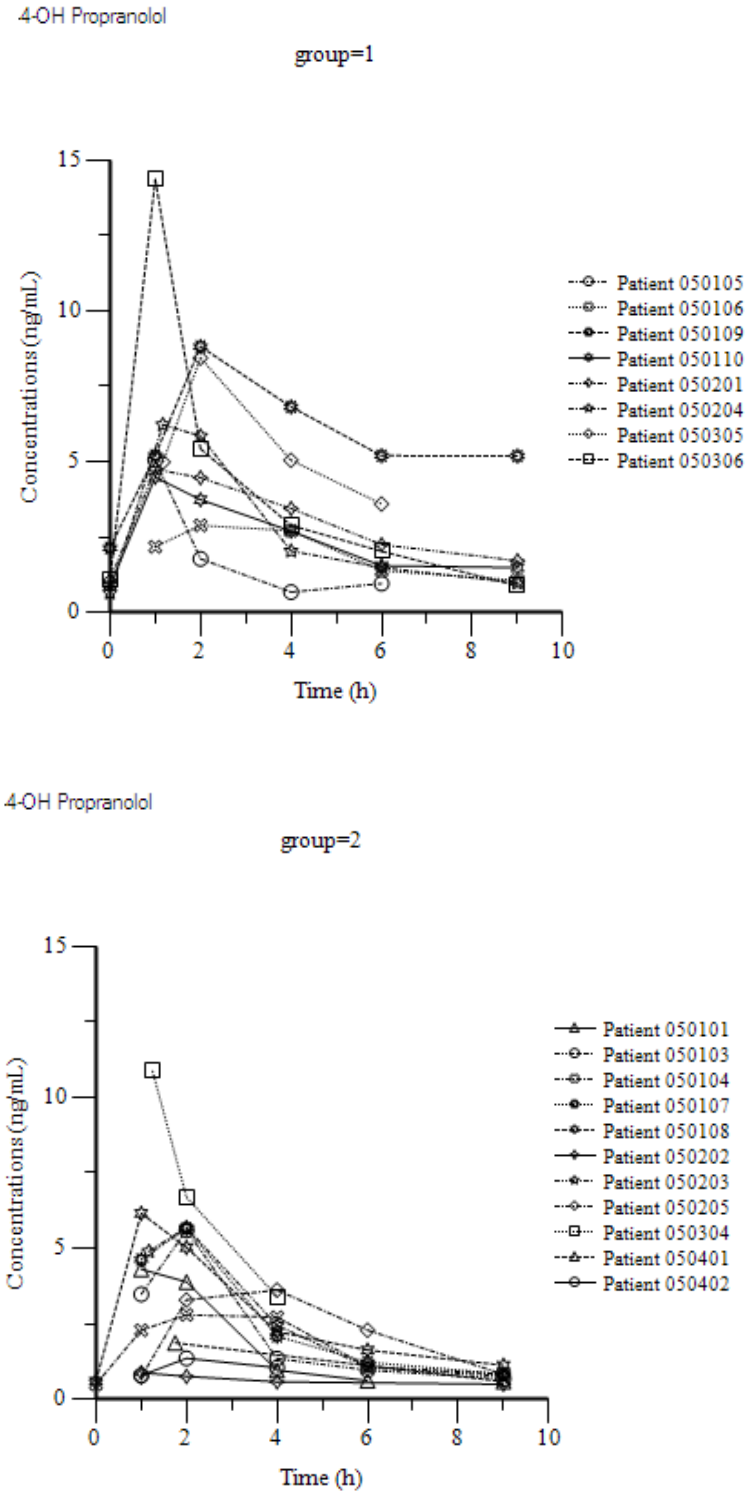
注2）Group 2の投与後1及び6時間は1例が欠測

図 2.7.6-3 定常状態における血漿中プロプラノロール濃度の被験者ごとの経時推移
（PP解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 4から引用

図 2.7.6-4 定常状態における血漿中4-OHプロプラノロール濃度の被験者ごとの経時推移
（PP解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 6から引用

(2) プロプラノロール及び4-OHプロプラノロールの薬物動態学的パラメータ

1) プロプラノロール

プロプラノロールの薬物動態学的パラメータ（Group 1ではDay 28、Group 2ではDay 84）を表 2.7.6-6に要約した。

プロプラノロールのC_{max}（幾何平均値）はGroup 1で78.5 ng/mL、Group 2で79.2 ng/mLであり、差は認められなかった。t_{max}（中央値）は両Groupともに2.00 hであった。AUC_{τ}（幾何平均値）はGroup 1及びGroup 2でそれぞれ541及び430 ng·h/mL、体重で補正したCLtot/F（幾何平均値）はそれぞれ2.71及び3.27 L/h/kgであり、Group間に大きな違いはなかった。C_{max}、AUC_{τ}及びCLtot/F（体重補正後）のCVは、Group 1で27.5%～32.9%、Group 2で73.0%～103%であり、Group 1では中等度、Group 2では高度の被験者間変動が認められた。

2) 4-OHプロプラノロール

4-OHプロプラノロールの薬物動態学的パラメータ（Group 1ではDay 28、Group 2ではDay 84）を表 2.7.6-7に要約した。

4-OHプロプラノロールのC_{max}（幾何平均値）はGroup 1で6.16 ng/mL、Group 2で3.80 ng/mLであり、t_{max}（中央値）はGroup 1で1.09 h、Group 2で2.00 hであった。また、4-OHプロプラノロールのプロプラノロールに対する比は、C_{max}（幾何平均値）がGroup 1及びGroup 2でそれぞれ0.0785及び0.0503、AUC_{9h}（幾何平均値）がそれぞれ0.0593及び0.0333であった。したがって、投与後9時間までの血漿中総曝露量に占める4-OHプロプラノロールの割合は、Group 1で約6%、Group 2で約3%と推定された。

表 2.7.6-6 プロプラノロールの薬物動態学的パラメータ（PP解析対象集団）

Group		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{9h} (ng·h/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	CLtot/F (L/h)	CLtot/F（体重補正後） (L/h/kg)
1	例数	8	8	8	8	8	8
	幾何平均値	2.00[a]	78.5	455	541	15.2	2.71
	CV（%）	-	32.9	27.8	27.5	27.9	27.9
	最小値	1.00	47.8	316	360	11.4	1.84
	最大値	9.00	119	696	804	22.3	4.05
2	例数	11	11	11	11	11	11
	幾何平均値	2.00[a]	79.2	373	430	25.5	3.27
	CV（%）	-	103	72.4	73.0	79.1	73.3
	最小値	1.00	21.3	102	116	7.55	1.18
	最大値	4.00	448	972	1193	94.5	12.3

-：算出せず、τ= 12 h、BLQ：< 0.50 ng/mL
a：中央値
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15から引用

表 2.7.6-7 4-OHプロプラノロールの薬物動態学的パラメータ（PP解析対象集団）

Group		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}の比[a]	AUC_{9h} (ng·h/mL)	AUC_{9h}の比[a]
1	例数	8	8	8	6	6
	幾何平均値	1.09[b]	6.16	0.0785	27.4	0.0593
	CV（%）	-	52.8	35.9	42.0	43.6
	最小値	1.00	2.89	0.0524	16.8	0.0336
	最大値	2.00	14.4	0.132	53.8	0.108
2	例数	10	10	10	7	7
	幾何平均値	2.00[b]	3.80	0.0503	16.2	0.0333
	CV（%）	-	87.5	132	54.7	112
	最小値	1.00	0.880	0.00712	5.29	0.00544
	最大値	4.00	10.9	0.202	23.8	0.0812

-：算出せず、BLQ：< 0.50 ng/mL
a：代謝物（4-OHプロプラノロール）/未変化体（プロプラノロール）、b：中央値
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 16から改変

2.7.6.2.2.4 有効性

(1) 服薬遵守状況

治験責任医師又は治験分担医師は、Visitごとに、前回Visitからの服薬状況を「悪い」「普通」「良い」の3段階で評価した。

漸増期間中のVisit 3（Day 7）及びVisit 4（Day 14）には、全23例の服薬状況が「良い」と判定された。また、維持用量投与期間中のVisit 5（Day 28）、Visit 6（Day 56）及びVisit 7（Day 84）にも、服薬状況が「悪い」と判定された被験者はなく、Visit 5及びVisit 6にそれぞれ1例及び2例が「普通」と判定された以外、すべての被験者の服薬状況が「良い」であった。したがって、服薬遵守状況は治験期間を通じて良好であった。

(2) 前回VisitからのIHの変化（治験責任医師又は治験分担医師による評価）

治験責任医師又は治験分担医師の評価による、前回VisitからのIHの変化を表 2.7.6-8に示した。

Groupにかかわらず、ベースライン後の全評価時点で、大部分の被験者の評価対象IHが前回Visitと比較して改善していた。IHの改善は速やかで、全23例[注)]でVisit 3（Day 7）又はVisit 4（Day 14）に改善がみられた。5回の評価時点すべてで改善を認めた被験者は11例であった。また、改善を認めた被験者が最も多かった評価時点はVisit 5（Day 28）であった（22例中21例、95.5%）。いずれの評価時点でも、前回Visitと比較してIHが悪化した被験者はなかった。

注）Visit 3とVisit 4の欠測各1例は異なる被験者であり、Visit 3が欠測の被験者ではVisit 4に、Visit 4が欠測の被験者ではVisit 3に改善がみられた。

表 2.7.6-8 前回VisitからのIHの変化：治験責任医師又は治験分担医師による評価（APT解析対象集団）

	Group 1 生後35～90日 n=10	Group 2 生後91～150日 n=13	合計 n=23
Visit 3（Day 7）			
欠測	0	1	1
悪化	0	0	0
改善	9	10	19 (86.4%)
不変	1	2	3 (13.6%)
Visit 4（Day 14）			
欠測	0	1	1
悪化	0	0	0
改善	10	9	19 (86.4%)
不変	0	3	3 (13.6%)
Visit 5（Day 28）			
欠測	0	1	1
悪化	0	0	0
改善	10	11	21 (95.5%)
不変	0	1	1 (4.5%)
Visit 6（Day 56）			
欠測	0	1	1
悪化	0	0	0
改善	9	9	18 (81.8%)
不変	1	3	4 (18.2%)
Visit 7（Day 84）			
欠測	0	1	1
悪化	0	0	0
改善	8	8	16 (72.7%)
不変	2	4	6 (27.3%)

数値は例数
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 17から引用

(3) IHの治癒（治験責任医師又は治験分担医師による評価）

治験責任医師又は治験分担医師の評価による、IHの治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）の判定結果を表 2.7.6-9に示した。

評価対象IHの「治癒」又は「ほぼ治癒」が最初に認められた評価時点はVisit 5（Day 28）であり、その時点で「治癒」又は「ほぼ治癒」と判定された被験者は、22例中4例（18.2%）であった。この4例中3例が「治癒」と判定されており、治癒後の皮膚所見は、1例が「ない」、2例が「少しある」であった。

その後、IHが「治癒」又は「ほぼ治癒」と判定された被験者数は経時的に増加し、投与終了時（Visit 7、Day 84）には22例中8例（36.4%、各Group 4例）となった。

表 2.7.6-9 IHの治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）：治験責任医師又は治験分担医師による評価（APT解析対象集団）

	Group 1 生後35～90日 n=10	Group 2 生後91～150日 n=13	合計 n=23
Visit 3（Day 7）			
欠測	0	1	1
治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）	0	0	0
治癒せず	10	12	22 (100.0%)
Visit 4（Day 14）			
欠測	0	1	1
治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）	0	0	0
治癒せず	10	12	22 (100.0%)
Visit 5（Day 28）			
欠測	0	1	1
治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）	2	2	4 (18.2%)
治癒せず	8	10	18 (81.8%)
Visit 6（Day 56）			
欠測	0	1	1
治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）	3	2	5 (22.7%)
治癒せず	7	10	17 (77.3%)
Visit 7（Day 84）			
欠測	0	1	1
治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）	4	4	8 (36.4%)
治癒せず	6	8	14 (63.6%)

数値は例数
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 18から引用

2.7.6.2.2.5 安全性

(1) 治験薬への曝露状況

本治験では、Day 0～Day 7に1 mg/kg/day、Day 7～Day 14に2 mg/kg/day、Day 14～Day 84に3 mg/kg/dayの用量で治験薬を投与する計画であった。Visit間隔から推定した用量ごとの治験薬投与期間を表 2.7.6-10に、交付時と回収時の治験薬容器の重量差から求めたVisitごとの治験薬（経口液剤として）の投与量（g）を表 2.7.6-11に示した。

漸増期間と維持用量投与期間を併せた治験薬投与期間（中央値）は、Group 1（生後35～90日）、Group 2（生後91～150日）ともに85.0日であり、Groupによる差はなかった。また、Groupにかかわらず、用量ごとの投与期間（中央値）は、1及び2 mg/kg/dayがいずれも7.0日、3 mg/kg/dayが70.0～71.0日であり、治験実施計画書の規定と一致していた。

Visitごとの治験薬投与量の中央値は、Day 7～Day 14がDay 0～Day 7の約2倍であるなど、いずれも用量及びVisit間隔を反映しており、治験実施計画書の規定に従って増量及び投与が行われていた。また、日齢の違いによる体重差を反映して、Group 1の治験薬投与量はすべてのVisitでGroup 2を下回っていた。

なお、Group 2の1例では、Day 56～Day 84の治験薬投与量（480.6 g）が、体重から算出される投与量の約2倍であった。この原因は、投与終了日以降も保護者が過って治験薬の投与を継続し、Day 56～Day 84の集計期間が、規定よりも27日間長い55日間となったことであった。治験期間を通じて治験薬の過量投与（> 4.5 mg/kg/day）は報告されなかった。

表 2.7.6-10 治験薬の投与期間（APT解析対象集団）

投与期間（日）	Group 1 生後35～90日 n=10	Group 2 生後91～150日 n=13	合計 n=23
1 mg/kg/day			
投与例数	10	13	23
平均値（標準偏差）	6.7 (0.7)	8.1 (2.7)	7.5 (2.2)
最小値/中央値/最大値	6 / 7.0 / 8	6 / 7.0 / 14	6 / 7.0 / 14
2 mg/kg/day			
投与例数	10	13	23
平均値（標準偏差）	7.5 (0.7)	6.8 (0.6)	7.1 (0.7)
最小値/中央値/最大値	7 / 7.0 / 9	6 / 7.0 / 8	6 / 7.0 / 9
3 mg/kg/day			
投与例数	10	12	22
平均値（標準偏差）	71.3 (4.3)	72.2 (3.4)	71.8 (3.8)
最小値/中央値/最大値	67 / 70.0 / 83	67 / 71.0 / 79	67 / 71.0 / 83
全期間			
投与例数	10	13	23
平均値（標準偏差）	85.5 (4.3)	81.5 (18.8)	83.2 (14.3)
最小値/中央値/最大値	81 / 85.0 / 97	20 / 85.0 / 93	20 / 85.0 / 97

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 22から引用

表 2.7.6-11 Visitごとの治験薬（経口液剤として）の投与量（APT解析対象集団）

Visitごとの 治験薬投与量（g）	Group 1 生後35～90日 n=10	Group 2 生後91～150日 n=13	合計 n=23
Day 0～Day 7			
欠測	0	0	0
平均値（標準偏差）	8.6 (1.7)	14.3 (4.2)	11.8 (4.3)
最小値/中央値/最大値	6.0 / 8.9 / 11.4	10.4 / 13.4 / 25.4	6.0 / 11.0 / 25.4
Day 7～Day 14			
欠測	0	0	0
平均値（標準偏差）	23.2 (9.2)	23.9 (5.0)	23.6 (7.0)
最小値/中央値/最大値	15.9 / 20.5 / 47.4	11.5 / 25.0 / 30.0	11.5 / 23.0 / 47.4
Day 14～Day 28			
欠測	0	1	1
平均値（標準偏差）	57.9 (9.5)	80.6 (17.4)	70.3 (18.2)
最小値/中央値/最大値	39.0 / 60.2 / 72.5	58.0 / 78.6 / 108.9	39.0 / 64.0 / 108.9
Day 28～Day 56			
欠測	0	1	1
平均値（標準偏差）	125.6 (20.7)	144.6 (53.8)	136.0 (42.4)
最小値/中央値/最大値	82.0 / 128.3 / 160.0	0.0 / 150.4 / 215.7	0.0 / 136.3 / 215.7
Day 56～Day 84			
欠測	0	1	1
平均値（標準偏差）	152.3 (28.1)	209.2 (99.8)	183.3 (80.0)
最小値/中央値/最大値	105.7 / 150.0 / 218.2	122.4 / 162.2 / 480.6	105.7 / 154.2 / 480.6

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 23から引用

(2) 有害事象

有害事象の収集期間は、同意取得からDay 98（治験終了時）まで又は治験薬最終投与の5日後まで（いずれか遅い方まで）とし、治験薬投与中及び治験薬最終投与の5日後までに発現した有害事象を、treatment-emergent adverse event（TEAE）とした。また、有害事象と治験薬との因果関係は、「疑われる」「疑いなし」「データ不十分」の3分類で判定し、「疑われる」及び「データ不十分」を因果関係が否定できない有害事象とした。

APT解析対象集団の有害事象の発現状況を表 2.7.6-12に、SOC、PTごとの有害事象（TEAE）を表 2.7.6-13に示した。以下に、有害事象（TEAE）の発現状況を記載した。

有害事象（TEAE）は、87.0%（20/23例）の被験者で75件発現した。Group別では、Group 1が80.0%（8/10例）、Group 2が92.3%（12/13例）であり、Group 1の発現割合がやや低かった。複数の被験者で発現した有害事象（TEAE）は、下痢、悪夢及び発熱30.4%（7/23例）、鼻咽頭炎26.1%（6/23例）、末梢冷感、結膜炎及び咳嗽17.4%（4/23例）、気管支炎及び歯痛13.0%（3/23例）、便秘、嘔吐及び食欲減退8.7%（2/23例）であった。有害事象（TEAE）の発現状況に、Group間で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）は、Group 1で70.0%（7/10例）に12件、Group 2で61.5%（8/13例）に12件、全体で65.2%（15/23例）に24件発現した。複数の被験者で発現した事象は、悪夢30.4%（7/23例）、末梢冷感17.4%（4/23例）、下痢及び便秘8.7%（2/23例）であった。上記以外の因果関係が否定できない有害事象（TEAE）は、いずれも1例のみで発現し、内訳は鼻咽頭炎、不眠症、睡眠障害、血中アルカリホスファターゼ増加、血中カリウム増加、心電図QT延長、脱毛症、食欲減退、睡眠の質低下であった。

有害事象（TEAE）の大部分は軽度であった。高度の有害事象（TEAE）が2例で認められ、内訳は発熱及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。治験薬との因果関係は、発熱が「疑いなし」、血中アルカリホスファターゼ増加が「データ不十分」であった。

投与開始時に2週間の漸増期間を設け、増量時に所定の検査で安全性を確認した結果、気管支痙攣、低血糖、徐脈は発現しなかった。

表 2.7.6-12 有害事象の発現状況（APT解析対象集団）

	Group 1 生後35～90日 n=10	Group 2 生後91～150日 n=13	合計 n=23
発現例数（%）			
治験期間中の有害事象	9 (90.0)	12 (92.3)	21 (91.3)
投与期間中の有害事象	9 (90.0)	12 (92.3)	21 (91.3)
有害事象（TEAE）	8 (80.0)	12 (92.3)	20 (87.0)
1件のみ	0	3 (23.1)	3 (13.0)
2件	3 (30.0)	2 (15.4)	5 (21.7)
3件以上	5 (50.0)	7 (53.8)	12 (52.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）	7 (70.0)	8 (61.5)	15 (65.2)
治験期間中の重篤な有害事象	0	1 (7.7)	1 (4.3)
発現件数（件）			
治験期間中の有害事象	40	46	86
投与期間中の有害事象	37	44	81
有害事象（TEAE）	35	40	75
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）	12	12	24
治験期間中の重篤な有害事象	0	3	3

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 25から引用

表 2.7.6-13 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（APT解析対象集団）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	Group 1 生後 35～90日		Group 2 生後 91～150日		合計		Group 1 生後 35～90日		Group 2 生後 91～150日		合計	
［SOC］ PT	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
APT解析対象集団	10		13		23		10		13		23	
［感染症および寄生虫症］	5	(50.0)	6	(46.2)	11	(47.8)	-		-		-	
鼻咽頭炎	3	(30.0)	3	(23.1)	6	(26.1)	0		1	(7.7)	1	(4.3)
気管支炎	1	(10.0)	2	(15.4)	3	(13.0)	0		0		0	
真菌感染	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
胃腸炎	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
咬傷感染	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
口腔カンジダ症	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
急性中耳炎	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
鼻炎	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
気管炎	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
水痘	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
外陰腟真菌感染	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
［胃腸障害］	3	(30.0)	7	(53.8)	10	(43.5)	-		-		-	
下痢	2	(20.0)	5	(38.5)	7	(30.4)	0		2	(15.4)	2	(8.7)
歯痛	0		3	(23.1)	3	(13.0)	0		0		0	
便秘	1	(10.0)	1	(7.7)	2	(8.7)	1	(10.0)	1	(7.7)	2	(8.7)
嘔吐	1	(10.0)	1	(7.7)	2	(8.7)	0		0		0	
生歯	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
［精神障害］	5	(50.0)	4	(30.8)	9	(39.1)	-		-		-	
悪夢	3	(30.0)	4	(30.8)	7	(30.4)	3	(30.0)	4	(30.8)	7	(30.4)
不眠症	1	(10.0)	0		1	(4.3)	1	(10.0)	0		1	(4.3)
睡眠障害	1	(10.0)	0		1	(4.3)	1	(10.0)	0		1	(4.3)
［全身障害および投与局所様態］	3	(30.0)	4	(30.8)	7	(30.4)	-		-		-	
発熱	3	(30.0)	4	(30.8)	7	(30.4)	0		0		0	
［血管障害］	3	(30.0)	2	(15.4)	5	(21.7)	-		-		-	
末梢冷感	3	(30.0)	1	(7.7)	4	(17.4)	3	(30.0)	1	(7.7)	4	(17.4)
蒼白	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
［眼障害］	3	(30.0)	1	(7.7)	4	(17.4)	-		-		-	
結膜炎	3	(30.0)	1	(7.7)	4	(17.4)	0		0		0	
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1	(10.0)	3	(23.1)	4	(17.4)	-		-		-	
咳嗽	1	(10.0)	3	(23.1)	4	(17.4)	0		0		0	

-：集計せず
事象名：MedDRA/J Ver. 13.0
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 26及びTable 27から引用

表 2.7.6-13 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（APT解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	Group 1 生後 35～90日		Group 2 生後 91～150日		合計		Group 1 生後 35～90日		Group 2 生後 91～150日		合計	
［SOC］ PT	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
APT解析対象集団	10		13		23		10		13		23	
［臨床検査］	0		3	(23.1)	3	(13.0)	-		-		-	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		1	(7.7)	1	(4.3)
血中カリウム増加	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		1	(7.7)	1	(4.3)
心電図QT延長	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		1	(7.7)	1	(4.3)
［皮膚および皮下組織障害］	3	(30.0)	0		3	(13.0)	-		-		-	
脱毛症	1	(10.0)	0		1	(4.3)	1	(10.0)	0		1	(4.3)
皮膚乾燥	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
湿疹	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
発疹	1	(10.0)	0		1	(4.3)	0		0		0	
［代謝および栄養障害］	2	(20.0)	0		2	(8.7)	-		-		-	
食欲減退	2	(20.0)	0		2	(8.7)	1	(10.0)	0		1	(4.3)
［神経系障害］	1	(10.0)	1	(7.7)	2	(8.7)	-		-		-	
泣き	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
睡眠の質低下	1	(10.0)	0		1	(4.3)	1	(10.0)	0		1	(4.3)
［血液およびリンパ系障害］	0		1	(7.7)	1	(4.3)	-		-		-	
貧血	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	
［傷害、中毒および処置合併症］	0		1	(7.7)	1	(4.3)	-		-		-	
節足動物咬傷	0		1	(7.7)	1	(4.3)	0		0		0	

-：集計せず
事象名：MedDRA/J Ver. 13.0
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 26及びTable 27から引用

(3) 死亡

死亡は認められなかった。

(4) その他の重篤な有害事象

Group 2の1例で3件の重篤な有害事象（泣き、蒼白、急性中耳炎）が認められた。これらの詳細を表 2.7.6-14に叙述した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「疑いなし」であった。

表 2.7.6-14 重篤な有害事象（APT解析対象集団）

1) 泣き、蒼白、急性中耳炎

投与群	被験者識別コード	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	処置	転帰
Group 2 生後 91～150日	050101	女	118	泣き	0	8	疑いなし	軽度	重篤	変更せず	回復/消失
				蒼白	0	8	疑いなし	軽度	重篤	変更せず	回復/消失
				急性中耳炎	21	10	疑いなし	中等度	重篤	変更せず	回復/消失
				急性中耳炎	58	7	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	05/28～06/10：1 mg/kg/day（1回3 mg、1日2回） 06/11～06/16：2 mg/kg/day（1回6 mg、1日2回） 06/17～08/24：3 mg/kg/day（1回9 mg、1日2回）
既往歴	該当なし
合併症	吐き戻し
併用薬・併用療法[d]	Polysilane（ジメチコン）、Motilium（ドンペリドン）、Infanrix Hexa（肝炎ワクチン）、Prevenar（肺炎球菌ワクチン）、Uvesterol（ビタミン剤）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	05/28：治験薬1 mg/kg/dayの投与を開始。泣き及び蒼白出現（両親より聴取）。 06/02：泣き及び蒼白のため入院。入院時は蒼白であった。食事摂取は良好。血液検査の結果、CRP 9、WBC 14690、ヘモグロビン11.9。尿細菌検査で1回目に陽性が疑われるも（白血球尿、菌陰性）、2回目は異常なし。心電図、眼底検査及び耳鼻咽喉科検査の結果は正常。夜間、翌日にかけて最高38.1℃の発熱。 06/03：平熱を維持。入院中の頭囲は42 cmで安定していた。顔色正常。反応良好。痛みなし。哺乳に問題なし。 06/04：回復したと判断され退院した。 06/11：治験薬を2 mg/kg/dayに増量。 06/17：治験薬を3 mg/kg/dayに増量。 06/18：異常な泣きが出現し、蒼白及び不眠症を伴い、小児科を受診。体温37℃、体重6.4 kg。全身状態は異常なし。心拍数140 bpm、収縮期雑音2/6。毛細血管再充血時間は3秒未満で血行安定。肺機能検査及び神経学的検査は異常なし。耳鼻咽喉科検査で右耳鼓膜は正常、左耳鼓膜は確認できず。血液検査で白血球増加（27360/mm^3）及びCRP上昇（21 mg/L）を認め、炎症疾患が確認された。電解質検査は正常。尿培養は正常。 06/19：血圧モニタリング等の精査目的で入院。入院中、耳鼻咽喉科検査で左耳の急性中耳炎が確認された。心電図は正常。治験薬は1回9 mgの1日2回投与から朝6 mg及び夕9 mg（2.5 mg/kg/day）へ減量。急性中耳炎の治療のため06/27まで以下を投与。 –オーグメンチン配合錠（アモキシシリン水和物、クラブラン酸カリウム） 06/20：治験薬を規定量（朝9 mg、夕9 mg）に増量。 06/21：回復し（日付不明）、退院。
治験責任医師の見解	泣き及び蒼白：治験薬との因果関係は疑いなしと判断した。 急性中耳炎：治験薬との因果関係なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する	泣き、蒼白及び急性中耳炎はいずれも治験薬概要書に記載されていない。 泣き及び蒼白発現時にヘモグロビンは月齢相応で正常であったこと、治験薬投与下で胃食

治験依頼者の見解	道逆流の治療により被験者が回復したことを踏まえ、泣き及び蒼白は治験薬との因果関係なしと判断した。 急性中耳炎は、治験薬投与下で被験者が回復したことを踏まえ、治験薬との因果関係なしと判断した。

a：MedDRA/J ver 13.0（PT）
b：発現日は投与開始日を0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：最後の重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.3.2-1） Table 28、14.3.3、Appendix 16.2.4、Appendix 16.2.5、Appendix 16.2.7及びAppendix 16.2.10から改変

(5) その他の重要な有害事象

本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した。中止の直接の原因となった有害事象はなかったが、有害事象（MedDRA PT：心電図QT延長）が原因で治験薬の用量調節を要したために、治験依頼者の判断で治験を中止した被験者が1例認められた。

当該被験者（被験者識別コード050102）はGroup 2の女児で、Day 7（Visit 3）に過って増量を行わなかったため、Day 14（再設定したVisit 3）まで1 mg/kg/day（1日2回）の用量で治験薬を投与されていた。ベースラインのQTcBは433 msであった。Day 14の朝に治験薬（1 mg/kg）を投与したところ、投与後4時間の検査でQTcBの延長（467 ms）が認められた。QTcF及びQTcPの延長は伴わなかった。投与後5時間（発現後1時間）の検査では、QTcBは正常（427 ms）に復した。心臓専門医の助言に従って同日夕方の治験薬投与（1 mg/kg）を見合わせ、翌日から1 mg/kg/day（1日2回）の用量（規定量の50%）で投与を継続した。このような用量調節は治験実施計画書からの逸脱であり、治験の主要な目的である薬物動態の評価ができないことから、治験依頼者の判断でDay 19に治験中止となった。有害事象と治験薬との因果関係は「疑われる」であった。

(6) 臨床検査

特に断らない限り、Group 1とGroup 2を併せた全体の結果を記載した。

血液学的検査及び血液生化学的検査について、検査値がDay 84（投与終了時）に基準値外であった被験者数をスクリーニング時と比較した結果、明らかな増加は認められなかった。

Pin-prickにより測定した血糖値は、Day 0の初回投与後にわずかに低下し、ベースライン（Day 0の投与前）から投与後4時間までの変化量（平均値（標準偏差））は-4.5（16.9）mg/dLであった。一方、Day 7及びDay 14の投与後4時間までの変化量は、ベースラインに対してそれぞれ-2.0（16.7）及び0.5（14.6）mg/dL、各来院日の投与前に対してそれぞれ0.0（19.2）及び1.3（15.7）mg/dLであり、血糖値の低下は認められなかった。

被験者ごとの臨床検査値では、治験薬投与開始後に、MCV、ALP及びKの変動が各1例（いずれもGroup 2）で認められた。これらの被験者での検査値の推移は、以下に示すとおりであった。

- 被験者識別コード050401：MCV（基準値：70～110 fL）
  70.7 fL（ベースライン）→64.7 fL（Day 84）
- 被験者識別コード050104：ALP（基準値：70～300 IU/L）
  234 IU/L（ベースライン）→2825 IU/L（Day 84）→231 IU/L（Day 119、追跡調査）

－ 被験者識別コード050205：K（基準値：3.7～5.4 mmol/L）
6.5 mmol/L（ベースライン）→6.9 mmol/L（Day 92）

治験責任医師又は治験分担医師は、これらの臨床検査値の変動を臨床的に意義のある変化と判断し、有害事象として取り扱った。これらのうち、MCVの減少（MedDRA PT：貧血）は治験薬との因果関係が否定された。ALPの増加（血中アルカリホスファターゼ増加）及びKの増加（血中カリウム増加）は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。

(7) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

特に断らない限り、Group 1とGroup 2を併せた全体の結果を記載した。

1) バイタルサイン

a) 血圧

収縮期血圧の変化量を表 2.7.6-15に、拡張期血圧の変化量を表 2.7.6-16に示した。

収縮期血圧（平均値）は、Day 0の初回投与後4時間まで、ベースライン（Day 0の投与前）と比較してわずかに低値を示した。また、以後の各来院日の収縮期血圧も、投与前後のすべての時点でベースラインをわずかに下回った。ベースラインからの変化が最も大きかった時点はDay 14の投与前で、その時点の変化量（平均値（標準偏差））は-9.0（15.0）mmHgであった。一方、Day 7及びDay 14の投与後の収縮期血圧（平均値）を各来院日の投与前と比較したところ、低下は認められなかった。

拡張期血圧（平均値）は、Day 0の初回投与後2～4時間に、ベースラインと比較してわずかに低値を示した。また、以後の各来院日の拡張期血圧も、Day 28及びDay 56を除き、投与前後ともにベースラインをわずかに下回った。ベースラインからの変化が最も大きかった時点はDay 14の投与後2時間で、その時点の変化量（平均値（標準偏差））は-6.6（17.1）mmHgであった。一方、Day 7及びDay 14の投与後の拡張期血圧（平均値）を各来院日の投与前と比較したところ、Day 7の投与後1時間及びDay 14の投与後1～2時間にわずかに低下したものの、明らかな変化は認められなかった。

被験者ごとの変動をみると、収縮期血圧が基準値下限未満[注)]であった被験者は、ベースラインでは認められなかったが、投与後の各時点では0～5例であった。また、拡張期血圧が基準値下限未満であった被験者は、ベースラインの6例に対して、投与後の各時点では7～15例であった。収縮期血圧では最大5例、拡張期血圧では最大9例の増加がみられたが、その発現状況に一定の傾向はなかった。また、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義があると判断し、有害事象として取り扱ったものはなかった。

注）血圧（収縮期/拡張期）の基準値
生後0～3カ月：65～85/45～55 mmHg、生後3～6カ月：70～90/50～65 mmHg、生後6～12カ月：80～100/55～65 mmHg

表 2.7.6-15 収縮期血圧の変化量（APT解析対象集団）

測定日	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後3時間	投与後4時間
Day 0		n=21	n=22	n=21	n=22
	-	-1.7 (11.6)	-3.7 (16.8)	-2.9 (16.8)	-4.7 (14.7)
		(-21/-1.0/17)	(-37/-8.5/39)	(-29/-8.0/34)	(-35/-6.5/28)
Day 7	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22
	-8.7 (16.0)	-6.4 (17.3)	-8.1 (17.5)	-3.1 (18.9)	-5.6 (15.9)
	(-37/-7.5/37)	(-32/-8.0/45)	(-40/-10.0/21)	(-30/-5.0/44)	(-49/-1.5/14)
		n=23	n=23	n=23	n=23
	-	1.3 (11.8)	-0.3 (16.6)	5.0 (16.8)	2.6 (15.0)
		(-22/-1.0/23)	(-26/0.0/37)	(-29/0.0/42)	(-31/3.0/31)
Day 14	n=22	n=21	n=21	n=20	n=21
	-9.0 (15.0)	-7.9 (11.2)	-8.0 (19.4)	-6.2 (15.9)	-5.1 (19.7)
	(-43/-12.5/12)	(-34/-7.0/14)	(-45/-7.0/29)	(-28/-8.0/19)	(-54/-8.0/30)
		n=22	n=22	n=21	n=22
	-	0.4 (12.5)	2.2 (19.4)	4.3 (17.1)	3.0 (16.8)
		(-25/3.0/22)	(-26/0.0/45)	(-16/-1.0/39)	(-21/3.0/55)
Day 28	n=21				
	-4.6 (23.4)	-	-	-	-
	(-48/-6.0/60)				
Day 56	n=20				
	-2.7 (21.5)	-	-	-	-
	(-35/-1.0/45)				
Day 84	n=20				
	-5.2 (20.6)	-	-	-	-
	(-51/2.5/31)				

平均値（標準偏差）（最小値/中央値/最大値）、単位：mmHg、-：該当データなし
Day 0及びDay 28以降：ベースライン（Day 0の投与前）からの変化量
Day 7及びDay 14：上段はベースライン（Day 0の投与前）からの変化量、下段は各来院日の投与前からの変化量
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 64から改変

表 2.7.6-16 拡張期血圧の変化量（APT解析対象集団）

測定日	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後3時間	投与後4時間
Day 0	-	n=21 2.2 (18.6) (-14/-1.0/49)	n=22 -2.8 (14.9) (-26/-4.0/28)	n=21 -2.6 (18.9) (-34/-3.0/44)	n=22 -1.6 (13.6) (-34/-2.5/24)
Day 7	n=22 -3.2 (14.5) (-26/-2.5/30)	n=22 -4.0 (15.2) (-26/-5.5/37)	n=22 -2.0 (21.7) (-38/-2.5/41)	n=22 -3.0 (19.9) (-37/-8.0/37)	n=22 -3.0 (18.4) (-35/-3.0/36)
	-	n=23 -1.1 (12.0) (-19/-2.0/28)	n=23 0.3 (15.1) (-25/0.0/40)	n=23 1.5 (14.0) (-29/4.0/29)	n=23 0.4 (15.5) (-23/0.0/35)
Day 14	n=22 -2.1 (13.9) (-20/-4.5/29)	n=21 -4.6 (16.4) (-27/-4.0/28)	n=21 -6.6 (17.1) (-33/-14.0/33)	n=20 -3.2 (16.4) (-50/-3.0/26)	n=21 -1.7 (19.9) (-31/-8.0/41)
	-	n=22 -3.2 (11.9) (-34/-1.0/16)	n=22 -2.1 (20.7) (-45/-2.0/51)	n=21 2.6 (14.5) (-31/3.0/46)	n=22 0.1 (19.6) (-44/-4.0/52)
Day 28	n=21 2.9 (23.6) (-34/0.0/76)	-	-	-	-
Day 56	n=20 0.6 (16.5) (-29/1.5/32)	-	-	-	-
Day 84	n=20 -3.7 (17.2) (-34/-6.5/27)	-	-	-	-

平均値（標準偏差）（最小値/中央値/最大値）、単位：mmHg、-：該当データなし
Day 0及びDay 28以降：ベースライン（Day 0の投与前）からの変化量
Day 7及びDay 14：上段はベースライン（Day 0の投与前）からの変化量、下段は各来院日の投与前からの変化量
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 64から改変

b) 心拍数

心拍数の変化量を表 2.7.6-17に示した。

心拍数（平均値）は、Day 0の初回投与後4時間まで、ベースライン（Day 0の投与前）と比較して低値を示した。また、以後の各来院日の心拍数は、Day 0の投与後と比較して更に低い傾向がみられた。ベースラインからの変化が最も大きかった時点はDay 7の投与後4時間で、その時点の変化量（平均値（標準偏差））は-23.7（20.8）回/分であった。Day 7及びDay 14の投与後4時間までの心拍数（平均値）は、各来院日の投与前と比較してわずかに低下した。

被験者ごとの変動をみると、心拍数が基準値下限未満[注)]であった被験者は、ベースラインの1例に対して、投与後の各時点では1～3例であり、その発現状況に一定の傾向は認められなかった。また、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義があると判断し、有害事象として取り扱ったものはなかった。

注）心拍数の基準値
生後0～3カ月：100～150 回/分、生後3～6カ月：90～120 回/分、生後6～12カ月：80～120 回/分

表 2.7.6-17 心拍数の変化量（APT解析対象集団）

測定日	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後3時間	投与後4時間
Day 0	-	n=22 -14.2 (26.3) (-84/-17.5/51)	n=22 -10.1 (18.2) (-50/-13.0/34)	n=21 -13.1 (23.7) (-63/-12.0/47)	n=22 -16.9 (29.1) (-88/-16.5/45)
Day 7	n=21 -14.7 (26.1) (-59/-12.0/55)	n=22 -19.5 (19.5) (-60/-20.0/22)	n=22 -17.4 (22.0) (-58/-13.0/36)	n=20 -19.4 (17.7) (-43/-19.0/30)	n=22 -23.7 (20.8) (-65/-24.5/37)
	-	n=22 -4.9 (20.9) (-48/-4.0/37)	n=22 -3.5 (23.5) (-71/0.5/57)	n=20 -5.4 (19.2) (-40/-8.0/48)	n=22 -8.6 (15.7) (-30/-8.0/34)
Day 14	n=22 -14.2 (20.6) (-39/-21.0/39)	n=21 -15.8 (25.4) (-60/-19.0/76)	n=21 -16.0 (12.9) (-34/-19.0/10)	n=20 -20.9 (15.7) (-59/-18.0/1)	n=21 -17.3 (17.6) (-59/-17.0/25)
	-	n=22 -1.0 (21.8) (-50/3.5/37)	n=22 -1.2 (20.5) (-62/2.0/37)	n=21 -5.5 (24.9) (-70/-3.0/53)	n=22 -1.7 (19.8) (-35/-3.5/53)
Day 28	n=21 -13.4 (26.4) (-80/-9.0/53)	-	-	-	-
Day 56	n=19 -20.6 (23.6) (-83/-22.0/32)	-	-	-	-
Day 84	n=20 -19.0 (29.9) (-102/-19.0/44)	-	-	-	-

平均値（標準偏差）（最小値/中央値/最大値）、単位：回/分、-：該当データなし
Day 0及びDay 28以降：ベースライン（Day 0の投与前）からの変化量
Day 7及びDay 14：上段はベースライン（Day 0の投与前）からの変化量、下段は各来院日の投与前からの変化量
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 65から改変

c) 呼吸数

呼吸数の変化量を表 2.7.6-18に示した。

呼吸数（平均値）は、Day 0の初回投与後4時間まで、ベースライン（Day 0の投与前）と比較してわずかに低値を示した。また、以後の各来院日の呼吸数は、Day 0の投与後と比較して更に低い傾向がみられた。ベースラインからの変化が最も大きかった時点はDay 14の投与後2時間で、その時点の変化量（平均値（標準偏差））は-10.2（9.4）回/分であった。Day 7及びDay 14の投与後の呼吸数（平均値）を各来院日の投与前と比較したところ、Day 7は投与後4時間まで、Day 14は投与後2時間まで、わずかに低値を示した。

被験者ごとの変動をみると、呼吸数が基準値下限未満[注)]であった被験者は、ベースラインの2例に対して、投与後の各時点では0～8例であり、最大6例の増加がみられたが、その発現状況に一定の傾向はなかった。また、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義があると判断し、有害事象として取り扱ったものはなかった。

注）呼吸数の基準値
生後0～3カ月：35～55 回/分、生後3～6カ月：30～45 回/分、生後6～12カ月：25～40 回/分

表 2.7.6-18 呼吸数の変化量（APT解析対象集団）

測定日	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後3時間	投与後4時間
Day 0	-	n=23 -1.4 (9.7) (-32/0.0/12)	n=23 -1.8 (10.2) (-24/-2.0/20)	n=23 -0.1 (11.9) (-33/0.0/26)	n=22 -1.5 (11.4) (-28/0.0/20)
Day 7	n=23 -3.2 (13.4) (-32/0.0/17)	n=23 -4.3 (12.4) (-28/-2.0/17)	n=23 -4.9 (11.6) (-21/-6.0/20)	n=23 -4.2 (12.1) (-24/-5.0/28)	n=23 -4.9 (11.6) (-25/-6.0/16)
	-	n=23 -1.1 (11.4) (-28/0.0/22)	n=23 -1.7 (13.5) (-20/-3.0/38)	n=23 -1.0 (13.9) (-24/-5.0/30)	n=23 -1.7 (13.2) (-24/-4.0/27)
Day 14	n=22 -6.4 (11.8) (-28/-5.5/12)	n=22 -9.0 (13.0) (-32/-9.5/12)	n=22 -10.2 (9.4) (-24/-11.0/8)	n=21 -5.2 (11.6) (-30/-4.0/13)	n=22 -5.6 (10.3) (-22/-5.0/22)
	-	n=22 -2.6 (6.4) (-20/-2.0/12)	n=22 -3.9 (7.5) (-20/0.0/4)	n=21 1.0 (6.3) (-10/0.0/16)	n=22 0.8 (9.1) (-14/0.0/20)
Day 28	n=21 -6.7 (9.3) (-23/-7.0/8)	-	-	-	-
Day 56	n=22 -1.9 (12.4) (-31/-2.5/18)	-	-	-	-
Day 84	n=22 -1.0 (12.8) (-27/-1.0/23)	-	-	-	-

平均値（標準偏差）（最小値/中央値/最大値）、単位：回/分、-：該当データなし
Day 0及びDay 28以降：ベースライン（Day 0の投与前）からの変化量
Day 7及びDay 14：上段はベースライン（Day 0の投与前）からの変化量、下段は各来院日の投与前からの変化量
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 68から改変

d) 体温

体温の平均値に明らかな変化は認められなかった。体温に関連する有害事象（TEAE）として、発熱が7例で認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

2) 心電図

各検査時点のQTcB、QTcF及びQTcPを表 2.7.6-19に示した。QTcBは投与期間を通じて大部分の被験者で450 ms以下であり、450 ms超480 ms以下の被験者は各時点で0～2例、480 ms超500 ms以下の被験者は各時点で0又は1例であった。QTcBが500 msを超えた被験者は、いずれの時点でも認められなかった。QTcF及びQTcPは、すべての被験者で投与期間を通じて450 ms以下であった。

ベースライン（Day 0の投与前）と比較したQTcB、QTcF及びQTcPの変化量は、表 2.7.6-20に示したように、いずれの時点でも大部分の被験者で30 ms以下であった。変化量が30 ms超60 ms以下の被験者は、各項目の各時点で0～5例認められた。また、投与期間中にQTcB、QTcF又はQTcPの変化量が60 msを超えた被験者が2例（Group 1及びGroup 2で各1例）認められた。これらの2例を対象に、心電図パラメータの経時推移を表 2.7.6-21に示した。

Group 1の1例では、Day 7の投与後2時間に、QTcB、QTcF及びQTcPの変化量が70～75 msとなった。また、Group 2の1例では、Day 7の投与後4時間に、QTcBの変化量のみが62 msとなった。いずれの被験者でも、上記以外の時点のQTcB、QTcF及びQTcPはすべて450 ms以下であり、治験責任医師又は治験分担医師は、これらの被験者で認められたQTcの延

長を臨床的に意義のない変化と判断した。

治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある変化と判断した心電図の異常は、Group 2の1例でDay 14の投与後4時間に認められたQTcBの延長（MedDRA PT：心電図QT延長）のみであった。この時点のQTcBは467 msであり、QTcF及びQTcPの延長は伴わなかった。本事象の詳細は2.7.6.2.2.5 (5)に記載した。

表 2.7.6-19 各検査時点のQTc（APT解析対象集団）

検査時点			QTcB	QTcF	QTcP
Day 0	投与前	n	23	23	23
		450 ms以下	20 (87.0%)	23 (100.0%)	23 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	2 (8.7%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	1 (4.3%)	0	0
		500 ms超	0	0	0
	投与後2時間	n	23	23	23
		450 ms以下	22 (95.7%)	23 (100.0%)	23 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	1 (4.3%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	0	0	0
		500 ms超	0	0	0
	投与後4時間	n	23	23	23
		450 ms以下	23 (100.0%)	23 (100.0%)	23 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	0	0	0
		480 ms超500 ms以下	0	0	0
		500 ms超	0	0	0
Day 7	投与前	n	22	22	22
		450 ms以下	20 (90.9%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	2 (9.1%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	0	0	0
		500 ms超	0	0	0
	投与後2時間	n	23	23	23
		450 ms以下	20 (87.0%)	23 (100.0%)	23 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	2 (8.7%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	1 (4.3%)	0	0
		500 ms超	0	0	0
	投与後4時間	n	23	23	23
		450 ms以下	21 (91.3%)	23 (100.0%)	23 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	1 (4.3%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	1 (4.3%)	0	0
		500 ms超	0	0	0
Day 14	投与前	n	23	23	23
		450 ms以下	22 (95.7%)	23 (100.0%)	23 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	1 (4.3%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	0	0	0
		500 ms超	0	0	0
	投与後2時間	n	22	22	22
		450 ms以下	21 (95.5%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	1 (4.5%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	0	0	0
		500 ms超	0	0	0
	投与後4時間	n	22	22	22
		450 ms以下	20 (90.9%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	2 (9.1%)	0	0
		480 ms超500 ms以下	0	0	0
		500 ms超	0	0	0
Day 84	投与前	n	22	22	22
		450 ms以下	21 (95.5%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)
		450 ms超480 ms以下	0	0	0
		480 ms超500 ms以下	1 (4.5%)	0	0
		500 ms超	0	0	0

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 30、Table 75及びTable 78から改変

表 2.7.6-20 各検査時点のQTc変化量（APT解析対象集団）

検査時点			QTcB	QTcF	QTcP
Day 0	投与後2時間	n	23	23	23
		30 ms以下	19 (82.6%)	18 (78.3%)	19 (82.6%)
		30 ms超60 ms以下	4 (17.4%)	5 (21.7%)	4 (17.4%)
		60 ms超	0	0	0
	投与後4時間	n	23	23	23
		30 ms以下	20 (87.0%)	20 (87.0%)	20 (87.0%)
		30 ms超60 ms以下	3 (13.0%)	3 (13.0%)	3 (13.0%)
		60 ms超	0	0	0
Day 7	投与前	n	22	22	22
		30 ms以下	18 (81.8%)	18 (81.8%)	18 (81.8%)
		30 ms超60 ms以下	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)
		60 ms超	0	0	0
	投与後2時間	n	23	23	23
		30 ms以下	22 (95.7%)	20 (87.0%)	21 (91.3%)
		30 ms超60 ms以下	0	2 (8.7%)	1 (4.3%)
		60 ms超	1 (4.3%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)
	投与後4時間	n	23	23	23
		30 ms以下	19 (82.6%)	19 (82.6%)	19 (82.6%)
		30 ms超60 ms以下	3 (13.0%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)
		60 ms超	1 (4.3%)	0	0
Day 14	投与前	n	23	23	23
		30 ms以下	21 (91.3%)	21 (91.3%)	21 (91.3%)
		30 ms超60 ms以下	2 (8.7%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)
		60 ms超	0	0	0
	投与後2時間	n	22	22	22
		30 ms以下	21 (95.5%)	21 (95.5%)	21 (95.5%)
		30 ms超60 ms以下	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
		60 ms超	0	0	0
	投与後4時間	n	22	22	22
		30 ms以下	19 (86.4%)	20 (90.9%)	20 (90.9%)
		30 ms超60 ms以下	3 (13.6%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
		60 ms超	0	0	0
Day 84	投与前	n	22	22	22
		30 ms以下	21 (95.5%)	21 (95.5%)	21 (95.5%)
		30 ms超60 ms以下	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
		60 ms超	0	0	0

ベースライン（Day 0の投与前）からの変化量
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 31、Table 76及びTable 79から改変

表 2.7.6-21 QTcB、QTcF又はQTcPの変化量が60 msを超えた被験者の一覧表（APT解析対象集団）

Group	被験者 識別コード 性別 日齢	時点	QTc（ms）						QTc変化量（ms）					
			QTcB	QTcB カテゴリー	QTcF	QTcF カテゴリー	QTcP	QTcP カテゴリー	QTcB	QTcB カテゴリー	QTcF	QTcF カテゴリー	QTcP	QTcP カテゴリー
生後 35～90日 (Group 1)	050303 女 生後64日	SCR	412	≤450	344	≤450	362	≤450	-	-	-	-	-	-
		D0 +2H	422	≤450	359	≤450	376	≤450	10	≤30	15	≤30	14	≤30
		D0 +4H	411	≤450	353	≤450	368	≤450	-1	≤30	9	≤30	6	≤30
		D7 <T0	443	≤450	380	≤450	397	≤450	31	30<, ≤60	36	30<, ≤60	35	30<, ≤60
		D7 +2H	487	480<, ≤500	414	≤450	433	≤450	75	>60	70	>60	71	>60
		D7 +4H	443	≤450	380	≤450	397	≤450	31	30<, ≤60	36	30<, ≤60	35	30<, ≤60
		D14 <T0	422	≤450	368	≤450	383	≤450	10	≤30	24	≤30	21	≤30
		D14 +2H	411	≤450	353	≤450	368	≤450	-1	≤30	9	≤30	6	≤30
		D14 +4H	427	≤450	371	≤450	386	≤450	15	≤30	27	≤30	24	≤30
		D84 <T0	362	≤450	316	≤450	328	≤450	-50	≤30	-28	≤30	-34	≤30
生後 91～150日 (Group 2)	050401 男 生後150日	SCR	422	≤450	372	≤450	386	≤450	-	-	-	-	-	-
		D0 +2H	418	≤450	371	≤450	383	≤450	-4	≤30	-1	≤30	-3	≤30
		D0 +4H	424	≤450	377	≤450	389	≤450	2	≤30	5	≤30	3	≤30
		D7 <T0	402	≤450	370	≤450	379	≤450	-20	≤30	-2	≤30	-7	≤30
		D7 +2H	434	≤450	389	≤450	401	≤450	12	≤30	17	≤30	15	≤30
		D7 +4H	484	480<, ≤500	427	≤450	442	≤450	62	>60	55	30<, ≤60	56	30<, ≤60
		D14 <T0	411	≤450	377	≤450	386	≤450	-11	≤30	5	≤30	0	≤30
		D14 +2H	411	≤450	385	≤450	392	≤450	-11	≤30	13	≤30	6	≤30
		D14 +4H	396	≤450	363	≤450	372	≤450	-26	≤30	-9	≤30	-14	≤30
		D84 <T0	432	≤450	389	≤450	401	≤450	10	≤30	17	≤30	15	≤30

SCR：スクリーニング、D：Day、+2H：投与後2時間、+4H：投与後4時間、<T0：投与前、-：該当せず
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 32から引用

3) その他の検査項目

理学的検査（身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診）では、治験期間を通じて臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.6 結論

全身治療が必要な増殖期のIH患者にV0400SB（維持用量3 mg/kg/day）を12週間投与し、定常状態での薬物動態、有効性及び安全性を検討した。

プロプラノロールの薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、体重補正後のCLtot/F）は、Group 1とGroup 2で類似していた。Group 1では中等度、Group 2では高度の被験者間変動が認められた。また、投与後9時間までの血漿中総曝露量に占める4-OHプロプラノロールの割合は、Group 1で約6%、Group 2で約3%と推定された。

V0400SB投与後のIHの改善は速やかであり、すべての被験者でDay 7又はDay 14に改善がみられた。また、IHの治癒はDay 28から認められ、Day 84には22例中8例（36.4%）で評価対象IHが「治癒」又は「ほぼ治癒」と判定された。

安全性では、有害事象の大部分が軽度であり、気管支痙攣及び低血糖は発現しなかった。死亡は認められず、1例に3件の重篤な有害事象が発現したものの、治験薬との因果関係はいずれも否定された。また、プロプラノロールの薬理作用を反映して、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び呼吸数がわずかに低下/減少したが、臨床的に問題となるものではなかった。したがって、生後35～150日の乳児にV0400SBを投与した場合の忍容性は良好であった。

2.7.6.3 全身治療が必要な乳児血管腫患者におけるプロプラノロール経口液剤の薬物動態試験：母集団薬物動態解析／PK V0400 1 01（添付資料5.3.3.5-1）

治験標題：A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHs) requiring systemic therapy（全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫患者を対象としたプロプラノロール経口液剤の多施設共同、非盲検、反復投与薬物動態試験）

治験調整医師：[redacted]

治験責任医師：乳児血管腫（IH）の治療に精通する医師（小児科医又は皮膚科医）

実施医療機関：フランス国内（ボルドー、ナント、リヨン、ニース）の4施設（病院の診療科）

公表文献（引用文献）：該当なし

治験実施期間：1年間
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発のフェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

全身治療が必要な増殖期のIH患者に、V0400SB（プロプラノロール経口液剤）を投与し、定常状態での薬物動態を検討した。

(2) 副次目的

- プロプラノロール代謝物（4-OHプロプラノロール）の薬物動態を検討した。
- 評価対象IHの進展に対するV0400SB 12週間投与時の有効性を評価した。
- V0400SBをIHの治療に用いた場合の安全性プロファイルを確認した。

(3) 母集団薬物動態解析の目的

- 乳児でのプロプラノロールの薬物動態を確認した。
- プロプラノロールの薬物動態の個体間変動を評価し、変動の原因を解明した。

治験方法：

非盲検、多施設共同、反復投与試験。登録時の日齢に従って、乳児を2群にランダムに割り付け、群別に定常状態での薬物動態の評価時点を規定した。

Group 1：登録時の日齢が生後35～90日、1カ月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、3カ月投与後の薬物動態を評価

乳児にプロプラノロールを投与した（2週間の漸増期間の後、3 mg/kg/dayを1日2回に分割して投与）。

6回の来院及び1回の電話連絡を計画した：Visit 1：スクリーニング（登録前7日以内）、Visit 2：Day 0（登録／ベースライン）、Visit 3：Day 7 ± 1日（経過観察Visit 1）、Visit 4：Day 14 ± 1日（経過観察Visit 2）、Visit 5：4週 ± 3日（経過観察Visit 3）、Visit 6：8週 ± 3日（経過観察Visit 4）、Visit 7：

12週 ± 3日（投与終了Visit）、電話連絡：14週 ± 3日（試験終了Visit）。

被験者数（計画時及び解析時）：

乳児20例を試験に登録する計画であった（各年齢層群10例）。乳児23例を登録し（Group 1 10例、Group 2 13例）、22例をコンパートメント解析の対象とした。

診断及び主要な組入れ基準：

(1) 登録時の日齢が生後35～150日の患者

(2) 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
   1) 機能を脅かすIH
   2) 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
   3) 顔面の広範なIH
   4) 露出部の比較的狭い範囲のIH
   5) 潰瘍形成を起こした重度のIH
   6) 有茎性IH

被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号：

被験薬：ガラス瓶入りのV0400SB（プロプラノロール）3.75 mg/mL経口液剤

漸増終了時点で3 mg/kg/day

プロプラノロール経口液剤の1日2回投与（朝及び夕方）

治験責任医師又は治験分担医師は、来院ごとに各患者の必要投与量を算出し、算出した投与量に従って、次回の来院まで保護者が投与を行った。

漸増手順：

Day 0：1 mg/kg/dayで投与開始

Day 7：2 mg/kg/dayに増量

Day 14：3 mg/kg/dayに増量

バッチ：

- プロプラノロール液剤
  - # SB0753（使用期限：[redacted]年[redacted]月）
  - # SB0757（使用期限：[redacted]年[redacted]月）
- 目盛（プロプラノロールmg表示）付き5 mLピペット：# 004849（使用期限：[redacted]年[redacted]月）

その他の使用製剤、用量及び投与方法、バッチ番号：

該当なし

治療期間：

12週間

対照治療、用量及び投与方法、バッチ番号：

該当なし

評価基準：

薬物動態の（主要）評価基準：

2週間の漸増期間中には、Day 7及びDay 14に微量血液サンプルを2本ずつ採取した。その後、定

常状態（年齢層群で1又は3カ月投与後）では、微量血液サンプルを連続採取し（6時点）、プロプラノロール及び4-OHプロプラノロールの分析に供した。

血漿中プロプラノロール及び4-OHプロプラノロール濃度の定量は、バリデーション済みのLC/MS/MS法で分析した。

統計手法：

ノンコンパートメント解析：V00400 SB 1 02試験の治験総括報告書に報告し、本報告書に要約する。

コンパートメント解析：

共変量：体重

検討したモデル：0次及び／又は1次吸収過程を伴う1又は2-コンパートメント構造の薬物動態モデルを検討した。薬物動態学的パラメータの個体間変動の大きさは、指数誤差モデル（対数正規分布）で推定した。残差は、比例誤差モデル、絶対誤差モデル、又は比例誤差と絶対誤差を組み合わせたモデルを検討した。

主要モデルの判定基準

- 推定及び共分散ステップがエラーメッセージなしに終了すること
- 推定した各固定効果パラメータの95%信頼区間が0を含まないこと
- 構造モデルのパラメータ間の相関係数が0.95未満であること
- 適合度プロットにバイアスが存在しないこと

モデルの選択方法：母集団薬物動態モデルは4つの基本成分（構造モデル、共変量モデル、個体間分散及び残差モデル）で構成される。

(1) 一般的な分散モデルを用いて、構造薬物動態モデルを特定した。
(2) 最良の推定方法、最適な個体間分散モデル及び残差モデルを特定した。得られたモデルをBASEモデルとした。
(3) 共変量をグラフで検討した。
(4) 共変量の単変量解析を実施した。
(5) 共変量を除去しても目的関数が有意に増加しなくなるまで、多変量解析（FULL MODEL）及びbackward deletion（変数減少法）を実施した（FINALモデル）。

モデルの妥当性：

適合度プロット：母集団予測値及び個別予測値 vs. 実測値、母集団の重み付き残差 vs. 母集団予測値及び時間、個別重み付き残差 vs. 個別予測値及び時間

予測性能の確認：モンテカルロシミュレーションを実施した。シミュレーションデータと実測濃度との5、50及び95パーセンタイル値を重ね描きし、目視で比較した。

要約 - 結論：

患者22例（男児6例及び女児16例）で、漸増期間中（1～2 mg/kg/day）の2時点及び固定用量期間中（3 mg/kg/day）の6時点のサンプルから得られたデータを用いて、母集団の薬物動態を解析した。治験薬は1日2回投与した。できる限り広い年齢範囲で薬物動態を評価するため、登録時の日齢で患者を2群に割り付けた。

解析のモデリングには、プロプラノロール濃度とその代謝物である4-OHプロプラノロール濃度の両方を組み合わせて用いる計画であった。しかし、定量下限以上であった4-OHプロプラノロー

ル濃度の実測値が少数であったため、モデルの代謝物部分に関する薬物動態学的パラメータを推定できなかった。そのため、患者22例で得られた166個の濃度値を用いて、プロプラノロールのデータのみでモデリングを実施した。

1次吸収過程及び1次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが、データに適用できることが確認された。体重はみかけの血漿クリアランスに影響を与える一方、みかけの分布容積には影響を与えないことが示された。血漿クリアランスは、アロメトリー関数に従って、体重増加に伴い増加した。試験デザイン及び用量の算出方法が原因で、用量、年齢及び群、並びに来院（=時間の影響）は体重と高い相関を示した。乳児では、性別を共変量として検討しなかった。その他の共変量の影響は評価しなかった。

みかけのクリアランスの個別予測値の幾何平均は、Group 1及びGroup 2でそれぞれ16.3 L/h及び24.3 L/hであった。みかけのクリアランスの実測値の幾何平均と比較したところ、予測値と実測値はきわめて近く、モデルの妥当性が高いことが裏付けられた。

血漿クリアランスの個体間変動は、年齢層群にかかわらず40%であった。規定された採血時点が原因で、吸収速度の個体間変動が大きかった（132%）。外来患者を対象として、スパースサンプリング法を用いず、限定された採血時点の結果として、実測値の残差（30%）は妥当なものであった。

結論として、クリアランスに対する体重の影響を加味した薬物動態モデルを構築したところ、乳児にプロプラノロール3 mg/kg/day（1日2回）を反復経口投与したときのプロプラノロールの薬物動態が適切に予測された。本解析では、年齢範囲による用量調整は行わず、mg/kg単位の用量を使用すべきであることが確認された。

報告書の日付：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最終版：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4 全身治療が必要な乳児血管腫患者を対象とした第II/III相試験／V00400 SB 2 01（添付資料5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）

2.7.6.4.1 治験方法の概要

治験標題：A randomized, controlled, multidose, multicenter, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind)（全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫患者を対象としてプロプラノロール経口液剤の4つの治療法（1又は3 mg/kg/dayの3又は6カ月間投与）をプラセボと比較するランダム化、反復投与、多施設共同、アダプティブ第II/III相比較試験（二重盲検法））

治験責任医師：[redacted]他、16カ国（オーストラリア、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、リトアニア、メキシコ、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、米国）の計56名

実施医療機関：[redacted]他、16カ国の計56施設

治験実施期間：2010年2月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2012年5月[redacted]日（最終の被験者の24週来院日）

開発フェーズ：第II/III相

目的：本治験の目的は、全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫（IH）患者を対象として、V0400SB（プロプラノロール経口液剤）の有効性をプラセボを対照に評価することであった。

(1) 主要目的：

V0400SBの最適な用量及び投与期間を明らかにするとともに、24週後の評価対象IHの治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）に基づき、V0400SBのプラセボに対する優越性を検証した。

(2) 安全性に関する目的：

生後1～5カ月（35～150日）のIH患者を対象として、V0400SBの4つの治療法の安全性プロファイルを確認した。

治験のデザイン：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、多施設共同、アダプティブ試験

本治験は、図 2.7.6-5に示すように、2つのStageで構成されたシームレス第II/III相試験である。

治験薬の投与期間は24週間（6カ月）とし、投与終了後に72週間（投与開始から96週後まで）の追跡調査期間を設けた。全被験者が24週間の投与を完了するか投与を中止した時点で、本治験の主解析を実施し、本報告書を作成した。

治験実施計画書で計画した治験デザインの概要を図 2.7.6-5並びに以下の(1)及び(2)に示した。

(1) Stage 1：V0400SBの4つの治療法をプラセボと比較する（第II相に相当）。

日齢（生後35～90日、生後91～150日）及び評価対象IHの部位（顔面、顔面以外）を層とする層別ブロック割付け（割付比2:2:2:2:1、ブロックサイズ9）により、interactive voice response system（IVRS）を通じて、被験者をV0400SBの4つの投与群（1 mg/kg/day 3カ月群、1 mg/kg/day 6カ月群、3 mg/kg/day 3カ月群、3 mg/kg/day 6カ月群）及びプラセボ群にランダム化した。

独立した解析担当者は、V0400SBの各投与群では40例、プラセボ群では20例の被験者が、

24週間の投与を完了するか投与を中止した時点で中間解析を行った。中間解析の結果は、IH専門の小児皮膚科医、小児循環器専門医、アダプティブデザインに精通した統計家（解析担当者とは別人）の3名で構成される独立データモニタリング委員会（IDMC）が、盲検解除された状態で検討した。

IDMCは、以下の選択肢から以後の治験の進め方を選択し、治験依頼者に勧告するものとした。

1) 安全性上の問題又は効果がないことを理由に、治験を中止する。
2) V0400SBの最適な治療法（4つの治療法の中で最も効果があり、安全性に問題のない治療法）を1つ又は2つ選択し、それらの投与群とプラセボ群で治験を継続する。
3) 選択した治療法のプラセボに対する優越性を検証するための検出力が80%を下回る場合は、目標症例数を再設定（追加）する。

(2) Stage 2：V0400SBの4つの治療法から1つ又は2つを選択して、プラセボと比較する（第III相に相当）。

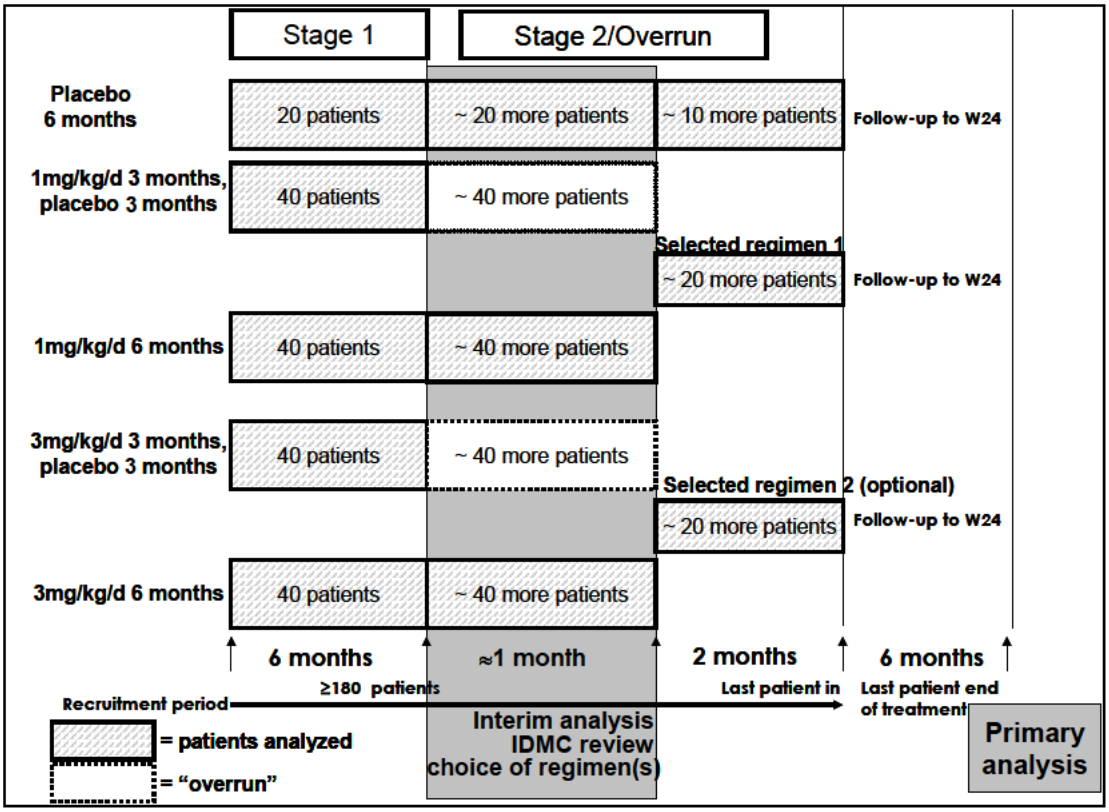
V0400SBの各投与群では40例、プラセボ群では20例の被験者を対象とした中間解析の結果に基づきIDMCの結論が出るまでは、V0400SBの4つの投与群及びプラセボ群へ被験者の割付けを継続した（割付比2:2:2:2:1）。予想される組入速度から、この間に組み入れられる被験者数は、V0400SBの各投与群が40例/群（最大60例/群）、プラセボ群が20例（最大30例）と見込まれた。

中間解析によりV0400SBの最適な治療法（1つ又は2つ）が選択された場合、以後はV0400SBの選択された投与群にStage 1との合計で100例/群、プラセボ群にStage 1との合計で50例がランダム化されるまで、Stage 1と同様の層別ブロック割付けにより、割付比(2:)2:1で被験者を組み入れることとした。なお、どの投与群が選択されたかの情報は、IDMCメンバーや中間解析担当者など一部の担当者のみが知り得るものとし、他の治験関係者に対しては盲検性を維持することとした。

選択されなかった投与群への被験者の組入れは中止することとした。

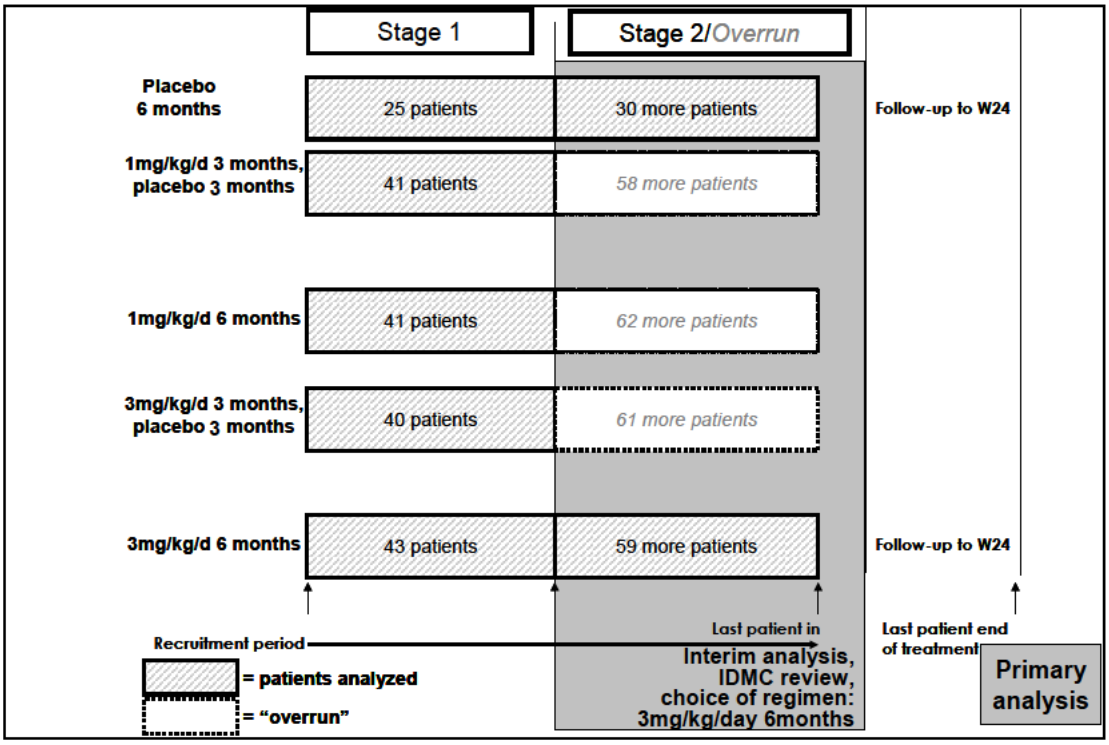
中間解析の結果、IDMCはV0400SBの最適な治療法として3 mg/kg/dayの6カ月間投与を選択した。しかし、この時点で既に目標症例数に達していたため、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群とプラセボ群に割付比2:1で被験者をランダム化することはなく、被験者の組入れを終了した。1 mg/kg/day 3カ月群、1 mg/kg/day 6カ月群及び3 mg/kg/day 3カ月群で中間解析の対象に含まれない被験者（Stage 2）は、overrun症例と位置づけた。実際の治験デザインは図 2.7.6-6に示したとおりとなった。

図 2.7.6-5 計画時の治験デザインの概要



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 1から引用

図 2.7.6-6 実際の治験デザインの概要



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 2から引用

なお、本治験開始後に、治験実施計画書の改訂を複数回行った。それらの改訂のうち、第4版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から第5版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）への改訂は、治験成績に及ぼす影響が大きいと考えられるため、主な変更点を以下に示した。特に断らない限り、2.7.6.4.1 には変更後の治験方法を記載した。

(1) Food and Drug Administration（FDA）及びEuropean Medicines Agency（EMA）の小児委員会（PDCO）との合意に基づき、以下の点を変更した。
- Stage 1、Stage 2ともに、プラセボ群に割り付ける被験者数を少なくした（Stage 1で35例から20例へ変更、Stage 1とStage 2の合計で94例から50例へ変更）。
- 評価対象IHの部位を顔面に限定していたが、部位を問わない（ただし、おむつが当たる部位は除く）こととした。
- 世界各地での実施医療機関の追加に伴い、北米50対欧州50の比率で被験者を組み入れることとしていた規定を削除した。

(2) 目標症例数の算出に用いる期待有効率を以下のとおり変更した。
- 変更前：プラセボ群10%、1 mg/kg/day 3カ月群30%、1 mg/kg/day 6カ月群35%、3 mg/kg/day 3カ月群40%、3 mg/kg/day 6カ月群50%
- 変更後：プラセボ群10%、1 mg/kg/day 3カ月群20%、1 mg/kg/day 6カ月群30%、3 mg/kg/day 3カ月群40%、3 mg/kg/day 6カ月群55%

また、上記(1)及び(2)の変更の結果、以下の点にも変更が必要となった。
- 目標症例数を最大470例から最大450例に変更した（中間解析に基づく症例数の再設定がない場合）。
- Stage 1の割付比を1:1:1:1:1から2:2:2:2:1（V0400SBの各投与群が2、プラセボ群が1）に変更した。
- ランダム化時の層別因子をスクリーニング時の日齢（生後35～90日、生後91～150日）及び地域（欧州、北米）から、ランダム化時の日齢（生後35～90日、生後91～150日）及び評価対象IHの部位（顔面、顔面以外）に変更した。
- 中間解析の対象とする被験者数を175例（35例 × 5群）から180例（V0400SB：40例 × 4群、プラセボ：20例）に変更した。

(3) スクリーニング期間をDay 0の前7日以内から14日以内に延長した。

対象：IH患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。
(1) 本治験のための手順を開始する前に、各参加国の規制に従って、治験参加及び患者の画像を使用することへの同意が保護者から文書で得られた患者
(2) 登録時（Day 0）に生後35～150日の患者
(3) 長径1.5 cm以上の増殖期のIH（評価対象IH）を有し、全身治療が必要な患者（おむつが当たる部位に病変を有する患者を除く）
(4) 各参加国の規制に従って、患者及び/又はその保護者が社会保障制度又は健康保険制度に加入していること

除外基準：以下のいずれかに該当する患者は本治験に組み入れなかった。

(1) 治験の完了を妨げるような医学的に不安定な健康状態にある患者
(2) 以下のいずれかの疾患又は症状を有する患者
  1) 先天性IH
  2) Kasabach-Merritt症候群
  3) 気管支喘息
  4) 気管支痙攣
  5) 低血糖（<40 mg/dL又はその恐れのある者）
  6) 未治療の褐色細胞腫
  7) 低血圧（<50/30 mmHg）
  8) 第II度又は第III度房室ブロック
  9) 心原性ショック
  10) 代謝性アシドーシス
  11) 徐脈（<80 回/分）
  12) 重度の末梢動脈循環障害
  13) レイノー症候群
  14) 洞不全症候群
  15) コントロール不良の心不全又はプリンツメタル型狭心症
  16) 中枢神経系が関与するPHACE症候群の確認
(3) ランダム化前14日以内に、以下のいずれかの禁止薬物を使用した患者（患者に授乳中の母親が使用した場合を含む）
  1) 麻酔薬、リドカイン（MRI検査等の検査のために麻酔薬を使用した場合は、禁止期間をランダム化前48時間以内に短縮）
  2) 心臓血管治療薬：抗不整脈薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、強心薬、血管拡張薬（ヒドララジン塩酸塩等）、クロニジン等
  3) 血糖降下薬又は低血糖を誘発する恐れのある薬剤
  4) 肝薬物代謝酵素の誘導薬、又はCYP2D6、CYP1A2、CYP2C19の基質若しくは阻害薬
  5) 抗潰瘍薬（シメチジン、ラニチジン、オメプラゾール及びランソプラゾールを除くプロトンポンプ阻害薬）
  6) メトクロプラミド
  7) 抗炎症作用を示す用量の非ステロイド性抗炎症薬
  8) 交感神経作動薬及び非経口のアドレナリン
  9) ベンゾジアゼピン系薬物
  10) 神経遮断薬（クロルプロマジン、スルトプリド塩酸塩等）
  11) その他の薬剤：トリプタン、エルゴタミン、テオフィリン、ワルファリン、チロキシン、フロクタフェニン
(4) 過去に以下のいずれかの禁止薬物を使用した患者：コルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、病巣内注入又は局所投与、イミキモド、ビンクリスチン、インターフェロンα、プロプラノロールを含むβ遮断薬
(5) 過去にIHに対する外科的療法（レーザー治療等）や薬物療法を受けた患者
(6) コルチコステロイドの全身投与が治療の第一選択であると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（本基準はチェコのみで適用）

(7) β遮断薬（プロプラノロールを含む）で治療中の母親から、過去に授乳されたことのある患者、又はコルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、ビンクリスチン若しくはインターフェロンαで治療中の母親から、ランダム化前14日以内に授乳された患者
(8) プロプラノロールを含むβ遮断薬に対して過敏症の既往のある患者
(9) アナフィラキシーの既往のある患者
(10) IHが以下のいずれかに該当する患者
  1) 生命を脅かすIH
  2) 機能を脅かすIH（視力障害の原因となるもの、気道の病変によって生じた呼吸障害等）
  3) 痛みを伴い、通常の創傷治療で効果が得られない、潰瘍形成を起こしたIH（部位は問わない）
(11) 軟部腫瘍をIHとして確定診断できていない患者（特に病巣が皮下にある場合）
(12) 早産児で、正期産に相当する日齢に達していない患者（例：2カ月の早産児は、生後2カ月まで組入れ不可）
(13) 左室駆出率≤40%、心筋症、遺伝性不整脈のいずれかに該当する患者
(14) 他の治験に参加している患者、又は本治験に既に参加している乳児と同居している患者
(15) 緊急時に保護者と電話連絡ができない患者

目標症例数：約450例（ランダム化460例）

(1) Stage 1：180例
  （プラセボ群：20例、V0400SB群：40例 × 4群）

(2) Stage 2（overrun症例を含む）：約270例
  （プラセボ群：30例、V0400SBの選択した投与群：60例/群、V0400SBの選択しなかった投与群：40～60例/群）

＜症例数の設定根拠（治験実施計画書改訂後）＞

有効性の主要評価項目である24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）は、1 mg/kg/day 3カ月群が20%、1 mg/kg/day 6カ月群が30%、3 mg/kg/day 3カ月群が40%、3 mg/kg/day 6カ月群が55%、プラセボ群が10%と仮定した。全体の第1種の過誤の確率を最大0.005（片側）、中間解析で選択されるV0400SB投与群で評価できる症例数を90例/群（Stage 1で36例/群、Stage 2で54例/群）、プラセボ群で評価できる症例数を45例（Stage 1で18例、Stage 2で27例）とすると、V0400SBのプラセボに対する優越性を検証するための検出力は、98.4%（中間解析で最も有効性の高い投与群が選択された場合）及び78.9%（中間解析で2番目に有効性の高い投与群が選択された場合）となる。

有効性の主要な解析対象集団はintent-to-treat（ITT）解析対象集団であるが、検出力は、有効性の主要評価項目のper-protocol（PP）解析に基づいて算出した。ITT解析対象集団のうち最大10%がPP解析対象集団から除外されると仮定し、中間解析で選択されるV0400SB投与群及びプラセボ群に割り付けられる被験者をそれぞれ100例/群及び50例とした。

治験薬：

- V0400SB 1.25 mg/mL　プロプラノロールを1.25 mg/mL含む経口液剤
  バッチ：#SB0853、#SB0827、#SB0811、#SB0798、#SB0772、#SB0745、#SB0755
- V0400SB 2.50 mg/mL　プロプラノロールを2.50 mg/mL含む経口液剤

バッチ：#SB0854、#SB0828、#SB0812、#SB0799、#SB0746、#SB0756
- V0400SB 3.75 mg/mL　プロプラノロールを3.75 mg/mL含む経口液剤
  バッチ：#SB0855、#SB0829、#SB0813、#SB0800、#SB0773、#SB0747、#SB0757
- プラセボ
  バッチ：#SB0852、#SB0826、#SB0810、#SB0797、#SB0771、#SB0744、#SB0754

投与方法：

各被験者に対し、二重盲検下でV0400SB又はプラセボ（投与液量0.4 mL/kg）を以下のいずれかの用量及び投与期間で、1日2回（朝、夕方）、食事（授乳）の前後に経口投与した。3 mg/kg/day投与群では漸増期間を設け、Day 0～Day 6に1 mg/kg/day、Day 7～Day 13に2 mg/kg/day、Day 14以降に3 mg/kg/dayを投与した。

(1) V0400SB 1 mg/kg/dayを3カ月間投与
(2) V0400SB 1 mg/kg/dayを6カ月間投与
(3) V0400SB 3 mg/kg/dayを3カ月間投与
(4) V0400SB 3 mg/kg/dayを6カ月間投与
(5) プラセボを6カ月間投与

盲検性を維持するため、投与期間が3カ月の被験者には、4～6カ月目にプラセボを投与した。また、1 mg/kg/day投与群又はプラセボ群では、3 mg/kg/day投与群と同様に擬似的な漸増期間を設けた。

投与開始時（Day 0）及び増量時（Day 7及びDay 14）には、初回の治験薬を実施医療機関で投与し、投与前後の所定の時点に体温、心拍数、血圧、呼吸数、肺聴診、血糖値、心電図を測定・検査して、安全性を確認した。安全性上の問題が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書の規定に従って当該被験者への投与中止を検討することとした。

前治療：除外基準(3)、(4)、(5)、(7)に前治療に関する規定を設け、該当する患者を除外した。

併用療法：

(1) 被験者及び被験者に授乳中の母親に対する併用禁止薬剤
- 除外基準(3)に示した薬剤

(2) 被験者に対する併用禁止薬剤
- コルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）、病巣内注入又は局所投与
- イミキモド
- ビンクリスチン
- インターフェロンα
- プロプラノロールを含むβ遮断薬

(3) 被験者に授乳中の母親に対する併用禁止薬剤（使用中に授乳する場合のみ）
- プロプラノロールを含むβ遮断薬
- コルチコステロイドの全身投与（内服、静注又は筋注）
- ビンクリスチン
- インターフェロンα

(4) 被験者に対する併用禁止療法

• IHに対するすべての外科的療法（レーザー治療等）及び薬物療法

調査・観察項目：表 2.7.6-22のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 有効性の評価方法

1) 写真による中央判定

治験責任医師又は治験分担医師は、標準化された方法でVisitごとに評価対象IHのデジタル写真を2方向（正面及び側面）から撮影した。

- 写真1（正面から撮影）：評価対象IHの特定、進展の定性的評価（Visit間の比較）、サイズ及び色の定量的評価（ベースライン、12週後、24週後）に使用。
- 写真2（側面から撮影）：評価対象IHの進展の定性的評価（Visit間の比較）に使用。

これらの写真を用いて、独立した2名の評価者が盲検下でIHの治癒及び改善の有無を判定した。ベースラインはDay 0（治験薬投与開始日）とした。

a) IHに対する有効判定

ベースライン後の各Visitの写真をベースラインと比較して、IHが治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）したか否かを判定し、IHが治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）した場合を「有効」とした。「ほぼ治癒」とは、「毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界のゆがみのすべて又はいずれかが最小限になっていること」と定義した。

b) IHの改善判定

ベースライン後の各Visitの写真を前回Visitと比較し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評価した。

c) IHのサイズ及び色の評価

ベースライン後の各Visitの写真をベースラインと比較し、IHの面積、長径、色の変化を算出した。算出に先立ち、Haeghenら（2006年）の方法に従って、写真のサイズ及び色を調整した。

2) 治験責任医師又は治験分担医師による評価

治験責任医師又は治験分担医師が、Visitごとに実施医療機関でIHの定性的な評価を行った。ベースラインはDay 0（治験薬投与開始日）とした。

a) IHに対する有効判定

ベースライン後の各Visitをベースラインと比較して、IHが治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）したか否かを判定し、IHが治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）した場合を「有効」とした。「ほぼ治癒」とは、「毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界のゆがみのいずれかが最小限になっていること、及び/又は触知可能部分が最小限であること」と定義した。

IHを「治癒」と判定した場合は、治癒後の皮膚所見を「ない」、「少しある」、「ある」の3段階で評価した。「少しある」は「毛細血管拡張、斑変色、皮膚状態の変化のすべて又はいずれかが最小限になっていること」、「ある」は「解剖学的な境界や皮膚の輪郭のゆがみを伴うかどうかにかかわらず、明確な皮膚状態の変化があること」と定義した。

b) IHの改善判定

ベースライン後の各Visitを前回Visitと比較し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評価した。

(2) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目：24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）

2) 副次評価項目

a) 中央判定

i) 12週後におけるIHに対する有効率

ii) 前回VisitからのIHの改善率（評価時点：5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後）

iii) IHが改善するまでの期間

iv) 12週後、24週後におけるIHの面積、長径、色の変化

b) 治験責任医師又は治験分担医師による評価

i) 各VisitにおけるIHに対する有効率（評価時点：Day 7、Day 14、Day 21、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後）

ii) IHに対して有効と判定されるまでの期間

iii) 前回VisitからのIHの改善率（評価時点：Day 7、Day 14、Day 21、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後）

iv) IHが改善するまでの期間

(3) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

- 血液学的検査：Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、RBC、網状赤血球数、WBC、Plt、WBC分画（Neutro、Band、Lymph、Mono、Baso、Eosino）
- 血液生化学的検査：T-Bill、CREA、血糖、AST、ALT、γ-GTP、ALP、TP、Ca、K、Cl、Na
- 血糖値（pin-prick）

3) 診察、理学的検査：身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診

4) バイタルサイン：体温、心拍数、血圧（収縮期、拡張期）、呼吸数

5) 心電図：II誘導（12誘導も可）

盲検性を維持するため、投与期間中（24週後/投与終了時を含む）は独立した医師（循環器専門医又は乳児の心臓に精通した内科医）が心電図を評価し、実施医療機関の治験関係者には開示しなかった。Day 0～12週後の各検査時点で、独立した評価者は治験責任医師又は治験分担医師に、安全性の観点から治験薬投与継続の可否を助言した。

6) 神経発達の評価

解析方法：

(1) 有効性

24週後までのデータに基づく本治験の主解析では、有効性に関する検定はすべて名目α=0.005の片側検定とした。有効性の解析対象集団として、以下の3つを設定した。

- ITT解析対象集団（Stage 1、Stage 2、Stage 1 + Stage 2）
  Stage 1でランダム化されたすべての被験者並びにStage 2でプラセボ群又はV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群に割り付けられた被験者のうち、治験薬を少なくとも1回投与された者（投与されたかどうか不明の場合を含む）と定義し、有効性の主要な解析対象集団とした。
- PP解析対象集団（Stage 1、Stage 2、Stage 1 + Stage 2）
  ITT解析対象集団の被験者のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱がない者と定義した。ただし、ランダム化から24週後の評価までの間に、IHの治療を目的として併用禁止薬剤を使用した場合は、PP解析対象集団から除外せず、主要評価項目の結果が無効であったものとして取り扱った。
- Overrun症例を含めたITT解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）
  Stage 1又はStage 2でランダム化され、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての被験者（投与されたかどうか不明の場合を含む）と定義した。

1) 主要評価項目：24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）

主要評価項目の中間解析では、ITT解析対象集団（Stage 1）を対象として、片側Z検定[注)]によりプラセボ群とV0400SBの4つの投与群を比較し、個別にP値を算出した。

主要評価項目の主解析では、ITT解析対象集団を対象に、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群のプラセボ群に対する優越性を検証した。解析方法は、中間解析での用量選択を伴った検証的アダプティブデザインのための手法（Poschら、2005年）に従い、すべての交差仮説（intersection hypotheses）を考慮した統合検定（combination test）を閉手順で適用した。調整P値の算出にはSimesの方法を用いた。

また、主要評価項目について、プラセボ群及びV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群を対象に、以下の解析を行った。

a) PP解析対象集団を対象として、主解析と同様の解析を実施した。
b) ITT解析対象集団及びPP解析対象集団を対象として、ロジスティック回帰モデルを用いた統合検定（combination test）により、ランダム化時の層別因子（日齢及び評価対象IHの部位）及び割付比による調整解析を行った。
c) ITT解析対象集団を対象として、有効/無効判定時の中止例の取扱方法を変更することにより、感度分析を行った。
d) ITT解析対象集団を対象として、ランダム化時の層別因子（日齢及び評価対象IHの部位）による部分集団解析を行った。

更に、overrun症例を含めたITT解析対象集団を対象として、有効率を投与群別に算出した。

注）割合の差に対する正規近似による検定

2) 副次評価項目

解析対象はITT解析対象集団（overrun症例を除外した場合及び含めた場合）とした。IHに対する有効率は、主要評価項目の主解析と同様に解析した。前回VisitからのIHの改善率には、順序回帰モデル及び片側Z検定[注)]に基づく統合検定（combination test）を適用した。Time-to-event型の評価項目（IHが改善するまでの期間、IHに対して有効と判定されるまでの期間）では、Kaplan-Meier解析を用いた。IHの面積、長径、色については、ベースラインからの変化量の記述統計量を算出し、線形回帰モデル及び片側t検定に基づく

統合検定（combination test）を行った。

注）割合の差に対する正規近似による検定

(2) 安全性

安全性の解析対象は、安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は、Stage 1又はStage 2でランダム化され、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての被験者（投与されたかどうか不明の場合を含む）であり、overrun症例を含めたITT解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）と同一であった。

以下の有害事象を1件以上発現した被験者数（%）を、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した：treatment-emergent adverse event（TEAE）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、中等度の有害事象、高度の有害事象、因果関係が否定できない有害事象。また、気管支痙攣に関連する有害事象を発現した被験者数（%）を集計した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータ（PR、心拍数、QTc）並びにそれらのベースライン（Day 0の投与前）及び/又は各来院日の投与前からの変化量について、時点ごとに記述統計量を算出した。また、各被験者の臨床検査値及びバイタルサインを基準値下限未満、基準値内、基準値上限超の3段階で、QTcを450 ms以下、450 ms超480 ms以下、480 ms超500 ms以下、500 ms超の4段階で、ベースラインからのQTc変化量を30 ms以下、30 ms超60 ms以下、60 ms超の3段階で、それぞれ時点ごとにカテゴリー集計した。

なお、QTcはBazett法によるQTc（QTcB）、Fridericia法によるQTc（QTcF）、小児集団のためのQTc（QTcP）を求めた[注)]。

注）$QTcB = QT / (RR)^{1/2}$、$QTcF = QT / (RR)^{1/3}$、$QTcP = QT / (RR)^{0.38}$

表 2.7.6-22 調査・観察スケジュール

項目		投与期間										追跡調査期間			
	スクリーニング[a]	Day 0	Day 7 ±1日	Day 14 ±1日	Day 21 ±1日	5週 ±3日	8週 ±3日	12週 ±3日	16週 ±3日	20週 ±3日	24週[b] ±3日	36週 ±7日	48週 ±7日	72週 ±7日	96週/治験終了時±7日
同意取得	X														
選択/除外基準	X	X													
被験者背景の調査	X														
既往歴の調査	X														
ランダム化（各投与群への割付け）		X													
診察、理学的検査（身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診）	X	X[c,d]	X[d]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン（体温、心拍数、血圧、呼吸数）	X	X[c,d]	X[d]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神経発達の評価	X										X				X
心エコー	X														X
心電図（II誘導）（Day 0～24週後は独立した医師が評価）	X	X[c,d]	X[d]	X[d]	X			X			X	X	X	X	X
臨床検査	X	X[d,e]	X[d,e]	X[d,e]				X			X				
標準化された方法による評価対象IHの写真撮影		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
実施医療機関でのIHの定性的評価[f]	X	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
中央判定による有効性の定性的評価						X	X	X	X	X	X	X	X		
中央判定による評価対象IHのサイズ及び色の定量的評価		X						X			X				
有害事象の調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IVRSへの連絡	X[g]	X									X				
患者日誌の交付[h]	X														
治験薬投与方法の指導		X													
保護者への治験薬交付[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X					
前治療薬/併用薬の調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬回収、服薬遵守状況の評価			X	X	X	X	X	X	X	X	X				

a：すべての手順を1日で実施する場合は、Day 0と同日でも可とした（Day 0の前14日以内）。

b：最終投与後の最初のVisit（投与終了Visit）時に24週に達していない場合は、IVRSに投与終了を連絡し、（IHに対して新たな治療を行う場合は、その開始前に）臨床検査、心電図、神経発達の評価に加えて、次回Visitで予定されている項目を実施することとした。20週以前に投与を中止した被験者では、投与終了Visit後に、24週Visit（臨床検査、心電図、IVRSへの連絡を除く）及びすべての追跡調査Visit（36週、48週、72週、96週/治験終了時）を実施することとした。

c：Day 0にスクリーニングを実施した場合は繰返し不要。

d：投与開始時（Day 0）及び（疑似）増量時（Day 7及びDay 14）には、体温、心拍数、血圧、呼吸数及び肺聴診を初回投与前及び初回投与後1、2、3、4時間に、血糖値（pin-prick）及び心電図を初回投与前及び初回投与後2及び4時間に測定/検査した。

e：Pin-prickによる血糖値測定のみ実施した。

f：スクリーニング時、Day 0（スクリーニングと同日でない場合）、ベースライン後の各Visitに実施し、ベースライン後の各Visitを前回Visitと比較して、評価対象IHに対する有効性を評価した。

g：IVRSへ連絡し、スクリーニングの結果を電子的症例報告書に記録した。スクリーニング脱落例もIVRSへ報告した。

h：患者日誌は被験者の保護者が記入し、Visitごとに治験責任医師又は治験分担医師が確認した。

i：治験薬をDay 0から24週後まで1日2回（朝、夕方）投与した（Day 0の投与開始時並びにDay 7及びDay 14の（疑似）増量時は、実施医療機関で投与）。

2.7.6.4.2 24週後までの結果（添付資料5.3.5.1-1）

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-7に示した。また、ランダム化後の投与中止例の内訳を中止理由別に表 2.7.6-23に示し、中止までの期間（Kaplan-Meier曲線）を図 2.7.6-8に示した。

512例の被験者がスクリーニングを受け、そのうち510例の保護者から治験参加の同意を得た。ランダム化された被験者は、スクリーニングで不適格となった50例を除く460例であり、その内訳は、プラセボ群55例（Stage 1：25例、Stage 2：30例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群99例（Stage 1：41例、overrun症例：58例）、1 mg/kg/day 6カ月群103例（Stage 1：41例、overrun症例：62例）、3 mg/kg/day 3カ月群101例（Stage 1：40例、overrun症例：61例）、3 mg/kg/day 6カ月群102例（Stage 1：43例、Stage 2：59例）であった。

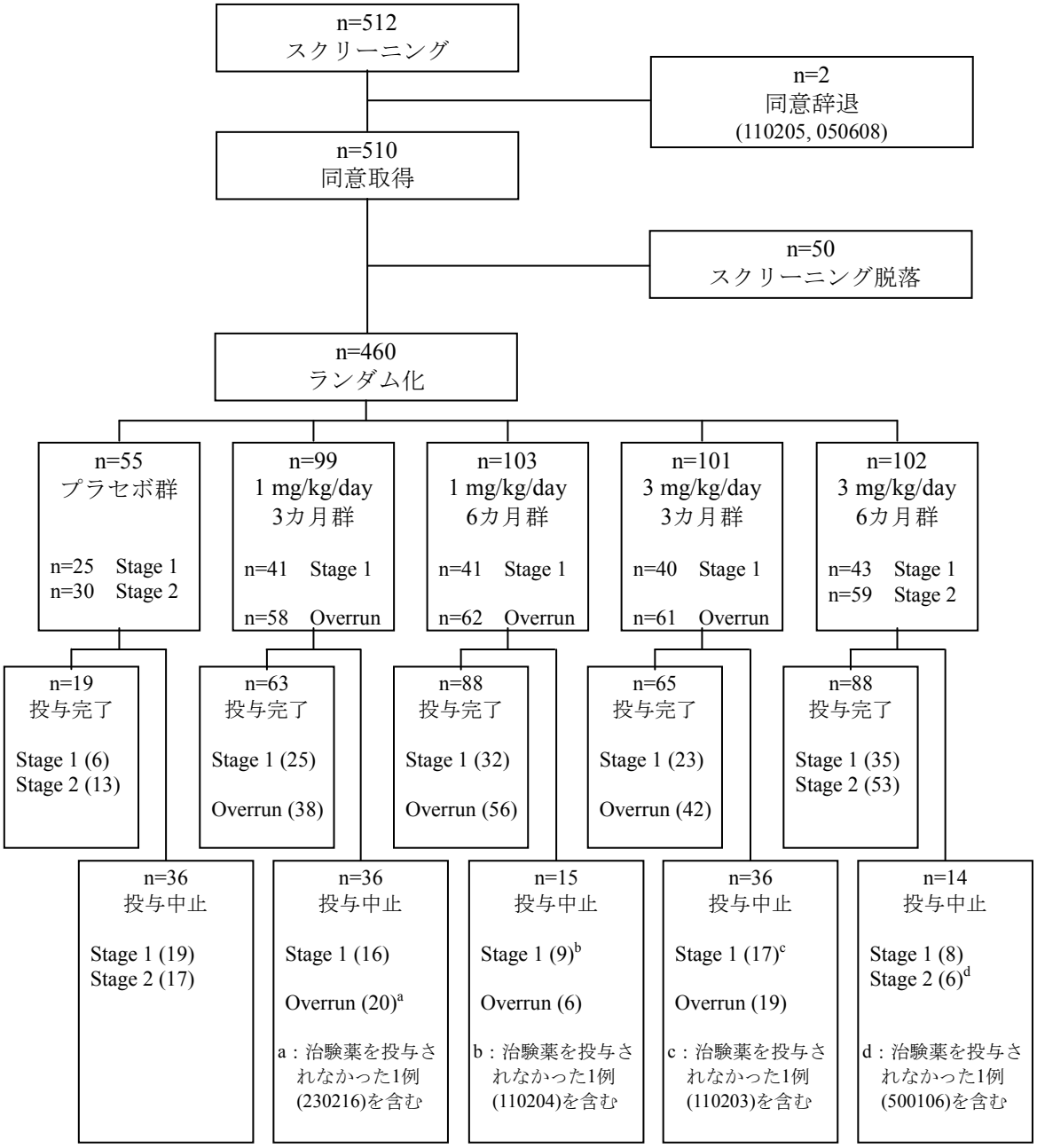
ランダム化された460例のうち、456例が治験薬の投与を受けた。24週間の投与を完了した被験者は323例で、投与群別の内訳はプラセボ群19例、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群63例、1 mg/kg/day 6カ月群88例、3 mg/kg/day 3カ月群65例、3 mg/kg/day 6カ月群88例であった。

ランダム化後に治験薬の投与を中止した被験者（治験薬を投与されなかった被験者を含む）は、460例中137例であった。中止例の割合が最も高かった投与群はプラセボ群で、約3分の2の被験者（65.5%）が投与を中止していた。次いでV0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群（36.4%）及び3 mg/kg/day 3カ月群（35.6%）の中止割合が高く、V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群（14.6%）及び3 mg/kg/day 6カ月群（13.7%）では中止割合が最も低かった。

治験薬の投与が中止となった被験者の増加は、プラセボ群が最も早く、5週後には49.1%の被験者、24週後には65.5%の被験者が投与中止となった。V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群及び3 mg/kg/day 3カ月群は、12週後まではV0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群及び3 mg/kg/day 6カ月群と同様、プラセボ群に比べて投与中止の割合が低かったが、12週以降は中止の割合が増大した。V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群及び3 mg/kg/day 6カ月群の中止時期には、一定の傾向は認められなかった。

主な中止理由はいずれの投与群でも治験治療の効果不十分であったが、その割合は投与群によって異なっており、プラセボ群（58.2%）で最も高かった。次いで、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群（30.3%）及び3 mg/kg/day 3カ月群（24.8%）、更にV0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群（6.8%）及び3 mg/kg/day 6カ月群（8.8%）の順であった。

図 2.7.6-7 被験者の内訳



治験薬を投与されなかった被験者：4例

＜理由＞

・被験者識別コード230216（1 mg/kg/day 3カ月群）：治験薬入手不可（直ちに投与が必要であったが、容器から治験薬が漏れており、薬局に代わりの治験薬がなかった。）

・被験者識別コード110204（1 mg/kg/day 6カ月群）：保護者の申し出

・被験者識別コード110203（3 mg/kg/day 3カ月群）：保護者の申し出

・被験者識別コード500106（3 mg/kg/day 6カ月群）：治験薬入手不可（割り付けられた薬剤が実施医療機関になかった。）

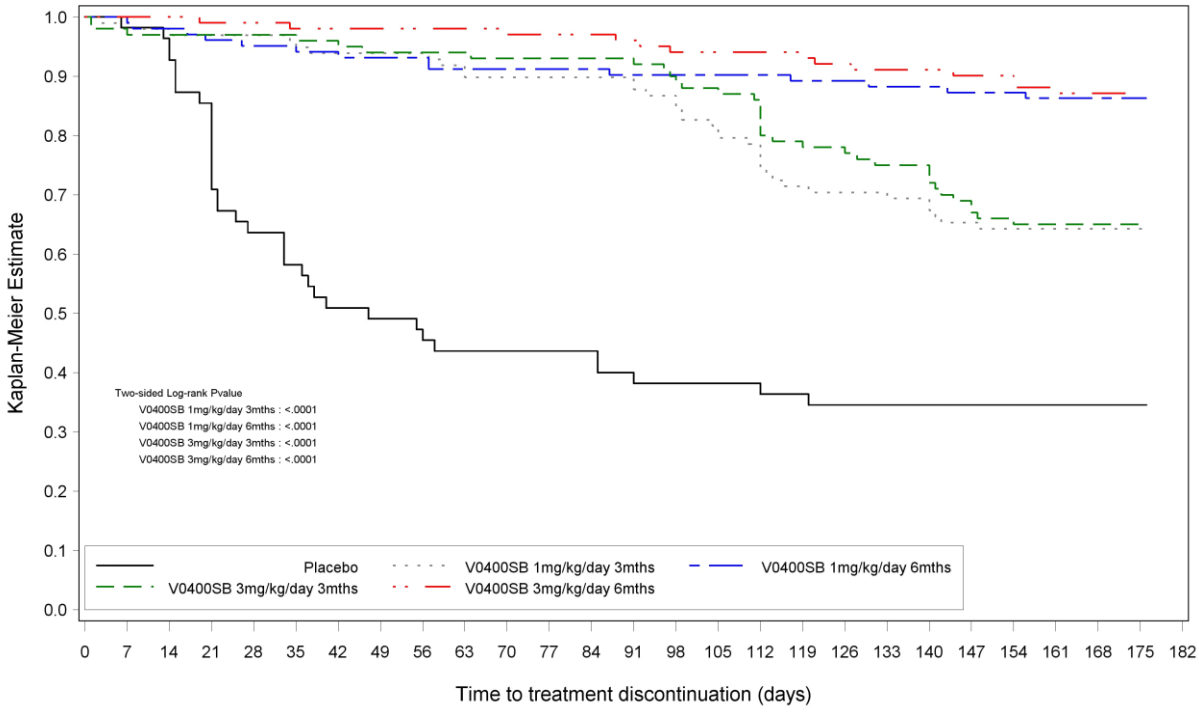
総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 6から改変

表 2.7.6-23 投与中止例の中止理由（ランダム化された被験者）

投与中止理由	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=99)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=103)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=101)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=102)	合計 (n=460)
治験実施計画書の規定外の組入れ	0	0	0	0	0	0
治験治療への忍容性がない	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	4 (0.9%)
治験治療の効果不十分	32 (58.2%)	30 (30.3%)	7 (6.8%)	25 (24.8%)	9 (8.8%)	103 (22.4%)
治験治療と関係のない安全性上の理由	2 (3.6%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	8 (1.7%)
保護者の申し出	7 (12.7%)	9 (9.1%)	6 (5.8%)[a]	13 (12.9%)[b]	4 (3.9%)	39 (8.5%)
その他	1 (1.8%)	5 (5.1%)[c]	2 (1.9%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)[d]	14 (3.0%)
合計	36 (65.5%)	36 (36.4%)	15 (14.6%)	36 (35.6%)	14 (13.7%)	137 (29.8%)

数値は例数（%）
同一被験者が複数の理由で中止した場合は重複集計
a：治験薬を投与されなかった被験者識別コード110204を含む
b：治験薬を投与されなかった被験者識別コード110203を含む
c：治験薬を投与されなかった被験者識別コード230216を含む
d：治験薬を投与されなかった被験者識別コード500106を含む
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 9から引用

図 2.7.6-8 投与中止までの期間：Kaplan-Meier曲線（安全性解析対象集団）



T:\Statistics\Projects\HEMANGIOL\Programs\f_KM_trtdiscont.03.sas
Date of database lock: 28SEP2012 Last run: 10OCT2012 10:10

総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 5から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱例を表 2.7.6-24に示した。

ランダム化された460例中31例（6.7%）で、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた。投与群別では、プラセボ群3.6%（2/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群8.1%（8/99例）、1 mg/kg/day 6カ月群5.8%（6/103例）、3 mg/kg/day 3カ月群5.0%（5/101例）、3 mg/kg/day 6カ月群9.8%（10/102例）であった。主なものは有効性の主要評価項目に関する逸脱（計12例）及び服薬遵守に関する逸脱（計11例）であった。

表 2.7.6-24 治験実施計画書からの重要な逸脱例（ランダム化された被験者）

逸脱の種類 逸脱内容	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=99)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=103)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=101)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=102)	合計 (n=460)
治験実施計画書からの重要な逸脱例	2 (3.6%)	8 (8.1%)	6 (5.8%)	5 (5.0%)	10 (9.8%)	31 (6.7%)
選択基準に不適合	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	2 (0.4%)
評価対象IHの部位が治験実施計画書の規定外	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	2 (0.4%)
有効性の主要評価項目に関する逸脱	1 (1.8%)	4 (4.0%)	3 (2.9%)	0	4 (3.9%)	12 (2.6%)
24週後の写真撮影日と投与終了日の間隔が>1日又は24週後の写真撮影日と投与開始日の間隔が169±3日の範囲外	1 (1.8%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	5 (1.1%)
投与期間中にIHに対して併用禁止薬剤を使用	0	2 (2.0%)	2 (1.9%)	0	3 (2.9%)	7 (1.5%)
その他の併用禁止薬剤の使用	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
併用禁止薬剤を使用した可能性あり	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
除外基準に抵触	0	0	2 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	5 (1.1%)
除外基準(13)に抵触[a]	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.2%)
除外基準(10)に抵触[b]	0	0	2 (1.9%)	0	0	2 (0.4%)
母親が併用禁止薬剤を使用	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
既往歴が治験実施計画書の規定で許容できない	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
ランダム化/割付けに関する逸脱	0	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	0	3 (0.7%)
投与期間の一部で、割り付けられた治験薬と異なる治験薬を使用	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.4%)
一部のVisitで、別のVisitで交付すべき治験薬容器を交付	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
服薬遵守/治験薬への曝露に関する逸脱	0	2 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (2.0%)	5 (4.9%)	11 (2.4%)
Day 0から24週後までの服薬率が60%未満	0	2 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (2.0%)	5 (4.9%)	11 (2.4%)

数値は例数（%）

a：左室駆出率≤40%、心筋症、遺伝性不整脈のいずれかに該当する患者

b：IHが生命を脅かすIH、機能を脅かすIH、痛みを伴い、通常の創傷治療で効果が得られない、潰瘍形成を起こしたIHのいずれかに該当する患者

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10から改変

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6-25に示した。

- 中間解析対象（Stage 1）
  Stage 1では合計190例がランダム化され、2例（V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群及び3 mg/kg/day 3カ月群で各1例）を除く188例に治験薬が投与された。この188例をStage 1のITT解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用し、中間解析の対象とした。
- ITT解析対象集団（Stage 1、Stage 2、Stage 1 + Stage 2）
  プラセボ群又はV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群にStage 1及びStage 2で割り付けられた157例、中間解析で選択されなかったV0400SBの3投与群にStage 1で割り付けられた122例を併せた279例のうち、治験薬を投与された276例をITT解析対象集団に採用し、有効性の主要な解析対象とした。なお、有効性の主要な解析では、プラセボ群（55例）とV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群（101例）のみを比較した。
- PP解析対象集団（Stage 1、Stage 2、Stage 1 + Stage 2）
  ITT解析対象集団から、治験実施計画書からの重要な逸脱例17例を除外し、259例をPP解析対象集団として、有効性の感度分析に用いた。
- Overrun症例を含めたITT解析対象集団／安全性解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）
  Stage 1及びStage 2を併せた投与期間でランダム化された460例のうち、治験薬を投与された456例をoverrun症例を含めたITT解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6-25 解析対象集団の構成（ランダム化された被験者）

Stage 解析対象集団	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=99)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=103)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=101)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=102)	合計 (n=460)
Stage 1	25 (45.5%)	41 (41.4%)	41 (39.8%)	40 (39.6%)	43 (42.2%)	190 (41.3%)
ITT解析対象集団	25 (45.5%)	41 (41.4%)	40 (38.8%)	39 (38.6%)	43 (42.2%)	188 (40.9%)
PP解析対象集団	23 (41.8%)	38 (38.4%)	38 (36.9%)	37 (36.6%)	36 (35.3%)	172 (37.4%)
安全性解析対象集団	25 (45.5%)	41 (41.4%)	40 (38.8%)	39 (38.6%)	43 (42.2%)	188 (40.9%)
Stage 2	30 (54.5%)	0	0	0	59 (57.8%)	89 (19.3%)
ITT解析対象集団	30 (54.5%)	0	0	0	58 (56.9%)	88 (19.1%)
PP解析対象集団	30 (54.5%)	0	0	0	57 (55.9%)	87 (18.9%)
Stage 1 + Stage 2 （Overrun症例を除外）	55 (100.0%)	41 (41.4%)	41 (39.8%)	40 (39.6%)	102 (100.0%)	279 (60.7%)
ITT解析対象集団	55 (100.0%)	41 (41.4%)	40 (38.8%)	39 (38.6%)	101 (99.0%)	276 (60.0%)
PP解析対象集団	53 (96.4%)	38 (38.4%)	38 (36.9%)	37 (36.6%)	93 (91.2%)	259 (56.3%)
Stage 1 + Stage 2 （Overrun症例を含む）	55 (100.0%)	99 (100.0%)	103 (100.0%)	101 (100.0%)	102 (100.0%)	460 (100.0%)
ITT解析対象集団	55 (100.0%)	98 (99.0%)	102 (99.0%)	100 (99.0%)	101 (99.0%)	456 (99.1%)
安全性解析対象集団	55 (100.0%)	98 (99.0%)	102 (99.0%)	100 (99.0%)	101 (99.0%)	456 (99.1%)

数値は例数（%）、%は各投与群にランダム化された例数を分母として算出
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11から改変

2.7.6.4.2.2 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（Stage 1 + Stage 2）の人口統計学的特性を表 2.7.6-26に、投与開始前の評価対象IHの特性を表 2.7.6-27に示した。なお、本治験では、overrun症例を含めたITT解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）と安全性解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）は同一であった。また、有効性の

主要な比較対象となったプラセボ群及びV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群にはoverrun症例が存在しないことから、これら2つの投与群では、overrun症例を除外したITT解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）とoverrun症例を含めたITT解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）も同一である。したがって、本項には安全性解析対象集団の結果のみを示した。

(1) 人口統計学的特性

安全性解析対象集団のうち、71.3%（325/456例）が女児、28.7%（131/456例）が男児であった。また、ランダム化時の日齢の平均値（標準偏差）は103.85（31.02）日であり、生後35～90日の被験者は36.6%（167/456例）、生後91日以上の被験者は63.4%（289/456例）であった。V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群の男児の割合（21.0%）が、他の投与群（30.6%～31.4%）と比較してやや低かったものの、性別及び日齢に関して投与群間に大きな違いは認められなかった。

被験者の26.8%（122/455例）が早産で出生しており、2.6%（12/455例）は2カ月を超える早産であった。早産の割合はプラセボ群（34.5%、19/55例）で最も高く、次いでV0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群（30.0%、30/100例）、1 mg/kg/day 6カ月群（27.5%、28/102例）、3 mg/kg/day 6カ月群（23.8%、24/101例）、1 mg/kg/day 3カ月群（21.6%、21/97例）の順であった。出生時体重の平均値（標準偏差）は全体で3.01（0.74）kgであり、早産の割合を反映して、プラセボ群の平均値（2.93 kg）は他の投与群（2.97～3.06 kg）に比べてやや小さかった。

地域別では西欧が51.5%（235/456例）で過半数を占め、次いでその他の欧州（16.0%、73/456例）、米国及びカナダ（15.6%、71/456例）、その他のアメリカ（8.8%、40/456例）、オセアニア（8.1%、37/456例）の順であった。また、人種と民族の組合せでは、白人種-非ヒスパニックが72.1%（329/456例）で最も多く、国別ではフランス（25.0%、114/456例）、ドイツ（13.2%、60/456例）、スペイン（12.9%、59/456例）、米国（11.6%、53/456例）が多かった。

(2) 投与開始前の評価対象IHの特性

治験開始後に選択基準を変更して顔面以外のIHを組入れ可能としたが、3分の2以上（69.7%、318/456例）の被験者で、評価対象IHの部位は顔面であった。具体的な部位は頬（12.9%、59/456例）が最も多く、次いで前頭部（10.7%、49/456例）、口周囲、上唇又は下唇（9.0%、41/456例）、頭皮（8.6%、39/456例）、眼周囲（7.2%、33/456例）、鼻先端（6.1%、28/456例）、胸部（5.5%、25/456例）の順で多かった。

IH発症時の日齢の平均値（標準偏差）は15.51（21.67）日であり、生後90日までの発症が98.5%（449/456例）を占めていた。罹病期間の平均値（標準偏差）は88.39（35.94）日であった。

評価対象IHの形態学的サブタイプは、限局性が89.0%（406/456例）と大部分を占めており、分節性及び不確定型が各5.5%（25/456例）であった。大部分（89.5%、408/456例）の被験者で、二次性IHは認められなかった。

投与開始前の評価対象IHの特性に関して、投与群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6-26 人口統計学的特性（安全性解析対象集団：Stage 1 + Stage 2）

項目	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	合計 (n=456)
性別						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
男児	17 (30.9%)	30 (30.6%)	32 (31.4%)	21 (21.0%)	31 (30.7%)	131 (28.7%)
女児	38 (69.1%)	68 (69.4%)	70 (68.6%)	79 (79.0%)	70 (69.3%)	325 (71.3%)
ランダム化時の日齢（日）						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
平均値（標準偏差）	103.91 (31.06)	103.58 (33.07)	102.65 (30.12)	107.53 (30.14)	101.63 (31.00)	103.85 (31.02)
最小値/中央値/最大値	37/108.00/151	37/102.00/150	42/98.50/149	49/107.50/150	35/102.00/152	35/103.00/152
生後35～90日	20 (36.4%)	36 (36.7%)	38 (37.3%)	36 (36.0%)	37 (36.6%)	167 (36.6%)
生後91日～	35 (63.6%)	62 (63.3%)	64 (62.7%)	64 (64.0%)	64 (63.4%)	289 (63.4%)
早産の有無						
例数/欠測	55 / 0	97 / 1	102 / 0	100 / 0	101 / 0	455 / 1
有（2カ月超）	3 (5.5%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	12 (2.6%)
有（1～2カ月）	6 (10.9%)	12 (12.4%)	9 (8.8%)	11 (11.0%)	9 (8.9%)	47 (10.3%)
有（0～1カ月）	10 (18.2%)	8 (8.2%)	17 (16.7%)	17 (17.0%)	11 (10.9%)	63 (13.8%)
無	36 (65.5%)	76 (78.4%)	74 (72.5%)	70 (70.0%)	77 (76.2%)	333 (73.2%)
出生時体重（kg）						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	101 / 1	100 / 0	100 / 1	454 / 2
平均値（標準偏差）	2.93 (0.79)	3.02 (0.68)	3.02 (0.77)	2.97 (0.73)	3.06 (0.77)	3.01 (0.74)
最小値/中央値/最大値	0.89/3.08/4.39	0.70/3.14/4.29	0.80/3.12/4.74	0.75/3.10/4.63	0.71/3.16/5.38	0.70/3.14/5.38
地域						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
米国、カナダ	8 (14.5%)	18 (18.4%)	19 (18.6%)	14 (14.0%)	12 (11.9%)	71 (15.6%)
その他のアメリカ	1 (1.8%)	7 (7.1%)	9 (8.8%)	11 (11.0%)	12 (11.9%)	40 (8.8%)
西欧	35 (63.6%)	51 (52.0%)	41 (40.2%)	56 (56.0%)	52 (51.5%)	235 (51.5%)
その他の欧州	10 (18.2%)	17 (17.3%)	18 (17.6%)	13 (13.0%)	15 (14.9%)	73 (16.0%)
オセアニア	1 (1.8%)	5 (5.1%)	15 (14.7%)	6 (6.0%)	10 (9.9%)	37 (8.1%)

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 58から改変

表 2.7.6-27 投与開始前の評価対象IHの特性（安全性解析対象集団：Stage 1 + Stage 2）

項目	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	合計 (n=456)
IHの部位						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
顔面	40 (72.7%)	71 (72.4%)	72 (70.6%)	64 (64.0%)	71 (70.3%)	318 (69.7%)
顔面以外	15 (27.3%)	27 (27.6%)	30 (29.4%)	36 (36.0%)	30 (29.7%)	138 (30.3%)
IH発症時の日齢（日）						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
平均値（標準偏差）	14.93 (22.63)	16.63 (18.53)	16.95 (29.21)	15.87 (20.56)	12.92 (15.36)	15.51 (21.67)
～生後90日	54 (98.2%)	97 (99.0%)	98 (96.1%)	99 (99.0%)	101 (100.0%)	449 (98.5%)
生後91日～	1 (1.8%)	1 (1.0%)	4 (3.9%)	1 (1.0%)	0	7 (1.5%)
IHの罹病期間（日）						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
平均値（標準偏差）	89.00 (35.76)	87.07 (36.19)	85.76 (38.22)	91.67 (35.92)	88.74 (33.85)	88.39 (35.94)

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14から改変

表 2.7.6-27 投与開始前の評価対象IHの特性（安全性解析対象集団：Stage 1 + Stage 2）（続き）

項目	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	合計 (n=456)
評価対象IHの形態学的サブタイプ						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
分節性	2 (3.6%)	4 (4.1%)	7 (6.9%)	7 (7.0%)	5 (5.0%)	25 (5.5%)
限局性	48 (87.3%)	89 (90.8%)	90 (88.2%)	88 (88.0%)	91 (90.1%)	406 (89.0%)
不確定型	5 (9.1%)	5 (5.1%)	5 (4.9%)	5 (5.0%)	5 (5.0%)	25 (5.5%)
評価対象IHの主な解剖学的部位						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
頬	5 (9.1%)	16 (16.3%)	12 (11.8%)	18 (18.0%)	8 (7.9%)	59 (12.9%)
前頭部	9 (16.4%)	9 (9.2%)	15 (14.7%)	9 (9.0%)	7 (6.9%)	49 (10.7%)
口周囲、上唇又は下唇	5 (9.1%)	7 (7.1%)	7 (6.9%)	9 (9.0%)	13 (12.9%)	41 (9.0%)
頭皮	5 (9.1%)	14 (14.3%)	11 (10.8%)	2 (2.0%)	7 (6.9%)	39 (8.6%)
眼周囲	4 (7.3%)	5 (5.1%)	9 (8.8%)	4 (4.0%)	11 (10.9%)	33 (7.2%)
鼻先端	4 (7.3%)	3 (3.1%)	6 (5.9%)	7 (7.0%)	8 (7.9%)	28 (6.1%)
胸部	0	5 (5.1%)	7 (6.9%)	6 (6.0%)	7 (6.9%)	25 (5.5%)
その他	1 (1.8%)	7 (7.1%)	2 (2.0%)	6 (6.0%)	6 (5.9%)	22 (4.8%)
前腕	1 (1.8%)	6 (6.1%)	5 (4.9%)	6 (6.0%)	2 (2.0%)	20 (4.4%)
頚部	2 (3.6%)	4 (4.1%)	4 (3.9%)	4 (4.0%)	4 (4.0%)	18 (3.9%)
腹部	3 (5.5%)	2 (2.0%)	4 (3.9%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	16 (3.5%)
背部	2 (3.6%)	4 (4.1%)	4 (3.9%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	15 (3.3%)
鼻側壁	1 (1.8%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	3 (3.0%)	6 (5.9%)	14 (3.1%)
耳	2 (3.6%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	11 (2.4%)
眉間	1 (1.8%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	11 (2.4%)
肩	1 (1.8%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	9 (2.0%)
上腕	1 (1.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	8 (1.8%)
大腿	2 (3.6%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	7 (1.5%)
手	1 (1.8%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	7 (1.5%)
耳周囲、耳下腺	0	3 (3.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	7 (1.5%)
下肢	2 (3.6%)	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	5 (1.1%)
頤部	1 (1.8%)	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	4 (0.9%)
足	1 (1.8%)	0	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	4 (0.9%)
鼻周辺	1 (1.8%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	4 (0.9%)
二次性IHの有無						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
無	48 (87.3%)	92 (93.9%)	88 (86.3%)	92 (92.0%)	88 (87.1%)	408 (89.5%)
有	7 (12.7%)	6 (6.1%)	14 (13.7%)	8 (8.0%)	13 (12.9%)	48 (10.5%)
評価対象IHに関連する異常						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
無	55 (100.0%)	97 (99.0%)	100 (98.0%)	97 (97.0%)	101 (100.0%)	450 (98.7%)
中枢神経系が関与する PHACE症候群	0	0	0	0	0	0
中枢神経系が関与しない PHACE症候群	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.2%)
その他	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	0	5 (1.1%)

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14から改変

2.7.6.4.2.3 有効性

(1) 服薬遵守状況

服薬遵守状況の結果を表 2.7.6-28に示した。

交付時及び回収時の治験薬容器の質量に基づく服薬遵守状況は、投与期間を通じて

0.8 mL/kg/dayの治験薬を投与した場合を服薬率100%として算出した。安全性解析対象集団全体の服薬率の平均値（標準偏差）は96.95%（12.13%）であった。プラセボ群を含むすべての投与群で、服薬率の平均値は96%以上であり、投与群による違いは認められなかった。

治験責任医師又は治験分担医師の評価に基づく服薬遵守状況は、前回Visitからの未服薬日数に基づき、Visitごとに「悪い」、「普通」、「良い」の3段階で評価した。このVisitごとの評価にVisit間隔を加味し、被験者ごとに投与期間全体の平均的な服薬状況を判定した（判定方法の詳細は統計解析計画書で規定した）。安全性解析対象集団全体での服薬遵守状況は「良い」が96.2%（436/453例）、「普通」が3.8%（17/453例）であり、「悪い」と判定された被験者はなかった。

表 2.7.6-28 服薬遵守状況（安全性解析対象集団：Stage 1 + Stage 2）

	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	合計 (n=456)
治験薬容器の質量に基づく投与期間全体の服薬率（%）						
例数/欠測	53 / 2	92 / 6	92 / 10	88 / 12	94 / 7	419 / 37
平均値（標準偏差）	98.95 (11.76)	97.23 (12.43)	96.34 (13.32)	96.91 (9.53)	96.20 (13.08)	96.95 (12.13)
最小値/中央値/最大値	64/100.98/120	20/99.46/125	30/97.96/133	65/99.42/112	32/98.28/118	20/99.10/133
60%未満	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0	2 (2.1%)	6 (1.4%)
60%以上80%未満	3 (5.7%)	3 (3.3%)	5 (5.4%)	5 (5.7%)	6 (6.4%)	22 (5.3%)
80%以上105%以下	34 (64.2%)	72 (78.3%)	74 (80.4%)	67 (76.1%)	68 (72.3%)	315 (75.2%)
105%超	16 (30.2%)	15 (16.3%)	11 (12.0%)	16 (18.2%)	18 (19.1%)	76 (18.1%)
治験責任医師又は治験分担医師の評価に基づく投与期間全体の服薬遵守状況						
例数/欠測	55 / 0	97 / 1	102 / 0	98 / 2	101 / 0	453 / 3
良い	52 (94.5%)	93 (95.9%)	96 (94.1%)	97 (99.0%)	98 (97.0%)	436 (96.2%)
普通	3 (5.5%)	4 (4.1%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	17 (3.8%)
悪い	0	0	0	0	0	0

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 16から改変

(2) 主要評価項目：24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）

1) 中間解析結果及びIDMCの勧告

24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）について、Stage 1のITT解析対象集団188例を対象とした中間解析の結果を表 2.7.6-29に示した。

24週後の有効率は、プラセボ群で8.0%（2/25例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で9.8%（4/41例）、1 mg/kg/day 6カ月群で37.5%（15/40例）、3 mg/kg/day 3カ月群で7.7%（3/39例）、3 mg/kg/day 6カ月群で62.8%（27/43例）であった。V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群及び3 mg/kg/day 6カ月群の有効率はプラセボ群と比較して有意に高かったが、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群及び3 mg/kg/day 3カ月群の有効率はプラセボ群と同程度であった。6カ月投与の2群間の比較では、3 mg/kg/day 6カ月群の有効率が高かった。

3 mg/kg/day 6カ月群の有効性が明らかに優れており、安全性に問題がなかったことから、IDMCは、目標症例数を再設定せずに、3 mg/kg/day 6カ月群とプラセボ群で治験を継続することを勧告した。

表 2.7.6-29 24週後におけるIHに対する有効率の中間解析：中央判定（Stage 1のITT解析対象集団）

	プラセボ群 (n=25)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=41)		V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=40)		V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=39)		V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=43)	
	例数(%)	例数(%)	P値[a]	例数(%)	P値[a]	例数(%)	P値[a]	例数(%)	P値[a]
例数/欠測	25 / 0	41 / 0		40 / 0		39 / 0		43 / 0	
有効	2 (8.0%)	4 (9.8%)	0.4049	15 (37.5%)	0.0042	3 (7.7%)	0.5178	27 (62.8%)	<0.0001
無効	23 (92.0%)	37 (90.2%)		25 (62.5%)		36 (92.3%)		16 (37.2%)	

a：プラセボ群との比較
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 17から引用

2) 主要評価項目の主解析

プラセボ群及びIDMCが選択した3 mg/kg/day 6カ月群の被験者（ITT解析対象集団）を対象として、24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）を表 2.7.6-30に示した。

Stage 1とStage 2を併せた解析で、24週後に評価対象IHが治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）し、有効と判定された被験者は、プラセボ群で3.6%（2/55例）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群で60.4%（61/101例）であり、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率が有意に高かった（P<0.0001）。したがって、主要評価項目について、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

なお、Stage 1及びStage 2の被験者に分けて解析した結果に大きな違いはなく、いずれもStage 1とStage 2を併せた解析結果と同様であった。

表 2.7.6-30 24週後におけるIHに対する有効率：中央判定（ITT解析対象集団）

	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	例数 (%)	例数 (%)	P値
Stage 1			
例数/欠測	25 / 0	43 / 0	
有効	2 (8.0%)	27 (62.8%)	<0.0001
無効	23 (92.0%)	16 (37.2%)	
Stage 2			
例数/欠測	30 / 0	58 / 0	
有効	0	34 (58.6%)	<0.0001
無効	30 (100.0%)	24 (41.4%)	
Stage 1 + Stage 2			
例数/欠測	55 / 0	101 / 0	
有効	2 (3.6%)	61 (60.4%)	<0.0001
無効	53 (96.4%)	40 (39.6%)	

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 18から引用

3) 感度分析及び調整解析

Stage 1とStage 2を併せた解析結果を記載した。

a) PP解析対象集団を対象とした解析

プラセボ群及びV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の被験者（PP解析対象集団）を対象として、主解析と同様の解析を行った。その結果、24週後におけるIHに対する有効率は、プラセボ群で1.9%（1/53例）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群で60.2%（56/93例）であり、

V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率が有意に高かった（P<0.0001）。PP解析対象集団とITT解析対象集団の解析結果が同様であったことから、結果の頑健性が確認された。

b) 層別因子及び割付比による調整解析

主要評価項目について、ロジスティック回帰モデルを用い、ランダム化時の層別因子（日齢及び評価対象IHの部位）及び割付比による調整解析を行った。その結果、ITT解析対象集団を対象とした場合、PP解析対象集団を対象とした場合ともに、治療の効果は有意であり（いずれもP<0.0001）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効性がプラセボ群と比較して優れていた。

c) 中止例の一部を有効例とみなした感度分析

中止例のうち、安全性以外の理由で中止し、かつ直近の評価で、前回VisitからのIHの変化（中央判定）が「悪化」でも「不変」でもない被験者については、投与群ごとに該当する被験者の50%をランダムに選択し、それらの被験者を有効例とみなして、ITT解析対象集団を対象に主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。

その結果、24週後におけるIHに対する有効率は、プラセボ群で27.3%（15/55例）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群で61.4%（62/101例）となり、中止例を無効例として取り扱った主解析（プラセボ群3.6%、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群60.4%）と比較して、プラセボ群の有効率が大幅に上昇した。しかし、この条件下でも、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率はプラセボ群を有意に上回った（P<0.0001）。

4) 部分集団解析

主要評価項目について、ランダム化時の層別因子（日齢及び評価対象IHの部位）による部分集団解析を行った。結果を表 2.7.6-31に示した。

24週後におけるIHに対する有効率（Stage 1とStage 2を併せた解析）を被験者の日齢別にみると、プラセボ群の有効例（2例）はいずれも生後35～90日の被験者であり、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群でも、生後35～90日の有効率（67.6%、25/37例）が生後91日以上（56.3%、36/64例）と比較して高かった。しかし、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群とプラセボ群の有効率の差は、生後35～90日が57.6%、生後91日以上が56.3%であり、日齢による差は認められなかった。

V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率をIHの部位別にみると、顔面が60.6%（43/71例）、顔面以外が60.0%（18/30例）であり、投与部位による影響は認められなかった。

表 2.7.6-31 24週後におけるIHに対する有効率－部分集団解析－：中央判定（ITT解析対象集団）

	Stage 1 + Stage 2	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)
日齢	生後35～90日		
	例数/欠測	20 / 0	37 / 0
	有効	2 (10.0%)	25 (67.6%)
	無効	18 (90.0%)	12 (32.4%)
	生後91日～		
	例数/欠測	35 / 0	64 / 0
	有効	0	36 (56.3%)
	無効	35 (100.0%)	28 (43.8%)
評価対象IHの部位	顔面		
	例数/欠測	40 / 0	71 / 0
	有効	2 (5.0%)	43 (60.6%)
	無効	38 (95.0%)	28 (39.4%)
	顔面以外		
	例数/欠測	15 / 0	30 / 0
	有効	0	18 (60.0%)
	無効	15 (100.0%)	12 (40.0%)

数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 97及びTable 98から改変

5) Overrun症例を含めた解析

主要評価項目について、overrun症例を含めたITT解析対象集団（Stage 1 + Stage 2）を対象とした解析を行った。結果を表 2.7.6-32に示した。

24週後におけるIHに対する有効率は、プラセボ群で3.6%（2/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で8.2%（8/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で49.0%（50/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で12.0%（12/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で60.4%（61/101例）であった。V0400SBの各投与群の有効率は、いずれもプラセボ群と比較して高く、V0400SB投与群間の比較では、6カ月投与の2群の有効率が3カ月投与の2群よりも明らかに優れていた。また、投与期間が同じ場合は、3 mg/kg/day投与群の有効率が1 mg/kg/day投与群よりも高かった。

日齢及び評価対象IHの部位による部分集団解析では、V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群で、顔面以外のIHに対する有効率（22.2%、8/36例）が顔面のIH（6.3%、4/64例）と比較して高かったものの、明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.6-32 24週後におけるIHに対する有効率：中央判定（Overrun症例を含めたITT解析対象集団）

Stage 1 + Stage 2	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)
全体					
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0
有効	2 (3.6%)	8 (8.2%)	50 (49.0%)	12 (12.0%)	61 (60.4%)
無効	53 (96.4%)	90 (91.8%)	52 (51.0%)	88 (88.0%)	40 (39.6%)
日齢					
生後35～90日					
例数/欠測	20 / 0	36 / 0	38 / 0	36 / 0	37 / 0
有効	2 (10.0%)	2 (5.6%)	21 (55.3%)	3 (8.3%)	25 (67.6%)
無効	18 (90.0%)	34 (94.4%)	17 (44.7%)	33 (91.7%)	12 (32.4%)
生後91日～					
例数/欠測	35 / 0	62 / 0	64 / 0	64 / 0	64 / 0
有効	0	6 (9.7%)	29 (45.3%)	9 (14.1%)	36 (56.3%)
無効	35 (100.0%)	56 (90.3%)	35 (54.7%)	55 (85.9%)	28 (43.8%)
評価対象IHの部位					
顔面					
例数/欠測	40 / 0	71 / 0	72 / 0	64 / 0	71 / 0
有効	2 (5.0%)	5 (7.0%)	34 (47.2%)	4 (6.3%)	43 (60.6%)
無効	38 (95.0%)	66 (93.0%)	38 (52.8%)	60 (93.8%)	28 (39.4%)
顔面以外					
例数/欠測	15 / 0	27 / 0	30 / 0	36 / 0	30 / 0
有効	0	3 (11.1%)	16 (53.3%)	8 (22.2%)	18 (60.0%)
無効	15 (100.0%)	24 (88.9%)	14 (46.7%)	28 (77.8%)	12 (40.0%)

数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 21から引用

(3) 副次評価項目

プラセボ群及びIDMCが選択した3 mg/kg/day 6カ月群の被験者（ITT解析対象集団）を対象として、副次評価項目の結果を以下に示した。なお、特に断らない限り、本文中にはStage 1とStage 2を併せた解析結果を記載した。

1) 中央判定

a) 12週後におけるIHに対する有効率

IHの治癒の判定結果（中央判定）に基づき、12週後におけるIHに対する有効率を表2.7.6-33に示した。

12週後におけるIHに対する有効率は、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では44.0%（44/100例）であり、プラセボ群（3.6%、2/55例）と比較して有意に高かった（P<0.0001）。

表 2.7.6-33 12週後におけるIHに対する有効率：中央判定（ITT解析対象集団）

	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	例数 (%)	例数 (%)	P値
Stage 1			
例数/欠測	25 / 0	42 / 1	
有効	2 (8.0%)	19 (45.2%)	0.0007
無効	23 (92.0%)	23 (54.8%)	
Stage 2			
例数/欠測	30 / 0	58 / 0	
有効	0	25 (43.1%)	<0.0001
無効	30 (100.0%)	33 (56.9%)	
Stage 1 + Stage 2			
例数/欠測	55 / 0	100 / 1	
有効	2 (3.6%)	44 (44.0%)	<0.0001
無効	53 (96.4%)	56 (56.0%)	

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 115から引用

b) 前回VisitからのIHの改善率

前回VisitからのIHの改善率（中央判定）を表 2.7.6-34に示した。

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

一方、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では、大部分の被験者でIHの速やかな改善がみられた。最初の評価時点である5週後の改善率は88.0%（88/100例）であり、以後も8週後～24週後の各時点で、前回Visitと比較してIHが改善した被験者が認められた。

表 2.7.6-34 前回VisitからのIHの改善率：中央判定（ITT解析対象集団）

		プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	Stage 1 + Stage 2	例数 (%)	例数 (%)	P値
5週後	例数/欠測	37 / 18	100 / 1	
	改善	2 (5.4%)	88 (88.0%)	
	不変	31 (83.8%)	11 (11.0%)	<0.0001
	悪化	4 (10.8%)	1 (1.0%)	
8週後	例数/欠測	26 / 29	99 / 2	
	改善	1 (3.8%)	13 (13.1%)	
	不変	22 (84.6%)	85 (85.9%)	-
	悪化	3 (11.5%)	1 (1.0%)	
12週後	例数/欠測	24 / 31	98 / 3	
	改善	1 (4.2%)	9 (9.2%)	
	不変	23 (95.8%)	87 (88.8%)	0.5330
	悪化	0	2 (2.0%)	
16週後	例数/欠測	21 / 34	95 / 6	
	改善	1 (4.8%)	10 (10.5%)	
	不変	18 (85.7%)	85 (89.5%)	-
	悪化	2 (9.5%)	0	
20週後	例数/欠測	20 / 35	91 / 10	
	改善	0	2 (2.2%)	
	不変	20 (100.0%)	88 (96.7%)	-
	悪化	0	1 (1.1%)	
24週後	例数/欠測	19 / 36	90 / 11	
	改善	0	4 (4.4%)	
	不変	19 (100.0%)	86 (95.6%)	-
	悪化	0	0	

- : 算出不可
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 118～Table 123から改変

c) IHが改善するまでの期間

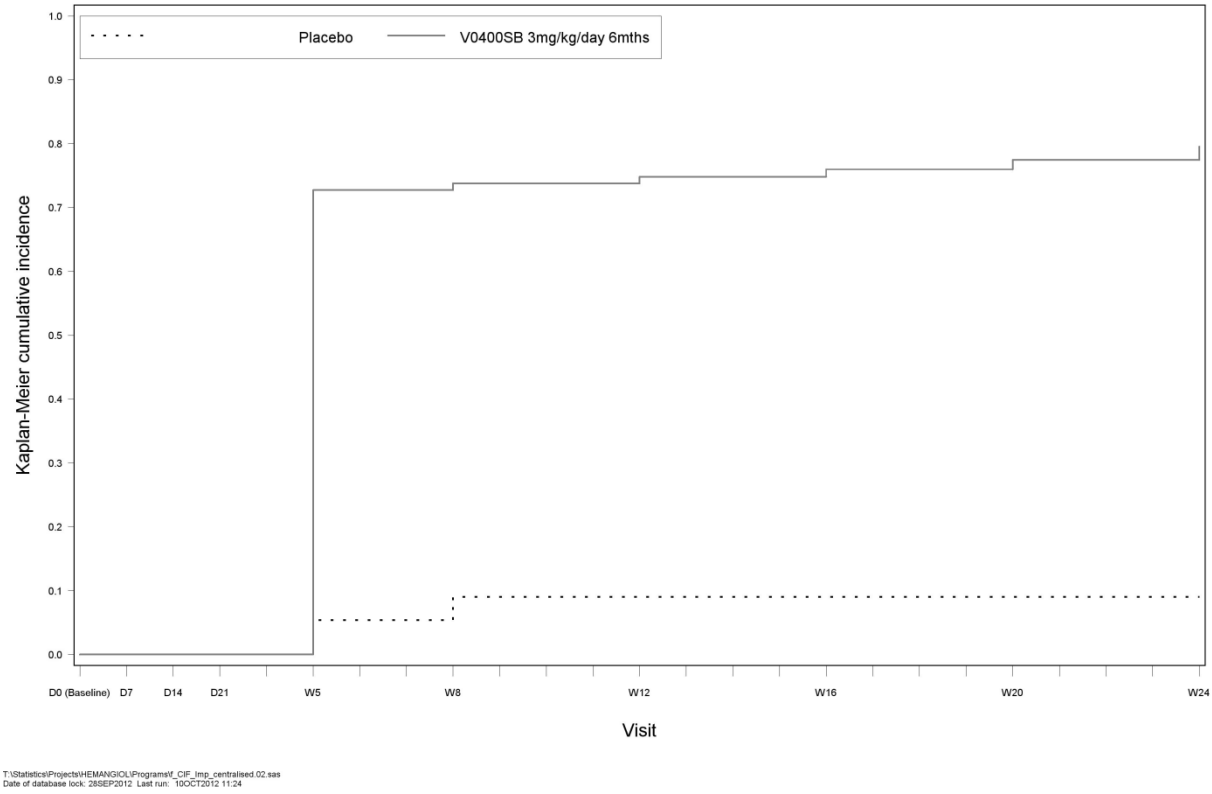
IHが改善するまでの期間（中央判定）を図 2.7.6-9及び表 2.7.6-35に示した。なお、「IHが改善するまでの期間」は、IHが「改善」と判定され、その後「悪化」が認められなかった最初のVisitと定義した。

V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では、最初の評価時点である5週後から「改善」判定の持続が認められ、その時点の改善率（Kaplan-Meier推定値）は72.7%（72例）であった。その後、改善率は緩やかに上昇を続け、24週後には79.5%（77例）となった。

一方、プラセボ群では「改善」判定の持続はほとんど認められず、5週後の改善率は5.4%（2例）、8週後～24週後の改善率は9.0%（3例、5週後から8週後にかけて1例増加）であった。

両投与群の改善率の推移（Kaplan-Meier曲線）に有意な差が認められた（P<0.0001）。

図 2.7.6-9 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meier曲線－：中央判定（ITT解析対象集団）



最初の評価時点：5週後

総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12から引用

表 2.7.6-35 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meier解析－：中央判定（ITT解析対象集団）

	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	N / n (KM推定値)	N / n (KM推定値)	P値
Stage 1			
Day 0（ベースライン）	25 / 0 (0.0%)	43 / 0 (0.0%)	
5週後	16 / 1 (6.3%)	41 / 28 (68.3%)	
8週後	9 / 1 (6.3%)	12 / 29 (70.9%)	
12週後	7 / 1 (6.3%)	11 / 29 (70.9%)	
16週後	7 / 1 (6.3%)	10 / 30 (73.8%)	
20週後	5 / 1 (6.3%)	7 / 31 (77.6%)	
24週後	5 / 1 (6.3%)	3 / 31 (77.6%)	<0.0001
Stage 2			
Day 0（ベースライン）	30 / 0 (0.0%)	58 / 0 (0.0%)	
5週後	21 / 1 (4.8%)	58 / 44 (75.9%)	
8週後	17 / 2 (10.4%)	14 / 44 (75.9%)	
12週後	14 / 2 (10.4%)	14 / 45 (77.6%)	
16週後	12 / 2 (10.4%)	12 / 45 (77.6%)	
20週後	12 / 2 (10.4%)	9 / 45 (77.6%)	
24週後	11 / 2 (10.4%)	8 / 46 (80.4%)	<0.0001
Stage 1 + Stage 2			
Day 0（ベースライン）	55 / 0 (0.0%)	101 / 0 (0.0%)	
5週後	37 / 2 (5.4%)	99 / 72 (72.7%)	
8週後	26 / 3 (9.0%)	26 / 73 (73.8%)	
12週後	21 / 3 (9.0%)	25 / 74 (74.8%)	
16週後	19 / 3 (9.0%)	22 / 75 (76.0%)	
20週後	17 / 3 (9.0%)	16 / 76 (77.5%)	
24週後	16 / 3 (9.0%)	11 / 77 (79.5%)	<0.0001

N：リスク集団、n：累積例数、KM推定値：累積発現率のKaplan-Meier推定値
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 126から引用

d) IHの面積、長径、色の変化

i) 面積

12週後及び24週後におけるIHの面積（中央判定）のベースラインからの変化を表 2.7.6-36に示した。

12週後におけるIHの面積のベースラインからの変化量（平均値（標準偏差））は、プラセボ群が0.637（2.224）cm^2、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群が-0.941（1.557）cm^2であり、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群ではプラセボ群と比較してIHの面積が有意に減少していた（P=0.0001）。

同様に、24週後におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群が0.464（1.804）cm^2、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群が-1.207（2.439）cm^2であり、有意差はないものの（P=0.0093）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群ではプラセボ群と比較してIHの面積が減少していた。

表 2.7.6-36 12週後及び24週後におけるIHの面積のベースラインからの変化：中央判定（ITT解析対象集団）

		プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	P値
12週後	Stage 1			
	例数/欠測	8 / 17	40 / 3	
	平均値（標準偏差）	0.546 (1.424)	-1.145 (1.590)	0.0027
	最小値/中央値/最大値	-0.87 / 0.01 / 3.66	-6.46 / -0.74 / 1.95	
	Stage 2			
	例数/欠測	16 / 14	58 / 0	
	平均値（標準偏差）	0.683 (2.575)	-0.801 (1.532)	0.0018
	最小値/中央値/最大値	-4.54 / 0.40 / 8.49	-6.99 / -0.41 / 1.85	
	Stage 1 + Stage 2			
	例数/欠測	24 / 31	98 / 3	
	平均値（標準偏差）	0.637 (2.224)	-0.941 (1.557)	0.0001
	最小値/中央値/最大値	-4.54 / 0.32 / 8.49	-6.99 / -0.49 / 1.95	
24週後	Stage 1			
	例数/欠測	6 / 19	35 / 8	
	平均値（標準偏差）	0.652 (2.041)	-1.840 (2.981)	0.0250
	最小値/中央値/最大値	-1.08 / -0.31 / 4.22	-13.08 / -1.01 / 3.38	
	Stage 2			
	例数/欠測	13 / 17	53 / 5	
	平均値（標準偏差）	0.377 (1.767)	-0.789 (1.921)	0.0233
	最小値/中央値/最大値	-4.35 / 0.40 / 2.69	-8.66 / -0.38 / 4.70	
	Stage 1 + Stage 2			
	例数/欠測	19 / 36	88 / 13	
	平均値（標準偏差）	0.464 (1.804)	-1.207 (2.439)	0.0093
	最小値/中央値/最大値	-4.35 / 0.32 / 4.22	-13.08 / -0.60 / 4.70	

単位：cm^2
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 109及びTable 110から改変

ii) 長径

12週後及び24週後におけるIHの長径（中央判定）のベースラインからの変化を表 2.7.6-37に示した。

12週後におけるIHの長径のベースラインからの変化量（平均値（標準偏差））は、プラセボ群が0.050（0.635）cm、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群が-0.116（0.661）cmであった。V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では、IHの長径が減少したものの、投与群間に有意差は認められなかった（P=0.1084）。

同様に、24週後におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群が-0.028（0.743）cm、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群が-0.179（0.731）cmであった。IHの長径の減少量は、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群がプラセボ群よりも大きかったが、投与群間に有意差は認められなかった（P=0.4127）。

表 2.7.6-37 12週後及び24週後におけるIHの長径のベースラインからの変化：中央判定（ITT解析対象集団）

		プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	P値
12週後	Stage 1			
	例数/欠測	8 / 17	40 / 3	
	平均値（標準偏差）	0.030 (0.553)	-0.047 (0.813)	0.3987
	最小値/中央値/最大値	-0.84 / 0.05 / 0.91	-2.01 / -0.16 / 3.25	
	Stage 2			
	例数/欠測	16 / 14	58 / 0	
	平均値（標準偏差）	0.060 (0.689)	-0.163 (0.535)	0.0830
	最小値/中央値/最大値	-1.14 / 0.19 / 1.73	-1.47 / -0.13 / 1.18	
	Stage 1 + Stage 2			
	例数/欠測	24 / 31	98 / 3	
	平均値（標準偏差）	0.050 (0.635)	-0.116 (0.661)	0.1084
	最小値/中央値/最大値	-1.14 / 0.13 / 1.73	-2.01 / -0.13 / 3.25	
24週後	Stage 1			
	例数/欠測	6 / 19	35 / 8	
	平均値（標準偏差）	0.124 (0.844)	-0.236 (0.915)	0.1843
	最小値/中央値/最大値	-1.01 / 0.11 / 1.33	-2.15 / -0.30 / 2.28	
	Stage 2			
	例数/欠測	13 / 17	53 / 5	
	平均値（標準偏差）	-0.098 (0.718)	-0.142 (0.586)	0.4083
	最小値/中央値/最大値	-1.51 / 0.23 / 0.69	-1.56 / -0.19 / 1.64	
	Stage 1 + Stage 2			
	例数/欠測	19 / 36	88 / 13	
	平均値（標準偏差）	-0.028 (0.743)	-0.179 (0.731)	0.4127
	最小値/中央値/最大値	-1.51 / 0.23 / 1.33	-2.15 / -0.20 / 2.28	

単位：cm
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 111及びTable 112から改変

iii) 色

12週後及び24週後におけるIHの色差（評価対象IHと周囲の皮膚の色の差、単位：dE*2000）（中央判定）について、ベースラインからの変化を表 2.7.6-38に示した。

12週後におけるIHの色差のベースラインからの変化量（平均値（標準偏差））は、プラセボ群が0.572（5.972）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群が-5.711（5.975）であり、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群ではプラセボ群と比較してIHの色差が有意に減少していた（P<0.0001）。

同様に、24週後におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群が-0.054（4.824）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群が-7.369（7.430）であり、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の色差の減少量は、プラセボ群と比較して有意に大きかった（P<0.0001）。

表 2.7.6-38 12週後及び24週後におけるIHの色のベースラインからの変化：中央判定
（ITT解析対象集団）

		プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	P値
12週後	Stage 1			
	例数/欠測	8 / 17	40 / 3	
	平均値（標準偏差）	-0.421 (5.483)	-6.385 (6.799)	0.0100
	最小値/中央値/最大値	-7.66 / -0.96 / 9.20	-21.98 / -4.84 / 4.13	
	Stage 2			
	例数/欠測	16 / 14	58 / 0	
	平均値（標準偏差）	1.069 (6.315)	-5.246 (5.347)	<0.0001
	最小値/中央値/最大値	-10.21 / 0.68 / 12.51	-17.75 / -4.84 / 4.42	
	Stage 1 + Stage 2			
	例数/欠測	24 / 31	98 / 3	
	平均値（標準偏差）	0.572 (5.972)	-5.711 (5.975)	<0.0001
	最小値/中央値/最大値	-10.21 / 0.04 / 12.51	-21.98 / -4.84 / 4.42	
24週後	Stage 1			
	例数/欠測	6 / 19	35 / 8	
	平均値（標準偏差）	-1.314 (4.627)	-8.200 (9.007)	0.0345
	最小値/中央値/最大値	-8.93 / 0.58 / 3.21	-24.73 / -9.15 / 11.06	
	Stage 2			
	例数/欠測	13 / 17	53 / 5	
	平均値（標準偏差）	0.527 (4.983)	-6.820 (6.209)	<0.0001
	最小値/中央値/最大値	-6.53 / -0.05 / 9.27	-20.61 / -5.49 / 2.75	
	Stage 1 + Stage 2			
	例数/欠測	19 / 36	88 / 13	
	平均値（標準偏差）	-0.054 (4.824)	-7.369 (7.430)	<0.0001
	最小値/中央値/最大値	-8.93 / 0.51 / 9.27	-24.73 / -6.67 / 11.06	

数値は色差（単位：dE*2000）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 113及びTable 114から改変

2) 治験責任医師又は治験分担医師による評価

a) 各VisitにおけるIHに対する有効率

各VisitにおけるIHに対する有効率（治験責任医師又は治験分担医師による評価）を表 2.7.6-39に示した。

Day 7～Day 21に評価対象IHが治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）し、有効と判定された被験者は、プラセボ群、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群ともに認められなかった。プラセボ群では12週後、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では5週後から有効例がみられ、5週後～24週後のすべての時点で、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率はプラセボ群よりも高かった。24週後の有効率は、プラセボ群で10.5%（2/19例）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群で26.7%（24/90例）であった。いずれの時点でも投与群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6-39 各VisitにおけるIHに対する有効率：治験責任医師又は治験分担医師による評価（ITT解析対象集団）

		プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	Stage 1 + Stage 2	例数 (%)	例数 (%)	P値
Day 7	例数/欠測	55 / 0	101 / 0	
	有効	0	0	-
	無効	55 (100.0%)	101 (100.0%)	
Day 14	例数/欠測	54 / 1	101 / 0	
	有効	0	0	-
	無効	54 (100.0%)	101 (100.0%)	
Day 21	例数/欠測	48 / 7	101 / 0	
	有効	0	0	-
	無効	48 (100.0%)	101 (100.0%)	
5週後	例数/欠測	37 / 18	99 / 2	
	有効	0	2 (2.0%)	0.1930
	無効	37 (100.0%)	97 (98.0%)	
8週後	例数/欠測	26 / 29	99 / 2	
	有効	0	4 (4.0%)	0.1811
	無効	26 (100.0%)	95 (96.0%)	
12週後	例数/欠測	24 / 31	98 / 3	
	有効	1 (4.2%)	8 (8.2%)	0.3098
	無効	23 (95.8%)	90 (91.8%)	
16週後	例数/欠測	21 / 34	96 / 5	
	有効	2 (9.5%)	10 (10.4%)	0.6845
	無効	19 (90.5%)	86 (89.6%)	
20週後	例数/欠測	20 / 35	93 / 8	
	有効	2 (10.0%)	20 (21.5%)	0.4232
	無効	18 (90.0%)	73 (78.5%)	
24週後	例数/欠測	19 / 36	90 / 11	
	有効	2 (10.5%)	24 (26.7%)	0.4419
	無効	17 (89.5%)	66 (73.3%)	

-：算出不可
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 130～Table 138から改変

b) 中央判定と治験責任医師又は治験分担医師による評価の比較

24週後におけるIHに対する有効率について、中央判定（主要評価項目、2.7.6.4.2.3 (2) 2)参照）と治験責任医師又は治験分担医師による評価とを比較した。

V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率は、中央判定が60.4%（61/101例）、治験責任医師又は治験分担医師による評価が26.7%（24/90例）であり、中央判定の方が明らかに高かった。プラセボ群の有効率は、中央判定が3.6%（2/55例）、治験責任医師又は治験分担医師による評価が10.5%（2/19例）であった。

表 2.7.6-40に示したように、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では、中央判定が「有効」で治験責任医師又は治験分担医師による評価が「無効」であった被験者が38例、反対に中央判定が「無効」で治験責任医師又は治験分担医師による評価が「有効」であった被験者が1例認められた。中央判定と治験責任医師又は治験分担医師による評価が

一致した被験者は、62例（有効23例、無効39例）であった。両者の判定が一致しなかった原因として、専門家2名による中央判定に比べて、56施設の治験責任医師又は治験分担医師による評価では、評価が不均一になりやすいこと、また、その他の評価条件も異なることが考えられた。

表 2.7.6-40 IHに対する有効判定：中央判定と治験責任医師又は治験分担医師による評価の比較（ITT解析対象集団）

中央判定（主要評価項目）	治験責任医師又は治験分担医師による評価	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)
有効	有効	0	23
有効	無効	2	38
無効	有効	0	1
無効	無効	53	39

数値は例数
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 22から引用

c) IHに対して有効と判定されるまでの期間

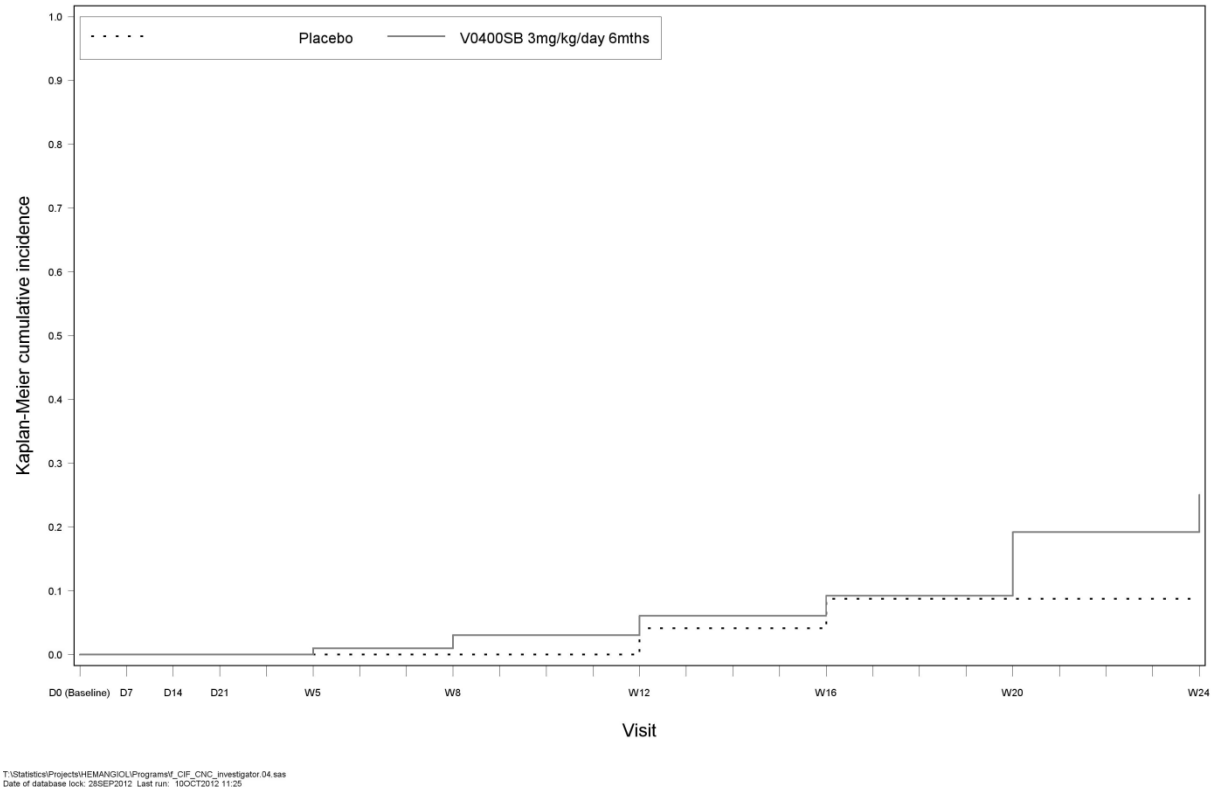
IHに対して有効と判定されるまでの期間（治験責任医師又は治験分担医師による評価）を図 2.7.6-10及び表 2.7.6-41に示した。なお、「IHに対して有効と判定されるまでの期間」は、IHに対する効果が「有効」と判定され、その後も「有効」が持続していた最初のVisitと定義した。

V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では、5週後から「有効」判定の持続が認められ、その時点の有効率（Kaplan-Meier推定値）は1.0%（1例）であった。その後、改善率は緩やかに上昇し、24週後に25.1%（23例）となった。

一方、プラセボ群では「有効」判定の持続はほとんど認められず、16週後に8.7%（2例）に達した後は、24週後まで上昇がみられなかった。

両投与群の有効率の推移（Kaplan-Meier曲線）に、有意差は認められなかった（P=0.5047）。

図 2.7.6-10 IHに対して有効と判定されるまでの期間－Kaplan-Meier曲線－：
治験責任医師又は治験分担医師による評価（ITT解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 37から引用

表 2.7.6-41 IHに対して有効と判定されるまでの期間－Kaplan-Meier解析－：
治験責任医師又は治験分担医師による評価（ITT解析対象集団）

	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	N / n (KM推定値)	N / n (KM推定値)	P値
Stage 1			
Day 0（ベースライン）	25 / 0 (0.0%)	43 / 0 (0.0%)	
Day 7	25 / 0 (0.0%)	42 / 0 (0.0%)	
Day 14	25 / 0 (0.0%)	42 / 0 (0.0%)	
Day 21	23 / 0 (0.0%)	42 / 0 (0.0%)	
5週後	16 / 0 (0.0%)	41 / 0 (0.0%)	
8週後	10 / 0 (0.0%)	40 / 1 (2.5%)	
12週後	8 / 1 (12.5%)	39 / 2 (5.0%)	
16週後	7 / 2 (25.0%)	37 / 3 (7.6%)	
20週後	4 / 2 (25.0%)	34 / 9 (23.9%)	
24週後	4 / 2 (25.0%)	25 / 10 (26.9%)	0.6276
Stage 2			
Day 0（ベースライン）	30 / 0 (0.0%)	58 / 0 (0.0%)	
Day 7	30 / 0 (0.0%)	58 / 0 (0.0%)	
Day 14	29 / 0 (0.0%)	58 / 0 (0.0%)	
Day 21	25 / 0 (0.0%)	58 / 0 (0.0%)	
5週後	21 / 0 (0.0%)	58 / 1 (1.7%)	
8週後	18 / 0 (0.0%)	57 / 2 (3.4%)	
12週後	16 / 0 (0.0%)	56 / 4 (6.9%)	
16週後	14 / 0 (0.0%)	53 / 6 (10.4%)	
20週後	14 / 0 (0.0%)	48 / 9 (16.0%)	
24週後	13 / 0 (0.0%)	44 / 13 (23.6%)	0.0235
Stage 1 + Stage 2			
Day 0（ベースライン）	55 / 0 (0.0%)	101 / 0 (0.0%)	
Day 7	55 / 0 (0.0%)	100 / 0 (0.0%)	
Day 14	54 / 0 (0.0%)	100 / 0 (0.0%)	
Day 21	48 / 0 (0.0%)	100 / 0 (0.0%)	
5週後	37 / 0 (0.0%)	99 / 1 (1.0%)	
8週後	28 / 0 (0.0%)	97 / 3 (3.1%)	
12週後	24 / 1 (4.2%)	95 / 6 (6.1%)	
16週後	21 / 2 (8.7%)	90 / 9 (9.2%)	
20週後	18 / 2 (8.7%)	82 / 18 (19.2%)	
24週後	17 / 2 (8.7%)	69 / 23 (25.1%)	0.5047

N：リスク集団、n：累積例数、KM推定値：累積発現率のKaplan-Meier推定値
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 139から引用

d) 前回VisitからのIHの改善率

前回VisitからのIHの改善率（治験責任医師又は治験分担医師による評価）を表2.7.6-42に示した。

前回VisitからのIHの改善率は、Day 7～24週後のすべての時点で、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の方がプラセボ群よりも高く、16週後を除いて投与群間に有意な差が認められた。

表 2.7.6-42 前回VisitからのIHの改善率：治験責任医師又は治験分担医師による評価（ITT解析対象集団）

		プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	Stage 1 + Stage 2	例数 (%)	例数 (%)	P値
Day 7	例数/欠測	54 / 1	101 / 0	
	改善	16 (29.6%)	75 (74.3%)	
	不変	35 (64.8%)	26 (25.7%)	<0.0001
	悪化	3 (5.6%)	0	
Day 14	例数/欠測	54 / 1	101 / 0	
	改善	11 (20.4%)	83 (82.2%)	
	不変	38 (70.4%)	18 (17.8%)	<0.0001
	悪化	5 (9.3%)	0	
Day 21	例数/欠測	48 / 7	100 / 1	
	改善	12 (25.0%)	81 (81.0%)	
	不変	31 (64.6%)	19 (19.0%)	<0.0001
	悪化	5 (10.4%)	0	
5週後	例数/欠測	37 / 18	99 / 2	
	改善	10 (27.0%)	78 (78.8%)	
	不変	21 (56.8%)	18 (18.2%)	<0.0001
	悪化	6 (16.2%)	3 (3.0%)	
8週後	例数/欠測	26 / 29	98 / 3	
	改善	10 (38.5%)	76 (77.6%)	
	不変	10 (38.5%)	20 (20.4%)	<0.0001
	悪化	6 (23.1%)	2 (2.0%)	
12週後	例数/欠測	24 / 31	97 / 4	
	改善	6 (25.0%)	71 (73.2%)	
	不変	15 (62.5%)	21 (21.6%)	<0.0001
	悪化	3 (12.5%)	5 (5.2%)	
16週後	例数/欠測	21 / 34	94 / 7	
	改善	10 (47.6%)	66 (70.2%)	
	不変	8 (38.1%)	24 (25.5%)	0.0165
	悪化	3 (14.3%)	4 (4.3%)	
20週後	例数/欠測	20 / 35	91 / 10	
	改善	6 (30.0%)	63 (69.2%)	
	不変	12 (60.0%)	23 (25.3%)	0.0017
	悪化	2 (10.0%)	5 (5.5%)	
24週後	例数/欠測	19 / 36	88 / 13	
	改善	3 (15.8%)	56 (63.6%)	
	不変	16 (84.2%)	31 (35.2%)	0.0005
	悪化	0	1 (1.1%)	

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 153から改変

e) IHが改善するまでの期間

IHが改善するまでの期間（治験責任医師又は治験分担医師による評価）を図 2.7.6-11及び表 2.7.6-43に示した。

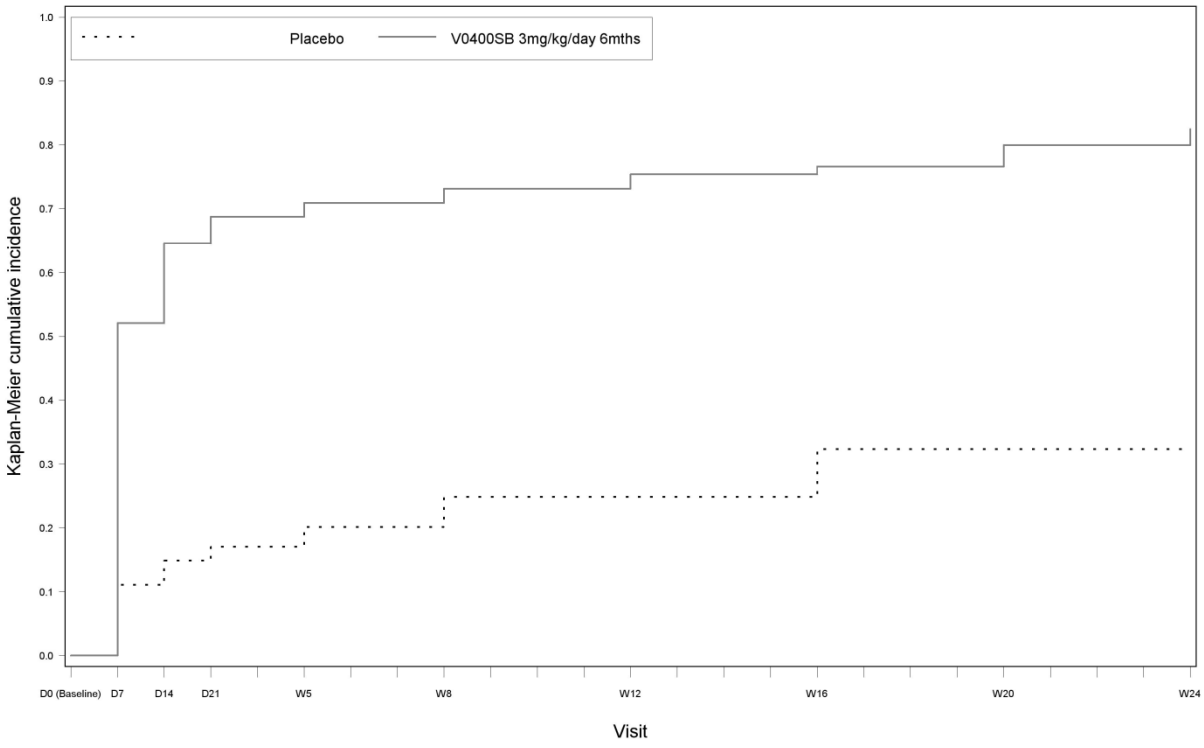
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群では、最初の評価時点であるDay 7から「改善」判定の持続が認められ、その時点の改善率（Kaplan-Meier推定値）は52.1%（50例）であっ

た。改善率は5週後（70.9%、68例）までは速やかに、以後は24週後（82.5%、76例）まで緩やかに上昇した。

一方、プラセボ群の改善率はDay 7に11.1%（6例）と低く、16週後に32.4%（12例）に達した後は、24週後まで上昇がみられなかった。

両投与群の改善率の推移（Kaplan-Meier曲線）に有意な差が認められた（P<0.0001）。

図 2.7.6-11 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meier曲線－：治験責任医師又は治験分担医師による評価（ITT解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 39から引用

表 2.7.6-43 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meier解析－：治験責任医師又は治験分担医師による評価（ITT解析対象集団）

	プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	N / n (KM推定値)	N / n (KM推定値)	P値
Stage 1			
Day 0（ベースライン）	25 / 0 (0.0%)	43 / 0 (0.0%)	
Day 7	24 / 2 (8.3%)	40 / 19 (47.5%)	
Day 14	22 / 2 (8.3%)	21 / 22 (55.0%)	
Day 21	20 / 2 (8.3%)	18 / 24 (60.0%)	
5週後	13 / 2 (8.3%)	15 / 26 (65.3%)	
8週後	7 / 2 (8.3%)	12 / 28 (71.1%)	
12週後	5 / 2 (8.3%)	10 / 28 (71.1%)	
16週後	5 / 3 (26.7%)	9 / 28 (71.1%)	
20週後	2 / 3 (26.7%)	7 / 29 (75.2%)	
24週後	2 / 3 (26.7%)	3 / 29 (75.2%)	-
Stage 2			
Day 0（ベースライン）	30 / 0 (0.0%)	58 / 0 (0.0%)	
Day 7	30 / 4 (13.3%)	56 / 31 (55.4%)	
Day 14	25 / 6 (20.3%)	25 / 40 (71.4%)	
Day 21	19 / 7 (24.5%)	16 / 42 (75.0%)	
5週後	14 / 8 (29.9%)	14 / 42 (75.0%)	
8週後	10 / 9 (36.9%)	14 / 42 (75.0%)	
12週後	7 / 9 (36.9%)	14 / 44 (78.6%)	
16週後	5 / 9 (36.9%)	11 / 45 (80.5%)	
20週後	5 / 9 (36.9%)	7 / 46 (83.3%)	
24週後	4 / 9 (36.9%)	5 / 47 (86.6%)	-
Stage 1 + Stage 2			
Day 0（ベースライン）	55 / 0 (0.0%)	101 / 0 (0.0%)	
Day 7	54 / 6 (11.1%)	96 / 50 (52.1%)	
Day 14	47 / 8 (14.9%)	46 / 62 (64.6%)	
Day 21	39 / 9 (17.1%)	34 / 66 (68.8%)	
5週後	27 / 10 (20.1%)	29 / 68 (70.9%)	
8週後	17 / 11 (24.8%)	26 / 70 (73.1%)	
12週後	12 / 11 (24.8%)	24 / 72 (75.4%)	
16週後	10 / 12 (32.4%)	20 / 73 (76.6%)	
20週後	7 / 12 (32.4%)	14 / 75 (80.0%)	
24週後	6 / 12 (32.4%)	8 / 76 (82.5%)	<0.0001

N：リスク集団、n：累積例数、KM推定値：累積発現率のKaplan-Meier推定値
-：算出せず
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 155及びTable 156から改変

f) 24週後におけるIH治癒後の皮膚所見

治験責任医師又は治験分担医師の評価に基づく24週後のIHの判定結果を、治癒後の皮膚所見とともに表 2.7.6-44に示した。

24週後に評価対象IHが治癒（「治癒」又は「ほぼ治癒」）し有効と判定された被験者は、プラセボ群で2例（10.5%）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群で24例（26.7%）であった。これらのうち判定結果が「治癒」であった被験者は、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の7例（7.8%）であり、残りの被験者（プラセボ群2例、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月

群17例）の判定結果はいずれも「ほぼ治癒」であった。

IHが「治癒」と判定されたV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の7例を対象に、治癒後の皮膚所見を評価した結果、5例（5.6%）が「ない」、2例（2.2%）が「少しある」であった。皮膚所見が「ある」と判定された被験者はなかった。

表 2.7.6-44 24週後におけるIH治癒後の皮膚所見：治験責任医師又は治験分担医師による評価（ITT解析対象集団）

		プラセボ群 (n=55)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	
	Stage 1 + Stage 2	例数 (%)	例数 (%)	P値
24週後	例数/欠測	19 / 36	90 / 11	
	無効	17 (89.5%)	66 (73.3%)	0.4419
	有効	2 (10.5%)	24 (26.7%)	
	ほぼ治癒	2 (10.5%)	17 (18.9%)	
	治癒	0	7 (7.8%)	
	皮膚所見			
	ない	0	5 (5.6%)	
	少しある	0	2 (2.2%)	
	ある	0	0	

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 138から改変

2.7.6.4.2.4 安全性

(1) 治験薬への曝露状況

安全性解析対象集団における治験薬の投与期間を表 2.7.6-45に示した。

投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群（82.60（67.31）日）が最も短かった。次いでV0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群（142.74（43.73）日）及び3 mg/kg/day 3カ月群（146.61（38.45）日）で投与期間が短く、1 mg/kg/day 6カ月群（156.92（39.89）日）及び3 mg/kg/day 6カ月群（160.97（26.59）日）では投与期間が最も長かった。

投与群によって投与期間に差がみられた原因は中止割合の違いであり、プラセボ群及びV0400SB 3カ月投与群の4カ月目以降（プラセボ投与）では、効果不十分による中止が多かったことによるものであった（2.7.6.4.2.1 (1)参照）。

表 2.7.6-45 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)	合計 (n=456)
投与期間（日）[a]						
例数/欠測	55 / 0	98 / 0	102 / 0	100 / 0	101 / 0	456 / 0
平均値（標準偏差）	82.60 (67.31)	142.74 (43.73)	156.92 (39.89)	146.61 (38.45)	160.97 (26.59)	143.55 (48.32)
中央値	47.00	168.00	168.00	167.50	168.00	168.00
最小値/最大値	6 / 176	1 / 214	7 / 220	7 / 176	19 / 190	1 / 220

a：投与期間 = 推定投与終了日 - 投与開始日 +1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 23から改変

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の収集期間は、同意取得から96週後（治験終了時）まで又は治験薬最終投与の5日後まで（いずれか遅い方まで）とし、治験薬投与中及び治験薬最終投与の5日後までに発現した有害事象をTEAEとした。また、有害事象と治験薬との因果関係は、「疑われる」、「疑いなし」、「データ不十分」の3分類で判定し、「疑われる」及び「データ不十分」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

安全性解析対象集団の有害事象の発現状況を表 2.7.6-46に示した。

1件以上の有害事象（TEAE）を発現した被験者の割合は、プラセボ群で72.7%（40/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で90.8%（89/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で88.2%（90/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で91.0%（91/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で95.0%（96/101例）であった。治験薬投与期間の違いを反映して、発現割合はプラセボ群がV0400SBの各投与群よりも低かった。1 mg/kg/day投与群と3 mg/kg/day投与群、3カ月投与群と6カ月投与群の間には、明らかな違いはみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）の発現割合は、プラセボ群で29.1%（16/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で44.9%（44/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で32.4%（33/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で35.0%（35/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で34.7%（35/101例）であった。

表 2.7.6-46 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)
発現例数（%）					
有害事象	41 (74.5%)	90 (91.8%)	90 (88.2%)	91 (91.0%)	96 (95.0%)
有害事象（TEAE）	40 (72.7%)	89 (90.8%)	90 (88.2%)	91 (91.0%)	96 (95.0%)
1件のみ	13 (23.6%)	18 (18.4%)	16 (15.7%)	12 (12.0%)	16 (15.8%)
2件	7 (12.7%)	10 (10.2%)	6 (5.9%)	9 (9.0%)	13 (12.9%)
3件以上	20 (36.4%)	61 (62.2%)	68 (66.7%)	70 (70.0%)	67 (66.3%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (10.9%)	4 (4.1%)	2 (2.0%)	7 (7.0%)	3 (3.0%)
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）	16 (29.1%)	44 (44.9%)	33 (32.4%)	35 (35.0%)	35 (34.7%)
重篤な有害事象	3 (5.5%)	5 (5.1%)	3 (2.9%)	9 (9.0%)	6 (5.9%)
発現件数（件）					
有害事象（TEAE）	143	516	478	468	520
治験薬の投与中止に至った有害事象	7	4	2	10	3
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）	31	147	81	71	75
重篤な有害事象	3	5	5	13	7

注：被験者識別コード050404（V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群）は、8～12週に1 mg/kg/day 3カ月群の治験薬を投与されたが、その間に発現した有害事象は3 mg/kg/day 3カ月群の集計のみに含めた。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 24から引用

2) 比較的よくみられた有害事象（TEAE）

SOC、PTごとの有害事象（TEAE）を表 2.7.6-47に示した。

いずれかの投与群で発現割合が5%以上であった有害事象（TEAE）をV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群での発現割合が高い順に示すと、鼻咽頭炎、下痢、発熱、生歯、気管支炎、上気道感染、嘔吐、咳嗽、胃腸炎、末梢冷感、細気管支炎、おむつ皮膚炎、歯痛、結膜炎、ワクチン接種合併症、睡眠障害、中期不眠症、悪夢、発疹、耳感染、鼻炎、不眠症、便秘、鼻漏、歯肉痛、状態悪化、易刺激性、食欲減退、湿疹、傾眠であった。これらのうち特に発現割合が高かった有害事象（TEAE）（いずれかの投与群で発現割合10%以上）は、いずれも乳児に多い非特異的な事象又はプロプラノロールの既知の副作用であった。

a) 乳児に多い非特異的な事象

乳児に多い非特異的な有害事象では、鼻咽頭炎、発熱、生歯、気管支炎、上気道感染、嘔吐、咳嗽、胃腸炎、おむつ皮膚炎、歯痛、結膜炎、ワクチン接種合併症、鼻炎が比較的よくみられた。これらの有害事象（TEAE）の多くは、プラセボ群と比較してV0400SBの各投与群で発現割合が高かった。これは主として、12～24週の発現割合に差がみられたためで、プラセボ群では12週以降も治験薬投与を継続した被験者が少なかったことによるものであった。気管支炎を除き、いずれの事象でも発現割合と用量との間に明らかな関連性は認められなかった。

いずれかの投与群で発現割合が10%以上であった鼻咽頭炎、発熱、生歯、気管支炎、上気道感染、嘔吐、咳嗽、胃腸炎及び鼻炎について、発現状況を以下に示した。なお、これらのうち重篤と判断された事象及び治験薬の投与中止に至った事象については、詳細を2.7.6.4.2.4 (4)及び(5)に示した。

i) 鼻咽頭炎

鼻咽頭炎の発現割合は、プラセボ群で18.2%（10/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で29.6%（29/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で16.7%（17/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で32.0%（32/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で33.7%（34/101例）であった。治験薬との因果関係はすべて否定された。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

ii) 発熱

発熱の発現割合は、プラセボ群で9.1%（5/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で20.4%（20/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で19.6%（20/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で22.0%（22/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で26.7%（27/101例）であった。治験薬との因果関係はすべて否定された。高度と判定された事象はなく、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の1例で発現した中等度の発熱が、重篤な有害事象とされた。

iii) 生歯

生歯の発現割合は、プラセボ群で10.9%（6/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で17.3%（17/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で21.6%（22/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で15.0%（15/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で20.8%（21/101例）であった。治験薬との因果関係はすべて否定された。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

iv) 気管支炎

気管支炎の発現割合は、プラセボ群で1.8%（1/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で5.1%（5/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で7.8%（8/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で11.0%（11/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で16.8%（17/101例）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない気管支炎の発現割合は、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で1.0%（1/98例、2件）、3 mg/kg/day 3カ月群で1.0%（1/100例、3件）、3 mg/kg/day 6カ月群で1.0%（1/101例、1件）であり、プラセボ群及び1 mg/kg/day 6カ月群では認められなかった。

V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群の1例で発現した高度の気管支炎及び3 mg/kg/day 6カ月群の1例で発現した中等度の気管支炎が、重篤な有害事象とされた。いずれも治験薬との因果関係は「疑いなし」であり[注)]、転帰は回復であった。また、3 mg/kg/day 6カ月群の1例が中等度の気管支炎のために治験薬の投与を中止した。本事象と治験薬との因果関係は「データ不十分」であった。上述の1例を除いて高度の事象は認められなかった。

注）V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群で発現した気管支炎の因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師により否定されたが、治験依頼者は関連があるかもしれないと判断した。

v) 上気道感染

上気道感染の発現割合は、プラセボ群で7.3%（4/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で6.1%（6/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で12.7%（13/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で19.0%（19/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で13.9%（14/101例）であった。これらのうち治験薬との因果関係が否定できなかったものは、V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群の1例1件のみであった。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

vi) 嘔吐

嘔吐の発現割合は、プラセボ群で5.5%（3/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で13.3%（13/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で11.8%（12/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で10.0%（10/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で12.9%（13/101例）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない嘔吐の発現割合は、プラセボ群で1.8%（1/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で3.1%（3/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で2.9%（3/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で2.0%（2/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で3.0%（3/101例）であった。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

vii) 咳嗽

咳嗽の発現割合は、プラセボ群で7.3%（4/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で14.3%（14/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で14.7%（15/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で16.0%（16/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で11.9%（12/101例）であった。これらのうち治験薬との因果関係が否定できなかったものは、V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群で3例3件、3 mg/kg/day 3カ月群で2例3件であった。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

viii) 胃腸炎

胃腸炎の発現割合は、プラセボ群で3.6%（2/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月

群で2.0%（2/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で5.9%（6/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で4.0%（4/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で10.9%（11/101例）であった。治験薬との因果関係はすべて否定された。

V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群の1例で発現した高度の胃腸炎が、重篤な有害事象とされた。また、プラセボ群の1例が軽度の胃腸炎のために治験薬の投与を中止した。

ix) 鼻炎

鼻炎の発現割合は、プラセボ群で9.1%（5/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で10.2%（10/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で11.8%（12/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で5.0%（5/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で4.0%（4/101例）であった。治験薬との因果関係はすべて否定された。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

b) プロプラノロールの既知の副作用

プロプラノロールの既知の副作用では、下痢、睡眠障害（睡眠障害、中期不眠症、悪夢、不眠症、睡眠の質低下）、その他の中枢神経系障害（易刺激性、過眠症、傾眠）、末梢冷感が比較的よくみられた。これらの有害事象（TEAE）の発現割合は、投与開始初期（漸増期間及びDay 21～12週）に、プラセボ群と比較してV0400SBの各投与群で高かった。既知の副作用であることから、治験薬との因果関係を否定できないものが多かったが、下痢を除き、いずれの事象でも発現割合と用量との間に明らかな関連性は認められなかった。

いずれかの投与群で発現割合が10%以上であった下痢及び睡眠障害について、発現状況を以下に示した。

i) 下痢

プロプラノロールの既知の副作用に該当する有害事象（TEAE）の中で、下痢は最も発現割合が高く、プラセボ群で7.3%（4/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で16.3%（16/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で13.7%（14/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で16.0%（16/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で27.7%（28/101例）に認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない下痢の発現割合は、プラセボ群で3.6%（2/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で5.1%（5/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で4.9%（5/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で4.0%（4/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で7.9%（8/101例）であった。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

ii) 睡眠障害

睡眠障害の発現割合は、プラセボ群で1.8%（1/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で12.2%（12/98例）、1 mg/kg/day 6カ月群で4.9%（5/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で1.0%（1/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で6.9%（7/101例）であった。V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群の2例及び1 mg/kg/day 6カ月群の3例を除いて、治験薬との因果関係は否定できなかった。高度と判定された事象はなく、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［感染症および寄生虫症］	35 22 (40.0%)	132 59 (60.2%)	121 69 (67.6%)	158 67 (67.0%)	151 69 (68.3%)	1 1 (1.8%)	3 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	8 5 (5.0%)	1 1 (1.0%)
鼻咽頭炎	13 10 (18.2%)	49 29 (29.6%)	27 17 (16.7%)	49 32 (32.0%)	43 34 (33.7%)	0	0	0	0	0
気管支炎	1 1 (1.8%)	8 5 (5.1%)	8 8 (7.8%)	15 11 (11.0%)	23 17 (16.8%)	0	2 1 (1.0%)	0	3 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)
上気道感染	5 4 (7.3%)	7 6 (6.1%)	16 13 (12.7%)	27 19 (19.0%)	17 14 (13.9%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
胃腸炎	2 2 (3.6%)	3 2 (2.0%)	6 6 (5.9%)	4 4 (4.0%)	11 11 (10.9%)	0	0	0	0	0
細気管支炎	3 3 (5.5%)	9 6 (6.1%)	8 7 (6.9%)	7 6 (6.0%)	12 9 (8.9%)	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	2 1 (1.0%)	0
耳感染	0	9 7 (7.1%)	4 4 (3.9%)	13 7 (7.0%)	6 4 (4.0%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	3 3 (2.9%)	5 3 (3.0%)	4 4 (4.0%)	0	0	0	0	0
鼻炎	5 5 (9.1%)	13 10 (10.2%)	12 12 (11.8%)	5 5 (5.0%)	4 4 (4.0%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	5 4 (4.1%)	3 3 (2.9%)	2 2 (2.0%)	3 3 (3.0%)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1 1 (1.0%)	5 4 (3.9%)	3 3 (3.0%)	5 3 (3.0%)	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
中耳炎	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	3 3 (3.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
感染性クループ	0	2 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	3 3 (3.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群		プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)		件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101		55	98	102	100	101	
［感染症および寄生虫症］（続き）												
口腔カンジダ症	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
気道感染	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)		0	0	0	1 1 (1.0%)	0	
ウイルス性気道感染	0	5 3 (3.1%)	3 2 (2.0%)	0	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
気管炎	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)		0	0	0	1 1 (1.0%)	0	
尿路感染	0	0	1 1 (1.0%)	0	2 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
ウイルス性上気道感染	0	1 1 (1.0%)	5 5 (4.9%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
気管支肺炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
カンジダ症	1 1 (1.8%)	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
感染性結膜炎	1 1 (1.8%)	0	0	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
涙嚢炎	0	1 1 (1.0%)	0	0	0		0	0	0	0	0	
感染性腸炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
突発性発疹	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
眼感染	1 1 (1.8%)	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
熱性感染症	1 1 (1.8%)	3 2 (2.0%)	0	0	0		0	0	0	0	0	
真菌感染	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
蠕虫感染	0	1 1 (1.0%)	0	0	0		0	0	0	0	0	
感染	0	0	0	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
口腔真菌感染	0	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
口腔ヘルペス	0	0	0	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
外耳炎	0	1 1 (1.0%)	0	0	0		0	0	0	0	0	
急性中耳炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
百日咳	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［感染症および寄生虫症］（続き）										
肺炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
化膿性分泌物	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
RSウイルス細気管支炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
RSウイルス感染	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
ばら疹	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
ロタウイルス感染	0	0	0	2 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	2 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
［胃腸障害］	38 16 (29.1%)	120 53 (54.1%)	127 49 (48.0%)	119 56 (56.0%)	153 55 (54.5%)	11 4 (7.3%)	38 15 (15.3%)	27 11 (10.8%)	18 11 (11.0%)	22 11 (10.9%)
下痢	9 4 (7.3%)	26 16 (16.3%)	17 14 (13.7%)	19 16 (16.0%)	51 28 (27.7%)	6 2 (3.6%)	10 5 (5.1%)	6 5 (4.9%)	5 4 (4.0%)	13 8 (7.9%)
生歯	7 6 (10.9%)	23 17 (17.3%)	44 22 (21.6%)	24 15 (15.0%)	33 21 (20.8%)	0	0	0	0	0
嘔吐	7 3 (5.5%)	19 13 (13.3%)	15 12 (11.8%)	11 10 (10.0%)	25 13 (12.9%)	1 1 (1.8%)	8 3 (3.1%)	3 3 (2.9%)	2 2 (2.0%)	8 3 (3.0%)
歯痛	2 2 (3.6%)	6 5 (5.1%)	3 2 (2.0%)	13 7 (7.0%)	10 9 (8.9%)	0	0	0	0	0
便秘	3 1 (1.8%)	15 9 (9.2%)	9 6 (5.9%)	11 9 (9.0%)	4 4 (4.0%)	0	7 2 (2.0%)	3 2 (2.0%)	6 4 (4.0%)	0
乳児仙痛	1 1 (1.8%)	3 2 (2.0%)	11 4 (3.9%)	7 4 (4.0%)	8 4 (4.0%)	1 1 (1.8%)	0	8 3 (2.9%)	1 1 (1.0%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	3 3 (2.9%)	6 4 (4.0%)	4 3 (3.0%)	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 1 (1.8%)	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
腹痛	0	2 1 (1.0%)	4 3 (2.9%)	3 3 (3.0%)	4 2 (2.0%)	0	2 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0
排便回数増加	3 2 (3.6%)	3 3 (3.1%)	0	3 3 (3.0%)	3 2 (2.0%)	3 2 (3.6%)	3 3 (3.1%)	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［胃腸障害］（続き）										
歯肉痛[a]	2 1 (1.8%)	3 3 (3.1%)	0	9 5 (5.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
消化不良	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
乳児吐出	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
異常便	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0
空気嚥下	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
変色便	0	2 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
鼓腸	1 1 (1.8%)	4 4 (4.1%)	6 5 (4.9%)	5 4 (4.0%)	0	0	2 2 (2.0%)	0	1 1 (1.0%)	0
血便排泄	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
粘液便	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
嚥下痛	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	2 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性直腸炎	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

a：被験者識別コード050404（V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群）は、8～12週に1 mg/kg/day 3カ月群の治験薬を投与され、その間に有害事象（TEAE）として歯肉痛を発現したが、3 mg/kg/day 3カ月群の集計のみに含めた。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［胃腸障害］（続き）										
吐き戻し	1 1 (1.8%)	5 4 (4.1%)	7 3 (2.9%)	2 2 (2.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	3 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0
流涎過多	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
舌変色	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	13 12 (21.8%)	52 32 (32.7%)	53 32 (31.4%)	46 28 (28.0%)	46 33 (32.7%)	2 2 (3.6%)	10 4 (4.1%)	6 6 (5.9%)	4 4 (4.0%)	0
発熱	5 5 (9.1%)	29 20 (20.4%)	35 20 (19.6%)	34 22 (22.0%)	35 27 (26.7%)	0	0	0	0	0
状態悪化	2 2 (3.6%)	4 3 (3.1%)	1 1 (1.0%)	5 5 (5.0%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.8%)	0	0	3 3 (3.0%)	0
易刺激性	3 3 (5.5%)	7 5 (5.1%)	6 6 (5.9%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.8%)	5 3 (3.1%)	3 3 (2.9%)	0	0
疼痛	0	3 3 (3.1%)	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	1 1 (1.8%)	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
薬効欠如	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
ワクチン接種後の易刺激性	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
医薬品副作用	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
適用部位疼痛	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
不快感	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
疲労	0	4 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	4 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0
冷感	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0
熱感	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［一般・全身障害および投与部位の状態］（続き）										
ワクチン接種部位反応	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	12 10 (18.2%)	42 27 (27.6%)	26 18 (17.6%)	25 17 (17.0%)	36 26 (25.7%)	1 1 (1.8%)	3 3 (3.1%)	0	3 3 (3.0%)	4 3 (3.0%)
おむつ皮膚炎	2 2 (3.6%)	4 4 (4.1%)	7 5 (4.9%)	5 4 (4.0%)	11 9 (8.9%)	0	0	0	0	0
発疹	1 1 (1.8%)	5 3 (3.1%)	3 3 (2.9%)	3 3 (3.0%)	6 5 (5.0%)	0	0	0	0	3 2 (2.0%)
アトピー性皮膚炎	1 1 (1.8%)	3 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	3 3 (3.0%)	0	0	0	0	0
紅斑	1 1 (1.8%)	3 3 (3.1%)	0	3 2 (2.0%)	3 3 (3.0%)	0	2 2 (2.0%)	0	1 1 (1.0%)	0
皮膚乾燥	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
点状出血	0	1 1 (1.0%)	0	0	2 2 (2.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 1 (1.8%)	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)
皮膚炎	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
湿疹	1 1 (1.8%)	10 8 (8.2%)	5 4 (3.9%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
多汗症	1 1 (1.8%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.8%)	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	0	4 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
冷汗	0	0	0	3 3 (3.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	3 2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
間擦疹	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［皮膚および皮下組織障害］（続き）										
斑	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	1 1 (1.8%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚血管障害	1 1 (1.8%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	16 7 (12.7%)	28 19 (19.4%)	32 23 (22.5%)	52 30 (30.0%)	38 24 (23.8%)	0	1 1 (1.0%)	5 5 (4.9%)	6 3 (3.0%)	1 1 (1.0%)
咳嗽	8 4 (7.3%)	16 14 (14.3%)	17 15 (14.7%)	21 16 (16.0%)	18 12 (11.9%)	0	0	3 3 (2.9%)	3 2 (2.0%)	0
鼻閉	2 1 (1.8%)	3 3 (3.1%)	6 4 (3.9%)	4 3 (3.0%)	8 4 (4.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
鼻漏	3 2 (3.6%)	4 3 (3.1%)	3 3 (2.9%)	13 8 (8.0%)	3 3 (3.0%)	0	0	0	0	0
喘息	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
気管支分泌増加	0	0	1 1 (1.0%)	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	1 1 (1.8%)	0	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)
鼻出血	0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
無呼吸	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
気管支閉塞	1 1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］（続き）										
呼吸困難	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
咽頭浮腫	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
いびき	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
咽喉病変	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道閉塞	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	2 1 (1.0%)	0	0	0	0	2 1 (1.0%)	0
［精神障害］	11 9 (16.4%)	50 30 (30.6%)	29 23 (22.5%)	22 18 (18.0%)	33 22 (21.8%)	10 8 (14.5%)	44 25 (25.5%)	15 12 (11.8%)	18 14 (14.0%)	26 17 (16.8%)
睡眠障害	1 1 (1.8%)	15 12 (12.2%)	8 5 (4.9%)	1 1 (1.0%)	8 7 (6.9%)	1 1 (1.8%)	13 10 (10.2%)	3 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	8 7 (6.9%)
中期不眠症	3 3 (5.5%)	7 6 (6.1%)	4 4 (3.9%)	7 7 (7.0%)	9 5 (5.0%)	3 3 (5.5%)	6 5 (5.1%)	4 4 (3.9%)	7 7 (7.0%)	6 4 (4.0%)
悪夢	1 1 (1.8%)	11 3 (3.1%)	2 2 (2.0%)	4 3 (3.0%)	6 5 (5.0%)	1 1 (1.8%)	10 3 (3.1%)	2 2 (2.0%)	4 3 (3.0%)	6 5 (5.0%)
不眠症	3 3 (5.5%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	4 4 (4.0%)	3 3 (5.5%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	3 3 (3.0%)
無感情	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
初期不眠症	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	2 2 (2.0%)	0	0	1 1 (1.0%)
神経過敏	2 2 (3.6%)	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)
落ち着きのなさ	1 1 (1.8%)	7 4 (4.1%)	5 4 (3.9%)	3 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.8%)	7 4 (4.1%)	4 3 (2.9%)	3 2 (2.0%)	0
ストレス	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［精神障害］（続き）										
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)
激越	0	1 1 (1.0%)	5 5 (4.9%)	3 3 (3.0%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0
不安	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
錯乱状態	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
食物嫌悪	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
神経発達障害	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
［眼障害］	3 2 (3.6%)	8 6 (6.1%)	14 12 (11.8%)	5 5 (5.0%)	13 10 (9.9%)	0	0	2 2 (2.0%)	0	0
結膜炎	3 2 (3.6%)	6 4 (4.1%)	9 8 (7.8%)	2 2 (2.0%)	10 8 (7.9%)	0	0	0	0	0
乱視	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
眼瞼紅斑	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
瞬目過多	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
眼脂	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
斜視	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
［臨床検査］	1 1 (1.8%)	12 10 (10.2%)	16 10 (9.8%)	3 3 (3.0%)	13 10 (9.9%)	1 1 (1.8%)	5 5 (5.1%)	1 1 (1.0%)	0	7 4 (4.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	3 3 (3.0%)	0	0	0	0	3 3 (3.0%)

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群		プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)		件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101		55	98	102	100	101	
［臨床検査］（続き）												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 2 (2.0%)		0	0	0	0	1 1 (1.0%)	
血中カリウム増加	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	2 2 (2.0%)		0	0	0	0	2 2 (2.0%)	
体重減少	0	1 1 (1.0%)	0	0	2 2 (2.0%)		0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
血中鉄減少	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
心電図再分極異常	0	0	0	0	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
平均赤血球容積異常	0	0	0	0	1 1 (1.0%)		0	0	0	0	0	
好塩基球数増加	0	1 1 (1.0%)	0	0	0		0	0	0	0	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	1 1 (1.0%)	0	0	
血中カルシウム増加	0	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0		0	0	0	0	0	
血中免疫グロブリンE増加	0	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
心雑音	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
心電図QT延長	0	3 3 (3.1%)	0	0	0		0	3 3 (3.1%)	0	0	0	
好酸球数増加	0	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
好中球数異常	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0		0	1 1 (1.0%)	0	0	0	
好中球数減少	0	0	3 2 (2.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
血小板数増加	0	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	
総蛋白減少	0	0	0	1 1 (1.0%)	0		0	0	0	0	0	
トランスアミナーゼ上昇	1 1 (1.8%)	0	0	0	0		1 1 (1.8%)	0	0	0	0	
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	0	0	1 1 (1.0%)	0	0		0	0	0	0	0	

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［臨床検査］（続き）										
視力検査	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
［血管障害］	2 2 (3.6%)	12 10 (10.2%)	10 9 (8.8%)	4 4 (4.0%)	10 10 (9.9%)	1 1 (1.8%)	11 10 (10.2%)	10 9 (8.8%)	1 1 (1.0%)	9 9 (8.9%)
末梢冷感	1 1 (1.8%)	9 8 (8.2%)	9 8 (7.8%)	1 1 (1.0%)	10 10 (9.9%)	0	9 8 (8.2%)	9 8 (7.8%)	1 1 (1.0%)	9 9 (8.9%)
血腫	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
出血	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 1 (1.8%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	1 1 (1.8%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	4 4 (7.3%)	10 10 (10.2%)	16 10 (9.8%)	10 10 (10.0%)	11 9 (8.9%)	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0
ワクチン接種合併症	2 2 (3.6%)	6 6 (6.1%)	12 9 (8.8%)	6 6 (6.0%)	9 8 (7.9%)	0	0	0	0	0
咬刺傷	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 1 (1.8%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
投薬欠落	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
転倒	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	1 1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過量投与	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0
熱傷	0	0	3 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
［神経系障害］	2 2 (3.6%)	26 14 (14.3%)	16 10 (9.8%)	10 8 (8.0%)	5 5 (5.0%)	1 1 (1.8%)	22 12 (12.2%)	10 7 (6.9%)	7 5 (5.0%)	3 3 (3.0%)
過眠症	1 1 (1.8%)	5 4 (4.1%)	2 2 (2.0%)	2 2 (2.0%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.8%)	5 4 (4.1%)	2 2 (2.0%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)
よだれ	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	0	5 4 (4.1%)	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	5 4 (4.1%)	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［神経系障害］（続き）										
傾眠	1 1 (1.8%)	13 6 (6.1%)	5 4 (3.9%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	11 5 (5.1%)	3 3 (2.9%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)
痙攣	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
泣き	0	1 1 (1.0%)	4 2 (2.0%)	2 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	2 1 (1.0%)	2 1 (1.0%)	0
ジスキネジー	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
てんかん	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張低下	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
第3脳神経麻痺	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
小発作てんかん	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0
［血液およびリンパ系障害］	0	3 3 (3.1%)	7 5 (4.9%)	2 2 (2.0%)	3 3 (3.0%)	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0
貧血	0	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
低色素血	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
白血球減少症	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球増加症	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
単球増加症	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
［代謝および栄養障害］	4 3 (5.5%)	12 10 (10.2%)	4 3 (2.9%)	7 6 (6.0%)	3 3 (3.0%)	3 3 (5.5%)	7 6 (6.1%)	1 1 (1.0%)	4 4 (4.0%)	2 2 (2.0%)
食欲減退	1 1 (1.8%)	4 4 (4.1%)	1 1 (1.0%)	5 5 (5.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.8%)	4 4 (4.1%)	0	4 4 (4.0%)	1 1 (1.0%)
栄養補給障害	0	2 2 (2.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
低血糖症	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
［SOC］	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群	プラセボ群	1 mg/kg/day 3カ月群	1 mg/kg/day 6カ月群	3 mg/kg/day 3カ月群	3 mg/kg/day 6カ月群
PT	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)	件数 例数 (%)
安全性解析対象集団	55	98	102	100	101	55	98	102	100	101
［代謝および栄養障害］（続き）										
脱水	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
新生児哺乳障害	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
高アルカリホスファターゼ血症	1 1 (1.8%)	0	0	0	0	1 1 (1.8%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	2 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
多飲症	0	2 2 (2.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
体重増加不良	2 2 (3.6%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.8%)	0	0	0	0
［心臓障害］	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0
右脚ブロック	0	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
第二度房室ブロック	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
徐脈	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0
チアノーゼ	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
［耳および迷路障害］	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
耳出血	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
耳の障害	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
［肝胆道系障害］	0	0	0	0	2 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
肝細胞融解性肝炎	0	0	0	0	2 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
［免疫系障害］	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫反応	0	0	0	1 1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

表 2.7.6-47 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群		1 mg/kg/day 3カ月群		1 mg/kg/day 6カ月群		3 mg/kg/day 3カ月群		3 mg/kg/day 6カ月群		プラセボ群		1 mg/kg/day 3カ月群		1 mg/kg/day 6カ月群		3 mg/kg/day 3カ月群		3 mg/kg/day 6カ月群	
PT	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
安全性解析対象集団	55		98		102		100		101		55		98		102		100		101	
［先天性、家族性および遺伝性障害］	2	2 (3.6%)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
先天性涙道狭窄	1	1 (1.8%)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
火炎状母斑	1	1 (1.8%)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
［筋骨格系および結合組織障害］	0		1	1 (1.0%)	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0	
姿勢異常	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0		0	
くる病	0		0		0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0	
［腎および尿路障害］	0		1	1 (1.0%)	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0	
乏尿	0		0		0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0	
尿臭異常	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0		0	
［社会環境］	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0		0	
患者による治療拒否	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0		0	
［外科および内科処置］	0		3	3 (3.1%)	3	2 (2.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
白内障手術	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0		0	
皮膚擦傷術	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0		0	
回腸瘻閉鎖	0		0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
鼠径部ヘルニア修復	0		0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
鼻の異物除去	0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0		0	
外科手術	0		0		1	1 (1.0%)	0		0		0		0		0		0		0	

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 177及びTable 180から改変

(3) 死亡

死亡は認められなかった。

(4) その他の重篤な有害事象

治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象（TEAEに限らない）をSOC、PTごとに表2.7.6-48に示し、それらの詳細を表 2.7.6-49に叙述した。

26例に33件の重篤な有害事象が発現した。投与群別の内訳は、プラセボ群で5.5%（3/55例、3件）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で5.1%（5/98例、5件）、1 mg/kg/day 6カ月群で2.9%（3/102例、5件）、3 mg/kg/day 3カ月群で9.0%（9/100例、13件）、3 mg/kg/day 6カ月群で5.9%（6/101例、7件）であった。

これらのうち重篤な副作用は5件で、内訳はプラセボ群で1件（状態悪化）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で1件（第二度房室ブロック）、3 mg/kg/day 3カ月群で3件（状態悪化、気管支炎[注)]、徐脈）であった。徐脈を除く4件は未知重篤副作用とされた。V0400SBを6カ月投与した2群では、重篤な副作用は発現しなかった。5件の重篤な副作用のうち4件は治験薬の投与中止に至り、1件（気管支炎）では治験薬の投与中断を要したが、いずれも対症療法により、又は処置なく回復した。

なお、スクリーニング期間に1例で重篤な有害事象（鼡径ヘルニア）が認められたが、本被験者はランダム化されなかったため安全性解析対象集団に採用されておらず、したがって、重篤な有害事象の集計に含めなかった。

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

表 2.7.6-48 SOC、PTごとの重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

［SOC］ PT	プラセボ群 (n=55) 件数 例数 (%)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=98) 件数 例数 (%)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=102) 件数 例数 (%)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=100) 件数 例数 (%)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101) 件数 例数 (%)
［一般・全身障害および投与部位の状態］	3 3 (5.5%)	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	3 2 (2.0%)
薬効欠如	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)
炎症	0	0	0	0	1 1 (1.0%)[a]
発熱	0	0	0	0	1 1 (1.0%)[a]
状態悪化	2 2 (3.6%)	0	0	1 1 (1.0%)	0
［感染症および寄生虫症］	0	2 2 (2.0%)	2 1 (1.0%)	5 4 (4.0%)	2 2 (2.0%)
細気管支炎	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)
気管支炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)
気管支肺炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
膀胱炎	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
ロタウイルス感染	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
ウイルス感染	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	0	0	1 1 (1.0%)
頭部損傷	0	0	0	0	1 1 (1.0%)
［精神障害］	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)
無感情	0	0	0	1 1 (1.0%)	1 1 (1.0%)
［心臓障害］	0	1 1 (1.0%)	0	2 2 (2.0%)	0
第二度房室ブロック	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
チアノーゼ	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
［胃腸障害］	0	0	0	3 3 (3.0%)	0
腸炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	2 2 (2.0%)	0
［代謝および栄養障害］	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
脱水	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
［神経系障害］	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
てんかん	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
［外科および内科処置］	0	1 1 (1.0%)	2 1 (1.0%)	0	0
白内障手術	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
回腸瘻閉鎖	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
鼠径部ヘルニア修復	0	0	1 1 (1.0%)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1
a：治験薬最終投与の5日後を過ぎてから発現した事象であり、表 2.7.6-47には含まれない。
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 187から改変

表 2.7.6-49 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

1) 腸炎、徐脈

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	550401（白人種）	男	90	腸炎	7	9	疑いなし	中等度	重篤	投与中止	回復/消失
				徐脈	7	3	疑われる	中等度	重篤	投与中止	回復/消失
				無呼吸	8	1	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
				乏尿	11	1	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	11/03～11/09：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重0.75 kg、2カ月超の早産）、低酸素性中枢神経系損傷、呼吸障害、脳室周囲白質軟化症、ホルモン補充療法、経腸栄養、吐き戻し、腹部膨満感、便秘、細菌感染
合併症	未熟児貧血、左側鼡径ヘルニア、網膜症
併用薬・併用療法[d]	Maltofer（水酸化鉄ポリマルトース錯体）、Ursofalc（ウルソデオキシコール酸）、Aquadetrim（ビタミンD_3）、パリビズマブ、赤血球、フロセミド
重篤理由	記載なし
経過・処置	11/03：治験薬投与開始（V0400SB）。 11/09：無呼吸、腹部膨満感、軟便及び発熱が再発した。血液検査の結果、顕著な貧血及び急性炎症性症候群が確認された。Hb 106 g/L、RBC 3600000/mm^3、WBC 10200000/mm^3、CRP上昇（<6）、Plt 330000000 mm^3、好酸球6%、単球8%、リンパ球61%、好中球4%、ALT 58 UI、AST 78 UI。PCRの結果、ヘルペス、CMV、トキソプラズマ陰性。便検査の結果、*Klebsiella oxitoca*及び*Enterocolitis faecium*陽性。血液培養では菌の発育を認めなかった。腸炎と診断された。心拍数90～100 bpmで、早産児では徐脈に該当したためカフェインを投与した。 処置及び転帰：治験薬の投与を中止し、最終投与は11/09であった。腸炎に対する処置としてLasix（フロセミド）、イミペネム、アンピシリン、ネチルマイシン、Fortum、アミカシン、チエナム及びバンコマイシン、徐脈に対する処置としてカフェインを投与した。被験者は回復したと判断された。健康状態は良好（体重増加、心拍リズム整、心音正常、心拍数130 bpm）と判断され、退院した。 発現時体重：2.3 kg、発現時身長：45 cm 発現時投与量：1 mg/kg/day
治験責任医師の見解	腸炎及び徐脈は重篤であると考えた。腸炎は治験薬との関連なし、徐脈は治験薬との関連ありと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	腸炎と治験薬の因果関係に合理的な可能性はないと判断した。腸炎の原因は、感染症を引き起こす可能性のある経腸栄養及び高度の消化管成熟障害であったと考えられる。実際に被験者は経腸栄養開始初期に腸炎の既往があった。徐脈と治験薬の因果関係には合理的な可能性があると判断した。 腸炎は治験薬概要書に未記載であり、徐脈は記載されている。腸炎は治験薬と関連がなく既往歴及び併用薬・併用療法と関連があると考えられたが、徐脈は治験薬の作用であると考えられた。総合的にみて既知の症例であると判断し、治験実施期間中に本被験者の割付けは開封しなかった。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）

b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

2) 胃食道逆流性疾患

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	110604（白人種）	女	73	胃食道逆流性疾患	66	7	疑いなし	高度	重篤	変更せず	回復/消失
				落ち着きのなさ	13	3	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				嘔吐	17	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				嘔吐	19	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				下痢	19	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				落ち着きのなさ	100	-	データ不十分	軽度	非重篤	変更せず	未回復/未消失
				鼻炎	132	6	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				気管支痙攣	134	3	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻炎	146	8	疑いなし	軽度	非重篤	該当せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	06/23～06/29：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 06/30～07/06：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 07/07～09/14：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与） 09/15～11/09：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	報告なし
合併症	報告なし
併用薬・併用療法[d]	Tardyferon（鉄）、Gestagin（消化管及び代謝用製剤）、Pectox（去痰薬）、ビタミンD_3、Prevenar（肺炎球菌ワクチン）、Rotateq（ロタウイルスワクチン）、ロタウイルスワクチン、オメプラゾール、Motilium（ドンペリドン）
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	06/23：治験薬投与開始（V0400SB）。 08/27：咳嗽が出現。 08/31：咳嗽が消失せず。体温37.5°C。鼻漏、チアノーゼ、軽度上気道性喘鳴及び粘液を伴った。百日咳疑いで入院した。胃食道逆流性疾患と診断された。 処置及び転帰：治験薬投与は変更せず、被験者は回復した。 発現時投与量：3 mg/kg/day
治験責任医師の見解	胃食道逆流性疾患と治験薬の因果関係は疑いなしと判断した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	胃食道逆流性疾患と治験薬の因果関係は疑いなしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

-：データなし
a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

3) 胃食道逆流性疾患

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	060402（白人種）	男	89	胃食道逆流性疾患	6	4	疑いなし	軽度	重篤	変更せず	回復/消失
				上気道感染	97	14	疑われる	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				不眠症	113	22	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	09/29～10/06：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 10/07～10/13：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 10/14～12/21：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与） 12/22～翌年02/15：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重1.35 kg、1～2カ月の早産）
合併症	嘔吐
併用薬・併用療法[d]	D-Fluorette（フッ化ナトリウム、コレカルシフェロール）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	09/29：治験薬投与開始（V0400SB）。 10/04：嘔吐が再発した。 10/05：入院。超音波検査の結果、胃食道逆流性疾患が確認された。血液ガス測定の結果、pH 7.352、pO_2 38.5 mmol/L、pCO_2 44 mmol/L、過剰塩基1 mmol/L。 処置及び転帰：有害事象に対する処置は行わなかったが、ベビーフード及びおしゃぶりを変更した。被験者は回復し、10/07に退院した。治験薬の投与は継続し、3 mg/kg/day に増量した。 発現時投与量：1 mg/kg/day
治験責任医師の見解	胃食道逆流性疾患は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	胃食道逆流性疾患は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

4) 状態悪化

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	110120（白人種）	女	51	状態悪化	24	47	疑われる	高度	重篤	投与中止	回復/消失
				下痢	2	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				嘔吐	12	3	疑われる	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				体重増加不良	15	49	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発熱	19	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				不眠症	24	40	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				食欲減退	33	10	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	11/10～11/16：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 11/17～11/23：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 11/24～12/14：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重2.40 kg、0～1カ月の早産）
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	混合ワクチン、Apiretal（アセトアミノフェン）、Dalsy（イブプロフェン）
重篤理由	記載なし
経過・処置	11/10：治験薬投与開始（V0400SB）。 12/03：血管腫の潰瘍を発現。 12/15：潰瘍悪化（グレード3）。 処置及び転帰：12/15にV0400SBの投与を中止した。有害事象に対する処置として、Dalsy（イブプロフェン）、Apiretal（アセトアミノフェン）、Lambdalina（リドカイン）、Varihesive被覆材（カルメロースナトリウム、ゼラチン、ペクチン）、PDLレーザー、プロプラノロール（2 mg/kg/day経口）及びチモロール（局所）を投与した。翌年01/11に血管腫が大きく改善した。01/18に被験者は完全に回復した。 発現時体重：4.7 kg、発現時身長：55 cm
治験責任医師の見解	状態悪化は重篤（医学的に重要）であると考えた。本事象は治験薬と関連ありと判断した。医学的理由により、治験実施期間中に本被験者の割付けを開封した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	状態悪化は治験薬とおそらく関連なしと判断した。治験薬から経口プロプラノロール2 mg/kg/day及び局所チモロールに切り替え、血管腫は大きく改善したことに着目した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。医学的理由（予測できない重篤な副作用）から、治験責任医師により治験実施期間中に本被験者の割付けが開封された。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

5) 第二度房室ブロック

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 3カ月群	500211（その他）	男	112	第二度房室ブロック	1	1	疑われる	軽度	重篤	投与中止	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	10/21：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与）の朝投与のみ
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	BCG、B型肝炎ワクチン、ポリオワクチン、5種混合ワクチン、ロタウイルスワクチン
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	10/21：午前11時45分に治験薬投与開始（V0400SB）。 投与開始前：心拍数110 bpm、血圧80/60 mmHg、呼吸数36、PR間隔120 ms。治験薬の投与開始に関して心臓病専門医の同意が得られた。投与後60分：心拍数118 bpm、血圧80/60 mmHg、呼吸数33。投与後120分：心拍数116 bpm、血圧75/60 mmHg、呼吸数36。PR間隔は170 msに延長。投与後180分：心拍数116 bpm、血圧75/60 mmHg、呼吸数36。投与後240分：心拍数98 bpm、血圧70/55 mmHg、呼吸数36。心電図からモービッツ1型第二度房室ブロックが確認された。安全性上、治験薬投与の継続は困難と心臓病専門医が判断し、投与を中止した。 処置及び転帰：治験薬投与は再開しなかった。追跡調査の結果、投与後240分+1時間：心拍数90 bpm、血圧80/60 mmHg、呼吸数36。投与後240分+2時間：心拍数86 bpm、血圧80/60 mmHg、呼吸数40。投与後240分+2時間（夕方）に退院するまで心臓病専門医が経過観察した。被験者は回復したと判断された。父親に、被験者を注意深く観察して発症時は電話するよう指導した。10/24午前に再来院し、診察結果は正常、心拍数120 bpm、血圧80/60 mmHg、呼吸数40、心電図は正常（洞調律）。血管腫は未治療で安定であり、被験者に特に問題はないことを父親より聴取した。翌年05/31、2時間（10時～正午）にわたるホルター心電図の結果、モービッツ型第二度房室ブロックが認められ、第一度房室ブロックが時折認められた。洞調律に自発的に戻った。既存の病態であったことが判明した。最終報告時点で被験者の状態は安定していた。 発現時投与量：1 mg/kg/day 発現時体重：7.2 kg、発現時身長：63.8 cm
治験責任医師の見解	モービッツ1型第二度房室ブロックと治験薬の因果関係は疑われると判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	第二度房室ブロックの発現は治験薬投与と時間的に一致し、投与中止後の経過からも因果関係が示唆される（非投与時は加療なく正常に回復）。プロプラノロールの薬物動態及び作用機序を考慮し、治験薬と本事象は関連があるかもしれないと判断した。本事象発現後のホルター心電図により被験者には既存の心疾患がおそらくあったことが判明したものの、V0400SBが本事象の誘発因子であったかもしれないことを考慮し、因果関係は「関連があるかもしれない」のままとした。本事象は治験薬概要書に記載されていないものと判断した。治験依頼者が治験実施期間中に本被験者の割付けを開封した（予測できない重篤な副作用）。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

6) 発熱、炎症

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 6カ月群	050619（白人種）	女	136	発熱	155	12	疑いなし	中等度	重篤	該当せず	回復/消失
				炎症	155	12	疑いなし	中等度	重篤	該当せず	回復/消失
				便秘	3	30	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				中期不眠症	3	30	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				末梢冷感	4	29	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				食欲減退	14	19	データ不十分	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				気管支炎	32	32	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				歯肉痛	36	272	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				喘息	64	-	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	未回復/未消失
				気管支炎	85	8	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				中期不眠症	92	12	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				気道うっ血	92	33	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発熱	99	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				腹部不快感	106	16	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				気管支炎	126	30	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				膀胱炎	137	19	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				中期不眠症	156	-	疑いなし	中等度	非重篤	該当せず	-
				紅斑性皮疹	165	21	疑いなし	軽度	非重篤	該当せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	05/30～06/05：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 06/06～06/13：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 06/14～10/20：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重2.88 kg、1～2カ月の早産）
合併症	なし

併用薬・併用療法[d]	Infanrix Hexa（混合ワクチン）、Pentavac（混合ワクチン）、Prevenar（肺炎球菌ワクチン）、Uvesterol Adec（ビタミン類）、Fumafer（鉄）、Chamomilla、Polysilane（整腸薬）、Doliprane（アセトアミノフェン）、Trophires（消毒薬）、Celestene（糖質コルチコイド）、Ventoline（サルブタモール）、Pneumorel（気管支拡張薬）、Ergyphilus（整腸薬）、Camelia、Bactrim（スルファメトキサゾール、トリメトプリム）、ビタミンK、Probiotic（整腸薬）、Uvedose（ビタミンD）、胸部理学療法
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	05/30：治験薬投与開始（V0400SB）。 10/14：出血性膀胱炎が認められたことから、*E. coli*による尿路感染と診断され、Bactrim（スルファメトキサゾール、トリメトプリム）の8日間投与を開始した。 10/20：治験薬の最終投与。 10/31：発熱が再燃し、尿細胞診で*K. Pneumoniae*及び*E. Coli*（10000 IU）が検出された。 11/04：Oroken（セフィキシム）の投与を開始。発熱は7日間持続し、食欲不振及び無力症を伴った。 11/09：入院。入院時、心拍数120 bpm、体温37.7°C、血圧99/53 mmHg、酸素飽和度98%（室内空気下）、状態は良好。咽頭炎があるものの肺検査は正常。腹部は柔らかく、痛みや臓器肥大はなかった。リンパ節部は可動、泉門圧は正常、張力は良好。追加検査の結果、尿試験紙は陰性、尿細胞診は菌陰性、CRP 70 mg/L、WBC 10.3 g/L、好中球46%、リンパ球37%、Hb 108 g/L、Plt 348 g/L。血液培養及び便培養はともに陰性、*Clostridium difficile*陰性。腎CT検査の結果、両腎の大きさがやや非対称で右腎の方が大きいことが確認された。皮髄境界は明瞭で、腎盂腎杯の拡張はなかった。 11/10：アセトアミノフェン及び抗生物質の投与を中止。体温ピーク時に実施した血液培養はいずれも陰性。体幹及び四肢にウイルス様紅斑性皮疹を発現。 11/11：平熱。 11/12：CRP低下（21 mg/L）、WBC 5.5 g/L、好中球18%、リンパ球68%。被験者は退院した（退院時体重9690 g）。 処置及び転帰：発熱に対する処置としてアセトアミノフェンを投与した。報告時点で再燃なく被験者は完全に回復した。腎シンチグラフィーによるモニタリング（腎臓サイズ、腎臓検査）が予定された。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：9875 g、発現時身長：76 cm
治験責任医師の見解	発熱及び炎症は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	発熱及び炎症と治験薬の因果関係に合理的な可能性がないと判断し、本被験者の割付けは開封しなかった。なおこれらの事象は治験薬概要書に記載されていない。

-：データなし
a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

7) 薬効欠如

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 6カ月群	110302（白人種）	女	96	薬効欠如	21	2	疑いなし	軽度	重篤	投与中止	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	11/04～11/09：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 11/10～11/15：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 11/16～11/22：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[d]	なし
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	11/04：治験薬投与開始（V0400SB）。 日付不明：被験者の両親は、被験者にプラセボが投与されているかもしれないと感じたため、非盲検でのプロプラノロール投与を希望した。両親は同意書に署名した。 11/22：治験薬の最終投与。 11/24：薬効欠如により本試験を中止した。 処置及び転帰：11/24に安全性のモニタリングのため入院し、5 mg/12時間のプロプラノールの適用外使用を開始した。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：5.95 kg、発現時身長：60.5 cm
治験責任医師の見解	薬効欠如は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	フランス因果関係基準に従い、薬効欠如と治験薬の因果関係に合理的な可能性はないと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

8) 薬効欠如

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
プラセボ群	110304（その他）	男	139	薬効欠如	22	2	疑いなし	軽度	重篤	投与中止	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	05/16～06/05：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	Protovit（ビタミン類）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの

経過・処置	05/16：治験薬投与開始（プラセボ）。 日付不明：被験者の両親は、被験者にプラセボが投与されているかもしれないと感じたため、非盲検でのプロプラノロール投与を希望した。両親は同意書に署名した。 06/05：治験薬の最終投与。薬効欠如により本試験を中止した。 処置及び転帰：06/06に安全性のモニタリングのため入院し、7.5 mg/12時間のプロプラノロールの適用外使用を開始した。 発現時体重：7.45 kg、発現時身長：66.5 cm
治験責任医師の見解	薬効欠如は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	薬効欠如は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

9) 薬効欠如

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 3カ月群	110305（白人種）	男	135	薬効欠如	116	1	疑いなし	軽度	重篤	投与中止	回復/消失
				尿臭異常	9	7	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				嘔吐	9	7	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				不眠症	50	7	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発熱	51	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				耳感染	65	8	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				細気管支炎	103	10	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	08/29～11/20：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 11/21～12/18：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	Apiretal（アセトアミノフェン）、アモキシシリン、Estilsone（糖質コルチコイド）、Ventolin（サルブタモール）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	08/29：治験薬投与開始（V0400SB）。 日付不明：被験者の両親は、被験者にプラセボが投与されているかもしれないと感じたため、非盲検でのプロプラノロール投与を希望した。両親は同意書に署名した。

	12/19：治験薬の投与を中止した。 12/22：48時間入院（当院の手順による）し、経口プロプラノロール溶液7.5 mg/12時間の適用外使用を開始した。 発現時投与量：プラセボ 発現時体重：9.07 kg、発現時身長：70.5 cm
治験責任医師の見解	薬効欠如と治験薬の因果関係は疑いなしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	フランス因果関係基準に従い、薬効欠如は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

10) 状態悪化

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
プラセボ群	540601（白人種）	女	87	状態悪化	115	-	疑いなし	高度	重篤	投与中止	軽快
				神経過敏	6	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻漏	20	8	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				咳嗽	20	8	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				結膜炎	23	6	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				咳嗽	56	7	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				結膜炎	68	7	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				咳嗽	95	5	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				歯痛	96	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	11/15～翌年03/13：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	Bonisan（生薬）、Debridat（抗コリン薬）、Alinan baby、Eurespal（気管支拡張薬）、Nettacin（抗生物質）、ビタミンD、Tobrex（トブラマイシン）、Nurofen（イブプロフェン）
重篤理由	記載なし

経過・処置	11/15：治験薬投与開始（プラセボ）。 翌年03/08：CT検査により眼球を圧迫する腫瘍が右眼窩に認められた。動脈相に腫瘍が明瞭に造影された。眼神経への影響はなく、眼検査により眼球突出及び眼球下部の還納が認められた。 03/14：被験者の状態は悪化した。 処置及び転帰：03/14に治験薬は休薬とし、以降の投与を判断するため治験責任医師が割付けを開封した。治験薬はプラセボであったため中止し、有害事象に対する処置としてプロプラノロール2 mg/kg/dayを投与した。報告時点で軽快していた。 発現時体重：6700 g、発現時身長：68 cm
治験責任医師の見解	状態悪化は重篤（医学的に重要）であると判断した。治験薬との関連なしと判断した。以降の投与を判断するため割付けを開封し、治験薬はプラセボであった。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	状態悪化は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

-：データなし
a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

11) 状態悪化

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
プラセボ群	060305（白人種）	女	39	状態悪化	15	15	疑われる	高度	重篤	投与中止	回復/消失したが後遺症あり

試験の治療内容（用法・投与期間）	08/23～09/05：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	不明
合併症	不明
併用薬・併用療法[d]	Vigantoletten（コレカルシフェロール）、プロプラノロール
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	08/23：治験薬投与開始（プラセボ）。 09/06：血管腫悪化により入院。同日に撮った写真では、血管腫の厚みにより片目が完全には開かず、もう片方の目の50%しか開かなかった。08/23に撮影した写真と比較して悪化が顕著であった。潰瘍部の大きさは約10 mm×5 mmで出血があった。 処置及び転帰：治験薬の最終投与は09/05であった。09/06に本試験を中止し、血管腫の治療としてプロプラノロール2 mL/kg/dayの適用外使用を開始した。この処置により悪化は抑えられた。その後被験者は回復したが後遺症ありと判断された。
治験責任医師の見解	状態悪化と治験薬の因果関係は疑われると判断した。治験薬はプラセボであった。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	状態悪化は治験薬概要書に記載されておらず、被験者は14日間の治験薬投与の後中止している。治験依頼者は、本事象は治験薬との関連なしと判断した。被験者の割付けが治験実施期間中に開封され、治験責任医師は本事象と治験薬の因果関係は疑われる（予測できない重篤な副作用）と判断した。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

12) 脱水、ウイルス感染

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	160209（白人種）	女	102	脱水	63	3	疑いなし	高度	重篤	休薬	回復/消失
				ウイルス感染	63	3	疑いなし	高度	重篤	休薬	回復/消失
				下痢	2	6	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻閉	6	35	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				下痢	8	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				生歯	10	87	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発熱	13	3	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				腫瘤	13	15	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発疹	16	4	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				湿疹	16	22	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				咳嗽	19	4	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻漏	19	4	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				咳嗽	25	12	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				上気道感染	61	5	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				ワクチン接種合併症	78	5	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

接触性皮膚炎	81	7	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
結膜炎	81	15	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
状態悪化	96	-	疑われる	中等度	非重篤	投与中止	不明

試験の治療内容（用法・投与期間）	09/21～09/27：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 09/28～10/04：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 10/05～12/14：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与） 12/14～翌年01/12：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	Pentavite（ビタミン類）、Infacol（ジサイクロミン塩酸塩、simeticone）、Bonjela（cetalkonium chloride、choline salicylate）、Panadol（アニリド類）、Fess little noses（鼻用製剤）、Nurofen（イブプロフェン）、Vicks rub（咳・感冒用製剤）、ベンジルペニシリン、ゲンタマイシン、Elidel cream（皮膚科用製剤）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	09/21：治験薬投与開始（V0400SB）。 11月（日付不明）：発熱、哺乳量低下及び咳嗽が認められた。 11/20：アセトアミノフェンの経口投与を開始した（11/24まで）。 11/21：治験薬を休薬とした。 11/22：ウイルス感染及び脱水のため入院。ベンジルペニシリン+ゲンタマイシンの静脈内投与を開始し、水分補給を継続した。 11/24：被験者は完全に回復したと判断された。治験薬の投与を半量で再開した。 11/25：治験薬半量を投与した。 11/26：治験薬を規定量に増量した。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：7.04 kg、発現時身長：65 cm
治験責任医師の見解	脱水及びウイルス感染は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	脱水及びウイルス感染は治験薬との関連なしと判断した。割付けは開封されなかった。なおこれらの事象は治験薬概要書に記載されていない。

-：データなし
a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

13) 細気管支炎

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 3カ月群	050311（白人種）	男	55	細気管支炎	23	9	疑いなし	中等度	重篤	休薬	回復/消失
				咳嗽	21	3	疑いなし	軽度	非重篤	休薬	回復/消失
				鼻炎	21	3	疑いなし	軽度	非重篤	休薬	回復/消失
				睡眠障害	35	59	疑われる	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻炎	54	9	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				アトピー性皮膚炎	56	41	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				下痢	63	23	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	11/15～翌年02/05：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 02/06～02/21：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	ビタミンD、Calcarea fluorica（カルシウム）、Prevenar（肺炎球菌ワクチン）、Infanrix（混合ワクチン）、アセトアミノフェン、生理食塩水、Augmentin（アモキシシリン、クラブラン酸）、運動療法
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	11/15：治験薬投与開始（V0400SB）。 12/07：細気管支炎により入院。 処置及び転帰：12/06にV0400SBを休薬とした。12/07にAugmentin（アモキシシリン、クラブラン酸）を投与し、運動療法を8回（12/15まで）実施した。12/08に退院。12/15に被験者は完全に回復。12/19にV0400SBの投与を再開した。 発現時投与量：1 mg/kg/day 発現時体重：5.6 kg、発現時身長：62 cm
治験責任医師の見解	細気管支炎は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	細気管支炎は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

14) 気管支肺炎、胃腸炎

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 6カ月群	320114（白人種）	男	95	気管支肺炎	81	18	疑いなし	高度	重篤	休薬	回復/消失
				胃腸炎	81	18	疑いなし	高度	重篤	休薬	回復/消失
				ウイルス感染	43	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				結膜炎	77	8	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				気管支炎	121	28	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				血中免疫グロブリンE増加	169	-	疑いなし	軽度	非重篤	該当せず	軽快

試験の治療内容（用法・投与期間）	10/11～翌年03/26：V0400SB 1 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[d]	Infrarix（混合ワクチン）、Prevenar（肺炎球菌ワクチン）、Nurofen（イブプロフェン）、Spiropent（塩酸クレンブテロール）、Tobrex Oculogutta（トブラマイシン）、Vigantol（コレカルシフェロール）、Konakion（ビタミンK）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	10/11：治験薬投与開始（V0400SB）。 12/30：気管支肺炎及び急性胃腸炎を発現。嘔吐、下痢及び急性結膜炎を伴った。 翌年01/05：上記症状により入院。抗生物質（アジスロマイシン）を投与したにもかかわらず持続的発熱があり、カタル性症状及び軟便とともに入院1週間前から続いていた。臨床検査の結果、CRP 78.96 mg/L、WBC 16.51 g/L。尿検査の結果、pH 6、比重1025、タンパク・糖・アセトン・亜硝酸塩・RBC・WBC陰性、ビリルビン陽性、negative antibiogram（菌陰性）。胸部X線により両側の肺炎が確認された。加療目的で集中治療室に転室。転室時、蒼白、咽頭充血、広汎な混合性ラ音及び不連続な呼気延長が認められた。臨床検査結果及び臨床像に基づき、アモキシシリン及びクラブラン酸の静脈内投与、気管支拡張薬の使用などの対症療法を行った。被験者の状態は改善し、発熱及びカタル性症状は治まり、便は固形化した。経過観察での臨床検査ではCRPがほぼ基準範囲内であった。 処置及び転帰：翌年01/04に治験薬を休薬とし、有害事象に対する以下の処置を行った。 - Tobrex Oculogutta（トブラマイシン）：12/27～翌年01/02 - Spiropent（塩酸クレンブテロール）：12/30～翌年01/05 - Nurofen（イブプロフェン）及びAmidophen（アミノフェナゾン）：01/01投与開始 - Hexalen（altretamine）：01/02投与開始 - Mucopront（カルボシステイン）：01/02～01/05 - Ventolin（サルブタモール）：01/02投与開始 - Augmentin（アモキシシリン、クラブラン酸）：01/05～01/07 - Aktil Duo（アモキシシリン、クラブラン酸）：01/08及び01/09 - Normaflore（プロバイオティクス）

	- 鼻洗浄及び塩化ナトリウム吸入 01/09に回復傾向にて退院。臨床検査により貧血が認められたため、完全回復後も臨床検査及び鉄分補助（適宜）を推奨した。追加報告時点で被験者は完全に回復しており、01/17に治験薬の投与を再開した。 発現時投与量：1 mg/kg/day 発現時体重：7.9 kg、発現時身長：63 cm
治験責任医師の見解	気管支肺炎及び胃腸炎は重篤（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）であると判断し、治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	気管支肺炎及び胃腸炎と治験薬の因果関係に合理的な可能性はないと判断した。なおこれらの事象は治験薬概要書に記載されていない。

-：データなし
a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

15) 細気管支炎

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 6カ月群	450101（白人種）	男	92	細気管支炎	62	7	疑いなし	高度	重篤	休薬	回復/消失
				嘔吐	1	1	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				生歯	7	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				おむつ皮膚炎	31	6	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				ワクチン接種合併症	60	1	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発熱	157	2	疑いなし	軽度	非重篤	休薬	回復/消失
				胃腸炎	157	7	疑いなし	軽度	非重篤	休薬	回復/消失
				嘔吐	161	3	疑いなし	軽度	非重篤	休薬	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	08/16～08/22：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 08/23～08/29：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 08/30～翌年01/31：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	乳児仙痛、湿疹、尿道下裂
併用薬・併用療法[d]	Infacol（ジサイクロミン塩酸塩、simeticone）、Cetomacrogol（皮膚軟化薬・保護薬）、アセトアミノフェン、Sudocream（ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、benzyl cinnamate、wool

	fat、酸化亜鉛)、Demazin syrup (クロルフェニラミンマレイン酸塩、フェニレフリン塩酸塩)、アモキシシリン、混合ワクチン
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	08/16：治験薬投与開始（V0400SB)。 10/16：細気管支炎を発現。咳嗽、頻呼吸及び喘鳴を伴った。哺乳は不良。 10/19：上記症状により救急科に入院。 処置及び転帰：10/16に治験薬を休薬とした。10/19（19時）から10/20（5時30分）にかけて酸素療法及び経鼻胃管栄養法を実施した。被験者の状態は改善し、10/20に退院した。10/23に治験薬の投与を再開した。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：7.6 kg、発現時身長：69 cm
治験責任医師の見解	細気管支炎は重篤であると判断し、治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	被験者は一晩の酸素療法ののち回復し、治験薬は休薬後速やかに投与再開された。ウイルス感染といった病因は否定されていない。これらを踏まえ、細気管支炎は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書 (5.3.5.1-1) Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.5.2、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

16) 気管支炎

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 6カ月群	520313（白人種）	男	76	気管支炎	121	19	疑いなし	中等度	重篤	変更せず	回復/消失
				右脚ブロック	7	9	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				心電図再分極異常	7	16	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				状態悪化	12	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				上気道感染	60	6	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				低色素血	85	253	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				下気道感染	88	6	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				下痢	121	8	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	07/15～07/20：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 07/21～07/28：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 07/29～12/29：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	なし

合併症	潰瘍
併用薬・併用療法[d]	ビタミンD_3、Pentaxim（混合ワクチン）、Nurofen（イブプロフェン）、ネオマイシン、Deflegmin（アンブロキソール）、アンブロキソール、Euvax B（肝炎ワクチン）
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	07/15：治験薬投与開始（V0400SB）。 11/12：気管支炎の症状が出現。 11/19：下気道感染の症状悪化により入院し、急性気管支炎と診断された。 処置及び転帰：有害事象に対する処置としてBiofuroksym（セフロキシム）静脈内投与、Pulmicort（ブデソニド）噴霧、Ventolin（サルブタモール）及びBerodual（フェノテロール臭化水素酸塩、臭化イプラトロピウム）投与を行った。V0400SBは中止せず、報告時点で被験者は完全に回復していた。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：8.4 kg、発現時身長：71.5 cm
治験責任医師の見解	気管支炎は治験薬との関連なしと判断し、割付けは開封しなかった。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	気管支炎と治験薬の因果関係に合理的な可能性はないと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

17) 膀胱炎

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 3カ月群	270203（白人種）	女	123	膀胱炎	25	7	疑いなし	中等度	重篤	変更せず	回復/消失
				蕁麻疹	66	3	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				転倒	72	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	06/07～08/25：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 08/26～11/21：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重2.10 kg、1～2カ月の早産）、その他は不明
合併症	不明
併用薬・併用療法[d]	Vigantol（コレカルシフェロール）、ピリドキシン、Aktiferrin（ベンセラジド、硫酸鉄）、Amoksiklav（アモキシシリン、クラブラン酸）、Nurofen（イブプロフェン）、晶質輸液（生理食塩水）、Espumisan（simeticone）、Prevenar（肺炎球菌ワクチン）
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	06/07：治験薬投与開始（V0400SB）。 07/01：39°Cの発熱があり、膀胱炎疑いにより入院。救急治療室入室時、血液検査でCRP 73 mg/L、尿中WBC 250/L超、尿細菌検査で*E. coli*生菌数100000/mL。 処置及び転帰：治験薬の投与は中止しなかった。Amoksilav（アモキシシリン、クラブラン

	酸）の6日間投与、Nurofen（イブプロフェン）の2日間投与及び晶質輸液を行った。被験者は回復し、07/07に退院した。 発現時投与量：1 mg/kg/day
治験責任医師の見解	膀胱炎は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	膀胱炎と治験薬の因果関係に合理的な可能性はないと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

18) 気管支炎、ロタウイルス感染

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	060403（白人種）	女	88	気管支炎	40	9	疑いなし	高度	重篤	休薬	回復/消失
				ロタウイルス感染	121	3	疑いなし	高度	重篤	変更せず	回復/消失
				多汗症	1	1	データ不十分	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				ウイルス性上気道感染	32	9	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				生歯	70	89	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				生歯	84	75	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				百日咳	106	141	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				ロタウイルス感染	120	2	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	11/24～12/01：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 12/02～12/08：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 12/09～翌年02/16：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与） 02/17～05/13：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重1.86 kg、1～2カ月の早産）、タイプ2a股関節形成不全（右側）
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	Zymaflour D（フッ化ナトリウム、コレカルシフェロール）、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール、酸素、Fluimucil（アセチルシステイン）、Osanith（局所麻酔薬）、ペニシリン（授乳中の母親に投与）、水分補給
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）

経過・処置	11/24：治験薬投与開始（V0400SB）。 12/25：感冒を発現。数日前からは咳嗽があった。夜間に点鼻薬を使用した。体面は熱っぽく紅潮していた。入院前はほとんど水分を摂っておらず、上半身を起こしていても呼吸困難で、最高38°Cの発熱があった。 翌年01/02：断続的な呼吸不全を伴う閉塞性気管支炎により入院。入院時の診察では、全身状態及び栄養状態は良好でないものの安定しており、鼻呼吸での頻呼吸及び陥没呼吸が認められた。高度の鼻炎及び咳嗽があり、咽頭は被膜なくやや赤らみ、口腔粘膜は湿潤していた。心血管検査の結果、心拍リズム整、心雑音なし、脈拍の触知良好、毛細血管再充血時間は正常。肺検査の結果、両肺換気は均等で、肺胞呼吸音、広範囲の低音性連続性ラ音、狭窄及び咳嗽が認められた。腹部は柔らかく、腸音正常、圧痛なし、抵抗なし。臨床検査の結果、正常であったのはAST（GOT）35 U/L、ALT（GPT）11 U/L、ナトリウム135 mmol/L、カリウム4.93 mmol/L、クロール102 mmol/L、カルシウム2.34 mmol/L、γ-GTP 14 U/L、AP 364 U/L、CRP 0.9 mg/L未満、CREA 0.21 mg/dL、尿素20 mg/dL、好酸球1.3%、好塩基球0.2%、正赤芽球0（WBC 100個当たり）、網状赤血球数 6.7‰、WBC 9.31/nL、Ht 33 vol%、MCHC 34.3 g/dL、Hb 11.2 g/dL、Plt 304/nL。異常であったのはリンパ球8.5%、好中球18.1%、単球11.8%、RBC 4.38/pL、MCV 75 fL、MCH 25.6 pg。血液ガス測定の結果、pH 7.3、pCO_2 52 mmHg、過剰塩基 -2.2 mmol/L、乳酸1.1 mmol/L、糖81 mg/dL。鼻咽頭分泌物からライノウイルス及びRSウイルスの核酸が確認された。 気管支炎に対する処置及び転帰：01/02に閉塞性気管支炎により治験薬を休薬とした。01/06まで酸素療法を要した。呼吸困難に対する処置として、腫脹軽減のための点鼻薬を投与した。またAltroven（イプラトロピウム）及びSultanol（サルブタモール）を吸入した。01/04まで糖質コルチコイド投与を要した。感染の症状は非重篤であったため抗生物質は投与しなかった。飲食物の経口摂取が顕著に減少していたため、01/07まで点滴を行った。全体を通して経過は良好であったためAltroven等の吸入を漸減した。01/10に被験者は回復し全身状態が良好となり、退院した。症状消失の翌週に被験者の両親と相談し、01/17に治験薬の投与を規定量で再開した。 気管支炎発現時投与量：3 mg/kg/day 気管支炎発現時体重：5150 g、発現時身長：58 cm 03月（日付不明）：治験薬（プラセボ）の投与継続下で嘔吐及び水性下痢（潜血なし）が出現し、約2日間続いた。水分摂取及び排尿は大幅に減少した。発熱（最高39.4°C）及び咳嗽も認められた。これらの事象発現前の最後の治験薬投与日は03/22であった。 03/23：上記事象により入院。入院時の全身状態は不良で、脱力及び粘膜の乾燥が認められた。光輪視なし、ツルゴール正常、発疹なし。耳鼻咽喉科、心臓及び肺の検査は異常なし。腹部は柔らかく平坦で、圧痛及び抵抗なし。体重6510 g、心拍数138/min、呼吸数35/min、体温38°C。血液検査の結果、トランスアミナーゼ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、CRP、CREA、血球数、Ht、Hb及びMCVは基準範囲内であった。静脈血による血液ガス測定の結果、pH 7.40、pCO_2 29 mmHg、過剰塩基 -5.5、乳酸1.2、糖83 mg/dL。検査異常値としては、好酸球0%、リンパ球32.5%、単球10.3%、リンパ系白血球2.6%、形質細胞0.8%、RBC 4.83/pL、MCH 26.8 pg。 03/24：微生物学的検査でロタウイルス抗原陽性。多重PCRの結果、気道から採取した病原体は*Bordetella pertussis*であった。 ロタウイルス感染に対する処置及び転帰：入院中は治験薬を休薬とした。03/23から点滴及びKlacid（クラリスロマイシン）投与を行い、全身状態は改善した。嘔吐は消失し、飲食物の経口摂取は正常化した。排便回数は減少した。入院時は便が水様であったが経口で水分を補給できた。03/26退院。体重6650 g。治験薬の投与を再開した。被験者の身近に胃腸炎患者がいたことが報告された。

	ロタウイルス感染発現時投与量：プラセボ ロタウイルス感染発現時体重：6510 g
治験責任医師の見解	閉塞性気管支炎は重篤であり、治験薬との関連なしと判断した。退院時報告では、閉塞性気管支炎及び呼吸不全と記録した。 ロタウイルス感染は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	気管支炎：被験者は、冬季のRSウイルス及びライノウイルス感染に起因する高度閉塞性気管支炎により入院し、呼吸不全を伴ったため酸素療法（4日間）及びサルブタモール投与を要した。気管支反応性亢進はプロプラノロールの直接的非選択的β遮断作用であり、本被験者の臨床状態の悪化は本剤投与に起因した可能性があった。このため、呼吸不全を伴う高度閉塞性気管支炎は治験薬と関連があるかもしれない（フランス因果関係基準でのC2S2I2）と判断した。その後治験薬の投与を再開し、忍容性は良好であった。この患者集団での治験薬投与に関する既存データは少数の症例報告が主であり、大規模臨床試験成績がないため、報告時点で本事象は未知であった。本症例は、本剤の試験で報告された重篤な肺障害としては初めてであった。ただし、フランスでの血管腫患者を対象としたプロプラノール例外的使用プログラムで直近の冬季に非重篤の高度な症例がわずかに認められている。本被験者の割付けは治験実施期間中に開封された（予測できない重篤な副作用）。 ロタウイルス感染：治験薬との因果関係に合理的な可能性はないと判断した。なおロタウイルス感染による下痢は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：最後の重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

19) 細気管支炎

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	110206（白人種）	女	114	細気管支炎	130	4	疑いなし	軽度	重篤	休薬	回復/消失
				鼻咽頭炎	122	12	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				真菌感染	131	3	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻咽頭炎	137	30	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	11/16～11/21：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 11/22～11/28：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 11/29～翌年02/06：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与） 02/07～04/28：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	臍炎
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	ビタミンD_3
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	11/16：治験薬投与開始（V0400SB）。 翌年03/25：咳嗽及び鼻漏が1週間前から進行していたため救急科を受診。

	03/26：呼吸器専門医を受診し、聴診で細気管支炎の所見があったため入院。両肺で呼気の高音性ラ音が認められた。吸気量は左右対称。体温測定せず。 03/27以降（日付不明）：発熱なし。被験者の母親からの呼吸困難の報告なし。 処置及び転帰：03/26に治験薬は休薬とした。入院時に生理食塩水噴霧による鼻洗浄及びMycostatin（抗生物質）投与を行った。サルブタモールを投与し経過観察したが、明らかな改善は聴診で認められなかった。最高38.1℃の発熱があったが、退院前22時間は平熱を維持した。入院期間中の酸素飽和度は正常で、酸素療法は不要であった。臨床経過が良好で酸素療法が不要であったため、退院可能であると03/28に判断した。ただし両肺にやや捻髪様のラ音、吸気の広範囲のラ音及びわずかな呼気延長（酸素飽和度96%）があった。被験者は回復し、03/28に治験薬の投与を規定量で再開した。 発現時投与量：プラセボ
治験責任医師の見解	細気管支炎と治験薬の因果関係は疑いなしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	本被験者は細気管支炎により入院した。肺の詳細な所見は不明であった。被験者は2日間以内に回復し、治験薬は休薬後速やかに投与再開された。これらを踏まえ、本事象と治験薬の因果関係は疑いなしと判断した。なお細気管支炎は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

20) 腎盂腎炎

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	050106（白人種）	女	55	腎盂腎炎	36	18	疑いなし	高度	重篤	変更せず	回復/消失
				下痢	1	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				便秘	5	6	データ不十分	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻炎	28	15	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	02/25～03/03：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 03/04～03/10：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 03/11～04/11：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重2.22 kg、0～1カ月の早産）
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	Uvesterol Adec（ビタミン類）、Ferrostrane（鉄）、Duphalac（便秘薬）、Prevenar（肺炎球菌ワクチン）、Uvesterol D（ビタミン類）、Infanrix Hexavalent（混合ワクチン）、Doliprane（アセトアミノフェン）、アセトアミノフェン、Grindelia Extract（生薬）
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	02/25：治験薬投与開始（V0400SB）。 03/31：発熱し始めた。 04/04：嘔吐し入院。尿培養でグラム陰性桿菌陽性、WBC 300000。急性腎盂腎炎と診断され

	た。 処置及び転帰：04/01～04/04に発熱に対する処置としてアセトアミノフェンを投与した。 04/04～04/07に腎盂腎炎に対する処置としてセフトリアキソン及びゲンタマイシンを投与した。04/07に退院し、合併症なく完全に回復した。治験薬投与に変更はなかった。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：4300 g、発現時身長：不明
治験責任医師の見解	腎盂腎炎は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	腎盂腎炎は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

21) 頭部損傷

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 6カ月群	060119（白人種）	女	148	頭部損傷	30	3	疑いなし	軽度	重篤	変更せず	回復/消失
				消化不良	12	127	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				胃腸炎	19	2	疑いなし	軽度	非重篤	休薬	回復/消失
				ワクチン接種合併症	57	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻咽頭炎	131	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻咽頭炎	151	3	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	02/14～02/20：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 02/21～02/27：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 02/28～07/31：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	咳嗽
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	D-Fluorette（フッ化ナトリウム、コレカルシフェロール）、Ambroxol Hustensaft（アンブロキソール）、Sab Simplex（ジメチコン）
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	02/14：治験薬投与開始（V0400SB）。 03/15：被験者の母親が被験者を抱えてベッドから出る際によろめき、床に倒れた。被験者及び母親は頭蓋脳損傷の検査目的で入院した。転倒前の最後の治験薬投与日は03/14であった。

	処置及び転帰：治験薬の投与は中止しなかった。48時間の観察後、03/17に被験者及び母親は退院した。被験者は回復したと報告された。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：8500 g、発現時身長：69 cm
治験責任医師の見解	頭部損傷は治験薬との関連なしと判断し、割付けは開封しなかった。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	頭部損傷は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

22) てんかん

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 6カ月群	230208（白人種）	女	57	てんかん	151	7	疑いなし	高度	重篤	投与中止	回復/消失したが後遺症あり
				発熱	10	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発熱	68	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				外科手術	68	1	疑いなし	高度	非重篤	変更せず	回復/消失
				発熱	69	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				便秘	75	1	疑われる	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				不全片麻痺	88	-	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	-
				神経発達障害	88	-	疑いなし	高度	非重篤	変更せず	-
				生歯	106	2	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻咽頭炎	123	4	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				便秘	126	-	疑われる	中等度	非重篤	変更せず	-
試験の治療内容	05/06～10/08：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与）										

（用法・投与期間）	
既往歴	なし
合併症	仙痛
併用薬・併用療法[d]	Cocyntal、Colic (digestive water)、Biogaia（整腸薬）、Tempra（アニリド類）、Tylenol（アニリド類）、グリセリン座薬、Lax-a-day（便秘薬）、ラクツロース、Demo-cimeol（去痰薬）
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	05/06：治験薬投与開始（V0400SB）。 10/03：てんかんが出現。1日3～4回、午前及び午睡後に発症するようになった。胸部、頭部及び四肢の屈曲として現れ、15～20秒の1エピソード当たり屈曲を3～4回反復した。 10/06：被験者の母親は本治験のコーディネーターに電話した。 10/07：上肢の運動低下があったため神経内科医を受診。脳波検査は陽性で、極めて強い多焦点性てんかん波が認められた（主に右脳）。左不全片麻痺と診断され、主に上腕にみられおそらく左側の半盲を伴うとされた。これらの臨床像は、出生前期又は周産期に生じた小脳障害が原因である可能性が考えられた。このてんかん症候群により被験者の発達が損なわれる可能性があったため、てんかんに対する処置としてvigabatrinを投与した。精査目的の入院を10/10に予定した。 10/08：痙攣が再発し、夕刻に救急科へ搬送された。治験薬の投与を中止した。Ativan（ロラゼパム）及びフェノバルビタールのボーラス投与を行い、vigabatrinを増量した。 10/09：発作は現れず、退院した。 10/11：神経内科医による再診。発作に常習性はみられなかった。脳CT検査の結果、右側外側溝に脳軟化が認められ、出生前期又は周産期に生じた脳血管虚血が原因である可能性が考えられた。眼科検査は異常なし。脳波検査では、主に右半球の放電に伴って変化する持続的ヒプスアリスミアが認められた。このためvigabatrinを増量した。出生前期又は周産期の虚血に関連する脳の非対称性（右側の側頭頭頂及び前頭後頭）と結論した。また、スタージ・ウェーバー症候群（PHACE症候群）と診断された。 処置及び転帰：10/18までに痙攣の群発はなく、全身状態は良好であった。脳造影図により右半球のてんかん波が確認された。規定の治験薬投与完了日は10/21であったが、本事象発現により10/08（規定の2週間前）に中止し、投与再開しなかった。追加報告時点で被験者は回復したが後遺症ありと判断された。翌年01/09の凝固検査は正常。03/16に脳CT検査を実施し、昨年10/11の結果と比較した結果、頭蓋骨骨折はなかった。 発現時投与量：1 mg/kg/day
治験責任医師の見解	てんかんは治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	てんかんと治験薬の因果関係に合理的な可能性はないと判断し、割付けは開封されなかった。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

-：データなし
a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

23) 無感情

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 6カ月群	110211（白人種）	女	150	無感情	37	2	疑いなし	軽度	重篤	変更せず	回復/消失
				点状出血	38	30	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	04/25～05/02：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 05/03～05/08：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 05/09～10月（日付不明）：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重0.71 kg、2カ月超の早産）、動脈管手術、肺硝子膜症、胎便イレウス、多因子性貧血、胆汁うっ滞、敗血症、心停止
合併症	臍ヘルニア、牛乳不耐症
併用薬・併用療法[d]	ベタメタゾン、Curosurf（肺サーファクタント）、アンピシリン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、アミカシン、ドパミン、アセチルシステイン、Amidotrizoato Meglumina/Amidotrizoato Sódico（X線造影剤）、セフォタキシム、Fentanilo（フェニルピペラジン誘導体）、Protovit（ビタミン類）、Trandate（α+β遮断薬）、ヒドララジン、硫酸マグネシウム、ワクチン、Synagis（免疫グロブリン）、輸血、血漿輸血、イブプロフェン、生理食塩水、Gastrografin 17%（X線造影剤）、Epoetin（貧血治療薬）、鉄、光線療法、インスリン、Ursochol（胆汁酸）、脂溶性ビタミン、フェノバルビタール、Pregestimil（消化管及び代謝用製剤）、ミダゾラム、ベクロニウム、アドレナリン、デキサメタゾン、ブデソニド、炭酸水素ナトリウム
重篤理由	記載なし（入院又は入院期間の延長が必要とされるもの）
経過・処置	04/25：治験薬投与開始（V0400SB）。 05/30：体重増加に伴い治験薬を増量。 05/31：被験者の睡眠が過剰であると母親が感じた。他に目立った症状なし（下痢・嘔吐なし）。母親の報告に関する検査目的で入院。治験薬は注意深い観察下で投与した。入院時診察では心拍数160 bpm、呼吸数36、体温36.6°C、酸素飽和度98%。顔色は正常。栄養及び水分摂取は良好。身体、心臓、神経系及び呼吸器の検査は正常。全身状態は良好。追加臨床検査の結果、Hb 116 g/L、Ht 34%、WBC 10.4 g/L、PCR <2.90、プロトロンビン時間14.2、プロトロンビン活性67%、国際標準比1.2、フィブリノーゲン232、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）31.4、aPTT比1.20、D-ダイマー706。心電図は正常。 処置及び転帰：06/01に有害事象に対する処置としてビタミンKを投与したが、V0400SBの投与は中止しなかった。心臓外科によると、プロプラノロール投与並びに血圧及び心拍数のモニタリング（4時間）を実施することとなった。12時32分：血圧88/63 mmHg。13時20分：血圧75/46 mmHg、心拍数129 bpm。14時26分：血圧107/74 mmHg。16時30分：動脈圧は基準範囲内で徐脈なし。皮膚に新たな点状出血なし。経口摂取は良好。覚醒しており、元気で活動的。泉門圧は正常。血圧98/59 mmHg、心拍数72 bpm。被験者は完全に回復し退院した。 発現時投与量：3 mg/kg/day 発現時体重：4.6 kg
治験責任医師の見解	無感情は重篤であると判断した。治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	無感情は治験薬との関連なしと判断した。なお本事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

24) 無感情、チアノーゼ

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
3 mg/kg/day 3カ月群	060201（白人種）	女	52	無感情	29	1	疑いなし	中等度	重篤	休薬	回復/消失
				チアノーゼ	29	1	疑いなし	中等度	重篤	休薬	回復/消失
				低血圧	8	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻咽頭炎	68	17	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	08/26～09/01：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 09/02～09/08：V0400SB 2 mg/kg/day（1日2回投与） 09/09～11/17：V0400SB 3 mg/kg/day（1日2回投与） 11/18～12/22：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	吐血、赤血球増加症、再発低酸素血症
合併症	なし
併用薬・併用療法[d]	Vigantolette（コレカルシフェロール）、Bigaia（整腸薬）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	08/26：治験薬投与開始（V0400SB）。 09/23：午前10時00分、授乳後の治験薬投与中に無感情及びチアノーゼを突然発現した。持続時間は1分間未満であった。 処置及び転帰：被験者は自然に回復した。まず小児科医を受診したが異常所見はなかった。精査目的で入院した。心電図は異常なし。血圧80/40 mmHg、心拍数132 bpm、酸素飽和度100%。心エコー及び血糖は測定せず。09/23の2回目の治験薬投与は休薬とし、09/24に規定量で投与を再開した。同日に退院した。 発現時投与量：3 mg/kg/day
治験責任医師の見解	無感情及びチアノーゼは治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	無感情及びチアノーゼは治験薬概要書に記載されていない。これらの事象から低血糖症が示唆されるものの、治験薬投与中（投与後ではない）の発現であり被験者は直前に哺乳していた。被験者は自然に回復し、院内で血糖測定を行わなかった。これらの情報を踏まえ、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断した。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

25) 回腸瘻閉鎖、臍径部ヘルニア修復

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 6カ月群	110215（白人種）	男	85	回腸瘻閉鎖	110	15	疑いなし	中等度	重篤	休薬	回復/消失
				臍径部ヘルニア修復	110	15	疑いなし	中等度	重篤	休薬	回復/消失
				口腔真菌感染	20	15	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				潰瘍性角膜炎	74	6	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				低カルシウム血症	110	8	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				腸閉塞	112	5	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				感染性腸炎	113	8	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				浮腫	113	10	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				便秘	117	3	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				低カルシウム血症	118	4	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	06/24～12/11：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与）
既往歴	早産（出生時体重0.80 kg、2カ月超の早産）、腸管穿孔、肺硝子膜症、右側坐骨神経麻痺
合併症	空腸瘻造設、嚢胞性線維症遺伝子キャリア、右側臍径ヘルニア
併用薬・併用療法[d]	カフェイン、アンピシリン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、セフォタキシム、メトロニダゾール、エリスロマイシン、ドブタミン、ドパミン、ニトログリセリン、アセトアミノフェン、フェンタニル、インスリン、エリスロポエチン、鉄、ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、カリウム、ヘパリン、Nolotil（ピラゾロン）、グルコン酸カルシウム、Daktarin（イミダゾール・トリアゾール誘導体）、レーザー凝固術、輸血、新鮮凍結血漿、混合ワクチン、フロセミド、グルコース、全身麻酔薬
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	06/24：治験薬投与開始（V0400SB）。 10/11：空腸瘻閉鎖及び右側ヘルニア縫合を実施。被験者は軽度の成長遅延であった。 処置及び転帰：全身麻酔のため10/10にV0400SBを休薬とした。手術直後に蘇生法を行った。術後24時間以内から粘液便が認められた。術後2日目に腸閉塞による腹部膨満の症状が認められた。術後4日目に発熱し、臨床検査から感染が示された。下腹部膨満が進行し、経鼻胃管により胃液排液となるまで胆汁を排液した。術後7日目から規則的な排泄が認められた。10/21に経鼻胃管を抜去して10/22から経腸栄養を開始し、10/23には経腸栄養のみとなった。10/25に全身状態は良好、経口摂取に忍容、自然排便、手術創の状態は良好であり、退院可能であると判断した。11/07にV0400SBの投与を規定量で再開した。

	発現時投与量：1 mg/kg/day
治験責任医師の見解	回腸瘻閉鎖及び鼠径部ヘルニア修復は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	回腸瘻閉鎖及び鼠径部ヘルニア修復は治験薬との関連なしと判断した。なおこれらの事象は治験薬概要書に記載されていない。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

26) 白内障手術

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
1 mg/kg/day 3カ月群	060109（白人種）	男	87	白内障手術	44	1	疑いなし	軽度	重篤	変更せず	回復/消失
				便秘	23	2	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				鼻炎	23	14	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				熱性感染症	70	9	疑いなし	中等度	非重篤	変更せず	回復/消失
				熱性感染症	127	8	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失
				視力検査	162	1	疑いなし	軽度	非重篤	変更せず	回復/消失

試験の治療内容（用法・投与期間）	10/05～12/30：V0400SB 1 mg/kg/day（1日2回投与） 12/31～翌年03/22：プラセボ（1日2回投与）
既往歴	なし
合併症	白内障
併用薬・併用療法[d]	Vigantoloel（コレカルシフェロール）、Cavum Carvi（グリセリン）、Nasivin（オキシメタゾリン）、生理食塩水、Phentrop AT、Disoprivan（プロポフォール）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	10/05：治験薬投与開始（V0400SB）。 11/17：左眼の先天性白内障の手術を行い、同日に入院。麻酔薬としてDisoprivan（プロポフォール）を投与した。 処置及び転帰：治験薬投与に変更はなかった。追加報告時点で被験者は回復していた。 発現時投与量：1 mg/kg/day
治験責任医師の見解	白内障手術は治験薬との関連なしと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	白内障手術は治験薬概要書に記載されていない。フランス因果関係基準に従い、本事象と治験薬の因果関係に合理的な可能性はないと判断した。

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を 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：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 31、14.3.3.1、Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.10.2 から改変

(5) その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象とした。また、気管支痙攣に関連する有害事象の発現状況を検討した。

1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（TEAE）をSOC、PTごとに表 2.7.6-50に示し、それらの一覧表を表 2.7.6-51に示した。

22例に発現した合計26件の有害事象（TEAE）が投与中止に至った。投与群別の内訳は、プラセボ群で10.9%（6/55例、7件）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で4.1%（4/98例、4件）、1 mg/kg/day 6カ月群で2.0%（2/102例、2件）、3 mg/kg/day 3カ月群で7.0%（7/100例、10件）、3 mg/kg/day 6カ月群で3.0%（3/101例、3件）であった。発現割合はプラセボ群で最も高く、V0400SBを6カ月投与した2群で最も低かった。

投与中止に至った有害事象（TEAE）は効果不十分に関連したもの（薬効欠如及び状態悪化）が多く、プラセボ群で7件中3件、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で4件中1件、3 mg/kg/day 3カ月群で10件中2件、3 mg/kg/day 6カ月群で3件中1件を占めていた。

表 2.7.6-50 SOC、PTごとの投与中止に至った有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

［SOC］ PT	プラセボ群 (n=55) 件数 例数 (%)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (n=98) 件数 例数 (%)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (n=102) 件数 例数 (%)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (n=100) 件数 例数 (%)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101) 件数 例数 (%)
［感染症および寄生虫症］	1 1 (1.8%)	0	0	2 2 (2.0%)	2 2 (2.0%)
細気管支炎	0	0	0	2 2 (2.0%)	1 1 (1.0%)
気管支炎	0	0	0	0	1 1 (1.0%)
胃腸炎	1 1 (1.8%)	0	0	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	3 3 (5.5%)	1 1 (1.0%)	0	3 3 (3.0%)	1 1 (1.0%)
薬効欠如	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	0	1 1 (1.0%)
状態悪化	2 2 (3.6%)	0	0	2 2 (2.0%)	0
疲労	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
［心臓障害］	0	1 1 (1.0%)	0	1 1 (1.0%)	0
第二度房室ブロック	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
［胃腸障害］	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
腸炎	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
［臨床検査］	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
心電図QT延長	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
［神経系障害］	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
てんかん	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
［腎および尿路障害］	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
乏尿	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 1 (1.8%)	0	1 1 (1.0%)	2 2 (2.0%)	0
無呼吸	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
喘息	0	0	0	1 1 (1.0%)	0
気管支閉塞	1 1 (1.8%)	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	1 1 (1.0%)	0	0
上気道閉塞	1 1 (1.8%)	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	1 1 (1.8%)	1 1 (1.0%)	0	0	0
発疹	0	1 1 (1.0%)	0	0	0
皮膚血管障害	1 1 (1.8%)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 183から改変

表 2.7.6-51 投与中止に至った有害事象（TEAE）の一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
プラセボ群	050116（白人種）	女	69	胃腸炎	22	13	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
	060120（白人種）	女	150	気管支閉塞	13	-	疑いなし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
				上気道閉塞	13	-	疑いなし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
	060305（白人種）	女	39	状態悪化	15	15	疑われる	高度	重篤	投与中止	回復/消失したが後遺症あり
	110304（その他）	男	139	薬効欠如	22	2	疑いなし	軽度	重篤	投与中止	回復/消失
	540601（白人種）	女	87	状態悪化	115	-	疑いなし	高度	重篤	投与中止	軽快
	710501（その他）	男	138	皮膚血管障害	59	27	疑いなし	中等度	非重篤	投与中止	回復/消失したが後遺症あり
V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群	050407（白人種）	女	50	発疹	91	2	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
	060135（白人種）	女	58	心電図QT延長	8	28	疑われる	中等度	非重篤	投与中止	回復/消失
	110305（白人種）	男	135	薬効欠如	116	1	疑いなし	軽度	重篤	投与中止	回復/消失
	500211（その他）	男	112	第二度房室ブロック	1	1	疑われる	軽度	重篤	投与中止	回復/消失
V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群	060104（白人種）	女	76	閉塞性気道障害	48	-	疑われる	中等度	非重篤	投与中止	未回復/未消失
	230208（白人種）	女	57	てんかん	151	7	疑いなし	高度	重篤	投与中止	回復/消失したが後遺症あり
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群	050107（白人種）	男	146	喘息	34	13	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
	050822（白人種）	女	140	細気管支炎	154	9	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
	051205（白人種）	女	136	細気管支炎	166	-	疑われる	軽度	非重篤	投与中止	-
	060134（白人種）	女	103	疲労	1	-	疑われる	中等度	非重篤	投与中止	軽快
	110120（白人種）	女	51	状態悪化	24	47	疑われる	高度	重篤	投与中止	回復/消失
	160209（白人種）	女	102	状態悪化	96	-	疑われる	中等度	非重篤	投与中止	不明

-：データなし
a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を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
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 32、Appendix 16.2.4.1及びAppendix 16.2.7.1から改変

表 2.7.6-51 投与中止に至った有害事象（TEAE）の一覧表（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード（人種）	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	処置	転帰
V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群（続き）	550401（白人種）	男	90	腸炎	7	9	疑いなし	中等度	重篤	投与中止	回復/消失
				徐脈	7	3	疑われる	中等度	重篤	投与中止	回復/消失
				無呼吸	8	1	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
				乏尿	11	1	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群	050811（白人種）	女	123	気管支炎	127	32	データ不十分	中等度	非重篤	投与中止	回復/消失
	051203（白人種）	女	109	細気管支炎	119	13	疑いなし	軽度	非重篤	投与中止	回復/消失
	110302（白人種）	女	96	薬効欠如	21	2	疑いなし	軽度	重篤	投与中止	回復/消失

a：MedDRA/J Ver. 13.1（PT）
b：発現日は投与開始日を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
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 32、Appendix 16.2.4.1及びAppendix 16.2.7.1から改変

2) 気管支痙攣に関連する有害事象

気管支痙攣に関連する有害事象の発現状況を調査した。気管支痙攣に関連する有害事象は、MedDRAの高位語（HLT）で「気管支痙攣および閉塞」に分類されるすべての事象及び下層語（LLT）で以下に該当する事象と定義した：無呼吸、喘息、気管支喘息、気管支反応性亢進、喘息性気管支炎、気管支痙攣、息切れ、喘鳴、喘鳴増悪。

気管支痙攣に関連する有害事象（TEAE）の発現割合は、プラセボ群で1.8%（1/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群で2.0%（2/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で6.0%（6/100例）、3 mg/kg/day 6カ月群で3.0%（3/101例）であり、1 mg/kg/day 3カ月群では認められなかった。V0400SB 3 mg/kg/dayを投与した2群では、他の投与群に比べて発現割合がやや高かった。

(6) 臨床検査

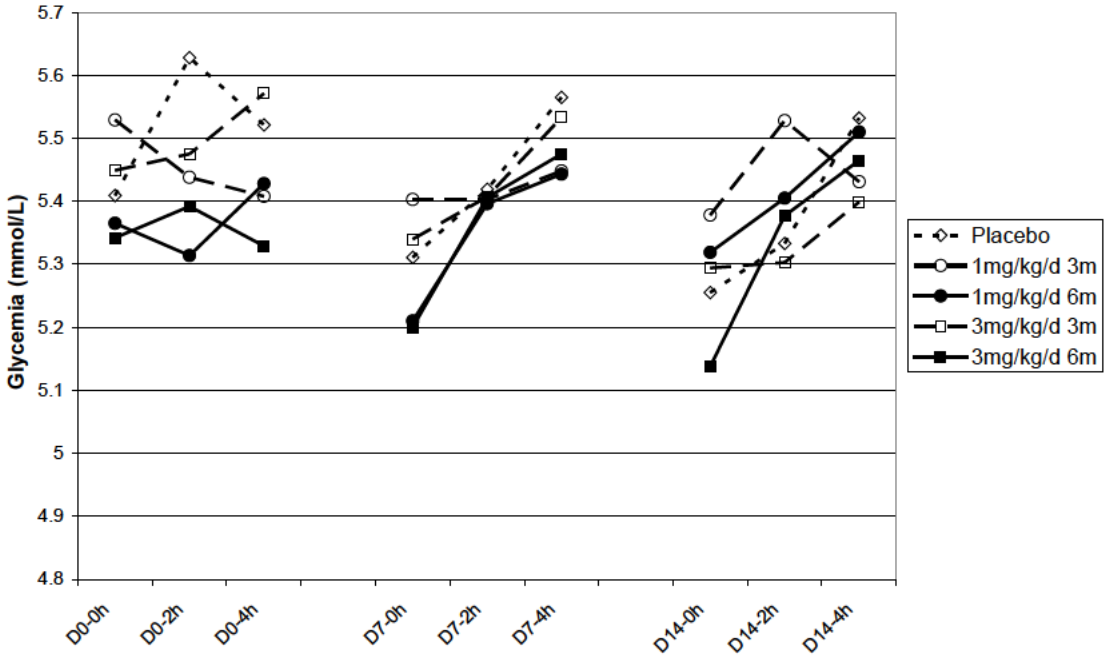
治験期間を通しての臨床検査値の推移（スクリーニング時、12週後、24週後に測定）は、本治験の対象集団（乳児）から予想されたものであり、特に問題となる変化はみられなかった。個々の被験者で認められた臨床検査値異常のうち、有害事象（TEAE）とされたものは表 2.7.6-47に示したが、その発現状況に一定の傾向はなかった。また、重篤な有害事象とされた臨床検査値異常は認められず、臨床検査値の異常が原因で治験薬の投与を中止した被験者もなかった。

漸増期間中（Day 0～Day 14）にpin-prickで測定した血糖値について、各来院日の投与前後の推移を図 2.7.6-12に示した（基準値：3.3306～5.82855 mmol/L）。Day 0、Day 7、Day 14ともに、V0400SB投与後に血糖値が低下する傾向は認められなかった。Day 7及びDay 14の投与前の血糖値は、プラセボ群を含むすべての投与群で、Day 0の投与前と比較して低値を示した。その変化はV0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群で大きかった。

血糖値の変化に関連する有害事象（TEAE）として、V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群及び

3 mg/kg/day 6カ月群の各1例で低血糖症が報告された（表 2.7.6-47参照）。1 mg/kg/day 6カ月群の1例（被験者識別コード050601）では、Day 14の投与前に血糖値が2.5 mmol/Lを示したが、投与後4時間には5.6 mmol/Lへと回復した。3 mg/kg/day 6カ月群の1例（被験者識別コード160213）は、Day 11から嘔吐、下痢、栄養補給不良を伴う胃腸炎に罹患しており、Day 14の血糖値が投与前に3.4 mmol/L、投与後2時間に2.9 mmol/L、投与後4時間に3.1 mmol/Lを示した。更に10分後に測定した血糖値は4.9 mmol/Lであった。2例ともに治験薬との因果関係は否定できなかったが、同日に他の有害事象（TEAE）は報告されておらず、低血糖症は無症候性であった。

図 2.7.6-12 漸増期間中のpin-prickによる血糖値（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 13から引用

(7) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

a) 血圧

漸増期間中（Day 0～Day 14）の収縮期血圧について、各来院日の投与前後の推移を図 2.7.6-13に示した。また、投与期間中（24週後まで）の収縮期血圧の推移を図 2.7.6-14に示した。なお、収縮期血圧の基準値は、生後0～3カ月が65～85 mmHg、生後3～6カ月が70～90 mmHg、生後6～12カ月が80～100 mmHgとした。

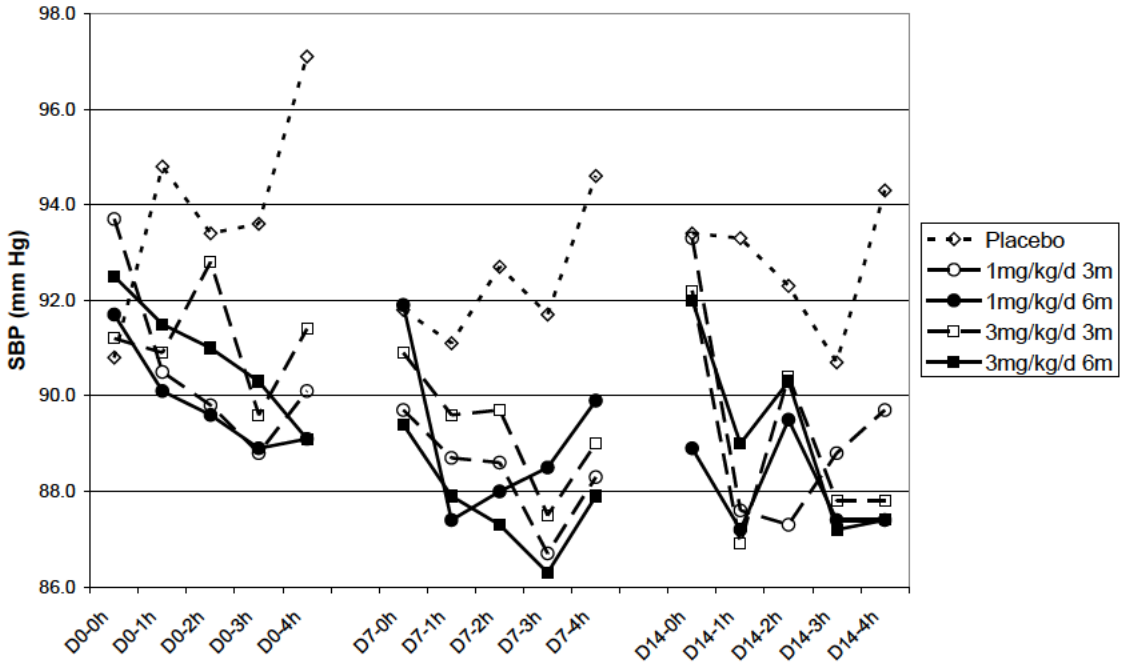
ベースライン（Day 0の投与前）の各投与群の収縮期血圧（平均値）は90.8～93.7 mmHgの範囲にあり、投与群による違いはなかった。

漸増期間中のプラセボ群の収縮期血圧をみると、各来院日の投与前から投与後4時間までの変化量（平均値）は、Day 0に6.2 mmHg、Day 7に2.8 mmHg、Day 14に1.3 mmHgであり、いずれの来院日も上昇が認められた。一方、V0400SBの各投与群では収縮期血圧の低下が観察された。各来院日の投与前からの変化が最も大きかった時点及びそ

の時点での変化量（平均値）は、1 mg/kg/day 3カ月群が-5.7 mmHg（Day 14の投与後2時間）、1 mg/kg/day 6カ月群が-3.9 mmHg（Day 7の投与後1時間及び2時間）、3 mg/kg/day 3カ月群が-5.3 mmHg（Day 14の投与後1時間）、3 mg/kg/day 6カ月群が-5.0 mmHg（Day 14の投与後3時間）であった。収縮期血圧の低下量と用量との間に関連性は認められなかった。

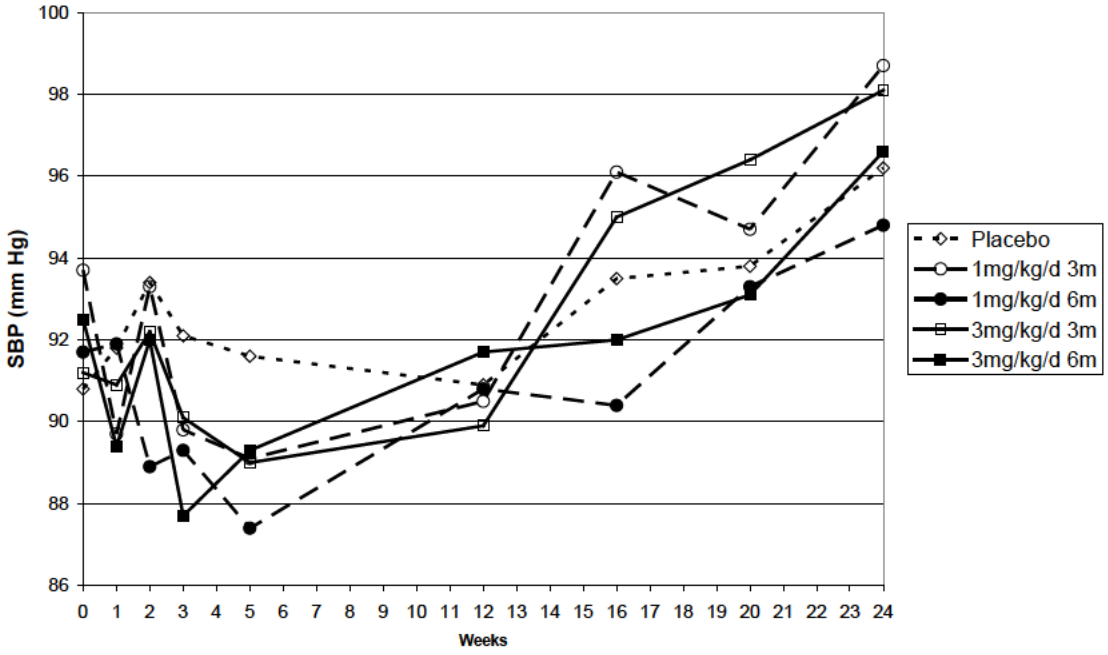
投与期間中のプラセボ群の収縮期血圧（平均値）は、12週後まで90.8～93.4 mmHgの範囲でほぼ安定していた。その後は上昇傾向を示し、24週後には96.2 mmHgとなった。一方、V0400SBの各投与群の収縮期血圧は、投与開始からDay 21又は5週後まで低下した。各投与群の収縮期血圧（平均値）の最低値は、1 mg/kg/day 3カ月群で89.1 mmHg、1 mg/kg/day 6カ月群で87.4 mmHg、3 mg/kg/day 3カ月群で89.0 mmHg、3 mg/kg/day 6カ月群で87.7 mmHgであった。5週後からは上昇に転じ、12週後からはプラセボ群と同様に推移した。24週後のV0400SB各投与群の収縮期血圧（平均値）は94.8～98.7 mmHgの範囲にあり、プラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。

図 2.7.6-13 漸増期間中の収縮期血圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



SBP：収縮期血圧
総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 14から引用

図 2.7.6-14 投与期間中の収縮期血圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



SBP：収縮期血圧
総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 15から引用

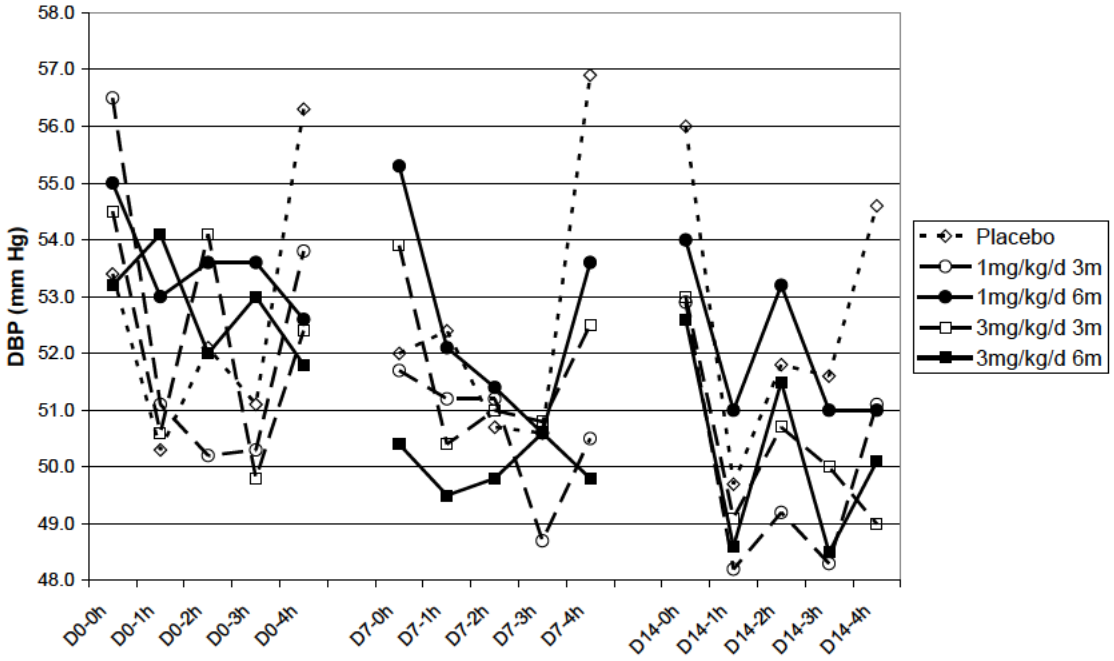
漸増期間中（Day 0～Day 14）の拡張期血圧について、各来院日の投与前後の推移を図 2.7.6-15に示した。また、投与期間中（24週後まで）の拡張期血圧の推移を図 2.7.6-16に示した。なお、拡張期血圧の基準値は、生後0～3カ月が45～55 mmHg、生後3～6カ月が50～65 mmHg、生後6～12カ月が55～65 mmHgとした。

ベースライン（Day 0の投与前）の各投与群の拡張期血圧（平均値）は53.2～56.5 mmHgの範囲にあり、投与群による違いはなかった。

漸増期間中のプラセボ群の拡張期血圧をみると、各来院日の投与前から投与後4時間までの変化量（平均値）は、Day 0に2.5 mmHg、Day 7に5.0 mmHgであり、両日とも上昇が認められた。Day 14の変化量は-0.1 mmHgであり、わずかに低下した。一方、V0400SBの各投与群では拡張期血圧の低下が観察された。各来院日の投与前からの変化が最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、1 mg/kg/day 3カ月群が-6.3 mmHg（Day 0の投与後3時間）、1 mg/kg/day 6カ月群が-4.3 mmHg（Day 7の投与後3時間）、3 mg/kg/day 3カ月群が-4.2 mmHg（Day 0の投与後3時間）、3 mg/kg/day 6カ月群が-4.2 mmHg（Day 14の投与後3時間）であった。拡張期血圧の低下量と用量との間に関連性は認められなかった。

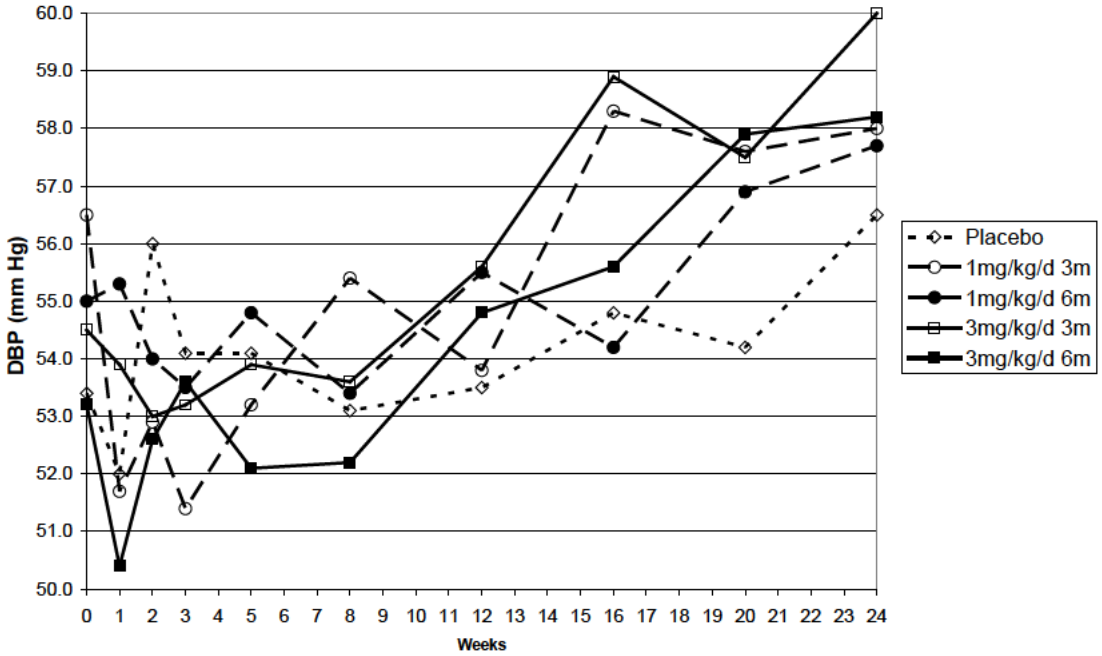
投与期間中のプラセボ群の拡張期血圧（平均値）は、12週後まで53.5 mmHg前後でほぼ安定していた。その後は上昇傾向を示し、24週後には56.5 mmHgとなった。V0400SBの各投与群の拡張期血圧は、Day 7に一過性の低下を示したものの、Day 14以降はプラセボ群と同様に推移した。24週後のV0400SB各投与群の拡張期血圧（平均値）は57.7～60.0 mmHgの範囲にあり、プラセボ群と比較して低下は認められなかった。

図 2.7.6-15 漸増期間中の拡張期血圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



DBP：拡張期血圧
総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 18から引用

図 2.7.6-16 投与期間中の拡張期血圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



DBP：拡張期血圧
総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 19から引用

血圧の変化に関連する有害事象（TEAE）として、低血圧が報告された。発現割合はプラセボ群で1.8%（1/55例）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群で2.0%（2/98例）、

1 mg/kg/day 6カ月群で1.0%（1/102例）、3 mg/kg/day 3カ月群で2.0%（2/100例）であり、3 mg/kg/day 6カ月群では認められなかった（表 2.7.6-47参照）。各投与群の発現割合に差はみられなかった。治験薬との因果関係は、3 mg/kg/day 3カ月群の2例では「疑いなし」であったが、残りの4例では否定できなかった。発現時期はいずれも12週以前であった。重症度はすべて軽度であり、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

b) 心拍数

漸増期間中（Day 0～Day 14）の心拍数について、各来院日の投与前後の推移を図 2.7.6-17に示した。また、投与期間中（24週後まで）の心拍数の推移を図 2.7.6-18に示した。なお、心拍数の基準値は、生後0～3カ月が100～150 回/分、生後3～6カ月が90～120 回/分、生後6～12カ月が80～120 回/分とした。

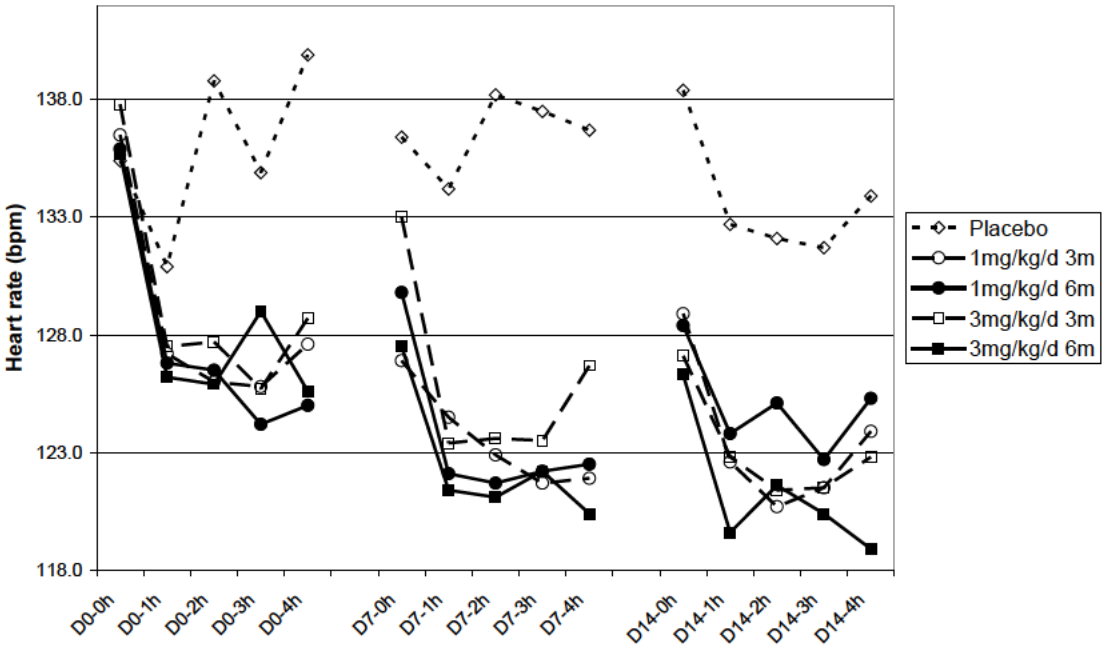
ベースライン（Day 0の投与前）の各投与群の心拍数（平均値）は135.4～137.8 回/分の範囲にあり、投与群による違いはなかった。

漸増期間中のプラセボ群の心拍数をみると、各来院日の投与前から投与後4時間までの変化量（平均値）は、Day 0に4.6 回/分、Day 7に0.4 回/分であり、両日とも増加が認められた。一方、V0400SBの各投与群では心拍数の減少が観察され、投与後4時間までの変化量（平均値）はDay 0に-11.0～-8.7 回/分、Day 7に-7.4～-4.6 回/分であった。Day 14の投与後4時間までの変化量（平均値）は、プラセボ群で-3.6 回/分、V0400SBの各投与群で-7.5～-3.6 回/分であり、心拍数はいずれの投与群でも減少した。心拍数の減少量と用量との間に関連性は認められなかった。

投与期間中の心拍数の推移は、プラセボ群、V0400SB 3カ月投与群、V0400SB 6カ月投与群で異なっていた。すなわち、プラセボ群では投与開始からDay 14まで増加した後、緩やかに減少したのに対して、V0400SBを3カ月投与した2群では、投与開始から8週後又は12週後まで減少した後、以後の測定時点では増加した。また、V0400SBを6カ月投与した2群では、投与期間を通じて心拍数が経時的に減少する傾向がみられた。しかし、16週後～24週後の心拍数（平均値）は、プラセボ群で120.2～122.9 回/分、V0400SBを3カ月投与した2群で124.2～129.2 回/分、6カ月投与した2群で118.6～121.9 回/分であり、大きな違いは認められなかった。

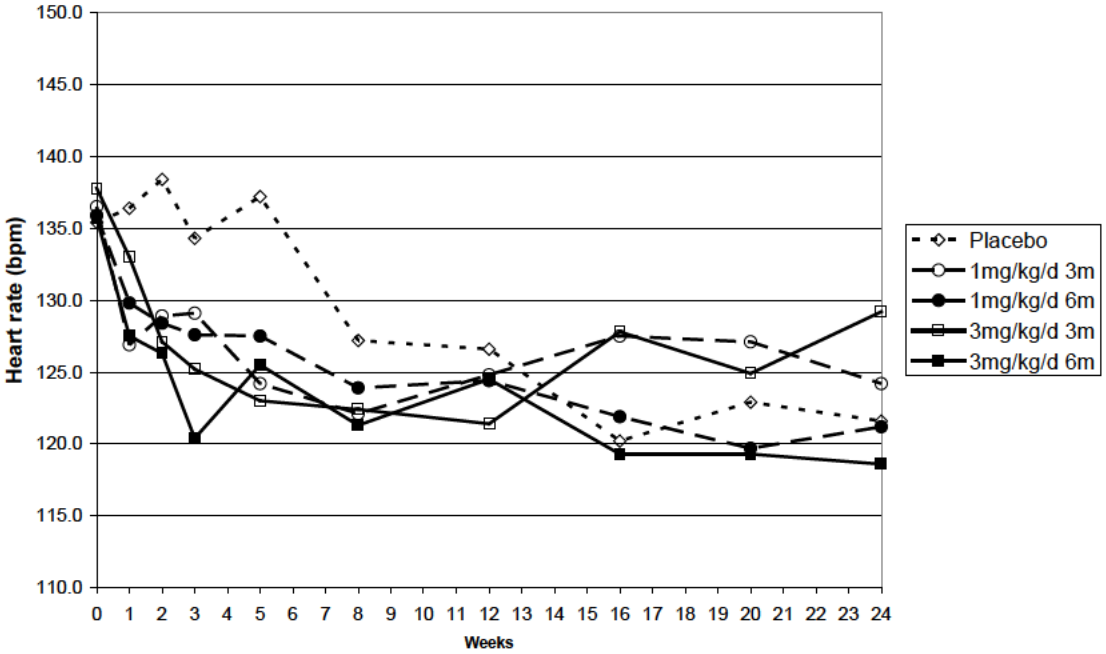
心拍数の変化に関連する有害事象（TEAE）として、V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群及び3 mg/kg/day 3カ月群の各1例で徐脈が報告された（表 2.7.6-47参照）。いずれも治験薬との因果関係は否定できなかった。2例中1例の重症度は軽度であったが、他の1例（3 mg/kg/day 3カ月群、被験者識別コード550401）で発現した徐脈は中等度かつ重篤な有害事象であり、治験薬の投与中止に至った（2.7.6.4.2.4 (4)及び(5)参照）。

図 2.7.6-17 漸増期間中の心拍数（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 22から引用

図 2.7.6-18 投与期間中の心拍数（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 23から引用

c) 呼吸数

漸増期間中（Day 0～Day 14）の呼吸数（平均値）は、各投与群とも各来院日の投与前後で±2 回/分程度の変動を示したが、その変動に一定の傾向はなく、投与群による違いも認められなかった。

投与期間中（24週後まで）の呼吸数は、投与開始からDay 21にかけて一過性の減少及び増加を示したが、Day 21以降はいずれの投与群でも経時的に減少した。プラセボ群を含む各投与群の呼吸数（平均値）は、ベースライン（Day 0の投与前）が40.9～44.3 回/分、24週後が37.3～39.3 回/分であり、投与群による違いは認められなかった。なお、呼吸数の基準値は、生後0～3カ月が35～55 回/分、生後3～6カ月が30～45 回/分、生後6～12カ月が25～40 回/分とした。

d) 体温

各投与群とも体温の平均値に明らかな変動は認められなかった。体温の変化に関連する有害事象（TEAE）として、発熱が報告された。その発現状況は2.7.6.4.2.4 (2) 2)に示した。

2) 心電図

a) 心拍数

心電図から得られた心拍数の結果は、バイタルサインとして測定した心拍数の結果（上述）と同様であった。

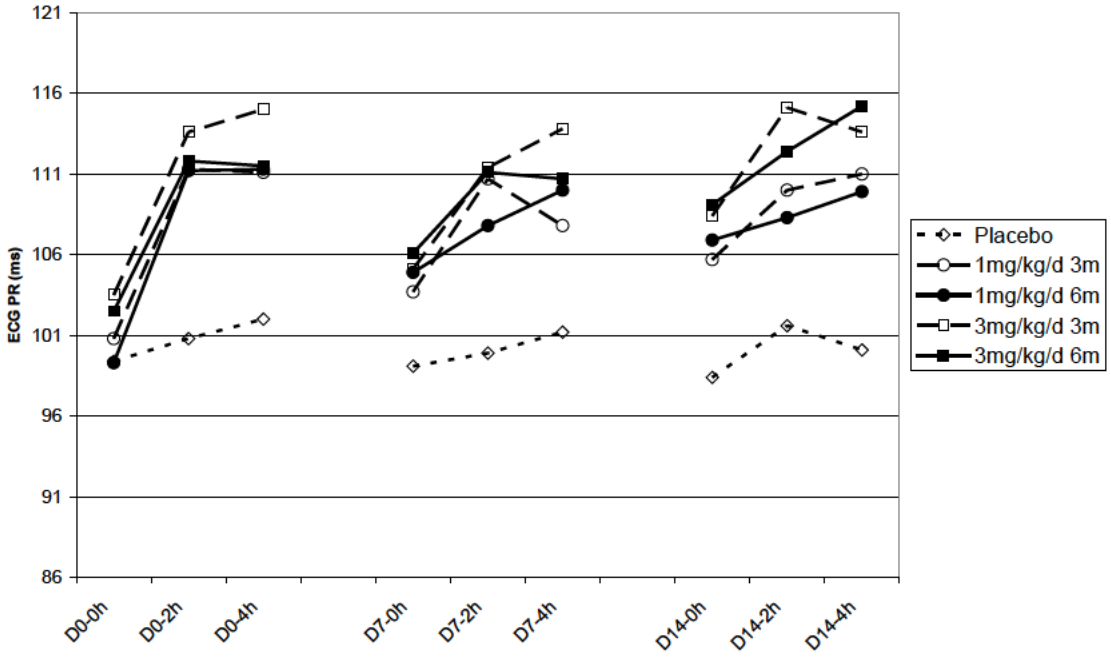
b) PR

漸増期間中（Day 0～Day 14）の心電図PRについて、各来院日の投与前後の推移を図 2.7.6-19に示した。

Day 0の心電図PRをみると、投与前から投与後4時間までの変化量（平均値）は、プラセボ群で2.3 ms、V0400SBの各投与群で9.2～12.8 msであった。また、Day 7及びDay 14の心電図PRをみると、投与前からの変化が最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、プラセボ群が2.1 ms（Day 7の投与後4時間）、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群が6.9 ms（Day 7の投与後2時間）、1 mg/kg/day 6カ月群が3.9 ms（Day 7の投与後4時間）、3 mg/kg/day 3カ月群が8.3 ms（Day 7の投与後4時間）、3 mg/kg/day 6カ月群が6.2 ms（Day 14の投与後4時間）であった。V0400SB投与により心電図PRの延長が認められたが、延長の程度と用量との間に関連性はみられなかった。

投与期間中（24週後まで）の心電図PR（平均値）の推移も、プラセボ群とV0400SBの各投与群とで異なっていた。プラセボ群では時点にかかわらず、ベースライン（Day 0の投与前）と比較して±2 ms程度の小さな変動がみられたのみであったが、V0400SBの各投与群では、Day 7に約2～5 ms、Day 14に約5～8 ms、以後は約5～10 msの延長が認められた。延長の程度と用量との間に関連性はみられなかった。

図 2.7.6-19 漸増期間中の心電図PR（平均値）の推移（安全性解析対象集団）



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 32から引用

c) QTc

本治験で算出した3種類のQTc（QTcB、QTcF、QTcP）のうち、QTcPの結果を以下に示した。

漸増期間中（Day 0～Day 14）のQTcPについて、各来院日の投与前後の推移をみると、Day 0の投与前から投与後4時間までの変化量（平均値）は、プラセボ群で5.06 ms、V0400SBの各投与群で1.93～7.86 msであり、V0400SB投与により延長する傾向は認められなかった。Day 7及びDay 14の変化は、各投与群ともDay 1と比べて概ね小さかった。また、投与期間中（24週後まで）のQTcP（平均値）は、ベースライン（Day 0の投与前）から2～3週後まで上昇し、V0400SBの各投与群がプラセボ群よりもやや高値であったが、以後はベースライン値付近へ低下する傾向がみられた。

各検査時点のQTcP及びQTcP変化量をカテゴリー集計した結果を表 2.7.6-52及び表 2.7.6-53にそれぞれ示した。

治験薬投与開始後にQTcPが450 msを超えた被験者は、いずれの投与群でも各時点で2例以下であり、その内480 ms超500 ms以下となった被験者はV0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群の1例（Day 14の投与前）のみ、500 msを超えた被験者はV0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群の1例（Day 14の投与後2時間）のみであった。

ベースライン（Day 0の投与前）からのQTcP変化量が30 ms超60 ms以下であった被験者及び60 msを超えた被験者が、プラセボ群を含む各投与群で認められた。しかし、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある変化と判断し、有害事象（TEAE）として報告したもの（MedDRA PT：心電図QT延長）は少なく、V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群の3例（3.1%）のみであった（表 2.7.6-47参照）。いずれも治験薬との因果関係は否定できなかった。高度と判定されたもの、重篤なものはなかったが、中等度の事象を発現した1例（被験者識別コード060135）が、治験薬の投与を中止した（2.7.6.4.2.4

(5)参照)。

表 2.7.6-52 各検査時点のQTcP：カテゴリー集計（安全性解析対象集団）

検査時点	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)
Day 0（ベースライン）					
例数/欠測	53 / 2	97 / 1	101 / 1	100 / 0	100 / 1
450 ms以下	53 (100.0%)	97 (100.0%)	101 (100.0%)	100 (100.0%)	100 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	0	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
Day 0　投与後2時間					
例数/欠測	52 / 3	96 / 2	97 / 5	99 / 1	101 / 0
450 ms以下	52 (100.0%)	94 (97.9%)	97 (100.0%)	99 (100.0%)	101 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	2 (2.1%)	0	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
Day 0　投与後4時間					
例数/欠測	52 / 3	92 / 6	93 / 9	97 / 3	94 / 7
450 ms以下	51 (98.1%)	92 (100.0%)	93 (100.0%)	97 (100.0%)	94 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	1 (1.9%)	0	0	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
Day 7　投与前					
例数/欠測	55 / 0	96 / 1	99 / 3	97 / 1	101 / 0
450 ms以下	55 (100.0%)	96 (100.0%)	99 (100.0%)	97 (100.0%)	101 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	0	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
Day 7　投与後2時間					
例数/欠測	53 / 2	95 / 2	94 / 8	94 / 4	99 / 2
450 ms以下	52 (98.1%)	95 (100.0%)	94 (100.0%)	94 (100.0%)	99 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	1 (1.9%)	0	0	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
Day 7　投与後4時間					
例数/欠測	53 / 2	95 / 2	94 / 8	95 / 3	98 / 3
450 ms以下	53 (100.0%)	95 (100.0%)	94 (100.0%)	95 (100.0%)	97 (99.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	0	0	1 (1.0%)
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0

数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 200から改変

表 2.7.6-52 各検査時点のQTcP：カテゴリー集計（安全性解析対象集団）（続き）

検査時点	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)
Day 14　投与前					
例数/欠測	52 / 2	95 / 1	97 / 2	97 / 0	101 / 0
450 ms以下	52 (100.0%)	94 (98.9%)	97 (100.0%)	96 (99.0%)	101 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	0	1 (1.0%)	0
480 ms超500 ms以下	0	1 (1.1%)	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
Day 14　投与後2時間					
例数/欠測	46 / 8	90 / 6	97 / 2	96 / 1	99 / 2
450 ms以下	46 (100.0%)	89 (98.9%)	97 (100.0%)	95 (99.0%)	97 (98.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	1 (1.1%)	0	0	0
Day 14　投与後4時間					
例数/欠測	46 / 8	94 / 2	96 / 3	95 / 2	99 / 2
450 ms以下	46 (100.0%)	94 (100.0%)	95 (99.0%)	95 (100.0%)	99 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	1 (1.0%)	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
Day 21					
例数/欠測	45 / 3	94 / 1	95 / 3	93 / 4	99 / 2
450 ms以下	45 (100.0%)	94 (100.0%)	95 (100.0%)	93 (100.0%)	99 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	0	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
12週後					
例数/欠測	23 / 1	87 / 2	92 / 1	92 / 1	96 / 3
450 ms以下	23 (100.0%)	87 (100.0%)	92 (100.0%)	92 (100.0%)	96 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	0	0	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0
24週後					
例数/欠測	16 / 3	59 / 4	87 / 4	65 / 4	88 / 2
450 ms以下	16 (100.0%)	59 (100.0%)	86 (98.9%)	64 (98.5%)	88 (100.0%)
450 ms超480 ms以下	0	0	1 (1.1%)	1 (1.5%)	0
480 ms超500 ms以下	0	0	0	0	0
500 ms超	0	0	0	0	0

数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 200から改変

表 2.7.6-53 各検査時点のQTcP変化量：カテゴリー集計（安全性解析対象集団）

検査時点	プラセボ群 (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=100)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (n=101)
Day 7　投与前					
例数/欠測	53 / 2	95 / 2	98 / 4	97 / 1	100 / 1
30 ms以下	48 (90.6%)	86 (90.5%)	83 (84.7%)	82 (84.5%)	84 (84.0%)
30 ms超60 ms以下	4 (7.5%)	6 (6.3%)	15 (15.3%)	13 (13.4%)	15 (15.0%)
60 ms超	1 (1.9%)	3 (3.2%)	0	2 (2.1%)	1 (1.0%)
Day 7　投与後2時間					
例数/欠測	52 / 3	94 / 3	93 / 9	94 / 4	98 / 3
30 ms以下	41 (78.8%)	81 (86.2%)	74 (79.6%)	76 (80.9%)	83 (84.7%)
30 ms超60 ms以下	8 (15.4%)	10 (10.6%)	19 (20.4%)	13 (13.8%)	10 (10.2%)
60 ms超	3 (5.8%)	3 (3.2%)	0	5 (5.3%)	5 (5.1%)
Day 7　投与後4時間					
例数/欠測	52 / 3	94 / 3	93 / 9	95 / 3	97 / 4
30 ms以下	46 (88.5%)	83 (88.3%)	74 (79.6%)	82 (86.3%)	82 (84.5%)
30 ms超60 ms以下	5 (9.6%)	9 (9.6%)	17 (18.3%)	10 (10.5%)	12 (12.4%)
60 ms超	1 (1.9%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	3 (3.2%)	3 (3.1%)
Day 14　投与前					
例数/欠測	51 / 3	95 / 1	97 / 2	97 / 0	100 / 1
30 ms以下	45 (88.2%)	84 (88.4%)	89 (91.8%)	82 (84.5%)	89 (89.0%)
30 ms超60 ms以下	5 (9.8%)	7 (7.4%)	7 (7.2%)	11 (11.3%)	8 (8.0%)
60 ms超	1 (2.0%)	4 (4.2%)	1 (1.0%)	4 (4.1%)	3 (3.0%)
Day 14　投与後2時間					
例数/欠測	45 / 9	90 / 6	97 / 2	96 / 1	98 / 3
30 ms以下	37 (82.2%)	80 (88.9%)	83 (85.6%)	81 (84.4%)	83 (84.7%)
30 ms超60 ms以下	7 (15.6%)	6 (6.7%)	12 (12.4%)	10 (10.4%)	12 (12.2%)
60 ms超	1 (2.2%)	4 (4.4%)	2 (2.1%)	5 (5.2%)	3 (3.1%)
Day 14　投与後4時間					
例数/欠測	45 / 9	94 / 2	96 / 3	95 / 2	98 / 3
30 ms以下	39 (86.7%)	84 (89.4%)	82 (85.4%)	76 (80.0%)	85 (86.7%)
30 ms超60 ms以下	5 (11.1%)	8 (8.5%)	9 (9.4%)	15 (15.8%)	12 (12.2%)
60 ms超	1 (2.2%)	2 (2.1%)	5 (5.2%)	4 (4.2%)	1 (1.0%)
Day 21					
例数/欠測	43 / 5	93 / 2	95 / 3	93 / 4	98 / 3
30 ms以下	37 (86.0%)	84 (90.3%)	80 (84.2%)	79 (84.9%)	83 (84.7%)
30 ms超60 ms以下	5 (11.6%)	5 (5.4%)	13 (13.7%)	10 (10.8%)	10 (10.2%)
60 ms超	1 (2.3%)	4 (4.3%)	2 (2.1%)	4 (4.3%)	5 (5.1%)
12週後					
例数/欠測	22 / 2	86 / 3	91 / 2	92 / 1	95 / 4
30 ms以下	20 (90.9%)	77 (89.5%)	78 (85.7%)	79 (85.9%)	81 (85.3%)
30 ms超60 ms以下	1 (4.5%)	7 (8.1%)	12 (13.2%)	9 (9.8%)	10 (10.5%)
60 ms超	1 (4.5%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	4 (4.3%)	4 (4.2%)
24週後					
例数/欠測	15 / 4	59 / 4	86 / 5	65 / 4	87 / 3
30 ms以下	12 (80.0%)	56 (94.9%)	76 (88.4%)	54 (83.1%)	76 (87.4%)
30 ms超60 ms以下	2 (13.3%)	2 (3.4%)	6 (7.0%)	8 (12.3%)	9 (10.3%)
60 ms超	1 (6.7%)	1 (1.7%)	4 (4.7%)	3 (4.6%)	2 (2.3%)

数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 201から改変

d)　心電図に関連する有害事象

上述の心電図QT延長に加えて、心電図に関連する有害事象（TEAE）として、右脚

ブロック、第二度房室ブロック及び心電図再分極異常が報告された（表 2.7.6-47参照）。

右脚ブロックはV0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群及び3 mg/kg/day 6カ月群の各1例で認められた。治験薬との因果関係は2例ともに否定された。重症度はいずれも軽度であり、重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

第二度房室ブロックはV0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群の1例（被験者識別コード500211）で、Day 0の初回投与後に発現した。治験薬との因果関係は否定できなかった。重症度は軽度であったが、重篤な有害事象とされ、治験薬の投与中止に至った（2.7.6.4.2.4 (4)及び(5)参照）。

心電図再分極異常は、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の1例で認められ、治験薬との因果関係は否定された。軽度かつ非重篤な事象であり、治験薬の投与は継続された。

2.7.6.4.2.5 結論（24週後の主要な解析）

全身治療が必要な増殖期のIH患者（生後1～5カ月）を対象に、二重盲検下でV0400SB（維持用量1又は3 mg/kg/day）を3又は6カ月間投与し、その有効性及び安全性をプラセボと比較した。

有効性の主要評価項目は、独立した評価者が盲検下で判定した、24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）であった。Stage 1の被験者を対象として中間解析を実施したところ、主要評価項目の成績は3 mg/kg/day 6カ月群が明らかに優れていた。したがって、V0400SBの4つの投与群の中から3 mg/kg/day 6カ月群を選択し、その有効性をプラセボ群と比較することとした。

Stage 1 + Stage 2の被験者を対象とした主要評価項目の主解析の結果、24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）は、プラセボ群で3.6%（2/55例）、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群で60.4%（61/101例）であり、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群の有効率が有意に高かった（P<0.0001）。したがって、主要評価項目について、V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群のプラセボ群に対する優越性が検証された。12週後におけるIHに対する有効率、前回VisitからのIHの改善率、IHが改善するまでの期間などの副次評価項目の結果も、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

有害事象（TEAE）の発現割合は、プラセボ群（72.7%）と比較してV0400SBの各投与群（88.2%～95.0%）で高かったが、プラセボ群では12週以降も治験薬投与を継続した被験者が少なく、投与期間の違いを反映したものと考えられた。特に発現割合が高かった有害事象（TEAE）（いずれかの投与群で発現割合10%以上）は、いずれも乳児に多い非特異的な事象又はプロプラノロールの既知の副作用であった。気管支炎及び下痢を除き、有害事象（TEAE）の発現割合と用量との間に明らかな関連性は認められなかった。

プロプラノロールの薬理作用を反映して、投与開始初期の漸増期間中（Day 0～Day 14）に、血圧（収縮期、拡張期）の低下及び心拍数の減少が観察されたが、それらの程度と用量との間に関連性はなかった。投与期間後半の血圧及び心拍数の推移は、V0400SBの各投与群とプラセボ群で同様であった。心電図では、V0400SB投与により心電図PRの延長が認められたものの、延長の程度と用量との間に関連性はみられなかった。また、QTcPのベースラインからの変化量が30又は60 msを超えた被験者が、プラセボ群を含む各投与群で認められたが、それらのうち治験責任医師又は治験分担医師が有害事象（TEAE）と判断したものはわずかであった。

以上のように、V0400SBの忍容性は投与群にかかわらず良好であり、3 mg/kg/day 6カ月群の優れた有効性が確認されたことから、増殖期のIHに対するV0400SBの用法・用量として、3 mg/kg/dayの6カ月投与が妥当と考えられた。

2.7.6.4.3 96週後までの結果（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.4.3.1 被験者の内訳とその扱い

96週後までの被験者の内訳を表 2.7.6-54及び図 2.7.6-20に示した。また、ランダム化後の投与中止例の内訳を中止理由別に表 2.7.6-55に示した。

391例（ランダム割付け例460例の85.0%）が追跡調査期間に移行し、その内訳は、プラセボ群33例（ランダム割付け例55例の60.0%）、1 mg/kg/day 3カ月群85例（ランダム割付け例99例の85.9%）、1 mg/kg/day 6カ月群91例（ランダム割付け例101例の88.3%）、3 mg/kg/day 3カ月群87例（ランダム割付け例101例の86.1%）、3 mg/kg/day 6カ月群95例（ランダム割付け例102例の93.1%）であった。

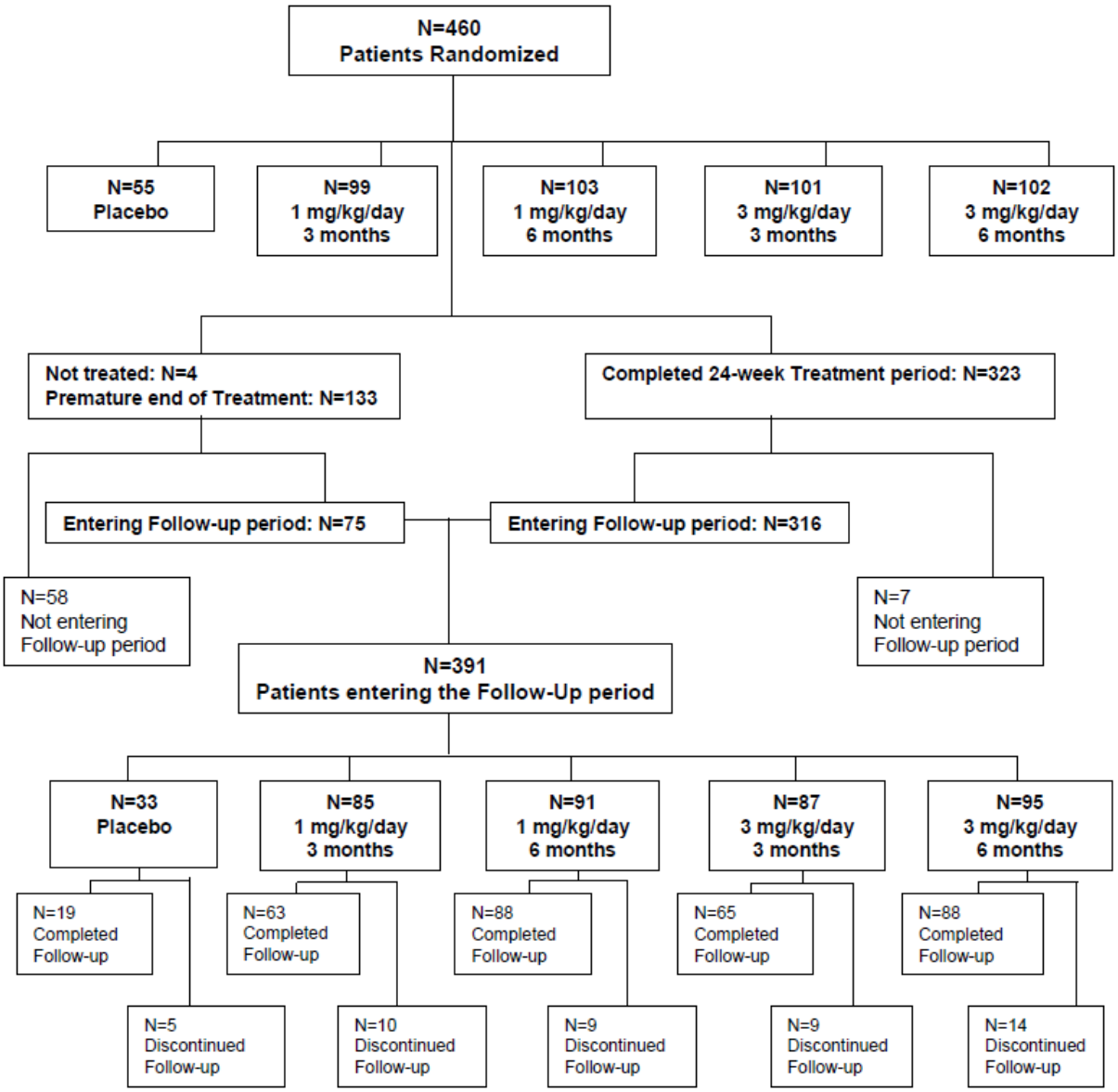
追跡調査期間に移行した391例のうち、316例は24週間の投与期間を完了し（24週間の投与期間を完了した323例の97.8%が追跡調査期間に移行）、75例は投与期間を早期に中止していた（24週間の投与期間を中止した137例の54.7%が追跡調査期間に移行）。

表 2.7.6-54 96週後までの被験者の内訳

	プラセボ群 (N=55)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (N=99)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (N=103)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (N=101)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (N=102)	合計 (N=460)
投与患者	55 (100.0%)	98 (99.0%)	102 (99.0%)	100 (99.0%)	101 (99.0%)	456 (99.1%)
24週間の投与完了例	19 (34.5%)	63 (63.6%)	88 (85.4%)	65 (64.4%)	88 (86.3%)	323 (70.2%)
追跡調査期間への移行例	19 (34.5%)	60 (60.6%)	85 (82.5%)	65 (64.4%)	87 (85.3%)	316 (68.7%)
追跡調査期間の完了例	16 (29.1%)	55 (55.6%)	78 (75.7%)	61 (60.4%)	74 (72.5%)	284 (61.7%)
追跡調査期間の早期中止例	3 (5.5%)	5 (5.1%)	7 (6.8%)	4 (4.0%)	13 (12.7%)	32 (7.0%)
24週間の投与の早期中止例	36 (65.5%)	36 (36.4%)	15 (14.6%)	36 (35.6%)	14 (13.7%)	137 (29.8%)
追跡調査期間への移行例	14 (25.5%)	25 (25.3%)	6 (5.8%)	22 (21.8%)	8 (7.8%)	75 (16.3%)
追跡調査期間の完了例	12 (21.8%)	20 (20.2%)	4 (3.9%)	17 (16.8%)	6 (5.9%)	59 (12.8%)
追跡調査期間の早期中止例	2 (3.6%)	5 (5.1%)	2 (1.9%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	16 (3 5%)

総括報告書（5.3.5.1-2）Teble 10から引用

図 2.7.6-20 96週後までの被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 5から引用

平均追跡調査期間（SD）は、3 mg/kg/day 6カ月群の467（123）日からプラセボ群の517（140）日までの範囲であった（5.3.5.1-2 Table 237）。

Day 0～96週後に治験を早期に中止した患者は117例（25.4%）であり、プラセボ群における治験中止率（27例、49.1%）は他の投与群の1 mg/kg/day 6カ月群の21例（20.4%）～1 mg/kg/day 3カ月群の24例（24.2%）と比較して高かった。最も多かった中止理由は、親又は保護者による申し出（58例、12.6%）であった。全体として、治験中止率が最も高く中止時期が最も早かったのは、プラセボ群であった。次いで治験中止率が高く中止時期が早かったのは2つの3カ月群であり、最も治験中止率が低く中止時期が遅かったのは2つの6カ月群であった。

表 2.7.6-55 投与中止例の中止理由（ランダム化された被験者）

Reason for study discontinuation	Placebo (N=55)	V0400SB 1mg/kg/day 3mths (N=99)	V0400SB 1mg/kg/day 6mths (N=103)	V0400SB 3mg/kg/day 3mths (N=101)	V0400SB 3mg/kg/day 6mths (N=102)	Total (N=460)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erroneous inclusion according to the protocol	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Patient lost to follow-up	3 (5.5%)	5 (5.1%)	5 (4.9%)	2 (2.0%)	7 (6.9%)	22 (4.8%)
Patient's parent(s) or guardian(s) decision	11 (20.0%)	10 (10.1%)	11 (10.7%)	16 (15.8%)	10 (9.8%)	58 (12.6%)
Investigator's decision	8 (14.5%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	20 (4.3%)
Other	5 (9.1%)	3 (3.0%)	4 (3.9%)	2 (2.0%)	3 (2.9%)	17 (3.7%)
Overall	27 (49.1%)	24 (24.2%)	21 (20.4%)	23 (22.8%)	22 (21.6%)	117 (25.4%)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 11から引用

追跡調査期間に移行した391例のうち、48例（12.3%）が追跡調査期間を早期に中止し、343例（87.7%）が追跡調査期間を完了した。284例が投与期間及び追跡調査期間の両方を完了し、その他の59例が治験薬投与期間の早期中止後に追跡調査期間に移行し、追跡調査期間を完了した。追跡調査期間中で最も多かった中止理由は、親又は保護者による申し出（26例、6.6%）及び追跡不能（16例、4.1%）であった。中止理由の経時推移に何らかのパターンはみられなかった（5.3.5.1-2 Table 13）。

2.7.6.4.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 解析対象集団

有効性解析は、24週後の解析と同じ集団のITT解析対象集団（276例）及びoverrunを含むITT解析対象集団（456例）のほか、以下を解析対象とした（表 2.7.6-56）。

- overrunを含むITT解析対象集団のうち、24週間の治験薬投与期間を完了し、追跡調査期間に移行した患者（316例）
- overrunを含むITT解析対象集団のうち、24週間の治験薬投与期間を完了し、24週後の解析で有効と判定され、かつ追跡調査期間に移行した患者（133例）
- 安全性解析は、安全性解析対象集団のうち、追跡調査期間に移行した患者（391例）を解析対象とした。

表 2.7.6-56 96週後までの解析対象集団

ランダム化	プラセボ群 (N=55)	V0400SB 1 mg/kg/day 3カ月群 (N=99)	V0400SB 1 mg/kg/day 6カ月群 (N=103)	V0400SB 3 mg/kg/day 3カ月群 (N=101)	V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (N=102)	合計 (N=460)
ITT+overrun	55	98	102	100	101	456
追跡調査期間に移行した患者（96週後における安全性解析の対象）	33	85	91	87	95	391
24週間の治験薬投与期間を完了した患者	19	60	85	65	87	316
24週後に有効と判定された患者	2	8	50	12	61	133

総括報告書（5.3.5.1）概要から引用

(2) IHに対する併用療法

最も高頻度に処方されたIHに対する併用療法の薬効分類はβ遮断薬であり、追跡調査期間に移行した患者の32.5%に処方された。β遮断薬を使用した患者の割合は、プラセボ群で最も高く（48.5%）、次いで2つの3カ月群（1 mg/kg/day 3カ月群で36.5%、3 mg/kg/day 3カ月群で36.8%）、最も低かったのは2つの6カ月群（1 mg/kg/day 6カ月群で29.7%、3 mg/kg/day 6カ月群で22.1%）であった。

2.7.6.4.3.3 有効性

治験責任医師又は治験分担医師により、ベースラインと比較して48週後に評価対象IHの皮膚所見が全く又はほとんどない治癒（有効性の主な副次評価項目）と判定された患者の割合は、プラセボ群で1.8%（1/55例）、3 mg/kg/day 6カ月群で7.9%（8/101例）であった（p=0.14）。

24週後の解析で示したように、治験責任医師又は治験分担医師による実施医療機関内でのIH治癒の判定では、効果判定委員による「治癒」／「ほぼ治癒」の中央判定評価ほど明確な結果は得られず、その原因は評価条件が異なることにあった。したがって、追跡調査期間中の最も意味のある有効性成績は、overrunを含むITT集団に属する3 mg/kg/day 6カ月群及びプラセボ群の患者、並びに同集団のサブグループで得られた、96週後における効果判定委員による中央判定評価（Type I）（及び治験実施計画書により定義した治療有効性）、並びに追跡調査期間におけるIH治療の使用の解析に基づく成績であった。

- 96週後にType I（「治癒」／「ほぼ治癒」）の中央判定評価を受けた患者、及び追跡調査期間に移行しなかったが、24週後より後にIH治療を受けた患者を解析対象としたとき、3 mg/kg/day 6カ月群では、24週後より後にIH治療を受けず、96週後に治癒／ほぼ治癒が認められた患者数が50.0%（42/84例）であったのに対し、プラセボ群では、自然治癒した患者数が21.4%（9/42例）であった。
- 追跡調査期間に移行し、96週後にType Iの有効性評価を受けた全患者における有効率は、IH治療の再開の有無にかかわらず、3 mg/kg/day 6カ月群で65.8%（52/79例）及びプラセボ群で57.1%（16/28例）まで上昇した。追跡調査期間中にIH治療を受けた患者の割合は、プラセボ群で57.1%に対し、3 mg/kg/day 6カ月群では26.6%にすぎなかった。
- 3 mg/kg/day 6カ月群では、24週後に有効（主要評価項目）と判定され、追跡調査期間に移行した後、96週後に有効性が判定された54例のうち、追跡調査期間中にIHに対する追加治療を受けることなく96週後に有効と判定された患者数（すなわち、治療効果が持続した患者数）は35例（64.8%）であった。プラセボ群では、24週後に自然寛解が認められた2例で96週後に効果が持続していた（表 2.7.6-57）。

表 2.7.6-57 36、48、72及び96週後における有効性（ベースラインとの比較）と、24週後における主要評価項目の結果のクロス集計表 - overrunを含むITT解析対象集団のうち、24週間の投与を完了し追跡調査期間に移行した患者集団

効果判定委員によるType Iの中央判定	プラセボ群 (N=19)		V0400SB 3 mg/kg/day 6カ月群 (N=87)	
評価	主要評価項目の	主要評価項目の	主要評価項目の	主要評価項目の
評価対象IHのベースラインからの「治癒」／「ほぼ治癒」	結果 有効	結果 無効	結果 有効	結果 無効
36週後				
例数／欠測	2 / 0	16 / 1	59 / 2	24 / 2
Yes	2 (100.0%)	4 (25.0%)	36 (61.0%)	3 (12.5%)
No	0 (0.0%)	12 (75.0%)	23 (39.0%)	21 (87.5%)
48週後				
例数／欠測	2 / 0	17 / 0	59 / 2	24 / 2
Yes	2 (100.0%)	4 (23.5%)	39 (66.1%)	6 (25.0%)
No	0 (0.0%)	13 (76.5%)	20 (33.9%)	18 (75.0%)
72週後				
例数／欠測	2 / 0	16 / 1	57 / 4	24 / 2
Yes	2 (100.0%)	9 (56.3%)	33 (57.9%)	7 (29.2%)
No	0 (0.0%)	7 (43.8%)	24 (42.1%)	17 (70.8%)
96週後				
例数／欠測	2 / 0	15 / 2	54 / 7	23 / 3
Yes	2 (100.0%)	7 (46.7%)	35 (64.8%)	7 (30.4%)
No	0 (0.0%)	8 (53.3%)	19 (35.2%)	16 (69.6%)

総括報告書（5.3.5.1）Table 245を改変
注：治験薬投与の終了日から評価前日までの間に、IH治療に使用可能な併用禁止治療を使用した患者は、評価時点で治療無効と判定する。

3 mg/kg/day 6カ月群では、24週後に有効（主要評価項目）と判定され、追跡調査期間に移行した61例のうち、24～96週後の追跡調査期間にIH治療の再開が必要であった患者は7例（11.5%）［このうち全身治療の再開が必要であったのは6例（9.8%）］のみであり、24週後に認められた有効性が投与中止後も持続することが裏付けられた。

2.7.6.4.3.4 安全性

(1) 有害事象

本治験の追跡調査期間中、死亡は報告されなかった。

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6-58に示した。24週間の投与終了後に重篤な有害事象46件が7.2%（28/391例）の患者で報告され、プラセボ群での発現率（15.2%、5/33例）が相対的に高かった。5例に発現した重篤な有害事象8件は、β遮断薬の全身投与下で発現した。最も高頻度に報告された重篤な有害事象（PT）は、細気管支炎（4例5件、うち2例3件はβ遮断薬の投与下で発現）、胃腸炎（2例4件、β遮断薬の投与下で発現した事象はなし）、ロタウイルス感染（4例4件、うち1件はロタウイルス胃腸炎；β遮断薬の投与下で発現した事象はなし）、肺炎（3例3件、β遮断薬の投与下で発現した事象はなし）、IHの外科的切除（2例2件、

β遮断薬の投与下で発現した事象はなし)、気管支炎（2例2件、β遮断薬の投与下で発現した事象はなし)、股関節手術（1例2件、股関節形成不全に対する手術)、及び痙攣（2例2件、うち1件は熱性痙攣、β遮断薬の投与下で発現した事象はなし）であった。

表 2.7.6-58 追跡調査期間の重篤な有害事象（96週後における安全性解析対象集団）

Study treatment group	Patient ID	Age at rando. (days)-Gender	Nature of AE	Preferred term	Study treatment start date (end date)	AE treatment emergence status	AE systemic beta-blockers emergent (Yes/No)	AE start date (time)	AE start day from first study treatment intake[1]	AE start day from first study treatment intake[2]	AE end date or ongoing at end of study	AE estimated duration (days)	Maximal severity	SAE	AE outcome	Relation to study drug	Corrective mediation
Placebo	050807	83 - M	gastroenteritis	胃腸炎	01/10/ (17/03/)	Post-treatment	No	04/06/ (NK:NK)	247	80	16/06/	13	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			Gastroenteritis	胃腸炎	01/10/ (17/03/)	Post-treatment	No	16/03/ (NK:NK)	533	366	25/03/	10	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			Gastroenteritis	胃腸炎	01/10/ (17/03/)	Post-treatment	No	27/03/ (NK:NK)	544	377	03/04/	8	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	060411	108 - M	corrective surgery of penoscrotal Hypospadia	陰嚢手術	17/11/ (02/05/)	Post-treatment	No	01/08/ (NK:NK)	259	92	10/08/	10	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	110110	70 - F	Acute medium otitis	急性中耳炎	14/04/ (13/07/)	Post-treatment	Yes	16/10/ (NK:NK)	186	96	26/10/	11	Mild	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			bronchiolitis VRS negative.	細気管支炎	14/04/ (13/07/)	Post-treatment	Yes	16/10/ (NK:NK)	186	96	26/10/	11	Mild	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	230103	95 - F	RSV Infection	RSウイルス感染	25/02/ (14/08/)	Post-treatment	Yes	30/12/ (NK:NK)	675	505	11/01/	13	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	520104	109 - M	obstructive bronchitis	気管支炎	24/05/ (07/11/)	Post-treatment	No	25/12/ (NK:NK)	216	49	02/01/	9	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
V0400SB 1 mg/kg/day 3 mths	110602	149 - F	Pneumonia	肺炎	27/04/ (12/10/)	Post-treatment	No	25/08/ (NK:NK)	487	319	30/08/	6	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			Acute Bronchitis	気管支炎	27/04/ (12/10/)	Post-treatment	No	16/02/ (NK:NK)	662	494	21/02/	6	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	110605	54 - M	Febril convulsion	熱性痙攣	23/06/ (09/11/)	Post-treatment	Yes	31/07/ (NK:NK)	405	266	07/08/	8	Moderate	Yes	Recovered/resolved	Not suspected	Yes
			Asphyxia	窒息	23/06/ (09/11/)	Post-treatment	Yes	21/08/ (NK:NK)	426	287	23/08/	3	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	No
	160211	144 - F	removal of 2 hemangiomas in hospital	外科手術	04/10/ (01/12/)	Post-treatment	No	07/02/ (08:45)	493	435	07/02/	1	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			left hip dysplasia	股関節形成不全	04/10/ (01/12/)	Post-treatment	No	14/02/ (NK:NK)	500	442	Ongoing		Moderate	Yes	Not recovered/ not resolved	Not suspected	No

(1) Day 1 = Day of first study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
(2) Day 1 = Day of last study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 49から改変　MedDRA/J Ver.13.1

表 2.7.6-58 追跡調査期間の重篤な有害事象（96週後における安全性解析対象集団） （続き）

Study treatment group	Patient ID	Age at rando. (days)-Gender	Nature of AE	Preferred term	Study treatment start date (end date)	AE treatment emergence status	AE systemic beta-blockers emergent (Yes/No)	AE start date (time)	AE start day from first study treatment intake[1]	AE start day from first study treatment intake[2]	AE end date or ongoing at end of study	AE estimated duration (days)	Maximal severity	SAE	AE outcome	Relation to study drug	Corrective mediation
V0400SB 1 mg/kg/day 3 mths	160211	144 - F	hospital admission for traction/ hip operation	股関節手術	04/10/[redacted] (01/12/[redacted])	Post-treatment	No	02/05/[redacted] (NK:NK)	577	519	11/05/[redacted]	10	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			hospitalised for hip spica change undergeneral anaesthetic	股関節手術	04/10/[redacted] (01/12/[redacted])	Post-treatment	No	21/06/[redacted] (NK:NK)	627	569	21/06/[redacted]	1	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	160304	52 - F	Hospitalisation for removal of congenita polydactyle left thumb	指切断	25/08/[redacted] (10/02/[redacted])	Post-treatment	No	04/07/[redacted] (NK:NK)	680	511	04/07/[redacted]	1	Mild	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	No
	230210	146 - F	Pneumonia	肺炎	27/05/[redacted] (09/11/[redacted])	Post-treatment	No	24/01/[redacted] (NK:NK)	243	77	04/02/[redacted]	12	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	520315	115 - F	Rotavirus infection	ロタウイルス感染	13/09/[redacted] (27/02/[redacted])	Post-treatment	No	09/08/[redacted] (NK:NK)	332	165	12/08/[redacted]	4	Mild	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
V0400SB 1 mg/kg/day 6 mths	160203	141 - M	asthma	喘息	31/05/[redacted] (15/11/[redacted])	Post-treatment	No	28/01/[redacted] (NK:NK)	609	441	01/02/[redacted]	5	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			asthma	喘息	31/05/[redacted] (15/11[redacted])	Post-treatment	No	14/02/[redacted] (NK:N	626	458	18/02/[redacted]	5	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	160308	97 - F	Tonsilitis	扁桃炎	12/10/[redacted] (26/03/[redacted])	Post-treatment	No	05/12/[redacted] (NK:NK)	421	255	07/02/[redacted]	65	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			Tonsilitis fever hospitalization	扁桃炎	12/10/[redacted] (26/03/[redacted])	Post-treatment	No	14/01/[redacted] (NK:NK)	461	295	15/01/[redacted]	2	Moderate	Yes	Recovered/resolved	Not suspected	Yes
	320112	89 - M	exsiccation	脱水	11/10/[redacted] (26/03/[redacted])	Post-treatment	No	29/08/[redacted] (NK:NK)	324	157	01/09/[redacted]	4	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	520304	79 - F	diabetes mellitus type I	1型糖尿病	24/03/[redacted] (07/09/[redacted])	Post-treatment	No	02/11/[redacted] (08:45)	224	57	Ongoing		Severe	Yes	Not recovered/ not resolved	Not suspected	Yes
			ketoacidosis	ケトアシドーシス	24/03/[redacted] (07/09/[redacted])	Post-treatment	No	02/11/[redacted] (NK:N	224	57	04/11/[redacted]	3	Severe	Yes	Recovered/resolved	Not suspected	Yes
	520309	99 - M	gastroenteritis caused by rotavirus	ロタウイルス胃腸炎	29/04/[redacted] (13/10/[redacted])	Post-treatment	No	23/01/[redacted] (NK:NK)	270	103	27/01/[redacted]	5	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes

(1) Day 1 = Day of first study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
(2) Day 1 = Day of last study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 49から改変　　MedDRA/J Ver.13.1

表 2.7.6-58 追跡調査期間の重篤な有害事象（96週後における安全性解析対象集団） （続き）

Study treatment group	Patient ID	Age at rando. (days)-Gender	Nature of AE	Preferred term	Study treatment start date (end date)	AE treatment emergence status	AE systemic beta-blockers emergent (Yes/No)	AE start date (time)	AE start day from first study treatment intake(1)	AE start day from first study treatment intake(2)	AE end date or ongoing at end of study	AE estimated duration (days)	Maximal severity	SAE	AE outcome	Relation to study drug	Corrective mediation
V0400SB 3 mg/kg/day 3 mths	050805	101 - F	Brocnhiolitis	細気管支炎	17/09/[redacted] (03/02/[redacted])	Post-treatment	No	17/06/[redacted] (NK:NK)	274	135	.K/06/[redacted]	14	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	051207	118 - M	Otitis	耳感染	14/11/[redacted] (03/05/[redacted])	Post-treatment	No	K/07/[redacted] (NK:NK)	231	60	.K/07/[redacted]	31	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			hyperthermia	高熱	14/11/[redacted] (03/05/[redacted])	Post-treatment	No	.K/07/[redacted] (NK:NK)	231	60	.K/07/[redacted]	31	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			rhinopharyngitis	鼻咽頭炎	14/11/[redacted] (03/05/[redacted])	Post-treatment	No	.K/07/[redacted] (NK:NK)	231	60	.K/07/[redacted]	31	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			convulsion	痙攣	14/11/[redacted] (03/05/[redacted])	Post-treatment	No	07/07/[redacted] (NK:NK)	237	66	07/07/[redacted]	1	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	520101	111 - F	cough	咳嗽	11/05/[redacted] (25/10/[redacted])	Post-treatment	No	.K/01/[redacted] (NK:NK)	236	69	.K/03/[redacted]	91	Mild	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	No
			rotavirus infection (vomiting, diarrhea)	ロタウイルス感染	11/05/[redacted] (25/10/[redacted])	Post-treatment	No	11/03/[redacted] (NK:NK)	306	139	13/03/[redacted]	3	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	520106	72 - M	rotavirus infection	ロタウイルス感染	23/08/[redacted] (06/02/[redacted])	Post-treatment	No	23/06/[redacted] (NK:NK)	306	139	28/06/[redacted]	6	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	710301	106 - F	hospitalization for cardiac exams as per standard of care for initiation of propranolol therapy off-label	入院	13/05/[redacted] (15/09/[redacted])	Post-treatment	Yes	14/10/[redacted] (NK:NK)	155	30	15/10/[redacted]	2	Mild	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	No
V0400SB 3 mg/kg/day 6 mths	050619	136 - F	FEVER	発熱	30/05/[redacted] (20/10/[redacted])	Post-treatment	No	31/10/[redacted] (NK:NK)	155	12	11/11/[redacted]	12	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			Undefined inflammatory syndrom	炎症	30/05/[redacted] (20/10/[redacted])	Post-treatment	No	31/10/[redacted] (NK:NK)	155	12	11/11/[redacted]	12	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	050801	55 - F	Bronchiolitis	細気管支炎	05/03/[redacted] (19/08/[redacted])	Post-treatment	Yes	02/12/[redacted] (NK:NK)	273	106	07/12/[redacted]	6	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			Bronchiolitis	細気管支炎	05/03/[redacted] (19/08/[redacted])	Post-treatment	Yes	19/12/[redacted] (NK:NK)	290	123	04/01/[redacted]	17	Moderate	Yes	Recovered/resolved	Not suspected	Yes

(1) Day 1 = Day of first study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
(2) Day 1 = Day of last study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 49から改変　　MedDRA/J Ver.13.1

表 2.7.6-58 追跡調査期間の重篤な有害事象（96週後における安全性解析対象集団） （続き）

Study treatment group	Patient ID	Age at rando. (days)-Gender	Nature of AE	Preferred term	Study treatment start date (end date)	AE treatment emergence status	AE systemic beta-blockers emergent (Yes/No)	AE start date (time)	AE start day from first study treatment intake[1]	AE start day from first study treatment intake[2]	AE end date or ongoing at end of study	AE estimated duration (days)	Maximal severity	SAE	AE outcome	Relation to study drug	Corrective mediation
V0400SB 3 mg/kg/day 6 mths	050823	92 - F	Pyelonephritis	腎盂腎炎	25/08/[redacted] (09/02/[redacted])	Post-treatment	No	14/07/[redacted] (NK:NK)	325	157	27/07/[redacted]	14	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	051203	109 - F	Bronchiolitis	細気管支炎	23/06/[redacted] (19/10/[redacted])	Post-treatment	No	21/12/[redacted] (NK:NK)	182	64	.K/01/[redacted]	42	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
			gastroenteritis	胃腸炎	23/06/[redacted] (19/10/[redacted])	Post-treatment	No	10/02/[redacted] (NK:NK)	233	115	11/02/[redacted]	2	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	No
	110308	150 - F	SURGICAL EXCISION Of HEMANGIOMA IN CHIN	外科手術	18/11/[redacted] (07/05/[redacted])	Post-treatment	No	24/07/[redacted] (NK:NK)	250	79	24/07/[redacted]	1	Mild	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	No
	160302	144 - F	Pneumonia	肺炎	17/06/[redacted] (02/12/[redacted])	Post-treatment	No	12/07/[redacted] (NK:NK)	392	224	14/07/[redacted]	3	Severe	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes
	810102	58 - F	Respiratory viral infection	ウイルス性気道感染	04/03/[redacted] (17/08/[redacted])	Post-treatment	No	09/10/[redacted] (NK:NK)	220	54	14/10/[redacted]	6	Moderate	Yes	Recovered /resolved	Not suspected	Yes

(1) Day 1 = Day of first study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
(2) Day 1 = Day of last study treatment intake. In case of incomplete dates, computation is based on imputed dates.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 49から改変　　MedDRA/J Ver.13.1

追跡調査期間に移行した391例に最も高頻度に報告された有害事象（発現率10%以上）は、鼻咽頭炎（27.9%、109/391例175件）、発熱（22.0%、86/391例149件、重篤な有害事象1件を含む）、気管支炎（17.4%、68/391例111件、重篤な有害事象2件を含む）、耳感染（16.4%、64/391例130件、重篤な有害事象1件を含む）、上気道感染（13.0%、51/391例84件）、及び胃腸炎（12.8%、50/391例56件、重篤な有害事象4件を含む）であった。いずれの事象も、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（5.3.5.1-2 Table 45）。

追跡調査期間中にβ遮断薬の全身投与を受けた患者の割合は、27.1%（106/391例）であった。β遮断薬の全身投与下で最も高頻度に報告された有害事象（発現率10%以上）は、鼻咽頭炎（26.4%、28/106例36件）、上気道感染（14.2%、15/106例27件）、発熱（16.0%、17/106例26件）、細気管支炎（12.3%、13/106例18件）、気管支炎（12.3%、13/106例15件）、胃腸炎（11.3%、12/106例12件）、耳感染（10.4%、11/106例23件）、及び下痢（10.4%、11/106例13件）であった。追跡調査期間中にβ遮断薬の全身投与を受けた患者では、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

心血管系の事象及び低血糖症に関連する事象の発現率は低かった。プロプラノロール投与群であった患者では、気管支痙攣の事象の発現率がわずかに上昇した。

(2) バイタルサイン、心電図及び心臓超音波検査

バイタルサイン及び心電図所見に認められた全般的な傾向は、試験対象患者の年齢範囲で予期された変化に一致した［収縮期血圧／拡張期血圧の上昇、心拍数の減少（身体診察及び心電図の両方）、呼吸数の減少］。バイタルサイン及び心電図所見には、投与期間中の投与に関連する群間差は認められなかった。β遮断薬の全身投与を受けた患者で認められた影響は、予測されたものであった［血圧（収縮期血圧／拡張期血圧の両方）の低下、心拍数の減少、並びにPR間隔及びQTcPの延長］。

(3) 身体診察

身長、体重、頭囲及び体表面積は試験期間にわたり増加し、ランダム割付けされた群間での差、及び追跡調査期間におけるβ遮断薬の全身投与の有無による差は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 396～Table 399、Table 403～Table 410）。

(4) 神経発達評価

追跡調査期間の神経発達評価を表 2.7.6-59に示した。追跡調査期間の終了時に、7例（1.8%、7/391例）で神経発達評価で異常が報告された。全7例とも、投与期間中にプロプラノロールの投与を受けていた。

認められた異常の発生率は、文献に報告されている一般集団の発生率と一致する。スクリーニング時の神経発達検査の結果が正常で、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（表 2.7.6-60）。

しかし経時的推移からは、当該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ず、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。

表 2.7.6-59 追跡調査期間の神経発達評価（96週後における安全性解析対象集団）

Neurodevelopment assessment Result	Placebo (N=33)	V0400SB 1 mg/kg/day 3 mths (N=85)	V0400SB 1 mg/kg/day 6 mths (N=91)	V0400SB 3 mg/kg/day 3 mths (N=87)	V0400SB 3 mg/kg/day 6 mths (N=95)	Total (N=391)
Week 24						
N	11	18	3	12	4	48
Normal	11 (100.0%)	18 (100.0%)	3 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)	48 (100.0%)
Abnormal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 96						
N	28	73	82	77	80	340
Normal	28 (100.0%)	72 (98.6%)	80 (97.6%)	73 (94.8%)	80 (100.0%)	333 (97.9%)
Abnormal	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (2.4%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)	7 (2.1%)
Week 96/EOS						
N	29	74	85	78	85	351
Normal	29 (100.0%)	73 (98.6%)	83 (97.6%)	74 (94.9%)	85 (100.0%)	344 (98.0%)
Abnormal	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (2.4%)	4 (5.1%)	0 (0.0%)	7 (2.0%)

EOS = End Of Study
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 52から引用

表 2.7.6-60 試験終了時に発達異常がみられた被験者の評価

Subject	Visit	Result	abnormalities specified	On/after systemic beta-blockers
1 mg/kg/day for 3 months				
160211	Female, birth weight: 2.5 kgs, 0-1 month premature, started treatment at 144 days of age			
	V01 (Screening)	Normal		
	V07 (W8)	Normal		
	V11 (W24)	Normal		Yes
	V15 (W96)	Abnormal	see adverse event page: AE : slightly delayed speech reported on day 680	Yes
1 mg/kg/day for 6 months				
230208	Female, birth weight: 5.2 pounds, not premature, started treatment at 57 days of age			
	V01 (Screening)	Normal		
	Between W20 and W24		SAE: epilepsy (repeated episodes of convulsions) probably not related to the study drug but to an ischemic prenatal event, leading to study treatment discontinuation on D156	
	V11 (W24)	Abnormal	Hemiparesis left	
	V15 (W96)	Abnormal	Neurodevelopmental delay, ongoing.	
710205	Male, birth weight: 3.03 kgs, not premature, started treatment at 108 days of age			
	V01 (Screening)	Normal		
	V11 (W24)	Normal		
	V15 (W96)	Abnormal	not speaking; understanding; being assessed by development pediatrician. has been tested at Keizer	
3 mg/kg/day for 3 months				
051205	Female, birth weight: 3.49 kgs, not premature, started treatment at 136 days of age Medical history of: hospitalization for neonatal adaptation by oxygen therapy, microcephaly and delayed psychomotor development /			
	V01 (Screening)	Abnormal	Microcephaly	
	Between W20 and W24		AE: convulsive seizure	
	V11 (W24)	Abnormal	Microcephaly	
	V15 (W96)	Abnormal	Microcephaly	
450206	Female, birth weight: 3.62 kgs, not premature, started treatment at 98 days of age			
	V01 (Screening)	Normal		
	V11 (W24)	Normal		
	V15 (W96)	Abnormal	Delayed speech. Inappropriate social skills. Potential strabismus recently developed.	Yes

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 51から引用

表 2.7.6-60 試験終了時に発達異常がみられた被験者の評価 （続き）

Subject	Visit	Result	abnormalities specified	On/after systemic beta-blockers
520101	Female, birth weight: 3.53 kgs, not premature, started treatment at 111 days of age			
	V01 (Screening)	Normal		
	V11 (W24)	Normal		
	V15 (W96)	Abnormal	Squint	
520102	Female, birth weight: 1.82 kgs, 1-2 month premature, started treatment at 68 days of age Medical history of respiratory distress syndrome between birth and day 9 of age			
	V01 (Screening)	Normal	infant of perinatal risk (prematurity, RDS, twin II), otherwise normal	
	V11 (W24)	Normal		
	V15 (W96)	Abnormal	intermittent strabismus	

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 51から引用

2.7.6.4.3.5 結論（96週後の評価）

長期追跡調査期間の解析の結果、3 mg/kg/day 6カ月群の大多数の症例では、24週間投与後に得られた肯定的な結果が、追加のIH治療なしに96週後まで持続した。プラセボ群では、否定的な結果を得て新たなIH治療を開始した患者が治験を中止したことで有効率が徐々に上昇したものの、解析した有効性評価項目すべてで、3 mg/kg/day 6カ月群が一貫して優越性を示した。

いずれのプロプラノロール投与群においても、予測できない安全性シグナルは認められず、心血管系及び代謝系、並びに小児の成長及び神経発達に対する影響は認められなかった。

2.7.6.5 M703101の乳児血管腫患者を対象とした第III相試験／M703101-01（添付資料5.3.5.2-1）

2.7.6.5.1 治験方法の概要

治験標題：M703101の乳児血管腫患者を対象とした第III相臨床試験

治験責任医師：[redacted] 他、合計13名

実施医療機関：[redacted] 他、計13施設

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：

IH患者を対象として、M703101*の有効性と安全性を非対照用量漸増多施設共同試験にて検討した。有効性の主要評価項目は、M703101を24週間投与した後のIHに対する有効率とし、安全性の評価項目は、有害事象、バイタルサイン、血糖値、臨床検査値及び心電図とした。また、M7031の薬物動態を検討するため、血漿中M7031濃度を測定した。

*治験実施計画書ではV0400SBをM703101と表記していたが、治験総括報告書（標題、目的及び治験薬名称を除く）ではPierre Fabre Dermatologie社での製剤名称であるV0400SBと表記した。また、M7031はプロプラノロールと表記した。そのため、本資料中（標題、目的及び治験薬名称を除く）でも、M703101はV0400SB、M7031はプロプラノロールと表記した。

治験のデザイン：非対照、非盲検、用量漸増、多施設共同試験

対象：IH患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 長径 1.5 cm 以上の増殖期の IH の病変部位を有する患者
(2) 登録時に生後 35～150 日の患者

除外基準：以下のいずれかに該当する患者は本治験に組み入れなかった。

(1) 以下のいずれかの疾患又は症状を有する患者
  1) 生命に影響を及ぼす IH
  2) 先天性血管腫
  3) Kasabach-Merritt 症候群
  4) 気管支喘息
  5) 気管支痙攣
  6) 未治療の褐色細胞腫
  7) 低血糖（< 40 mg/dL 又はその恐れのある者）
  8) 低血圧（< 50/30 mmHg）
  9) 徐脈（< 80 回/min）
  10) 第 II 度又は第 III 度房室ブロック
  11) 洞不全症候群
  12) 心原性ショック
  13) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス
  14) 重度の末梢循環障害（レイノー症候群、壊疽等）
  15) コントロール不良の心不全
  16) 異型狭心症（プリンツメタル型狭心症）

(2) 登録前 14 日以内に、以下のいずれかの薬物を使用した患者（患者に授乳した者が使用していた場合も含む）
1) チオリダジン
2) 安息香酸リザトリプタン
3) 全身麻酔薬（エーテル等）
4) リドカイン（一般用医薬品は除く）
5) 心臓血管治療薬；抗不整脈薬（キニジン、アミオダロン、プロパフェノン等）、カルシウム拮抗薬、ACE（Angiotensin converting enzyme）阻害薬、強心薬（ジギタリス製剤等）、血管拡張薬（ヒドララジン等）、ベプリジル、クロニジン等）
6) 血糖降下薬
7) 薬物代謝酵素 CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19 の誘導薬及び阻害薬
8) ラベプラゾール、シメチジン
9) メトクロプラミド
10) 非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs：Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs）（抗炎症作用を発揮する用量であり、内服・注射等の全身作用を目的とするもの）
11) 交感神経作動薬（アドレナリン等）
12) 交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン、麦角アルカロイド等）
13) ベンゾジアゼピン系薬物
14) 神経遮断薬（クロルプロマジン、スルトプリド塩酸塩等）
15) トリプタン、エルゴタミン、テオフィリン、ワルファリン、チロキシン
16) リファンピシン

(3) 過去に以下のいずれかの薬物を使用した患者
ステロイド（内服・注射等の全身作用を目的とするもの）、イミキモド、ビンクリスチン、インターフェロンα、プロプラノロールを含むすべてのβ遮断薬
(4) 過去に IH に対する外科的療法（レーザー治療等）や薬物療法を受けた患者
(5) ステロイド（内服・注射等の全身作用を目的とするもの）、ビンクリスチン、インターフェロン α を服用中の者から、登録前 14 日以内に授乳を受けた患者
(6) プロプラノロールを含むすべての β 遮断薬を服用中の者から、過去に授乳を受けたことのある患者
(7) アナフィラキシーの既往のある患者
(8) 軟部腫瘍を IH として確定診断できていない患者
(9) 早産児で、正期産に相当する日（妊娠 37 週 0 日）から 35 日以上経過していない患者
(10) 心筋症又は遺伝性不整脈に罹患している患者
(11) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験に不適当と考えられる合併症を有する患者
(12) 過去に他の治験（あらゆる領域を含む）に参加していた患者
(13) その他、治験責任医師あるいは治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者

目標症例数：30例（3 mg/kg/dayを維持用量として投与した例数）、登録32例

＜症例数の設定根拠＞

統計的な症例数設計は実施せず、有効性評価及び安全性評価ができる例数として30例と設定した。また、外国で実施された第II/III相試験（V00400 SB 2 01試験）を参考に、当該試験と同用量の3 mg/kg/dayを維持用量で投与された症例を30例集積することとした。

倫理面及び実施可能性の観点からプラセボ群を設定しなかったが、本剤3 mg/kg/day投与時の有効率の95%信頼区間の下限が、プラセボの有効率の推定値12%（外国第II/III相試験のプラセボ群の有効率から算出）を上回れば、本剤の日本人IH患者に対する有効性ありと判断することとした。そこで、例数を30例、有効率を30%～60%の5%ごとで仮定時の95%信頼区間（exact）の下限が12%

を上回る確率を10000回シミュレーションした結果、30例は有効と判断するのに十分な症例数であると考えた。

治験薬：

M703101　プロプラノロールを3.75 mg/mL含む経口液剤（V0400SBと同一）、120 mL/本、製造番号：CL0042/A

投与方法：

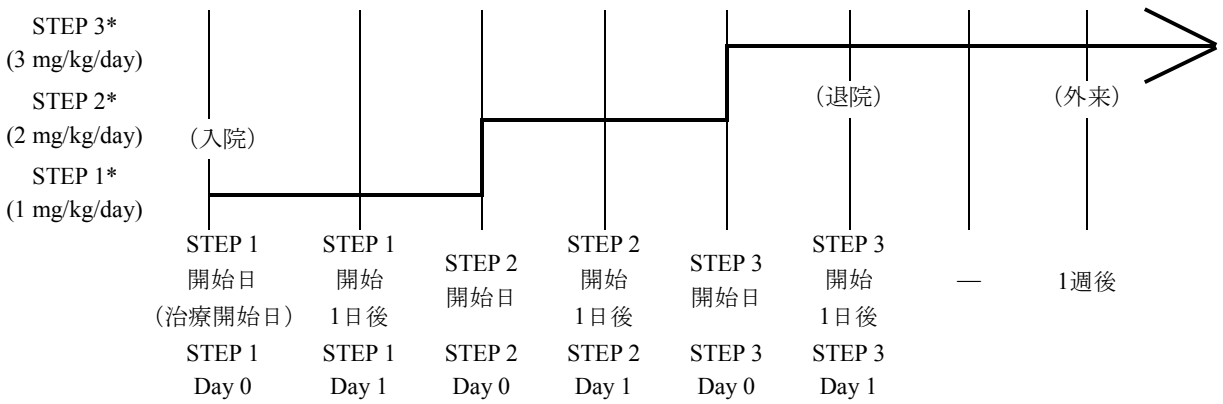
V0400SBを1日2回（朝・夜）24週間投与した。

治験薬投与開始後の漸増方法は表 2.7.6-61のスケジュールに従った。

STEP 1*開始日（治療開始日）の朝から1 mg/kg/dayで投与開始した。原則、STEP 2*開始日（治療開始日の2日後）の朝から2 mg/kg/day、更にSTEP 3*開始日（治療開始日の4日後）の朝から3 mg/kg/dayと2日ごとに増量した。STEP 2又はSTEP 3開始日（治験薬増量日）の朝の投与前に、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。被験者の安全性確認のため、維持用量（3 mg/kg/day）の投与を決定した日の翌日まで入院管理した。STEP 2又はSTEP 3開始日に、治験責任医師又は治験分担医師が増量すべきでないと判断した場合は、増量せず増量前の用量で維持した。この場合、忍容性を確認しながらSTEP 1又はSTEP 2開始7日後までの朝に増量した。STEP 1又はSTEP 2開始7日後までに増量できない場合は、増量前の用量を維持して治験を継続した。また、増量したが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は、STEP 2又はSTEP 3開始1日後までに増量前の用量に減量し、減量した用量を維持して治験を継続した。減量後の再増量は不可とした。

*STEP 1とは1 mg/kg/day、STEP 2とは2 mg/kg/day、STEP 3とは3 mg/kg/day投与期間をそれぞれ指す。

表 2.7.6-61 漸増スケジュール（標準）



※STEP 1とは1 mg/kg/day、STEP 2とは2 mg/kg/day、STEP 3とは3 mg/kg/day投与期間をそれぞれ指す。

前治療：

除外基準(2)～(6)に前治療に関する規定を設け、該当する患者を除外した。

併用療法：

(1) 併用禁止薬剤

登録から治験薬投与終了まで、被験者及び被験者に授乳する者に対し以下の薬剤（一般用医薬品を含む）の併用を禁止した。

1) チオリダジン

2) 安息香酸リザトリプタン
3) 全身麻酔薬（エーテル等）
4) リドカイン（一般用医薬品は除く）
5) 心臓血管治療薬；抗不整脈薬（キニジン、アミオダロン、プロパフェノン等）、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、強心薬（ジキタリス製剤等）、血管拡張薬（ヒドララジン等）、ベプリジル、クロニジン等）
6) 血糖降下薬
7) 薬物代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19の誘導薬及び阻害薬
8) ラベプラゾール、シメチジン
9) メトクロプラミド
10) 非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）（抗炎症作用を発揮する用量であり、内服・注射等の全身作用を目的とするもの）
11) 交感神経作動薬（アドレナリン等）
12) 交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン、麦角アルカロイド等）
13) ベンゾジアゼピン系薬物
14) 神経遮断薬（クロルプロマジン、スルトプリド塩酸塩等）
15) トリプタン、エルゴタミン、テオフィリン、ワルファリン、チロキシン
16) リファンシピン
17) ステロイド（内服・注射等の全身作用を目的とするもの）、イミキモド、ビンクリスチン、インターフェロンα、プロプラノロールを含むすべてのβ遮断薬
18) 上記以外のIHに対するすべての薬剤

(2) 併用禁止療法

登録から治験薬投与終了まで、被験者に対してIHに対するすべての治療（外科的療法（レーザー治療等）等）を禁止した。

調査・観察項目：以下の表 2.7.6-62、表 2.7.6-63スケジュールに従い、調査・観察した。

表 2.7.6-62 調査・観察スケジュール（外来期間中）

		治療期間										
Visit	*[a] SV	治療開始日	1週後	2週後	3週後	5週後	8週後	[h] 12週後	16週後	20週後	[i] 24週後	中止来院日
許容範囲	治療開始日-14日	–	±1日	±1日	±1日	±3日	±5日	±7日	±7日	±7日	±7日	中止判断日+3日
同意取得	●[b]											
被験者背景	●[c]											
医師診察	●[c]		●[e]	●[e]	●	●	●	●	●	●	●	●
併用薬剤及び併用療法調査	●[c]		●[e]	●[e]	●	●	●	●	●	●	●	●
身体測定	●[c]		●[f]	●[f]	●[f]	●[f]	●[f]	●	●[f]	●[f]	●	●
バイタルサイン	●[c]		●[e]	●[e]	●	●	●	●	●	●	●	●
血糖値測定(pin-prick)	●[c]											
心電図(II誘導)	●[c]		●[e]					●			●	●
臨床検査	●	[d]						●			●	●
適格性確認	●[c]	入院										
血漿中プロプラノロール濃度								●				
写真撮影			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
IHに対する有効判定			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
IHの改善判定			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
IH治癒後の皮膚所見の評価											●[j]	●[j]
患者日誌			●[g]	●[g]	●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬投与(朝・夜)			＜									＞
有害事象調査			＜									＞

*：SV＝Screening Visit

a：SVは治療開始日と同日でも可とした。

b：同意取得はSVと別日でも可とする。同意取得日からSVまで28日を超えた場合、再同意を取得した。

c：SVと治療開始日が同日の場合は不要とした。

d：詳細は表 2.7.6-63に表示した。

e：入院期間に該当する場合、重複項目は不要とした。

f：体重のみ測定した。

g：入院期間中の作成は不要とした。

h：12週後の治験薬投与（朝）は院内にて実施した。

i：24週後の来院日には治験薬は投与しなかった。

j：IHに対する有効判定で「有効」と判定した場合にのみ実施した。

表 2.7.6-63 調査・観察スケジュール（入院期間中）

		各STEP開始日※	各STEP開始1日後※及び予備日(各STEP開始2～7日後※)	中止日
被験者背景		●[a]		
医師診察		●	●	●
併用薬剤及び併用療法調査		●	●	●
身体測定		●[a]		●
治験薬（朝）投与前	バイタルサイン	●	●	●
	血糖値測定(pin-prick)	●		●
	心電図(II誘導)	●		●
	写真撮影	●[a]		●
	適格性確認	●[a]		
治験薬投与（朝）		●	●	
治験薬（朝）投与後	バイタルサイン	●（投与後1、2、4時間）	●（投与後2、4時間）	
	血糖値測定(pin-prick)	●（投与後2、4時間）		
	心電図(II誘導)	●（投与後2、4時間）		
	血漿中プロプラノロール濃度		●[b]	
治験薬（夜）投与前	バイタルサイン	●		
治験薬投与（夜）		●	●[c]	
治験薬（夜）投与後	バイタルサイン	●（投与後2、4時間）		
授乳時刻調査		＜＞		
有害事象調査		＜＞		
臨床検査				●
IHに対する有効判定				●
IHの改善判定				●
IH治癒後の皮膚所見の評価				●[d]

※：「STEP開始日」とは、1 mg/kg/day、2mg/kg/day、3 mg/kg/dayの投与を開始した日とした。また、治療開始日に1 mg/kg/dayの投与（STEP 1）を開始した。

a：治療開始日のみ実施した。

b：STEP 3開始1日後（1、2 mg/kg/dayで用量を維持し、治験を継続する場合は、退院日）にのみ実施した。

c：（退院日に該当する場合は、）退院後でも可とした。

d：IHに対する有効判定で「有効」と判定した場合にのみ実施した。

評価基準：

(1) 有効性の評価項目

1) 効果判定委員による第三者評価

実施医療機関から回収した各Visitの写真を用いて評価した。

a) IHに対する有効判定：12週後、24週後及び中止（来院）日

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

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

前回Visitの写真と比較し、毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界のゆがみから、IHの状態を「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評価した。

c) IHの面積、長径、色の算出：12週後、24週後、中止（来院）日

外部機関がIHの面積、長径、色を算出した。

2) 治験責任医師又は治験分担医師による評価

病変部位が複数存在する場合、治験責任医師又は治験分担医師は、病変の大きさ、写真による評価のしやすさ、衣類、寝具等との接触による外傷の受けにくさを総合的に加味し、有効性評価の対象を1カ所選択した。

a) IHに対する有効判定：1週後、2週後、3週後、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後及び中止（来院）日

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

b) IHの改善判定：1週後、2週後、3週後、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後及び中止（来院）日

前回Visitの写真と比較し、毛細血管拡張、紅斑、皮膚肥厚、軟組織の腫脹、解剖学的な境界のゆがみから、IHの状態を「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評価した。

c) IH治癒後の皮膚所見の評価：24週後及び中止（来院）日

IHに対する有効判定で「有効」と判定した場合、IH治癒後の皮膚所見（毛細血管拡張、斑変色、組織変化等）を「ない」、「少しある」、「ある」の3段階で評価した。

「少しある」は「毛細血管拡張、斑変色、組織変化のすべて又はいずれかが最小限になっていること」、「ある」は「解剖学的な境界や皮膚の輪郭のゆがみを伴うかどうかに関わらず、明確な組織変化があること」と定義した。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象（他覚所見、バイタルサインの異常変動、血糖値（pin-prick）の異常変動、臨床検査値の異常変動、心電図の異常）

2) 臨床検査値

a) 血液学的検査：RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球数、WBC、白血球

分画（Neutro、Eosino、Baso、Mono、Lymph）、Plt

b) 血液生化学検査：AST、ALT、ALP、γ-GTP、T-Bill、TP、UA、CREA、Na、K、Ca、Cl、血糖（pin-prick）

3) バイタルサイン：体温、心拍数、血圧、呼吸数

4) 心電図（II誘導）：正異判定（PR、QRS、QT、QTcB、QTcF、QTcP、RR）

5) 身長・体重・頭囲

解析方法：

(1) 有効性

1) 主要評価項目：24週後におけるIHに対する有効率（効果判定委員による第三者評価）

FASを対象に、24週後におけるIHに対する評価の「有効（治癒又はほぼ治癒）」、「無効」別の例数、割合及び有効率（下式）の95%信頼区間(exact)を算出した。頑健性の確認のため、PPSについても同様に解析した。

有効率(%) = 3 mg/kg/dayにおいて、24週後、「有効」と評価された例数×100 / FAS

2) 副次評価項目：FASを対象に解析した。

a) 効果判定委員による第三者評価

i) 12週後におけるIHに対する有効率（治療開始日の写真との比較）

主要評価項目と同様に解析した。

ii) 前回VisitからのIHの改善率（前回Visitの写真との比較）

評価時期（5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後）ごとに、IHの改善に対する評価別の例数、割合及び改善率の95%信頼区間（exact）を算出した。

iii) IHが改善するまでの期間

治療開始日から、効果判定委員のIHの改善に対する評価で「改善」と判定され、その後の評価で「悪化」が認められなかった最初のVisitまでを「IHが改善するまでの期間」とした。「改善」をイベントとして、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約した。

iv) 12、24週後におけるIHの面積、長径、色の変化量

評価時期（治療開始日、12週後、24週後）ごとに、IHの面積、長径及び色の治療開始日からの変化量の要約統計量を算出した。また、測定値でも同様に算出した。

b) 治験責任医師又は治験分担医師による評価

i) 各VisitにおけるIHに対する有効率（治療開始日の写真との比較）

評価時期（1週後、2週後、3週後、5週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後）ごとに、IHに対する評価別の例数、割合及び有効率の95%信頼区間(exact)を算出した。

ii) IHに対して有効と判定されるまでの期間

治験責任医師又は治験分担医師が、IHに対する評価で最初に「有効」と判定したVisitを「IHに対して有効と判定されるまでの期間」とした。「有効」をイベントとして、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約した。

iii) 前回VisitからのIHの改善率（前回Visitの写真との比較）

評価時期（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）ごとに、IHの改善に対する評価別の例数、割合及び改善率の95%信頼区間(exact)を算出した。

iv) IHが改善するまでの期間

治療開始日から、治験責任医師又は治験分担医師のIHの改善に対する評価で「改善」と判定され、その後の評価で「悪化」が認められなかった最初のVisitまでを「IHが改善するまでの期間」とした。IHが改善するまでの期間について、「改善」をイベントとしてKaplan-Meier推定法でデータを要約した。

v) 24週後におけるIH治癒後の皮膚所見の評価

治験責任医師又は治験分担医師が、IHに対する評価で「有効」と判定した場合、IH治癒後の皮膚所見（毛細血管拡張、斑変色、組織変化等）を「ない」、「少しある」、「ある」の3段階で評価した。IH治癒後の皮膚所見ごとに、例数、割合を算出した。

(2) 薬物動態

薬物動態解析対象集団を対象に解析した。血漿中プロプラノロール濃度及び4-OHプロプラノロール濃度について、STEP 3開始1日後の治験薬投与（朝）後1、2、3、4及び6時間の測定値の散布図を作成した。また、12週後の治験薬投与（朝）後2時間の測定値の散布図、箱ひげ図を作成した。

(3) 安全性

安全性解析対象集団を対象に解析した。

1) 有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象について、因果関係別に、有害事象、重症度ごとの有害事象、重要な有害事象、重篤な有害事象の発現例数、発現割合及び発現件数を求めた。MedDRA/J（Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition）Ver.18.0を用いて、因果関係別に、SOC（System organ class）、PT（Preferred term）ごとの発現例数、発現割合を求めた。重症度別にも同様に解析した。

2) 臨床検査値

治験期間を通しての臨床検査値は、各臨床検査項目、評価時期ごとに要約統計量を算出した。個々の被験者の変化は、各臨床検査項目別に、被験者ごとの推移図を作成した。

3) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

a) バイタルサイン（体温、心拍数、血圧、呼吸数）

治験期間を通してのバイタルサインは、項目、評価時期ごとに要約統計量を算出した。個々の被験者の変化は、項目ごとに被験者ごとの推移図を作成した。

b) 心電図（II誘導）

バイタルサインと同様に解析した。

c) 血糖値（pin-prick）

評価時期ごと、カテゴリ別に集計した。

再治療の有無調査：

治験薬投与開始24週後、28週後、32週後及び36週後に再治療の有無及び再治療がある場合は治

療方法、治療開始日を調査した。再治療の有無調査解析対象集団を対象に以下の解析を行った。

(1) 再治療のいずれかの方法のうち、最も早い「治療開始日」に対する投与終了日からの期間の要約統計量を算出した。
(2) 以下の散布図を作成した。
    1) 再治療の有無「あり」の被験者を対象として、縦を最終投与時日齢、横を再発までの期間とした散布図
    2) 再治療の有無「なし」の被験者を対象として、縦を最終投与時日齢とした散布図
(3) 調査時期（24週後、28週後、32週後、36週後）別に、全体及び効果判定委員による24週後のIHに対する評価ごとの再治療の有無の例数及び割合を求めた。
(4) 治療方法、治療開始日、投与終了日からの日数の一覧表を作成した。

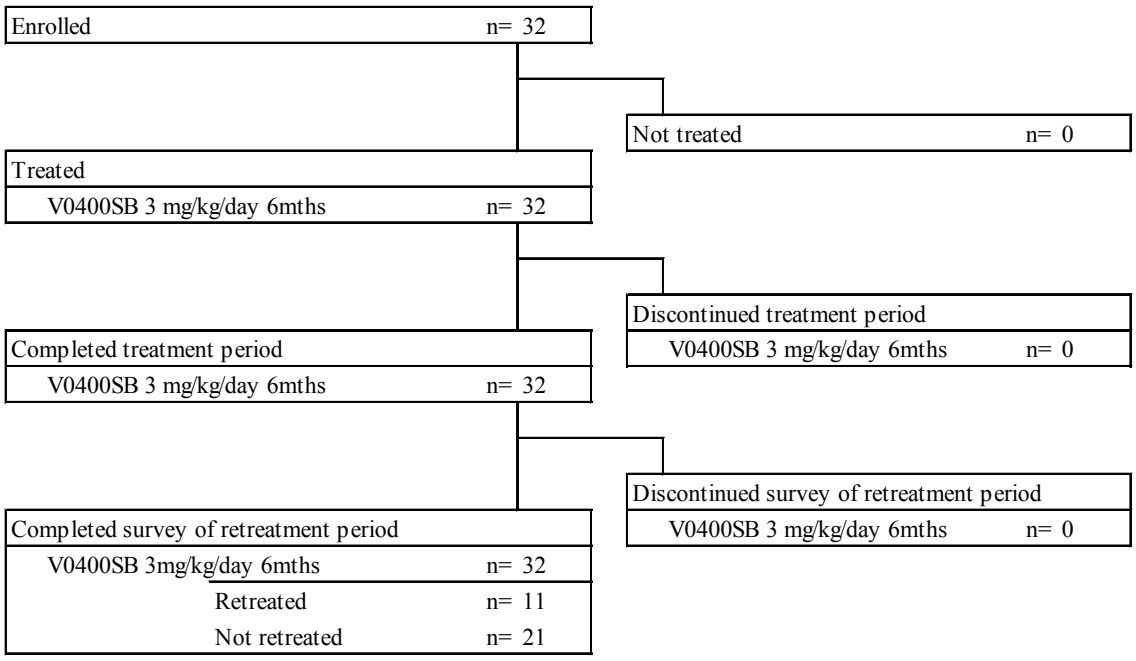
2.7.6.5.2 結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-21に示した。治験参加に同意した患者32例に治験薬が割り付けられ、全例で治験薬の投与が完了した。維持用量は全被験者で3 mg/kg/dayであった。登録後に治験を中止した被験者はみられなかった。全被験者が治療期間を終了後に再治療の有無の調査対象となり、12週間の調査期間を終了した。

図 2.7.6-21 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.2-1）図10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

登録後の治験実施計画書からの重要な逸脱の有無とその内訳を表 2.7.6-64に示した。

登録された32例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は4例認められた。その内訳は、「c：治療方法や用量が不適切であった症例」が2例、「d：禁止されている併用療法を受けた症例」が3例であった。

表 2.7.6-64 重要な逸脱の有無と内訳

[Protocol deviations for enrolled patients]			
Enrolled patients		n	32
Deviation	without	n (%)	28 (87.5)
	with	n (%)	4 (12.5)
	a	n [m]	0
	b	n [m]	0
	c	n [m]	2 [3]
	d	n [m]	3 [3]

n : Number of patients (with/without protocol deviations)
m : Number of protocol deviations
[Reason for deviation]
a. those who entered the study even though they did not satisfy the entry criteria.
b. those who developed withdrawal criteria during the study but were not withdrawn.
c. those who received the wrong treatment or incorrect dose.
d. those who received an excluded concomitant treatment.
総括報告書（5.3.5.2-1）表10-1から引用

(3) 解析したデータセット

有効性は、FAS 32例を対象に解析した。PPSは31例が対象となった。PPSから除外された1例は、治験薬の投与後に、有効性評価への影響が考えられる併用禁止治療を行った症例であった。薬物動態は薬物動態解析対象集団32例を対象に、安全性は安全性解析対象集団32例を対象に、再治療の有無調査は再治療の有無調査解析対象集団32例を対象に解析した。

2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-65及び表 2.7.6-66に示した。

性別は、女性（71.9%、23/32例）が男性（28.1%、9/32例）より多かった。治療開始時の日齢の平均値（標準偏差：以下、SD）は、107.9（28.7）日であり、生後35日～90日の被験者は34.4%（11/32例）、生後91日～150日の被験者は65.6%（21/32例）であった。早産の割合は、12.5%（4/32例）であり、いずれも2カ月未満の早産であった。出生時の体重の平均値（SD）は、2.863（0.669）kgであった。

評価対象IH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）であった。評価対象IHの病型（重複集計）は、局面型が21.9%（7/32例）、腫瘤型が75.0%（24/32例）、皮下型が31.3%（10/32例）であり、一人の被験者で複数の病型がみられた。ISSVA分類では、Superficial（flat or elevated）が68.8%（22/32例）、Mixed（Superficial and Deep）が25.0%（8/32例）、Deepが6.3%（2/32例）であった。

Superficial（flat or elevated）の中では腫瘤型単独が最も多く、Mixed（Superficial and Deep）でも腫瘤型を伴うものが多数を占めていた。原疾患の潰瘍化は、18.8%（6/32例）にみられ、機能障害の可能性は31.3%（10/32例）に認められた。

非評価対象IHの特性を表 2.7.6-67に示した。非評価対象IHは、22件みられ、頭頚部が54.5%（12/22件）で最も多かった。病型は、局面型のみが18件（81.8%）と評価対象以外のIHの大部分を占めていた。

PPSでも同様の結果であった。

表 2.7.6-65 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリー）（FAS）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
		例数 (%)
FAS		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)
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11-1から引用

表 2.7.6-66 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（FAS）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
FAS		32
日齢 (治療開始時)	例数	32
(days)	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	例数	32
(治療開始時)	平均	117.4
(37 週 0 日を 0 日とする)	標準偏差	35.9
(days) *	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	例数	32
(days)	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	例数	32
(kg)	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
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

* 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11-2から引用

表 2.7.6-66 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（FAS） （続き）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
FAS		32
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11-2から引用

表 2.7.6-67 人口統計学的及び他の基準値の特性（非評価部位）（FAS）

		V0400SB 3 mg/kg/day 6mths
		件数 (%)
FAS		32
有効性評価部位以外の総件数		22
有効性評価部位以外の原疾患の発現区分	頭頚部	12 (54.5)
	頭頚部以外	10 (45.5)
	頭頚部・頭頚部以外	0
（重複集計）	頭頚部	12 (54.5)
	頭頚部以外	10 (45.5)
有効性評価部位以外の原疾患の病型	Superficial (flat or elevated)	21 (95.5)
	局面型	18 (81.8)
	腫瘤型	3 (13.6)
	局面型・腫瘤型	0
	Mixed (Superficial and Deep)	0
	局面型・皮下型	0
	腫瘤型・皮下型	0
	局面型・腫瘤型・皮下型	0
	Deep (皮下型)	1 (4.5)
（重複集計）	局面型	18 (81.8)
	腫瘤型	3 (13.6)
	皮下型	1 (4.5)
有効性評価部位以外の原疾患の潰瘍化の有無	あり	0
	なし	22 (100)
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	あり	1 (4.5)
	なし	21 (95.5)

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-3から引用

2.7.6.5.2.3 有効性

以降の結果では、効果判定委員による第三者評価は中央判定と記載した。

(1) 治験薬の服薬遵守状況

治療期間全体を通じた治験薬の投与遵守率は、すべての被験者で70%以上であった。

(2) 主要評価項目：24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）

FASを対象に解析した。結果の頑健性を確認するため、PPSでも同様に解析した。24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）を表 2.7.6-68に示した。

24週後のIHに対する有効率（95%信頼区間）は、78.1%（60.0～90.7%）であり、95%信頼区間の下限は有効性の判断基準である12%を上回った。PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-68 24週後におけるIHに対する有効率（中央判定）（FAS）

Evaluation of target IH from baseline to W24

Number of patients in FAS (32)					
	Success	Failure	(missing)	Success rate (%)	95% CI
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	25 (78.1)	7 (21.9)	0	78.1	60.0 ~ 90.7

A treatment success is defined as a centralized assessment of complete/nearly complete resolution of the target IH at W24.
Missing centralized assessment was updated by investigator's assessment. Missing data was included in failure.
Success rate (%) = Number of patients with success in V0400SB 3 mg/kg/day 6mths / Number of patients in FAS * 100
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-4から引用

(3) 副次評価項目

1) 中央判定

a) 12週後におけるIHに対する有効率

IHの治癒の判定結果に基づき、12週後におけるIHに対する有効率を表 2.7.6-69に示した。

12週後のIHに対する有効率（95%信頼区間）は、43.8%（26.4～62.3%）であった。

表 2.7.6-69 12週後におけるIHに対する有効率（中央判定）（FAS）

Evaluation of target IH from baseline to W12

Number of patients in FAS (32)					
	Success	Failure	(missing)	Success rate (%)	95% CI
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	14 (43.8)	18 (56.3)	0	43.8	26.4 ~ 62.3

A treatment success is defined as a centralized assessment of complete/nearly complete resolution of the target IH at W12.
Missing data was included in failure.
Success rate (%) = Number of patients with success in V0400SB 3 mg/kg/day 6mths / Number of patients in FAS * 100
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-5から引用

b) 前回VisitからのIHの改善率

前回VisitからのIHの改善率を表 2.7.6-70に示した。

前回VisitからのIHの改善は、最初の評価時点である5週後に全例で認められた。その後も、各評価時点で、31.3～56.3%に改善が認められた。前回VisitからのIHの悪化は、8週後に1例及び16週後に1例認められ、それぞれ異なる被験者であった。

表 2.7.6-70 前回VisitからのIHの改善率（中央判定）（FAS）

Visit		n (%)	Improvement rate (%)	95% CI
Number of patients in FAS		32		
W5	n	32		
	Improvement	32 (100)	100.0	89.1 ~ 100.0
	Stabilisation	0	-	-
	Worsening	0	-	-
W8	n	32		
	Improvement	14 (43.8)	43.8	26.4 ~ 62.3
	Stabilisation	17 (53.1)	-	-
	Worsening	1 (3.1)	-	-
W12	n	32		
	Improvement	18 (56.3)	56.3	37.7 ~ 73.6
	Stabilisation	14 (43.8)	-	-
	Worsening	0	-	-
W16	n	32		
	Improvement	15 (46.9)	46.9	29.1 ~ 65.3
	Stabilisation	16 (50.0)	-	-
	Worsening	1 (3.1)	-	-
W20	n	32		
	Improvement	15 (46.9)	46.9	29.1 ~ 65.3
	Stabilisation	17 (53.1)	-	-
	Worsening	0	-	-
W24	n	32		
	Improvement	10 (31.3)	31.3	16.1 ~ 50.0
	Stabilisation	22 (68.8)	-	-
	Worsening	0	-	-

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-6から引用

c) IHが改善するまでの期間

IHが改善するまでの期間を表 2.7.6-71に示した。IHが改善するまでの期間について、「改善」をイベントとして、Kaplan-Meier推定法（累積イベント発生率）によりデータを要約した（表 2.7.6-72、図 2.7.6-22）。

IHが改善と判定され、その後悪化が認められなかった被験者は、30例であった。いずれの被験者も最初の評価時点である5週後から改善が認められた。

表 2.7.6-71 IHが改善するまでの期間（中央判定）（FAS）

Time to first improvement	n (%)
Number of patients in FAS	32
With any worsening	2 (6.3)
Without any worsening	30 (93.8)
W5	30 (93.8)
W8	0
W12	0
W16	0
W20	0
W24	0
Not improved	0

Time to first improvement : the first visit of improvement, without any worsening.

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-7から引用

表 2.7.6-72 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meier推定量－（中央判定）（FAS）

Number of patients in FAS (32)				
	at risk	Event	Censor	Events estimate (%)
Baseline	30	0	0	0.0
W5	30	30	0	100.0
W8	0	0	0	100.0
W12	0	0	0	100.0
W16	0	0	0	100.0
W20	0	0	0	100.0
W24	0	0	0	100.0

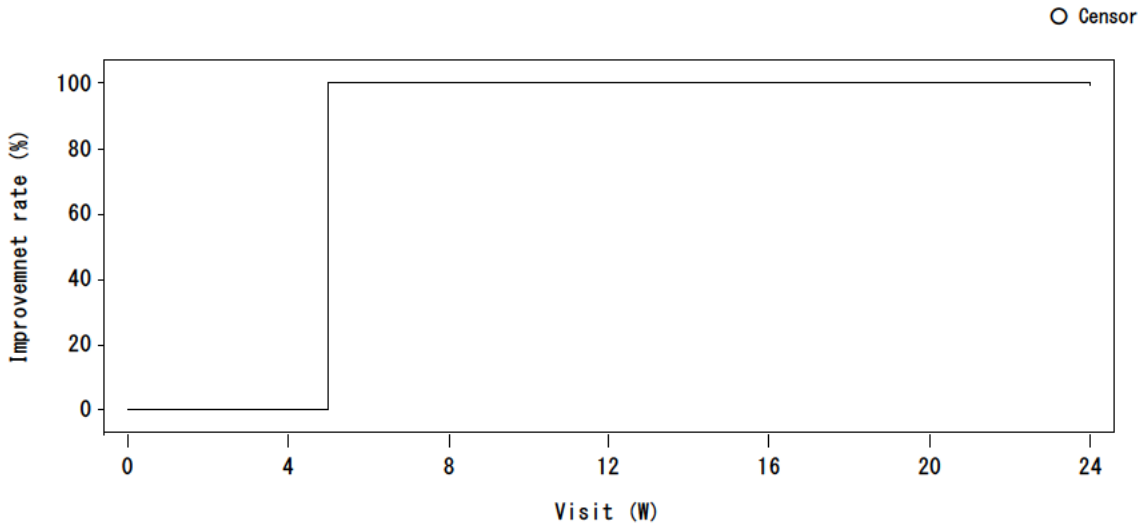
Event : the first visit of improvement, without any worsening.

Censor : received an excluded concomitant treatment (at last effective visit) or stabilisation of all visits (W24)

* Patient with any worsening was excluded.

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-8から引用

図 2.7.6-22 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meierプロット－（中央判定）（FAS）



Event : the first visit of improvement, without any worsening.
Censor : received an excluded concomitant treatment (at last effective visit) or stabilisation of all visits (W24)
* Patient with any worsening was excluded.
総括報告書（5.3.5.2-1）図11-1から引用

d) 12週、24週後におけるIHの面積、長径、色の変化量

i) 面積

12週後及び24週後のIHの面積の治療開始日からの変化を、表 2.7.6-73に示した。

IHの面積の治療開始日からの変化量の平均値（SD）は、12週後が-4.826（10.048）cm^2、24週後が-5.242（10.866）cm^2であった。IHの面積の平均値は経時的に減少した。

表 2.7.6-73 12週後及び24週後におけるIHの面積の治療開始日からの変化（中央判定）（FAS）

Number of patients in FAS (32)

	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Raw (cm^2)	W0	31	12.427	12.459	1.05	3.130	7.260	18.010	50.87
	W12	31	7.602	8.306	0.14	2.000	4.030	10.790	31.56
	W24	31	7.185	9.310	0.00	1.160	2.740	9.200	39.81
Change from baseline (cm^2)	W12	31	-4.826	10.048	-49.91	-4.440	-1.130	-0.220	3.36
	W24	31	-5.242	10.866	-50.19	-4.260	-1.200	-0.320	7.29

q1：first quartile
q3：third quartile
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-9から引用

ii) 長径

12週後及び24週後のIHの長径の治療開始日からの変化を、表 2.7.6-74に示した。

IHの長径の治療開始日からの変化量の平均値（SD）は、12週後が-0.869（1.363）cm、24週後が-1.195（2.096）cmであった。IHの長径の平均値は経時的に減少した。

表 2.7.6-74 12週後及び24週後におけるIHの長径の治療開始日からの変化（中央判定）（FAS）

Number of patients in FAS (32)									
	Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Raw	W0	31	4.407	2.505	1.27	2.320	3.400	5.760	10.75
(cm)	W12	31	3.537	2.276	0.75	1.900	2.840	4.720	10.16
	W24	31	3.212	2.573	0.00	1.470	2.540	4.270	10.97
Change from	W12	31	-0.869	1.363	-6.46	-1.040	-0.290	-0.180	0.92
baseline (cm)	W24	31	-1.195	2.096	-7.66	-1.100	-0.420	-0.070	1.35

q1：first quartile
q3：third quartile
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-10から引用

iii) 色

12週後及び24週後のIHの色の差（評価対象IHと周囲の皮膚の色の差）の、治療開始日からの変化を、表 2.7.6-75に示した。有毛部の有無を問わないIHの色の治療開始日からの変化量の平均値（SD）は、12週後が-9.50（11.68）、24週後が-13.53（13.36）であった。IHの色の差の平均値は経時的に減少した。

有毛部の有無別で集計した結果、有毛部のみ、無毛部のみのいずれも、治療開始日からの変化量の平均値は12週後、24週後で減少した。

表 2.7.6-75 12週後及び24週後におけるIHの色の治療開始日からの変化（中央判定）（FAS）

Number of patients in FAS (32)										
		Visit	n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Total	Raw	W0	31	27.61	13.62	4.8	18.00	26.20	36.10	56.6
	(dE*2000)	W12	31	18.11	8.34	0.7	12.50	18.40	23.80	35.1
		W24	31	14.08	7.93	1.2	7.50	12.80	18.50	31.3
	Change from baseline	W12	31	-9.50	11.68	-38.8	-15.40	-8.10	-2.40	9.4
	(dE*2000)	W24	31	-13.53	13.36	-43.4	-23.30	-11.70	-1.40	8.5
Hairy area	Raw	W0	5	24.78	12.62	5.5	18.40	31.90	33.00	35.1
	(dE*2000)	W12	5	17.72	7.48	10.3	12.50	14.90	22.80	28.1
		W24	5	16.68	10.08	6.8	8.00	14.00	26.70	27.9
	Change from baseline	W12	5	-7.06	10.68	-19.4	-12.30	-8.10	-4.90	9.4
	(dE*2000)	W24	5	-8.10	12.03	-25.1	-10.40	-8.40	-5.10	8.5
Non-Hairy	Raw	W0	26	28.15	13.98	4.8	18.00	25.30	39.70	56.6
area	(dE*2000)	W12	26	18.19	8.63	0.7	12.50	19.20	23.80	35.1
		W24	26	13.58	7.59	1.2	7.50	12.75	17.30	31.3
	Change from baseline	W12	26	-9.97	12.00	-38.8	-15.40	-8.75	-2.40	5.3
	(dE*2000)	W24	26	-14.57	13.57	-43.4	-23.30	-14.60	-1.40	4.5

q1：first quartile
q3：third quartile
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-11から引用

2) 治験責任医師又は治験分担医師による評価

a) 各VisitにおけるIHに対する有効率

各VisitにおけるIHに対する有効率を表 2.7.6-76に示した。

評価対象IHが有効と判定された被験者は、5週後以降に認められた。その後、各Visitにおける有効率は経時的に増加し、24週後の有効率は78.1%（25/32例）であった。

表 2.7.6-76 各VisitにおけるIHに対する有効率（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）

Evalution of target IH from baseline

Number of patients in FAS (32)					
Visit	Success	Failure	(missing)	Success rate (%)	95% CI
W1	0	32 (100)	0	0.0	0.0 ~ 10.9
W2	0	32 (100)	0	0.0	0.0 ~ 10.9
W3	0	32 (100)	0	0.0	0.0 ~ 10.9
W5	1 (3.1)	31 (96.9)	0	3.1	0.1 ~ 16.2
W8	3 (9.4)	29 (90.6)	0	9.4	2.0 ~ 25.0
W12	7 (21.9)	25 (78.1)	0	21.9	9.3 ~ 40.0
W16	11 (34.4)	21 (65.6)	0	34.4	18.6 ~ 53.2
W20	15 (46.9)	17 (53.1)	0	46.9	29.1 ~ 65.3
W24	25 (78.1)	7 (21.9)	0	78.1	60.0 ~ 90.7

Missing data was included in failure.

Success rate (%) = Number of patients with success at visit / Number of patients in FAS * 100

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-12から引用

b) IHに対して有効と判定されるまでの期間

IHに対して有効と判定されるまでの期間を表 2.7.6-77に示した。また、IHに対して有効と判定されるまでの期間について、「有効」をイベントとして、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約した（表 2.7.6-78、図 2.7.6-23）。

最初の有効判定例は、5週後に3.1%（1例）で認められた。その後の有効判定は、8週後に6.3%、12週後に12.5%が、16週後に12.5%、20週後に9.4%、24週後に31.3%で認められ、有効率（Kaplan-Meier推定値）は24週後（77.2%）まで増加した。

表 2.7.6-77 IHに対して有効と判定されるまでの期間
（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）

Time to first success	n (%)
Number of patients in FAS	32
W1	0
W2	0
W3	0
W5	1 (3.1)
W8	2 (6.3)
W12	4 (12.5)
W16	4 (12.5)
W20	3 (9.4)
W24	10 (31.3)
Failure	8 (25.0)

Time to first success : the first visit of success.

Missing data was included in failure.

* Patient who received an excluded concomitant treatment between Wx-1 and Wx was censored at Wx.

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-13から引用

表 2.7.6-78 IHに対して有効と判定されるまでの期間－Kaplan-Meier推定量－
（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）

Number of patients in FAS (32)				
	at risk	Event	Censor	Events estimate (%)
Baseline	32	0	0	0.0
W1	32	0	0	0.0
W2	32	0	0	0.0
W3	32	0	0	0.0
W5	32	1	0	3.1
W8	31	2	0	9.4
W12	29	4	1	21.9
W16	24	4	0	34.9
W20	20	3	0	44.7
W24	17	10	7	77.2

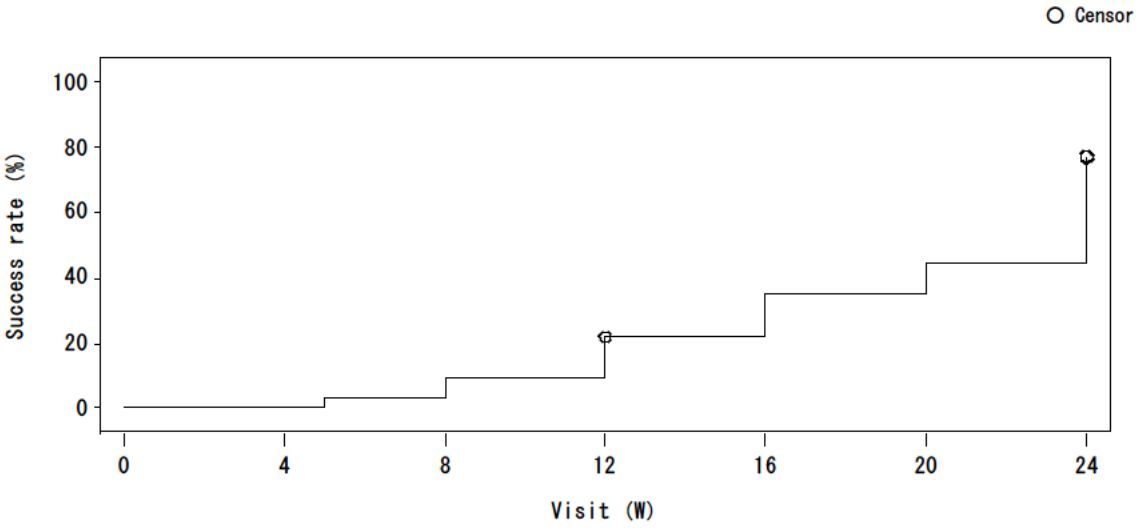
Event : the first visit of success

Censor : received an excluded concomitant treatment (at last effective visit*) or failure of all visits (W24)

* Patient who received that between Wx-1 and Wx was censored at Wx.

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-14から引用

図 2.7.6-23 IHに対して有効と判定されるまでの期間－Kaplan-Meierプロット－
（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）



Event : the first visit of success
Censor : received an excluded concomitant treatment (at last effective visit*) or failure of all visits (W24)
* Patient who received that between Wx-1 and Wx was censored at Wx.
総括報告書（5.3.5.2-1）図11-2から引用

c) 前回VisitからのIHの改善率

前回VisitからのIHの改善率を表 2.7.6-79に示した。

前回VisitからのIHの改善は、最初の評価時点である1週後に78.1%（25/32例）で認められた。以後も各評価時点で、65.6～87.5%に改善が認められた。悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.6-79 前回VisitからのIHの改善率（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）

Visit		n (%)	Improvement rate (%)	95% CI
Number of patients in FAS		32		
W1	n	32		
	Improvement	25 (78.1)	78.1	60.0 ~ 90.7
	Stabilisation	7 (21.9)	-	-
	Worsening	0	-	-
W2	n	32		
	Improvement	23 (71.9)	71.9	53.3 ~ 86.3
	Stabilisation	9 (28.1)	-	-
	Worsening	0	-	-
W3	n	32		
	Improvement	21 (65.6)	65.6	46.8 ~ 81.4
	Stabilisation	11 (34.4)	-	-
	Worsening	0	-	-
W5	n	32		
	Improvement	28 (87.5)	87.5	71.0 ~ 96.5
	Stabilisation	4 (12.5)	-	-
	Worsening	0	-	-
W8	n	32		
	Improvement	26 (81.3)	81.3	63.6 ~ 92.8
	Stabilisation	6 (18.8)	-	-
	Worsening	0	-	-
W12	n	32		
	Improvement	27 (84.4)	84.4	67.2 ~ 94.7
	Stabilisation	5 (15.6)	-	-
	Worsening	0	-	-
W16	n	32		
	Improvement	21 (65.6)	65.6	46.8 ~ 81.4
	Stabilisation	11 (34.4)	-	-
	Worsening	0	-	-
W20	n	32		
	Improvement	22 (68.8)	68.8	50.0 ~ 83.9
	Stabilisation	10 (31.3)	-	-
	Worsening	0	-	-
W24	n	32		
	Improvement	21 (65.6)	65.6	46.8 ~ 81.4
	Stabilisation	11 (34.4)	-	-
	Worsening	0	-	-

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-15から引用

d) IHが改善するまでの期間

IHが改善するまでの期間を表 2.7.6-80に示した。また、IHが改善するまでの期間について、「改善」をイベントとして、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約した（表 2.7.6-81、図 2.7.6-24）。

最初に改善と判定され、その後悪化が認められなかった被験者は、最初の評価時点である1週後に78.1%（25例）で認められた。その後は、2週後に12.5%（4例）、3週後に6.3%（2例）、5週後に3.1%（1例）で新たな被験者が改善と判定され、5週後以降は全例で改善が持続した。

表 2.7.6-80 IHが改善するまでの期間（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）

Time to first improvement	n (%)
Number of patients in FAS	32
With any worsening	0
Without any worsening	32 (100)
W1	25 (78.1)
W2	4 (12.5)
W3	2 (6.3)
W5	1 (3.1)
W8	0
W12	0
W16	0
W20	0
W24	0
Not improved	0

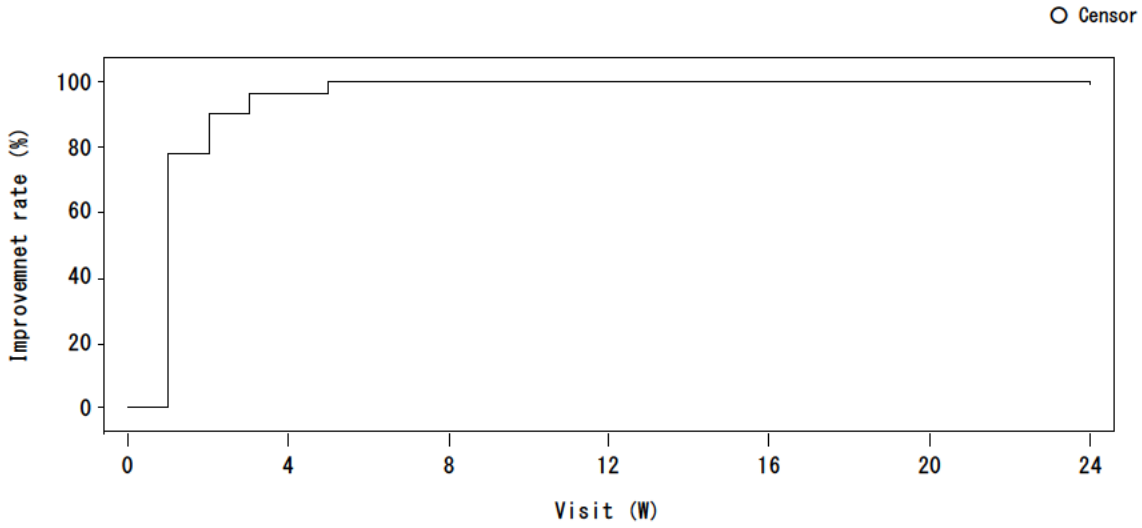
Time to first improvement : the first visit of improvement, without any worsening.
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-16から引用

表 2.7.6-81 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meier推定量－
（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）

Number of patients in FAS (32)				
	at risk	Event	Censor	Events estimate (%)
Baseline	32	0	0	0.0
W1	32	25	0	78.1
W2	7	4	0	90.6
W3	3	2	0	96.9
W5	1	1	0	100.0
W8	0	0	0	100.0
W12	0	0	0	100.0
W16	0	0	0	100.0
W20	0	0	0	100.0
W24	0	0	0	100.0

Event : the first visit of improvement, without any worsening.
Censor : received an excluded concomitant treatment (at last effective visit) or stabilisation of all visits (W24)
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-17から引用

図 2.7.6-24 IHが改善するまでの期間－Kaplan-Meierプロット－
（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）



Event : the first visit of improvement, without any worsening.
Censor : received an excluded concomitant treatment (at last effective visit) or stabilisation of all visits (W24)
総括報告書（5.3.5.2-1）図11-3から引用

e) 24週後におけるIH治癒後の皮膚所見の評価

治験責任医師又は治験分担医師の評価により「有効」と判定されたIHの24週後の治癒後の皮膚所見（毛細管拡張、斑変色、組織変化等）の3段階評価（「ない」、「少しある」、「ある」）を表 2.7.6-82に示した。

24週後に評価対象IHが有効と判定された被験者は、25例であった。この25例を対象に、治癒後の皮膚所見を評価した結果、2例（8.0%）が「ない」、21例（84.0%）が「少しある」、2例（8.0%）が「ある」であった。

表 2.7.6-82 24週後におけるIH治癒後の皮膚所見
（治験責任医師又は治験分担医師による評価）（FAS）

	Visit		n (%)
Number of patients in FAS			32
Findings of skin response for target IH after recovered	W24	Number of effective patients	25
		No	2 (8.0)
		A little	21 (84.0)
		Yes	2 (8.0)

総括報告書（5.3.5.2-1）表11-18から引用

(4) 再治療の有無調査

治療期間を終了した全32例を対象に再治療の有無を調査した。調査期間中に治験を中止した被験者はみられなかった（図 2.7.6-21）。

治験薬の投与終了後に再治療を必要とした被験者は11/32例であった。24週後のIHに対す

る評価（中央判定）別では、有効であった被験者は7/25例、無効であった被験者は4/7例で再治療が必要であった。

治験薬の最終投与日から最も早い再治療開始日までの日数の平均値（SD）は、24週後のIHに対する評価（中央判定）が有効であった被験者が50.0（31.6）日、無効であった被験者が21.3（13.3）日であった。再治療の内容は、11例中10例でプロプラノロールの経口投与で、残り1例では色素レーザー治療であった。

再治療を必要とした被験者の再発までの期間と最終投与時の日齢との間に関連性は認められなかった。再治療を必要としなかった被験者では、24週後のIHに対する評価（中央判定）と最終投与時日齢との間に関連性は認められなかった。

(5) 部分集団解析

部分集団の検討は、主要評価項目の24週後におけるIHに対する有効率を対象に検討した。

性別、投与開始日の日齢区分（35-90日、91-150日）、有効性評価部位の原疾患の発現部位（頭頚部、頭頚部以外、頭頸部・頭頸部以外）、有効性評価部位の原疾患の病型〔Superficial（flat or elevated）、Mixed（Superficial and Deep）、Deep〕ごとに、24週後のIHに対する有効率を求めた。

性別ごとの有効率は、男性が77.8%（7/9例）、女性が78.3%（18/23例）、投与開始日の日齢区分別の有効率は、35-90日が72.7%（8/11例）、91-150日が81.0%（17/21例）、発現部位別の有効率は、頭頚部が80.0%（16/20例）、頭頚部以外が75.0%（9/12例）であった。病型別の有効率は、Superficial（flat or elevated）が77.3%（17/22例）、Mixed（Superficial and Deep）が75.0%（6/8例）、Deepが100.0%（2/2例）であった。部分集団のうち、24週後の有効率に影響を与え、本剤の使用方法の制限などが必要な因子はみられなかった。

2.7.6.5.2.4 薬物動態

血漿中プロプラノロール及び血漿中4-OHプロプラノロール濃度の測定時点（3 mg/kg/day：STEP3開始1日後（1,2 mg/kg/day：退院時）、12週後）別の要約統計量を表 2.7.6-83に示した。血漿中プロプラノロール濃度の散布図を図 2.7.6-25に、4-OHプロプラノロール濃度の散布図を図 2.7.6-26に示した。

なお、以降の血漿中薬物濃度、バイタルサイン及び心電図の結果での測定時点の表記は、表2.7.6-61に示すとおり、各STEP開始日をSTEP X Day 0、開始1日後をSTEP X Day 1とした。

(1) プロプラノロール

STEP 3 Day 1の血漿中プロプラノロール濃度は、治験薬投与後3時間に最大となり、その時点の血漿中濃度の平均値（SD）は162.45（102.26）ng/mLであった。その後は減少し、最終測定時点である投与後6時間の血漿中濃度の平均値（SD）は99.00（59.05）ng/mLであった。12週後の治験薬投与後2時間の血漿中プロプラノロール濃度の平均値（SD）は85.83（46.46）ng/mLであり、STEP 3 Day 1の治験薬投与後2時間の136.81（67.23）ng/mLに比べて低かった。各測定時点の血漿中プロプラノロール濃度は、最小値、最大値の範囲が広く、ばらつきが大きかった。

(2) 4-OHプロプラノロール

STEP 3 Day 1の血漿中4-OHプロプラノロール濃度は、治験薬投与後4時間に最大となり、

その時点の血漿中濃度の平均値（SD）は6.875（5.124）ng/mLであり、投与後6時間までに2.498（1.030）ng/mLに減少した。12週後の治験薬投与後2時間の血漿中4-OHプロプラノロール濃度の平均値（SD）は5.341（2.840）ng/mLであり、STEP 3 Day 1の治験薬投与後2時間の5.879（3.451）ng/mLと同程度であった。

表 2.7.6-83 血漿中薬物濃度（要約統計量）

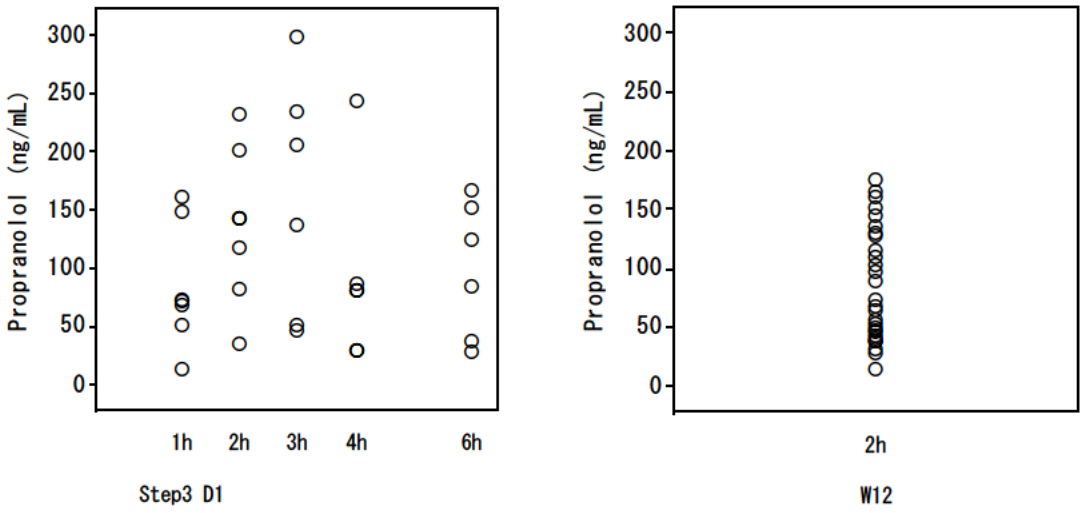
Number of patients in PK (32)

		Visit			n	mean	SD	min	q1	med	q3	max
Propranolol (ng/mL)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	Step3	D1	1 h	7	84.13	52.77	13.2	51.70	72.30	149.00	161.0
				2 h	7	136.81	67.23	35.5	83.20	143.00	202.00	233.0
				3 h	6	162.45	102.26	45.9	51.80	171.50	235.00	299.0
				4 h	6	91.95	78.90	29.5	30.00	81.05	86.10	244.0
				6 h	6	99.00	59.05	27.2	37.10	104.85	152.00	168.0
		W12		2 h	31	85.83	46.46	15.4	46.40	67.40	129.00	177.0
4-Hydroxy propranolol (ng/mL)	V0400SB 3 mg/kg/day 6mths	Step3	D1	1 h	7	5.500	2.231	2.47	3.190	6.850	7.440	7.78
				2 h	7	5.879	3.451	2.30	3.180	4.690	6.930	12.70
				3 h	6	4.797	2.708	2.26	3.370	3.860	5.600	9.83
				4 h	6	6.875	5.124	2.80	4.350	4.515	8.470	16.60
				6 h	6	2.498	1.030	1.25	1.800	2.250	3.690	3.75
		W12		2 h	31	5.341	2.840	1.18	2.720	5.050	7.690	11.60

h : after morning administration
q1 : first quartile
q3 : third quartile

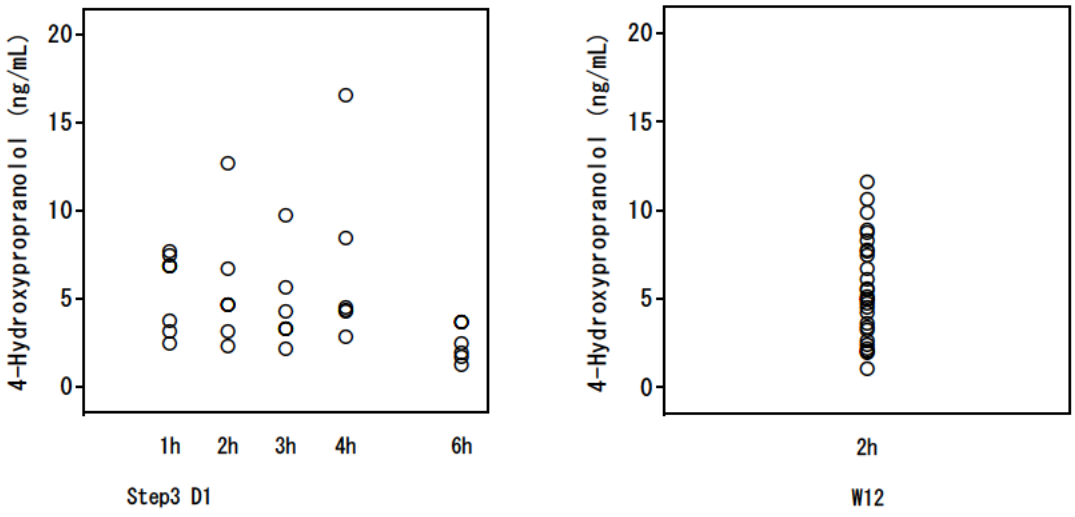
総括報告書（5.3.5.2-1）表11-19から引用

図 2.7.6-25 血漿中プロプラノロール濃度の散布図（V0400SB 3 mg/kg/day 6mths）



総括報告書（5.3.5.2-1）図11-4から引用

図 2.7.6-26 血漿中4-OHプロプラノロール濃度の散布図（V0400SB 3 mg/kg/day 6mths）



総括報告書（5.3.5.2-1）図11-5から引用

2.7.6.5.2.5 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6-84に示した。治験薬の維持用量は、すべての被験者で3 mg/kg/dayであり、投与期間の平均（SD）は、168.3（3.5）日であった。安全性の問題によって漸増期間を延長した又は用量を減量した被験者はみられなかった。

表 2.7.6-84 治療期間における投与期間

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

q1：first quartile

q3：third quartile

総括報告書（5.3.5.2-1）表12-1から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の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。有害事象の発現状況を表 2.7.6-85に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6-86に示した。

有害事象は、96.9%（31/32例）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は、31.3%（10/32例）で発現し、重症度はいずれも軽度であった。SOCでは、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」の有害事象が多く発現した。

重篤な有害事象はみられなかった。重要な有害事象は5例に認められ、この内4例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6-85 有害事象の発現状況

		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.

総括報告書（5.3.5.2-1）表12-2から引用

表 2.7.6-86 SOC、PTごとの有害事象の集計

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)
［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
［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

総括報告書（5.3.5.2-1）表12-3から引用

表 2.7.6-86 SOC、PTごとの有害事象の集計 （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)
［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)
［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

総括報告書（5.3.5.2-1）表12-3から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

本治験では、2例以上に発現した有害事象を比較的よくみられる有害事象とした。比較的よくみられる有害事象を表 2.7.6-87に示した。

比較的よくみられる有害事象は、鼻咽頭炎（31.3%、10/32例）、下痢（28.1%、9/32例）、乳児湿疹（25.0%、8/32例）、発熱及び上気道の炎症（各18.8%、6/32例）、湿疹（12.5%、4/32例）、皮膚乾燥、紅斑、結膜炎、擦過傷及び鼻漏（各9.4%、3/32例）、便秘、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下及び蕁麻疹（6.3%2/32例）であった。

この内、治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は、下痢（12.5%、4/32例）、発熱（3.1%、1/32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（各6.3%、2/32例）であった。

比較的よくみられる有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、乳児湿疹

及び便秘の各1例を除いて軽快又は回復した。

表 2.7.6-87 比較的よくみられる有害事象（2例以上に発現）

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)
［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

総括報告書（5.3.5.2-1）表12-4から引用

(3) 死亡

死亡はみられなかった。

(4) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象はみられなかった。

(5) その他の重要な有害事象

本治験では、低血圧、徐脈、うっ血性心不全、房室ブロック等、感染症を除く喘息、気管支痙攣等、低血糖及び治験薬の投与中止（休薬を含む）に至った有害事象を他の重要な

有害事象と定義した。他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6-88に示した。

他の重要な有害事象は、5例で発現した。その内訳は、低血圧が3例（拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下：各2例、血圧低下：1例）、治験薬の休薬に至った有害事象が2例（気管支炎、上気道の炎症及び喘鳴：各1例）であった。

低血圧の3例は、いずれも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、処置なく、回復した。

治験薬の休薬に至った有害事象のうち、気管支炎及び上気道の炎症は治験薬との因果関係が否定されたが、喘鳴は否定されなかった。重症度は、気管支炎が中等度、上気道の炎症及び喘鳴が軽度であり、いずれも治療により回復した。

表 2.7.6-88 他の重要な有害事象を発現した被験者一覧

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	治験薬の処置	症状に対する処置	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	なし	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	なし	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	なし	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	あり	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	あり	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	なし	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	なし	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	なし	回復
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths (n=32)	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	あり	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	なし	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	なし	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	なし	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	なし	回復
				下痢	70	2	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	なし	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	なし	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	なし	回復
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths (n=32)	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	なし	回復
				結膜炎	50	11	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	あり	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	あり	未回復
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths (n=32)	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	なし	回復
				発熱	50	1	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	なし	回復
				気管支炎	72	14	否定できる	中等度	非重篤	休薬	あり	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	あり	軽快
V0400SB 3 mg/kg/day 6mths (n=32)	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	なし	回復
				嘔吐	99	15	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	なし	回復
				上気道の炎症	125	9	否定できる	軽度	非重篤	休薬	あり	回復
				喘鳴	127	7	否定できない	軽度	非重篤	休薬	あり	回復
				湿疹	124	8	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	あり	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

総括報告書（5.3.5.2-1）表12-5から引用

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

(6) 臨床検査

治験薬投与前後で平均が変動した項目はみられなかった。有害事象として報告された異常変動を除き、治験薬投与前後で臨床検査値の異常変動を認めた被験者はみられなかった。本治験では、重篤な有害事象及び重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(7) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

a) 体温

体温の平均値は、治療期間を通して、大きな変動はみられなかった。

b) 心拍数

漸増期間の各用量で、ベースラインからの変化量が最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、1 mg/kg/dayが-18.3 beats/min（STEP 1 Day 0の夜投与後4時間）、2 mg/kg/dayが-12.3 beats/min（STEP 2 Day 0の夜投与後4時間）、3 mg/kg/dayが-14.0 beats/min（STEP 3 Day 0の夜投与後4時間）であった。心拍数の変動と用量との間に関連性は認められなかった。

外来期間の心拍数（平均値）は、1週後以降では安定しており、各評価時点での治療開始日からの低下量は、10.7～16.6 beats/minであった。

c) 血圧

i) 収縮期血圧

漸増期間の収縮期血圧の平均値は、各評価時点で、ベースラインからの低下が多くみられた。各用量で、ベースラインからの変化量が最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、1 mg/kg/dayが-3.7 mmHg（STEP 1 Day 0の夜投与後2時間）、2 mg/kg.dayが-5.3 mmHg（STEP 2 Day 0の夜投与後4時間）、3 mg/kg/dayが-1.2 mmHg（STEP 3 Day 1の朝投与後4時間）であった。収縮期血圧の変動と用量との間に関連性は認められなかった。

外来期間の収縮期血圧の平均値は、1週後から12週後の間で、治療開始日からの低下を示し、16週後から24週後の間では、増加を示した。治療開始日からの変化量が最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、低下が-3.9 mmHg（12週後）、増加が5.1 mmHg（24週後）であった。

ii) 拡張期血圧

漸増期間の拡張期血圧の平均値は、1 mg/kg/day投与期間中では、ベースラインからの低下が多くみられたが、2 mg/kg/day投与期間中では増加が多くみられた。3 mg/kg/day投与期間中では、低下及び増加の両方がみられた。各用量で、ベースラインからの変化量が最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、1 mg/kg/day が-3.4 mmHg（STEP 1 Day 0の夜投与後4時間）、2 mg/kg/dayが5.4 mmHg（STEP 2 Day 0の朝投与後2時間及び4時間）、3 mg/kg/dayの増加が3.8 mmHg（STEP 3 Day 1の朝投与後2時間）、低下が-3.7 mmHg（STEP 3 Day 0の夜投与後4時間）であった。拡張期血圧の変動と用量との間に関連性は認められなかった。

外来期間の拡張期血圧の平均値は、1週後から12週後の間で治療開始日と同様の値を示し、16週後から24週後の間では増加を示した。治療開始日からの変化量が

最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、6.8 mmHg（20週後）であった。

d) 呼吸数

漸増期間の呼吸数の平均値は、各用量でベースラインからの低下が多くみられた。各用量で、ベースラインからの変化量が最も大きかった時点及びその時点での変化量（平均値）は、1 mg/kg/dayが-8.7 breaths/min（STEP 1 Day 0の夜投与後4時間）、2 mg/kg/dayが-4.6 breaths/min（STEP 2 Day 0の夜投与後4時間）、3 mg/kg/dayが-2.4 breaths/min（STEP 3 Day 0の夜投与後2時間）であった。呼吸数の変動と用量との間に関連性は認められなかった。

外来期間の呼吸数の平均値は、大きな変動は認められなかった。

e) 個々の被験者の変化

有害事象として報告された異常変動を除き、治療期間を通してバイタルサインの異常変動を認めた被験者はみられなかった。

2) 身体測定

身体測定の各項目（身長、体重、頭囲）の平均値は、治療期間を通して経時的に増加しており、成長が正常であることを反映していた。

3) 心電図

漸増期間の心電図の各項目の平均値には、大きな変動はみられなかった。

各評価時点のQTcFは、STEP 1 Day 0の2時間後及びStep 3 Day 0の4時間後にみられた450 ms超480 ms以下各1例を除いて、すべて450 ms以下であった。各評価時点のベースラインからの変化量は、30 ms超60 ms以下が1～4例、60 ms超が0～3例であり、用量との間に相関はみられなかった。

各評価時点のQTcPは、STEP 1 Day 0の投与前の450 ms超480 ms以下2例並びにSTEP 1 Day 0の2時間後及びSTEP 3 Day 0の4時間の480 ms超500 ms以下各1例を除いて、すべて450 ms以下であった。各評価時点のベースラインからの変化は、30 ms超60 ms以下が0～4例、60 ms超が0～3例であり、用量との間に相関は認められなかった。

外来期間の心電図の各項目の平均値には、大きな変動はみられなかった。

個々の被験者では、治療期間中に、心電図の各項目が大きく変動した被験者はみられなかった。

4) 血糖値（pin-prick）

血糖値は、いずれの評価時点も、全被験者で正常であった。

2.7.6.5.2.6 結論

IHを対象に、V0400SBの有効性及び安全性並びに薬物動態を検討する目的で、非対照、非盲検、用量漸増、多施設共同試験を実施した。有効性の主要な評価項目は、24週後におけるIHに対する有効率（効果判定委員による第三者評価：中央判定）とした。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（II誘導）及び血糖値（pin-prick）により評価した。

選択基準に合致し、除外基準に抵触しなかった32例が登録された。登録された32例に治験薬が

投与され、全被験者が24週間の治験薬投与を完了した。

治験薬の維持用量は、すべての被験者で3 mg/kg/dayであり、安全性の問題によって漸増期間を延長又は用量を減量された被験者はみられなかった。治療期間全体を通じた治験薬の投与遵守状況は、全被験者で70%以上であった。

有効性は、FAS 32例を対象に、安全性は、安全性解析対象集団32例を対象に解析した。

有効性の主要評価項目である24週後におけるIHに対する有効率（95%信頼区間）は、78.1%（60.0～90.7%）であり、95%信頼区間の下限値は、有効性の判断基準として設定した12%を上回った。

副次評価項目では、12週後にIHに対して有効であった被験者がみられ、各評価時点では前回Visitからの改善が認められるとともに、IHの早期の改善が持続する結果であった。また、IHの定量的評価（面積、長径、色）でも治療開始日からの改善が認められた。

治験薬の投与終了後に再治療を必要とした被験者は11/32例であった。24週後のIHに対する評価（中央判定）別では、有効であった被験者は7/25例、無効であった被験者は4/7例で再治療が必要であった。

血漿中プロプラノロール濃度及び血漿中4-OHプロプラノロール濃度の平均値はそれぞれ、STEP 3 Day 1の治験薬投与後3又は4時間に最大となり、投与後6時間では減少していた。STEP 3 Day 1の治験薬投与後2時間の血漿中プロプラノロール濃度の平均値は、12週後の治験薬投与後2時間より高かった。一方、血漿中4-OHプロプラノロール濃度の平均値は、12週後の治験薬投与後2時間と同程度であった。

有害事象は、96.9%（31/32例）に発現し、重症度はいずれも中等度又は軽度であった。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）に発現し、重症度はいずれも軽度であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

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

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

以上の結果から、本治験条件下では、V0400SBのIHに対する有効性が認められ、安全性に治療上大きな問題はないと考えた。

2.7.6.6 V00400 SB 3 01試験 - 全身治療を必要とする増殖期の乳児血管腫を対象とする多施設共同、非盲検試験／V00400 SB 3 01（添付資料5.3.5.2-2）

治験標題：A multicenter, open-label study of propranolol in infants with proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy（全身治療が必要な乳児血管腫患者を対象としたプロプラノロール経口液剤の多施設共同、非盲検試験）

治験調整医師：[redacted]

治験責任医師：[redacted]、[redacted]

実施医療機関：[redacted]、[redacted]

公表文献：該当なし

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発フェーズ： 第III相

目的：

(1) V0400SBの2治験（102試験及び201試験）のいずれかに参加後に本剤の全身投与を必要とした乳児（治験責任医師又は治験分担医師による判断）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。

(2) 組み入れられた患者の治験薬投与の安全性プロファイル（投与終了後の長期間にわたる影響等）及びIHの治癒効果を確認する。

治験方法：

V00400 SB 1 02試験又は2 01試験への参加後も全身治療を必要としたIH患者（治験責任医師又は治験分担医師による判断）を対象とした非盲検、多施設共同試験。

患者はV0400SB 2又は3 mg/kg/day（治験責任医師又は治験分担医師の判断による）を1日2回、最長24週間（Day 0～24週後、漸増期間を含む）投与され、治験薬投与終了後に96週後までの期間、追跡調査された［治験薬投与終了時（24週後/EOT）～96週後/EOS］。

治療期間中に中止した被験者は、治験薬投与終了後から96週後/EOSまでの期間、追跡調査された。

V00400 SB 2 01試験（二重盲検試験、301試験の立ち上げ時には実施中）に参加した被験者の治験責任医師又は治験分担医師に対して、、先行試験で投与された治験薬の盲検性を維持した〔プラセボ、V0400SB（プロプラノロール）1 mg/kg/day又は3 mg/kg/day〕。

被験者の来院回数は、24週後（治験薬投与期間）までは10回とした。

- スクリーニング（可能な限りDay 0と同日）
- Day 0（スクリーニング後14日以内）、Day 7、Day 14、Day 21、4週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後（EOT）

追跡調査期間は、48週後及び96週後（EOS）の2回とした。

被験者数：被験者数は予測できなかった。先行試験に参加した被験者のうち、11例の被験者が組み入れられた。

診断及び主要な組入れ基準：

以下の基準をすべて満たすIH患者を対象とした。

(1) V00400 SB 1 02試験又は2 01試験（フランスの実施医療機関）で治験薬投与を受け、かつ過去6カ月以内に当該治験の治験終了時Visitを完了していた増殖期の患者
(2) 本治験のための手順を開始する前に、治験参加への文書による同意が保護者から得られた患者
(3) プロプラノロールによる全身治療を必要とする増殖期のIHを有する患者（治験責任医師又は治験分担医師による判断）
(4) フランスの社会保障制度の加入者又は受益者

被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号：

被験薬：V0400SB（プロプラノロール）3.75 mg/mL経口液剤
2又は3 mg/kg/day b.i.d（治験責任医師又は治験分担医師の判断）
プロプラノロール経口液剤の1日2回24週間投与（朝及び夕方）
漸増手順：
Day 0：1 mg/kg/dayで投与開始
Day 7：2 mg/kg/dayに増量
Day 14：3 mg/kg/dayに増量（治験責任医師又は治験分担医師に必要と判断された場合）
バッチ：

- ガラス瓶入りのV0400SB 2バッチ
  - #SB0800（使用期限[redacted]年[redacted]月）
  - #SB0855（使用期限[redacted]年[redacted]月）
- 5 mLピペットの1バッチ：n° 00489（使用期限[redacted]年[redacted]月）

その他の使用製剤、用量及び投与方法、バッチ番号：該当なし

治療期間：

6カ月の治療期間（Day 0～24週後、漸増期間を含む）に、V0400SB 2又は3 mg/kg/day（治験責任医師又は治験分担医師の判断）を1日2回投与した。治験薬投与終了後に96週後までの期間、追跡調査した。

対照治療、用量及び投与方法、バッチ番号：該当なし

評価基準：

(1) 有効性

治験責任医師又は治験分担医師は、各規定来院日に、実施医療機関内で以下の項目を定性的に評価した。

- ベースラインと比較した評価対象IHの経過の4段階評価（治癒、改善、不変、悪化）
- 評価対象IHの合併症（定義されたグレード判定に基づく）
- 評価対象IHに対する侵襲的処置の使用状況（有／無）

(2) 安全性

治験責任医師又は治験分担医師は、以下の項目を評価した。

1) 有害事象：Day 0～96週後/EOS
2) 診察、理学的検査

身長、体重、頭囲、肺聴診、肝触診及び一般診察：各規定来院日（肺聴診は、Day 0、Day 7及びDay 14の治験薬投与前。投与後は1時間ごとに4時間（±30分）まで実施。）

3) バイタルサイン

体温、心拍数、血圧（収縮期、拡張期）、呼吸数：各規定来院日（Day 0、Day 7及びDay 14の治験薬投与前。投与後は1時間ごとに4時間（±30分）まで測定。）

4) 血糖値（pin-prick）：漸増期間

5) 心電図（II誘導）：スクリーニング日、Day 0、Day 7、Day 14、Day 21、12週後及び24週後／EOT（Day 0、Day 7及びDay 14の治験薬投与前。投与後は2時間ごと（±30分）に4時間まで測定。）

6) 神経発達評価（被験者の年齢における正常／異常）：Day 0、12週後、24週後、48週後及び96週後（24週後以前に治験が終了した場合は、治験終了来院日に評価）

統計手法：

組み入れた被験者が少なかったため（11例）、記述統計量を算出せず、被験者ごとのデータを一覧表に示した。バイタルサイン、血糖値及びQTcP（pediatric formula for QT correction）の臨床的に重要な個々の値及び／又は変化は、日齢ごとの一覧表に示した。

血圧：< 60/40 mmHg（生後0-3カ月）、< 65/45 mmHg（生後3-6カ月）、< 70/50 mmHg（生後6カ月以上）、< 80/50 mmHg（生後12カ月以上）

心拍数：< 60 bpm（月齢によらない）

血糖：< 2.6 mmol/L（月齢によらない）

QTcP：> 480 ms又はベースラインからの変化量> 60 ms（月齢によらない）

要約 - 結論：

被験者11例（2施設）が治験薬を投与され、このうち10例は201試験に組み入れられていた。6例は治験薬投与期間を早期に中止し、このうち5例の中止理由は「治療効果」であり、安全性の懸念による中止はなかった。全例が追跡調査期間に移行し、このうち1例は追跡調査期間を早期に中止した。

FAS11例中10例が女児であり、日齢は生後101～397日、体重は4.6～8.9 kg、頭囲は38 ～45.5 cmであった。治験薬の投与量は、7名の被験者（女児）は3 mg/kg/day、4例は2 mg/kg/dayであった。

有効性の結果：

患者11例（2施設）がスクリーニング及び投与を受けた。このうち10例は201試験に組み入れられていた。

先行試験では以下の結果であった。

- 9例は、無効のため試験の投与期間を早期に中止していた（6例はプラセボ、1例は1 mg/kg/day、2例は3 mg/kg/dayの投与期間中）。2例は、V0400SB 3 mg/kg/dayの規定投与期間を完了していた。
- 先行試験でプラセボ投与のみを受けた患者（4例）は、早期中止の時期（投与開始後15～27日）がその他の患者（投与開始後46～143日）より早かった。
- 2回連続のVisit間で評価対象IHの治療成績を比較したところ、以下の結果であった。
  - プラセボ投与のみを受けた患者では改善は認められず、その他の全患者ではDay 7以降にいくつかの改善が認められていた。
  - V0400SB 3 mg/kg/day投与期間中に中止した被験者の大半（3/4例）は、EOTにIHの改善が

認められていた。プラセボ又はV0400SB 1 mg/kg/day投与期間中の全中止例では、EOTにIHは安定しており、それ以前に改善、悪化も認められていなかった。

301試験では、以下の結果が得られた。

- 先行試験の投与終了から301試験での投与再開までの期間は、3日以内が7例、14日が1例又は10週間超が3例であった。
  - 4例が2 mg/kg/dayの投与を受け（うち2例は先行試験でプラセボ投与のみを受けた）、7例が3 mg/kg/dayの投与を受けた（うち2例は先行試験でプラセボ投与のみを受けた）。
  - 11例中8例（うち6例の用量は3 mg/kg/day）で、評価対象IH（主に顔面）の皮下型病変が報告された。
- 5例が投与期間（24週後まで）を完了した。このうち3例は先行試験でプラセボ投与のみを受けた患者であった。6例が治験薬投与の早期中止に至った。中止理由の内訳は、「治療効果」（すなわち改善）5例（その内3例が3 mg/kg/day）、「治験薬の瓶が空になった」1例であった。安全性の懸念による中止例はなかった。
- 1例の中止（48週後からの追跡不能）を除いた10例が、追跡調査期間を完了した。治験薬の投与期間では、以下の結果であった。
  - 全11例でIHが改善し［3 mg/kg/day群の7例ではベースラインとの比較、2 mg/kg/day群の4例（1施設の患者）では前回来院との比較］、大半の患者（11例中8例）では、Day 7から、2例では14日後から、1例では4週後から24週後/EOTまで改善が認められた。
  - 3 mg/kg/day群の1例［先行（201）試験の開始時からの累積投与期間：27週間］では、EOT（20週後）に治癒が認められた。
  - 3 mg/kg/day群の1例［先行（102）試験の開始時からの累積投与期間：28週間］では、16週後に治癒が認められ、96週後／EOSまで持続した。
  - IHの合併症は報告されなかった。ベースライン時に認められた合併症2件（3 mg/kg/day群の2例で認められたグレード1及び3の潰瘍形成）は、それぞれDay 14及び12週後に正常（グレード0）となっていた。
- 追跡調査期間には、以下の結果が得られた。
  - 11例中10例では、IHの悪化（ベースライン又は前回来院との比較）は認められなかった。3 mg/kg/day群の1例は20週後に治癒を示した。同日、高い有効性が得られたため、治験薬の投与を中止したが、24週後にIHが悪化し、48週後以降に改善を示した。
  - 投与期間中に3 mg/kg/dayを投与された2例（先行試験での投与量は、1例が1 mg/kg/day、1例が3 mg/kg/day）では、48週後以降、IHの治癒が持続した。
  - β遮断薬を全身投与された患者はおらず、β遮断薬を局所投与された患者は4例であった（通常、EOTの1カ月後から2カ月間）。
  - IHの合併症は報告されなかった。

安全性の結果：

全被験者（11例）に、少なくとも1件の有害事象が発現し、計76件の有害事象が発現した。これらの有害事象のうち38件は治験薬投与期間中に発現した。全38件とも治療下で発現した有害事象（TEAE）であり、大多数（38件中27件）が軽度であった。また、治験薬投与の完全中止に至ったものはなかった。20件は3 mg/kg/dayを投与された患者、18件は2 mg/kg/dayを投与された患者に発現した。重篤な有害事象はみられなかった。

- 治験薬投与期間中に発現した38件の有害事象
  - 2 mg/kg/dayを投与された1例に発現した3件の有害事象は、高度であった。2件（外耳炎、中耳炎）によって、治験薬の投与を休止し、1件（胃腸炎）では治験薬の投与は変更しなかった。いずれも適切な治療を受け回復した。
  - 2 mg/kg/dayを投与された異なる被験者に発現した2件（食欲減退、中期不眠症）の有害事象は、治験薬との因果関係は否定できなかった。いずれも軽度であり、治験薬の投与を休止することなく、治療することなく回復した。

高頻度に報告された有害事象（TEAE）の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（38件中23件）及び「胃腸障害」（38件中8件）であった。

その他38件の有害事象は、追跡調査期間中（24週後/EOTから96週後）に3 mg/kg/dayを投与された6例に発現した。大多数（38件中27件）の有害事象は中等度であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。2件を除く全事象が治療の有無にかかわらず回復した。例外の2件は、1例に発現した喘息及び鼻咽頭炎であり、この患者では、追跡調査期間中（投与終了後）に重篤な有害事象（細気管支炎）も発現した（被験者No.501001）。本治験で発現した重篤な有害事象は同事象のみであり、有害事象の程度は重度で、9日間持続した後、治療により回復した。重篤な有害事象の叙述は、5.3.5.2-2 14.3に示した。

追跡調査期間中に高頻度に報告された有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（38件中33件）であった。

漸増期間中にpin-prickで測定したところ、低血糖症［60 mg/dL（3.33 mmol/L）未満］の発現は認められなかった。いずれの患者でも、収縮期血圧／拡張期血圧又は心拍数が潜在的に臨床的に意義のある低値を1回以上示した（大半は拡張期血圧の低値）。このうち、臨床的に意義があると判断された低値はなかった。臨床症状を伴う徐脈及び低血圧は報告されなかった。

いずれの心電図測定値も、臨床的な意義はないと判断された。QTcPが450 msを超えた患者はいなかった。ベースラインからのQTcP変化量が1回以上30 ms超となった患者は11例中6例であり、うち1例（投与量は2 mg/kg/day）では60 ms超の変化が1回認められた（Day 7の投与後4時間）。

神経発達の異常は報告されなかった。

結論：

- 本治験条件下では、治療期間中（最長24週間）に、プロプラノロールに関する予測できない安全性シグナルはみられず、追跡調査期間中（最長96週間）に、幼児の神経発達の異常への影響はみられなかった。
- すべての評価対象IHはベースラインと比較して改善を示し、11例中8例ではDay 7の早期から改善が認められた。4例で治癒が報告され、いずれも3 mg/kg/dayの投与期間中又は投与終了後であった。このうち3例では、96週後/EOSまで治癒が持続した。

報告書の日付：最新（最終）版：[redacted]年[redacted]月[redacted]日