



製薬協タスクフォース成果物に見る **Early Consideration**の実践

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 Data & Digital Innovation

渡邊 大丞（サノフィ株式会社）

- 本発表における見解は、発表者個人のものであり、所属組織の公式見解を示すものではありません。
- 各事例は成果物作成時点（2022年）に公開されている審査資料又は文献に基づいているため、現在の情報と乖離が生じている場合がある。

目的

製薬協データサイエンス部会成果物（2022年12月）に収載された「『少数例臨床試験に関する留意事項』について（Early Consideration）」（令和7年3月19日）3章「計画時に検討可能な要素」の項目に対応する日本承認事例を紹介する。

取り上げる事例

- ① **アガルシダーゼ ベータ**（ファブリー病、2004年1月承認）
→ 主要評価項目の設定（代替評価項目）
- ② **リュープロレリン酢酸塩**（球脊髄性筋萎縮症、2017年8月承認）
→ 統計的仮説検定の有意水準の調整
- ③ **プロプラノロール塩酸塩**（乳児血管腫、2016年7月承認）
→ アダプティブデザイン

• Rare diseaseの治療効果の推測法

- 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2022年度 継続タスクフォース3 2022年12月
- https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/jtrngf000000085m-att/ds_202212_rare.pdf

現在、遺伝子技術をはじめとした技術革新が進み、希少疾患などアンメットメディカルニーズが高い疾患に対する革新的な医薬品創出が可能になってきている。希少疾病医薬品の開発には、患者数が少ないため十分な検出力を確保された臨床試験を実施することが困難であること、疾患の重篤性等の理由でプラセボを対照とすることに倫理的課題を含むことなど多くの課題があるが、近年、治療効果の推測に関する統計手法が複数提案されており、また規制当局から希少疾病医薬品の開発に関連する文書も複数公刊されている。このような状況を鑑み、希少疾病用医薬品の治療効果の推測に関する統計手法、及び最近の適用事例について調査し、報告書にまとめた。報告書には主に統計担当者を対象に統計手法に対する数理的解説を含め、希少疾病用医薬品開発に関連するガイダンスや適用事例の紹介は医薬品開発に携わる担当者を広く対象読者としている。本報告書が希少疾病医薬品の開発に携わる皆様の一助になれば幸いである。

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/ds_202212_rare.html

医薬品評価委員会

「Rare diseaseの臨床開発における治療効果推測の現状と課題」シンポジウム

2023年02月16日

データサイエンス部会2022年度継続タスクフォース3主催の「Rare diseaseの臨床開発における治療効果推測の現状と課題」シンポジウム（2023年2月20日）の発表資料を掲載いたします。

本シンポジウムでは、希少疾病を対象とした臨床開発への適用が考えられる新たな試験デザインや統計的アプローチを整理し、実際の事例を踏まえてそれらの理解を深めること、さらには産官学の立場から治療効果の推定に関する課題について議論を行い、科学的なデザイン・アプローチの積極的な活用を行う機運を高めることを目的としております。統計担当者を対象に統計手法に対する数理的な解説のほか、希少疾病用医薬開発に関連するガイドランスや適用事例の紹介なども含まれております。

- 0_プログラム (409KB) 
- 1-1_タスクフォースの成果物について (341KB) 
- 1-2_Rare disease開発にまつわる現状やガイドランス (544KB) 
- 1-3_ヒストリカル・コントロールの利用及びその実例 (2.25MB) 
- 2-1_マスタープロトコルを用いた試験デザイン及びその実例 (1.59MB) 
- 2-2_CIDパイロットプログラムとその実例 (829KB) 
- 2-3_N-of-1デザイン、Complete n-of-1デザインの概略及び解析手法 (1.59MB) 
- 3-1_希少疾患に対する治療効果の定量化についての一考察 (AMEDで策定した指針等の紹介) (1.98MB) 
- 3-1_参考資料1: バイズ指針 (最終版) (585KB) 
- 3-1_参考資料2: バイズ指針Q&A (最終版) (366KB) 

※3-1の平川先生pdf資料の注意喚起：個人使用に限定くださいますようお願い申し上げます。

- 1-3. セルリポナーゼアルファ（セロイドリポフスチン症 2 型）
- 1-3. eteplirsenとビルトラルセン（デュシェンヌ型 筋ジストロフィー）
- 2-1. solanezumab及びgantenerumab（常染色体優性遺伝アルツハイマー病）
- 2-1. エヌトレクチニブ（NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）
- 2-2. ベリムマブ（全身性エリテマトーデス）

【主要評価項目の設定（代替評価項目）】 アガルシダーゼ ベータ

3.8 代替評価項目の活用

概要及び主要な臨床試験

販売名： ファブラザイム点滴静注用 5 mg、ファブラザイム点滴静注用 35 mg

一般名： アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）

申請年月日： 2002年8月2日

特記事項： 希少疾病用医薬品

効能・効果： ファブリー病

承認状況： EU（2001年8月）、米国（2003年4月）

試験	試験デザイン	評価項目	用法・用量	評価期間	参加者数
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FB9702-01)	男性ファブリー病患者（16歳以上） 単一施設（米国） 非ランダム化、非盲検	組織薬理評価、 薬物動態及び安全性	0.3 mg/kg 隔週 1.0 mg/kg 隔週 3.0 mg/kg 隔週 1.0 mg/kg 隔日 3.0 mg/kg 隔日	隔週：10週 隔日：10日	15例 (3例/群)
国内第Ⅱ相臨床試験 (AGAL-007-99)	男性ファブリー病患者（16歳以上） 多施設、非盲検、非対照	腎臓の毛細血管内皮のGL-3蓄積の 形態学的評価	1.0 mg/kg 隔週	20週	13例
海外第Ⅲ相臨床試験 (AGAL-1-002-98)	ファブリー病患者（16歳以上） 多施設（多国）、ランダム化、 プラセボ対照、二重盲検	腎臓の毛細血管内皮のGL-3蓄積の 形態学的評価	1.0 mg/kg 隔週 プラセボ	20週	58例 (29例/群)
オープン継続試験 (AGAL-005-99)	多施設（多国）、非盲検、非対照、 海外第Ⅲ相臨床試験からの継続投与	安全性、有効性パラメータの評価	1.0 mg/kg 隔週	54か月	58例

- **腎不全**はファブリー病の進行及び死亡の主な原因の1つである。
 - ➔ 腎機能の維持を評価する臨床試験を実施するには、多くの患者を対象とした長期試験が必要!!
 - ➔ 患者数が極めて少ない疾患において臨床的有効性を評価項目とした臨床試験を実施することは困難!!
 - ➔ 『**腎血管内皮細胞からの蓄積GL-3のほぼ正常レベルまでの除去**』を代替評価項目として設定

国内第II相臨床試験（AGAL-007-99）及び海外第III相臨床試験（AGAL-1-002-98）では、**3名の病理学者による腎臓組織標本中の毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積スコア（0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度）を盲検下で評価**

国内第II相臨床試験及び海外第III相臨床試験の有効性の結果

- 国内第II相臨床試験（AGAL-007-99）

腎毛細血管内皮細胞のベースラインから11回目投与後(20週目)までのスコア0への変化

ベースライン時のスコア	測定値	11回目投与後（20週目）スコア		合計	P値
		スコア0	スコア1以上		
スコア0	n (%)	0	0	0	p<0.001
スコア1以上	n (%)	12 (92)	1 (8)	13	

p値はExact Binomial Matched Pairs Procedure で算出した。[申請資料概要（Module 2.7.6.2 表 2.2.2-2）](#)

- 海外第III相試験（AGAL-1-002-98）

腎毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積の11回目投与後(20週目)スコアのスコア0とスコア1以上の投与群間比較

症例集団	投与群	統計値	組織中GL-3蓄積		オッズ比 (95%信頼区間)	P値
			スコア0	スコア1以上		
Intent-To-Treat	r-h α GAL (n=29)	n (%)	18 (62)	11 (38)	0.045 (0.01, 0.23)	p<0.001
	プラセボ (n=29)	n (%)	2 (7)	27 (93)		
As Treated	r-h α GAL (n=29)	n (%)	20 (69)	9 (31)	0.008 (0.00, 0.14)	p<0.001
	プラセボ(n=29)	n (%)	0	29 (100)		

p値は χ^2 検定 で算出した。注: 11回目の投与後(20週目)の欠測値は“スコア1以上”に割付けた。[申請資料概要（Module 2.7.6.3 表3.2.2-2）](#)

海外第III相試験の実施に当たり、米国FDAとの間で以下の理由により「腎血管内皮細胞からの蓄積GL-3のほぼ正常レベルまでの除去」という代替評価項目を主要評価項目とすることで合意に至った。

- 腎不全はファブリー病で最も共通した症状である。
- ファブリー病における糸球体硬化症の主原因は腎血管内皮細胞へのGL-3蓄積による血管障害にある。
- この代替評価項目は合理的な期間内に評価可能である。
- この代替評価項目に対する統計学的検出力の算定より、患者数の極めて少ない本疾患でも適切な患者数の試験が実施可能である。
- FDA及び当該分野の専門家との協議により、腎毛細血管内皮細胞からのGL-3のほぼ正常レベルまでの除去は臨床上重要であり、機能の正常化及び臨床効果を予測し得ると考えられた。
- ファブリー病による腎不全では、治療が必要となるまで明確な臨床症状が現れないため、組織学的診断が疾患の程度及び治療の客観的指標であることが少なくない。

米国FDA：代替評価項目の一覧表

医薬品開発で使用可能な代替評価項目の事例を整理し、治験依頼者との議論を促進するための参考となる資料として作成

- 開発初期から評価項目に関する議論をしやすくする
- 迅速承認（Accelerated approval） / 通常承認（traditional approval）の両方を対象
- 「臨床上のベネフィットを直接測定するものではないが、臨床上のベネフィットを予測することが知られているバイオマーカー」を整理

適応症／ 使用目的	患者集団	代替評価項目	承認タイプ	作用機序
ファブリー病	ファブリー病と診断された患者	腎血管内皮細胞からの蓄積GL-3の完全/ほぼ正常レベルまでの除去（Fabrazymeスコアリングシステムを使用）	通常承認	酵素補充療法

[Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure](#)

【統計的仮説検定の有意水準の調整】 リュープロレリン酢酸塩

3.7 有意水準を両側5%超で設定した試験

概要及び主要な臨床試験

販売名：リュープロレリンSR注射用キット11.25 mg

一般名：リュープロレリン酢酸塩

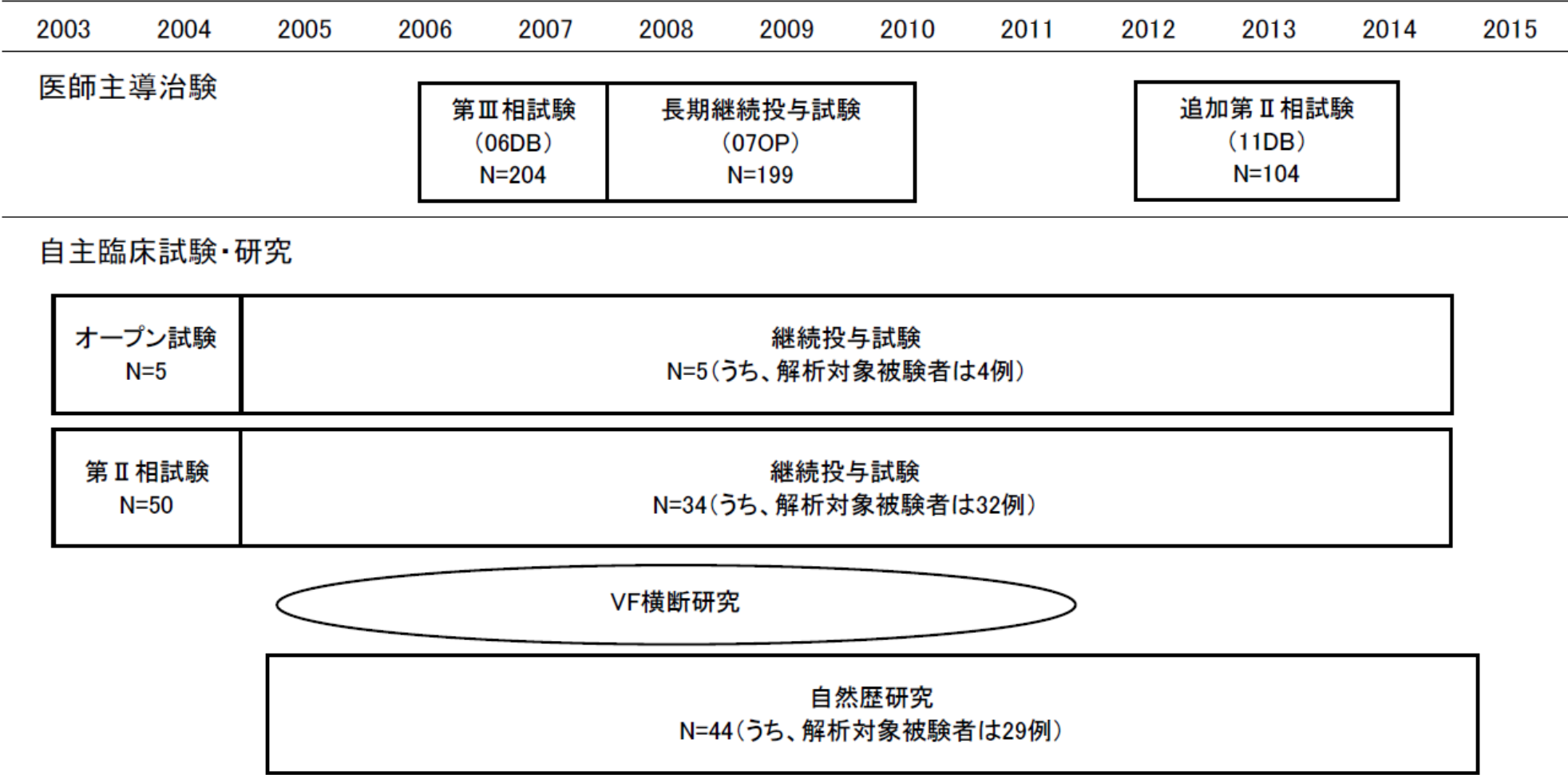
申請年月日：2016年12月19日

特記事項：希少疾病用医薬品

効能・効果：前立腺癌、閉経前乳癌、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の進行抑制

承認状況：海外ではSBMAに対する開発は行われていない。

試験	試験デザイン	評価項目	用法・用量	評価期間	参加者数
国内第Ⅲ相試験 (06DB試験)	日本人SBMA患者 プラセボ対照、ランダム化、二 重盲検	以下の方式による咽頭部バリウム残留率 のベースラインからの変化量 ①旧JASMITT方式（50%以上除く） ②新JASMITT方式	11.25 mg Q12W プラセボ	48週	204例 (102例/群)
長期継続投与試験 (07OP試験)	非盲検、非対照、 国内第Ⅲ相試験からの継続投与	嚥下機能障害の評価（咽頭部バリウム残 留率）	11.25 mg Q12W	96週	196例
国内第Ⅱ相試験 (11DB試験)	日本人SBMA患者 プラセボ対照、ランダム化、二 重盲検	本剤未治療例における旧JASMITT方式 （50%以上除く）による咽頭部バリウム 残留率のベースラインからの変化量	11.25 mg Q12W プラセボ	48週	107例 (プラセボ：54例、 本剤群：53例)
自主臨床第2相試験 (UMIN000000474試験) 【参考資料】	単盲検期：ランダム化、プラセ ボ対照 追跡期：非盲検	有効性及び安全性の検討	3.75 mg Q4W プラセボ 25 mg Q12W	単盲検期：48週 追跡期：96週	単盲検期：50例 (25例/群) 追跡期：49例



申請資料概要 (Module 2.5.1.4.1 図2.5.1-4) をもとに作成

国内第III相試験（06DB試験）：概要

試験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間

投与群：プラセボ、本剤11.25 mg（12週に1回投与）

投与期間：48週間

主要評価項目：投与終了時の咽頭部バリウム残留率のベースラインからの変化量

① **旧JASMITT方式(50%以上除く)**：初回嚥下を「主たる嚥下」としたときの残留率

② **新JASMITT方式**：一連の嚥下を「主たる嚥下」としたときの残留率

被検者数の設定の根拠：

登録被検者数として、本剤投与群85例、プラセボ群85例の計170例

選考した自主臨床第II相試験（UMIN000000474試験）と同様の成績が再現するものと考えたとき、**有意水準：両側10%**、検出力：80%のもとで必要な評価可能被験者数が1群76例、計152例であり、若干の脱落例等が生じることを考慮して設定した。

主解析

2標本t検定（**有意水準：両側10%**）

主要評価項目の選択：咽頭部バリウム残留率の妥当性

なぜ「咽頭部バリウム残留率の変化量」を主要評価項目に設定したのか？

- SBMAは緩徐進行のため、死亡・肺炎・車椅子開始などのイベント評価には10年以上を要し得る
- 48週間では ALSFRS-R、肺機能、筋力の変動が乏しく、主要評価項目として現実的でない
- 皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞は改善傾向があっても、臨床症状との相関知見が不足

→ 短期間で捉えられる代替指標が必要

評価指標（咽頭部バリウム残留率）の選択

1. 臨床的重要性：嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎が予後に直結
2. 測定可能性：嚥下造影で残留を定量化。治療48週で改善傾向を観察
3. 再現性：球症状・喉頭侵入との関連。3回測定の級内相関係数が0.909

機構の判断

- 緩徐進行性の疾患であることを考慮すると、運動機能又はイベントに基づき有効性を評価することは困難であるとする説明は理解できることから、主な死因（誤嚥性肺炎）に関連すると考えられている嚥下機能に着目し、咽頭部バリウム残留率を用いて有効性評価を行うことは受入れ可能と考える。
- 嚥下機能（咽頭部バリウム残留率）をSBMA患者の有効性評価に用いることの**適切性については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断**したい。

有意水準が両側10%を設定したことについて

06DB試験の計画時に治験実施者が検討したところ、有意水準を両側5%、検出力を90%と設定した場合、中止率を考慮しない場合でも1群128例（計256例）の登録が必要になり、国内患者数（平成10年度実施の厚生省特定疾患調査研究事業により830人）を考慮すると試験の実施は困難と考えられたことから、やむを得ず有意水準を両側10%と設定したと説明している。

機構は、臨床試験の実施可能性を考慮すると、有効性について一定の説明を行う上で有意水準を両側10%としたことはやむを得なかったと考える。

国内第III相試験（06DB試験）：有効性の結果

旧JASMITT方式、及び新JASMITT方式による咽頭部バリウム残留率（%）のベースラインからの変化量（FAS）

残留率の測定方法	投与群	評価例数 ^{a)}	測定値		ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較	
			ベースライン	投与終了時		群間差 [90%信頼区間]	P値 ^{b)}
旧JASMITT方式 (50%以上除く)	プラセボ群	77	7.77 ± 8.28	8.03 ± 7.18	0.25 ± 7.16	-1.27 [-3.41, 0.88]	0.331 ^{c)}
	本剤群	79	9.17 ± 10.37	8.16 ± 7.35	-1.01 ± 8.93		
新JASMITT方式	プラセボ群	96	6.68 ± 7.19	8.34 ± 11.17	1.66 ± 9.32	-3.21 [-5.89, -0.52]	0.049 ^{c)}
	本剤群	97	10.58 ± 13.53	9.04 ± 11.30	-1.55 ± 12.94		
旧JASMITT方式 (50%以上含む)	プラセボ群	96	18.65 ± 26.64	18.83 ± 24.56	0.18 ± 18.15	-5.26 [-9.92, -0.60]	0.063
	本剤群	98	20.30 ± 27.08	15.22 ± 20.37	-5.08 ± 20.96		

主要解析

探索的解析 →

平均値 ± 標準偏差; ^{a)} FASのうちベースライン時又は試験薬投与後に測定結果が得られなかった被験者は解析から除外した。

^{b)} 2標本t検定, ^{c)} 有意水準は両側10%(2つの評価項目に対する検定の多重性は調整されていない)。審査報告書の表1及び表3をもとに作成

ベースライン値で調整した新JASMITT方式による咽頭部バリウム残留率（%）のベースラインからの変化量（FAS）

残留率の測定方法	投与群	評価例数 ^{a)}	測定値		ベースラインからの変化量 ^{b) c)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
			ベースライン	投与終了時		群間差 [90%信頼区間]	P値
新JASMITT方式	プラセボ群	96	6.68 ± 7.19	8.34 ± 11.17	0.67 ± 1.02	-1.24 [-3.63, 1.51]	0.392
	本剤群	97	10.58 ± 13.53	9.04 ± 11.30	-0.57 ± 1.01		

平均値 ± 標準偏差; ^{a)} FASのうちベースライン時又は試験薬投与後に測定結果が得られなかった被験者は解析から除外した。

^{b)} 調整平均値 ± 標準誤差, ^{c)} 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。審査報告書の表2をもとに作成

審査報告書

以下を前提とすれば、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能である。

- SBMAが希少かつ重篤な疾患であり、有効な治療法が存在しないこと
- 本剤には既存効能に対して豊富な投与経験があり、安全性は確認されており、適切にリスク管理を行うことが可能と考えられること
- 国内では追加臨床試験を実施することは事実上困難であることも考慮し、本剤の臨床成績について医療現場に十分に情報提供すること
- 長期予後も含めた本剤の有効性について製造販売後調査において十分に検討すること

承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【アダプティブデザイン】 プロプラノロール塩酸塩

3.2 アダプティブデザイン

概要及び主要な臨床試験

販売名：ヘマンジオルシロップ小児用0.375%

一般名：プロプラノロール塩酸塩

申請年月日：2015年9月25日

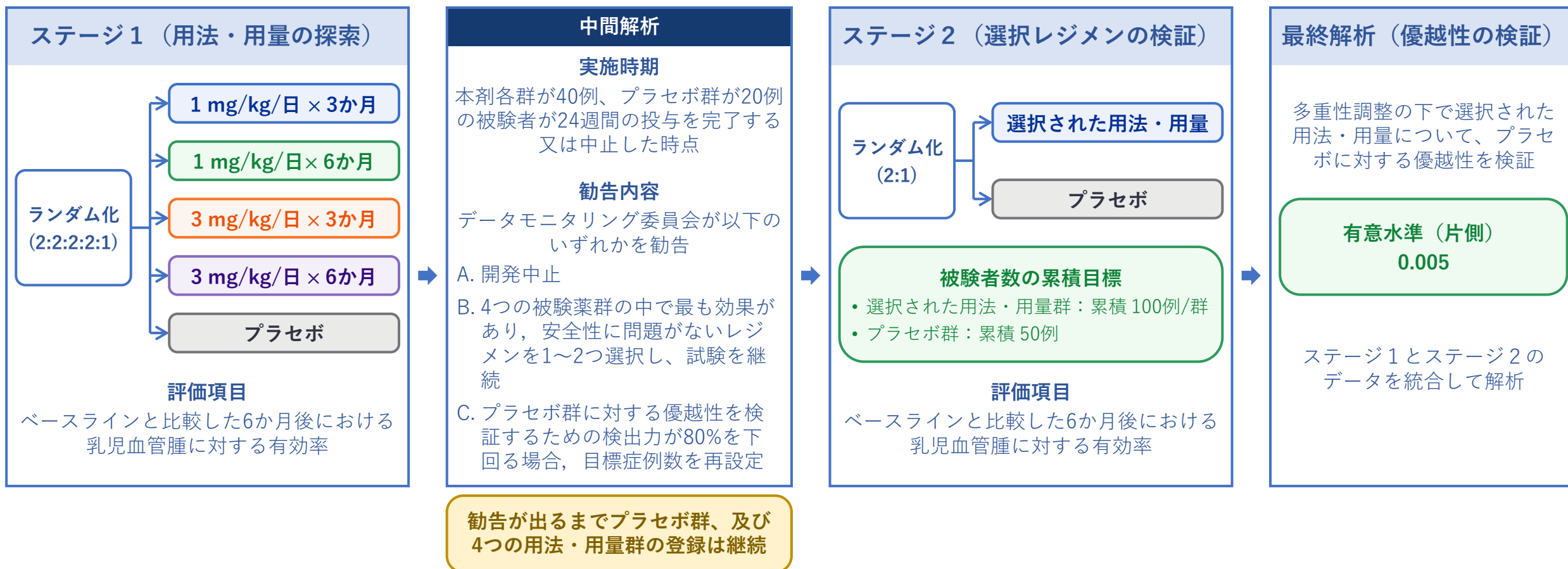
特記事項：希少疾病用医薬品

効能・効果：乳児血管腫（IH）

承認状況：米国（2014年3月）、EU（2014年4月）

試験	試験デザイン	評価項目	用法・用量	評価期間	参加者数
海外第Ⅰ相試験 (V00400 SB 1 02)	IH患者（Group 1:生後35~90日, Group 2: 生後91~150日） 多施設共同、非盲検、非対照	薬物動態	3 mg/kg/日	12週	20例 (10例/Group)
国内第Ⅲ相試験 (M703101-01)	IH患者（生後35~150日） 多施設共同（13施設）、非盲検、非対照	ベースラインと比較した24週後の 有効率	3 mg/kg/日	24週	30例
海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (V00400 SB 2 01)	IH患者（生後35~150日） 多施設共同、アダプティブ、ランダム化、 プラセボ対照、二重盲検	ベースラインと比較した24週後の 有効率	1 mg/kg/日, 3か月 1 mg/kg/日, 6か月 3 mg/kg/日, 3か月 3 mg/kg/日, 6か月	24週	450例（最大） (50例/プラセボ群、 100例/被検薬群)

海外第II/III相試験（V00400 SB 2 01）の全体像



海外第II/III相試験（V00400 SB 2 01）：有効性の結果

中間解析時の24週後の有効率（ITT）

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

審査報告書の表11をもとに作成

3 mg 6M 群の有効率が最も高くかつ安全性にも特段問題がなかったこと（勧告B）

最終解析時の24週後の有効率（ITT）

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

* Posch et al. (2005) の統合検定法。審査報告書の表12をもとに作成

勧告時点でStage 2の目標症例数に達していた。

【有効率（例数）】〔申請資料概要 表 2.7.6-32〕

- 1 mg 3M 群（98例）：8.2%（8例）
- 1 mg 6M 群（102例）：49.0%（50例）
- 3 mg 3M 群（100例）：12.0%（12例）

【FDA】アダプティブデザインではなく、並行群間比較試験として解釈できる。最終解析の結果から1 mgと3 mgで点推定値に差がない。
⇒ 【スポンサー】Stageと用法・用量群で交互作用が検出されなかったことから、併合した結果を治療効果の推定値として解釈可能

- IH患者を対象とした多施設共同、非盲検、**非対照**、国内試験
 - 投与群：3 mg/kg/日
 - 主要評価項目：ベースラインと比較した24週後の有効率
 - 有効性の判断基準：有効率の正確な95%信頼区間下限が**12%**を上回る
- 倫理面及び実施可能性の観点
- 海外第II/III相試験 (V00400 SB 2 01) で得られたプラセボ群の最も高い有効率から設定
- 有効性の結果：
6か月後の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。
 - 機構見解：
 - 国内第III相試験の有効率（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、予め設定された有効性の判断基準である12%を上回った。
 - 国内第III相試験における有効率は海外第II/III相試験における有効率と比べて劣る傾向は認められなかった。

- ・製薬協成果物からEarly Consideration 3章に対応する3つの日本承認事例を紹介
- ・**アガルシダーゼ ベータ**：患者数が極めて少ないファブリー病において、代替評価項目を設定することで、適切な規模の試験が実施可能となり承認に至った。
 - ⇒ **代替評価項目の臨床的妥当性をいかに説明するか？**
- ・**リュープロレリン酢酸塩**：希少疾病における日本国内の患者集積の困難さから、有意水準を通常の両側5%から両側10%に緩和することがやむを得ないと判断された。
 - ⇒ **統計的厳密性と実施可能性のバランスをどのように取るか？**
- ・**プロプラノロール塩酸塩**：アダプティブデザインを用いることで、用量探索と検証を1つの試験で効率的に実施した。
 - ⇒ **限られた患者数の中で、より多くの情報を得るための試験デザインをどのように工夫するのか？**

アガルシダーゼ ベータ

- [国立医薬品食品衛生研究所. 医薬品安全情報 2019;17:2-13.](#)
- [FDA Facilitates the Use of Surrogate Endpoints in Drug Development" November 5, 2018 Issue.](#)
- [Food and Drug Administration. "Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure."](#)
- 医薬品医療機器総合機構. "ファブラザイム, [審査報告書](#)/[添付文書](#)." (2003)
- Banikazemi, Maryam, et al. "Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial." *Annals of internal medicine* 146.2 (2007): 77-86.

リユープロレリン酢酸塩

- [厚生省医薬安全局審査管理課長. "「臨床試験のための統計的原則」について." 厚生省 \(1998\).](#)
- Food and Drug Administration. "Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products - Guidance for Industry." (2019).
- [医薬品医療機器総合機構. "リユープリンSR注射用キット11.25mg, \[審査報告書\]\(#\)." \(2017\).](#)

プロプラノロール塩酸塩

- 医薬品医療機器総合機構. "ヘマンジオルシロップ小児用, [審査報告書](#)/[申請資料概要](#)." (2016)
- [Posch, Martin, et al. "Testing and estimation in flexible group sequential designs with adaptive treatment selection." *Statistics in medicine* 24.24 \(2005\): 3697-3714.](#)
- [Léauté-Labrèze, Christine, et al. "A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma." *N Engl J Med* 372 \(2015\): 735-746.](#)
- [Food and Drug Administration. "Propranolol. Statistical Review" \(2014\).](#)
- [Kaneko, Tsuyoshi, et al. "Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan." *Pediatrics International* 59.8 \(2017\): 869-877.](#)

Thank you!!

