

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	マルホ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-③-21
	成分名 (一般名)	プロプラノロール塩酸塩
	販売名	HEMANGEOL (propranolol hydrochloride) Oral Solution, 4.28 mg/mL (米) HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution (英、独、仏)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	乳児血管腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	プロプラノロールとして 1 mg/kg/day を開始用量とし、3 mg/kg/day まで漸増する。1日2回に分けて投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	■小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 8,300～17,700 人 <推定方法>* 本邦の発症率は、0.8%（血管腫・血管奇形診療ガイドラン第1版 2013）や 1.7%¹⁾ との報告がある。また、乳幼児では 1%²⁾ との報告もある。一方、当該薬剤の投与対象は基本的に乳児血管腫の増殖期（生後数週間～20 ヶ月頃まで）と推定される。 以上のことから、本邦の 0～1 歳児の人口 [= 本邦における出生数 104 万人（総務省統計局人口推計：平成 24 年）と発症率から算出した約 8,300～17,700 人が当該薬剤の投与対象患者数であると推定した。 *：2013 年 11 月 15 日 希少疾病用医薬品指定 [(25 薬) 第 319 号] 参照</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p>■現在開発中 [■治験実施中 □承認審査中] □現在開発していない [□承認済み □国内開発中止 □国内開発なし] (特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p>■あり □なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「医療上の必要</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） □イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 乳児血管腫が重症化すると、うっ血性心不全、高拍出性心不全、肝不</p>

<p>性に係る基準への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>全、気道病変、生後 1 年以内の視性刺激遮断による弱視、斜視等の眼科合併症、外耳道狭窄、歩行困難等が合併し、結果として生命あるいは重要臓器・感覚器官・運動機能を脅かす恐れがある。</p> <p>また、増殖に伴う重症化の例として潰瘍化が挙げられる。潰瘍が重症化すると、出血や感染症を含む様々な合併症を引き起こす可能性があり、重篤な出血を伴う場合は輸血が必要となることもある。</p> <p>これらのことから、乳児血管腫は部位及び大きさによらず重篤化するリスクを有している。</p> <p>* : 2013 年 11 月 15 日 希少疾病用医薬品指定 [(25 薬) 第 319 号] 参照</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本邦では乳児血管腫を適応疾患とする医薬品はない。現行の治療方法は、ステロイド等の薬物療法、レーザー照射療法、持続圧迫療法等があり、さらに学童期を過ぎても弛みや膨らみが消失しない場合、外科的手術も行われているが、ステロイドの副作用やレーザー照射療法・凍結療法で実施する全身麻酔など、それぞれの治療法に課題が残されている。</p> <p>* : 2013 年 11 月 15 日 希少疾病用医薬品指定 [(25 薬) 第 319 号] 参照</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 <small>企業見解文献 1)</small></p>	
<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>HEMANGEOL (propranolol hydrochloride) Oral Solution, 4.28 mg/mL</p>

		(Pierre Fabre Dermatologie 社)
	効能・効果	<u>全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫</u>
	用法・用量	<u>以下に示す1回あたりの投与量を、1日2回投与する。</u> <u>開始時 0.15 mL/kg (0.6 mg/kg)、</u> <u>1週間後 0.3 mL/kg (1.1 mg/kg)、</u> <u>2週間後 0.4 mL/kg (1.7 mg/kg)</u>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution (Pierre Fabre Dermatologie 社)
	効能・効果	<u>全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫</u> <u>・生命又は機能を脅かす血管腫</u> <u>・潰瘍形成を起こした血管腫で、疼痛合併かつ/又は単純な創傷治療に反応しない。</u> <u>・永続的な癍痕又は醜形のリスクを伴う血管腫</u>
	用法・用量	<u>開始時は 1 mg/kg/day を1日2回に分けて (0.5 mg/kg) 1週間投与する。</u> <u>次に、2 mg/kg/day を1週間、1日2回に分けて投与し、その後、3 mg/kg/day を維持用量として1日2回に分けて投与する。</u>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution (Pierre Fabre Dermatologie 社)
	効能・効果	<u>全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫</u> <u>・生命又は機能を脅かす血管腫</u> <u>・潰瘍形成を起こした血管腫で、疼痛合併かつ/又は単純な創傷治療に反応しない。</u> <u>・永続的な癍痕又は醜形のリスクを伴う血管腫</u>
	用法・用量	<u>開始時は 1 mg/kg/day を1日2回に分けて (0.5 mg/kg) 1週間投与する。</u> <u>次に、2 mg/kg/day を1週間、1日2回に分けて投与し、その後、3 mg/kg/day を維持用量として1日2回に分けて投与する。</u>
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution (Pierre Fabre Dermatologie 社)
	効能・効果	<u>全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫</u>

			<ul style="list-style-type: none"> ・生命又は機能を脅かす血管腫 ・潰瘍形成を起こした血管腫で、疼痛合併かつ/又は単純な創傷治療に反応しない。 ・永続的な瘢痕又は醜形のリスクを伴う血管腫 	
		用法・用量	<u>開始時は 1 mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて (0.5 mg/kg) 1 週間投与する。</u> <u>次に、2 mg/kg/day を 1 週間、1 日 2 回に分けて投与し、その後、3 mg/kg/day を維持用量として 1 日 2 回に分けて投与する。</u>	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution (Pierre Fabre Australia社)	
		効能・効果	<u>全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫</u> <ul style="list-style-type: none"> ・生命又は機能を脅かす血管腫 ・潰瘍形成を起こした血管腫で、疼痛合併かつ/又は単純な創傷治療に反応しない。 ・永続的な瘢痕又は醜形のリスクを伴う血管腫 	
		用法・用量	<u>開始時は 0.15 mL/kg (0.5 mg/kg) を 1 日 2 回投与し、少なくとも 9 時間以上空ける。1 週間後、0.3 mL/kg (1.0 mg/kg) を 1 日 2 回投与し、投与後 2 週間、0.4 mL/kg (1.5 mg/kg) を 1 日 2 回維持用量として投与する。</u>	
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
			欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米国		ガイドライ ン名		
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)			
	用法・用量			

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライン	不明

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1) 米国添付文書より引用した臨床試験結果（GCP 準拠）要望書文献 3,4)

組入れ時の日齢 35～150 日の、全身投与が必要な増殖期の乳児血管腫（生命を脅かす乳児血管腫、機能を脅かす乳児血管腫、及び疼痛を伴い単純な創傷の治療手段に反応しない潰瘍形成を起こした乳児血管腫は除外する）を有する乳児 460 例を対象としたランダム化、二重盲検試験の成績については、論文公表された^{企業見解文献 2)}。

2) その他の海外における臨床試験等

2015 年 8 月 24 日に要望書と同様の検索方法で検討した結果、補足すべき RCT はなかった。

<日本における臨床試験等* >

2015 年 8 月 24 日に要望書と同様の検索方法で検討した結果、日本では RCT の報告はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

2015 年 8 月 24 日に要望書と同様の検索方法で検討した結果、補足すべき総説、メタ・アナリシス等の報告はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等 >

補足なし

<日本における教科書等 >

補足なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等 >

補足なし

<日本におけるガイドライン等 >

補足なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 臨床試験成績

別紙参照

2) 臨床使用実態

2015 年 8 月 24 日に要望書と同様の検索方法で検討した結果、9 件の論文を補足する。概要を以下に示す。

文献	対象疾患 例数、年齢	用法・用量 (投与期間)	有効性評価	安全性評価
赤木 祐介ほか 小児耳鼻咽喉科 2015 企業見解文献 3)	鼻腔乳児血管腫 1例、生後3カ月	1日目 1 mg/kg/日 1週かけ2 mg/kg/ 日まで増量 (12カ月)	内服開始1カ月後より色調が変化し始め、腫瘍のボリュームも消退傾向を認め、鼻翼の腫張がなくなった。	記載なし。
金子 由佳ほか 小児耳鼻咽喉科 2015 企業見解文献 4)	頸部血管腫 1例、日齢27日	1-3日目 1 mg/kg/日 4-29日目 2 mg/kg/日 30日目以降 3 mg/kg/日 (6カ月)	内服4日目で喉頭蓋腫脹の縮小を認め、左頸部の腫脹・皮膚・口唇(の血管腫)は2週間以内に縮小を認めた。6カ月で喉頭蓋の腫脹はほぼ消失、頸部は左右差を認めなくなった。皮膚血管腫は消失したが、口唇・舌・口腔底の粘膜病変の発赤は残存した。	副作用は認めなかった。
小俣 佳菜子ほか 臨床小児医学 2014 企業見解文献 5)	乳児声門下 血管腫 1例、生後2カ月	1日目 0.5 mg/kg/日 9日かけ2 mg/kg/ 日まで増量 (1歳過ぎまで 継続予定)	内服3日目の内視鏡検査で病変の発赤は消失し、6日目には腫瘍が縮小した。 症状も消失した。	有害事象は認められなかった。
古田 繁行ほか 小児外科 2014 企業見解文献 6)	乳児声門下 血管腫 1例、生後10カ月	初回 1週目 2 mg/kg/日(分3) 2週目以降 3 mg/kg/日(分3) (6カ月) 再投与 2→3 mg/kg/日 (分3) (3カ月)	投与開始1カ月後、明らかな縮小を認め、6カ月では画像上ごくわずかに残るのみとなった。 プロプラロールの推奨投与期間である1歳を超えての投与でも効果を認めた。 投与終了1カ月後に再燃したが、再投与により効果が認められた。	副作用は認められなかった。
平原 信哉 JOHNS 2014 企業見解文献 7)	乳幼児耳下腺 血管腫 1例、 生後4カ月	開始時 1 mg/kg/日 2カ月以降 1.5 mg/kg/日 3カ月以降 2 mg/kg/日 (約2年,継続中)	投与開始3日後、明らかな縮小傾向を認めた。1カ月後、赤アザが著明に減少、MRI検査による病変径は40×25 mmに縮小した。 7カ月後、血管腫は対側耳下腺とほぼ同じ大きさに縮小、赤アザは消失した。	記載なし。

文献	対象疾患 例数、年齢	用法・用量 (投与期間)	有効性評価	安全性評価
下之段 秀美ほか 宮崎県医師会医 学会誌 2014 (企業見解文献 8)	耳下腺部 乳児血管腫 2例、 ・生後5カ月	開始時 1 mg/kg/日(分3) 2 週後から 2-3 カ 月後にかけて 2 mg/kg/日(分3) まで増量 (症例 1: 2 年 3 カ月) (症例 2: 6 カ月,継続中)	症例 1 : 投与開始7カ月後、腫瘤は触知で きなくなり、体表上の発赤も消失 した。 症例 2 : 投与開始 4 カ月後、腫瘤をわず かに触知するも体表上の赤色調 はほぼ消失した。	副作用は 認められな かった。
Shinji Kagami(ほか) Eur J Pediatr 2013 (企業見解文献 9)	乳児血管腫 27例 【内訳】 (実薬群)15例、 生後37～119日 (対照群)12例、 生後43～109日	(実薬群) 1週目 1 mg/kg/日(分3) 2週目以降 2 mg/kg/日 投与終了時 1 mg/kg/日2週間 + 0.5mg/kg/日2週間 (原則6カ月) (対照群) レーザー、外科手術	治療開始から増殖停止までの期 間、縮小開始までの期間及び退色 開始までの期間は、実薬群は対照 群よりも有意に短かった (P<0.01)。 各期間の中央値は、実薬群でそれ ぞれ14.0日、21.0日、21.0日、対 照群で40.5日、93.0日、63.0日 であった。 実薬群は、投与終了後の追跡調査 で、再発は認められなかった。	高血圧、洞性 除脈、低血糖 などの副作 用は認めら れなかった。
林 祐子ほか 小児科 2013 (企業見解文献 10)	莓状血管腫 1例、生後3カ月	1-6日目 1 mg/kg/day(分3) 7日目以降 2 mg/kg/day 投与終了 2 カ月かけ漸減 (12 カ月)	投与開始 7 日後、色調が鮮紅色 から暗紫色に変化した。3 週目に 潰瘍が治癒、4 カ月目に隆起が消 失、7 カ月目に淡い紅斑が残存す る程度まで縮小した。	副作用は認 められなか った。
松下 直樹ほか 耳喉頭頸 2013 (企業見解文献 11)	乳児舌血管腫 1例、生後2カ月	開始時 1 mg/kg/day 7 日目以降 2 mg/kg/day (半年)	投与後、速やかに退縮傾向とな り、5 日後で閉口可能となった。 20 日目には胃管を抜去、2 カ月 で出血、気道閉塞の可能性はほ ぼなくなったと判断し気管カニュー レを抜去した。	記載なし。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本邦では「乳児血管腫患者」を対象とした第 III 相臨床試験を実施し、「乳児血管腫患者」を対象として開発を進めている。要望された「乳児血管腫」は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 学会からの要望書に記載されている通り、既承認の他の適応症（小児の不整脈、ファロー四徴症等）に対するプロプラノロールの小児の用法・用量は、本邦と海外で差異はない。また、治療が必要とされる乳児血管腫の病態も本邦と海外で差異はない。したがって、乳児血管腫に対する海外での使用実績及び海外で承認された用法・用量を参照し、「プロプラノロールとして 1 mg/kg/day を開始用量とし、3 mg/kg/day で維持する。1 日 2 回に分けて投与する。」という要望は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 学会からの要望書に記載されている通り、乳児血管腫の効能・効果を取得している医薬品はないことから、承認されれば、乳児血管腫の効能・効果を有する本邦で唯一の医薬品となる。

2) 血管腫・血管奇形診療ガイドライン（第 1 版 2013 年 3 月 29 日）では、プロプラノロール内服の推奨グレードは「C1（科学的根拠はないが、行うよう勧められる）」と記載されている。しかし、本剤の開発のために国内外で実施した臨床試験（ランダム化比較試験、日本人患者での成績を含む）で得た新たな有効性・安全性データが評価され、それらの臨床試験成績から、ガイドライン改訂時には、推奨グレードが変更される可能性が高く、乳児血管腫の治療方法としても第一選択になると考えている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外では、米国、EU、オーストラリアで承認され、有効性及び安全性が確認されている。本邦でも、海外臨床試験成績に基づき本剤の承認申請に必要な臨床試験（第 III 相試験）を実施していることから、新たに実施すべき試験はないと考えられる。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

企業見解文献

- 1) Pierre Fabre Australia 社. 豪州添付文書 2015
- 2) Léauté-Labrèze C. et al. N Engl J Med. 2015; 372(8): 735-46.
- 3) 赤木 祐介, 丸中 秀格, 折田 頼尚. プロプラノロールが有効であった鼻腔乳児血管腫の 1 例. 小児耳鼻咽喉科 2015; 36(1): 27-30.
- 4) 金子 由佳, 有本 友季子, 仲野 敦子, 工藤 典代. プロプラノロールが奏効した頸部血管腫の乳児例. 小児耳鼻咽喉科 2015; 36(1):52-57.
- 5) 小俣 佳菜子, 奥原 宏治, 大畑 央樹, 米丸 希, 脇口 定衛, 徳富 智明, 他. プロプラノロール内服が著効した乳児声門下血管腫の 1 例. 臨床小児医学 2014; 62(1-6): 40-42.
- 6) 古田 繁行, 佐藤 英章, 濱野 志穂, 北川 博昭. 乳児声門下血管腫の 1 治験 propranolol 内服の効果. 小児外科 2014; 46(8): 873-876.
- 7) 平原 信哉. 【こんなときどうする】頭頸部外科学領域 出生時より耳下腺部に血管腫がある! JOHNS 2014; 30(9): 1327-1329.
- 8) 下之段 秀美, 原田 雅子, 木下 真理子, 澤 大介, 児嶋 ひとみ, 上村 幸代, 他. プロプラノロールが著効した耳下腺部乳児血管腫の 2 例. 宮崎県医師会医学会誌 2014; 38(2): 110-114.
- 9) Kagami S, Kuwano Y, Shibata S, Uwajima Y, Yamada D, Miyamoto A, et al. Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile hemangiomas. Eur J Pediatr 2013; 172(11): 1521-1526.
- 10) 林 祐子, 塩畑 健, 朝倉 賀子, 松下 翔子, 遠藤 幹也, 千田 勝一. 目で見ると小児科 プロプラノロールによる血管腫の治療. 小児科 2013; 54(9): 1193-1194.
- 11) 松下 直樹, 井口 広義, 和田 匡史, 中野 友明, 山根 英雄. 目でみる耳鼻咽喉科 気道閉塞の危険があった乳児舌血管腫の 1 例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2013; 85(9): 652-654.