

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児血液・がん学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
優先順位	9 位 (全 10 要望中)	
要望する医薬品	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)
	会社名	マルホ株式会社
	国内関連学会	・日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本小児科学会、日本耳鼻咽喉頭科学会、日本小児耳鼻咽喉頭科学会 (選定理由) 乳児血管腫の診断・治療に関係している為。  なお、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集第二期において、日本小児耳鼻咽喉頭科学会から、アストラゼネカ社のインデラル錠で、小児乳児血管腫に対する同様の要望を行っている (要望番号 : II-201)。
	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 ( 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

		<p>医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCP  <input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	乳児血管腫
	用法・用量 (要望する用法・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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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>約 8,300～17,700 人            &lt;推定方法&gt;*</p> <p>本邦の発症率は、0.8% (血管腫・血管奇形診療ガイドライン第1版 2013) や 1.7%<sup>1)</sup> との報告がある。また、乳幼児では 1%<sup>2)</sup> 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ヵ月頃まで)と推定される。</p> <p>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。</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>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考え	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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、	

<p>た根拠について記載する。)</p>	<p>肝不全、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 欧米等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 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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>	

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</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 type="checkbox"/> 豪州</p>
---------------------	--

状況 (該当国に チェック し、該当国 の承認内容 を記載す る。)	[欧米等 6 各国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	HEMANGEOL (propranolol hydrochloride) Oral Solution, 4.28 mg/mL (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/mL)、</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>・永続的な瘢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</u> <u>(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</u>

		<p><u>しない。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・永続的な癍痕又は醜形のリスクを伴う血管腫</li> </ul>
	用法・用量	<p><u>開始時は 1 mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて</u></p> <p><u>(0.5 mg/kg) 1 週間投与する。</u></p> <p><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></p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	<p>HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution</p> <p>（Pierre Fabre Dermatologie 社）</p>
	効能・効果	<p><u>全身治療が必要な増殖期の乳児血管腫</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・生命又は機能を脅かす血管腫</li> <li>・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。</li> <li>・永続的な癍痕又は醜形のリスクを伴う血管腫</li> </ul>
	用法・用量	<p><u>開始時は 1 mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて</u></p> <p><u>(0.5 mg/kg) 1 週間投与する。</u></p> <p><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></p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	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 みに、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 (または効 能・効果に 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

<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) <sup>3,4)</sup>

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、二重盲検試験では、本剤の 4 種類の投与群 (プロプラノロール塩酸塩として 1.2 又は 3.4 mg/kg/day : プロプラノロールとして 1 又は 3 mg/kg/day を 1 日 2 回に分割投与し、3 又は 6 ヶ月間継続、各群 N=99~103 例) がプラセボ (N=55) と比較した。臨床的な有効性は、盲検下で効果判定委員 (第三者) が乳児血管腫の 24 週後の写真をベースライン時の写真と比較して、治癒又はほぼ治癒と判定した被験者の割合で評価した。

人口統計学的な患児の特徴及乳児血管腫の特徴は、5 つの投与群で同様であった。集団全体では、29%が男児で、37%が若年グループ (日齢 35~90 日)、72%が白人種であった。全体で、70%が標的血管腫を頭部に認め、そのうち頬 (13%) 及び前額 (11%) が多かった。

投与中止の主な理由は、効果がないことで、プラセボにランダム化割付けされた患児の 58%、HEMANGEOL の 3 ヶ月投与にランダム化割付けされた



患児の25～30%（主にプラセボに変更後）、HEMANGEOLの6ヵ月投与にランダム化割付けされた患児の7～9%に生じた。

全体で、プラセボ群の患児55例中2例（4%）、3.4 mg/kg/day（プロプラノロールとして3 mg/kg/day）を6ヵ月投与したHEMANGEOL群の患児101例中61例（60%）が、24週後の時点で血管腫が完全又はほぼ完全に消失していた（ $p < 0.0001$ ）。

反応に年齢（日齢35～90日／91～150日）、性別、又は血管腫の部位による有意差はなかった。人種による効果の差を評価するには、非白人系患児が少なすぎた。

本剤3.4 mg/kg/day（プロプラノロールとして3 mg/kg/day）の投与を6ヵ月受け、治療成功と考えられた患児のうち、10%で血管腫再発のため、再投与が必要となった。

増殖期の乳児血管腫を有する患児23例を対象とした非対照試験には、機能を脅かす乳児血管腫、永続的な瘢痕又は変形をしばしば残す解剖学的に特定の部位に位置する乳児血管腫、顔面の大きな乳児血管腫、衣服で隠れない部位にあるより小さな乳児血管腫、重度の潰瘍形成を起こした乳児血管腫、有茎性の乳児血管腫が含まれた。3ヵ月までに患児の36%で標的の血管腫が消失した。

2) その他の臨床試験

2014年11月27日にPub Medを用いて検索式（infantile hemangioma, propranolol）で検索し、Randomized Controlled Trial; Humansを追加して検索した結果、10件を抽出した。その中で、試験デザインがRCT（Randomized Controlled Trial）であったものは8件であった。以下に概要を示した。

文献	対象疾患 例数、年齢 (実施国)	用法・用量 例数 投与期間	有効性評価	安全性評価
Abarzúa-Araya A, et al. J Am Acad Dermatol. 2014 <sup>5)</sup>	乳児血管腫 23例 2-14ヵ月 (チリ)	(1)プロプラノロール 2 mg/kg/日, 1日3回 10例 (2)アテノロール 1 mg/kg/日, 1日1回 13例 6ヵ月	complete response : プロプラノロール 60% アテノロール 53.8% 統計学的に差はなかった。 (P=0.68)	関連のある有害事象は認められなかった。
Bauman NM, et al. JAMA Otolaryngol Head Neck	乳児血管腫 (増殖期) 44例 2週間-6ヵ月	(1)プロプラノロール 2 mg/kg/日, 1日3回 11例 (2)プレドニゾロン	治療開始後4ヵ月後の病変サイズの変化量及び面積に差はなかった。 病変サイズの変化量 プロプラノロール 64%	有害事象の総数に差は認められなかった (プレドニゾロン44件、プロプラノロール

Surg. 2014 <sup>6)</sup>	月 (米国)	2 mg/kg/日, 1 日2回 8例 4ヵ月	プレドニゾロン 41% 面積 プロプラノロール 0.55 mm <sup>2</sup> プレドニゾロン 1.32 mm <sup>2</sup>	32件)が、重症 の有害事象 (CTCTE grade3)はプレ ドニゾロンの方が 多く認められ た(プレドニゾロン 11件、プロプラ ノロール1件)。
Léauté-Labréze C, et al. Br J Dermatol. 2013 <sup>7)</sup>	乳児血管 腫 14例 16週未満 (フランス)	(1)プロプラノロール 3 mg/kg/日 15日 + 4 mg/kg/日 15日 7例 (2)アラセホ 7例	投与後4週の病変の厚さ (1)15.8%の減少 (2)8.9%増加 (p=0.041)	重篤な有害事 象は認められ なかった。
Zaher H, et al. Eur J Dermatol. 2013 <sup>8)</sup>	乳児血管 腫 45例 3-18ヵ月 (エジプト)	(1)プロプラノロール 2 mg/kg/日, 1 日2回 15例 3-9ヵ月 (2)プロプラノロール 1%外用剤, 1日 2回 15例 5-10ヵ月 (3)プロプラノロール 病巣内投与 1 mg/mL, 週1 回 15例 5-12ヵ月	改善例: (1)13例(86.7%) (2)10例(66.7%) (3)8例(53.3%) Final response : Excellent (1)9例(60%) (2)3例(20%) (3)2例(13.3%)	45例で重大又 はコントロール不 能な副作用は認 められなかった。 (3)疼痛のため 3例(20%)が中 止した。
Malik MA, et al. J Pediatr Surg. 2013 <sup>9)</sup>	乳児血管 腫 30例 1週間-8ヵ 月 (インド)	(1)プロプラノロール 2-3 mg/kg/日 10例 (2)プレドニゾロン 1-4 mg/kg/日 10例 (3)プロプラノロール 2-3 mg/kg/日 + プレドニゾロン 1-4 mg/kg/日 10例 3ヵ月	Mean initial response time(日)の平均 (SD) (1)4.1 (3.3) (2)9.78 (7.8) (3)4.7 (3.4) (1)と(3)の Mean initial response time(日)は(2)と 比べて有意に短かった (p<0.047)。	合併症 (1)2例 (2)9例 (3)7例
Thaivalappil S, et al.	乳児血管 腫	(1)プロプラノロール 3例	(1)の尿中MMP-9濃度は、 (2)と比べて有意に低く	記載なし

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 <sup>10)</sup>	6例(治療群) 14日-15カ 月 5例(コントロール群) 1歳まで (米国)	(2)プロプラノロール 3例 (3)コントロール群 (無治療) 5例	((1)0.118,(2)0.501ng/mL ; p=0.03)、(3)と比べても有意に低かった ((1)0.118,(3)3.69ng/mL ; p=0.02))。	
Hogeling M, et al. Pediatrics. 2011 <sup>11)</sup>	乳児血管腫 40例 9週-5歳 (豪州)	(1)プロプラノロール 2 mg/kg/日,1 日3回 19例 6カ月 (2)プラセボ 20例 6カ月	4週後までに増殖は停止し、 12週時点の乳児血管腫の 容量の変化割合(%)の差 が一番大きかった。 (1) - 48.5% (2) +17.9% 群間差(95%信頼区 間)-66.4 (-127.5~-5.2) P=0.03	有害事象 (2例以上) (1): Bronchiolitis4 例, Sleep disturbance2 例 (2): Bronchiolitis1 例, Sleep disturbance2 例
Buckmiller LM, et al. Laryngoscope. 2010 <sup>12)</sup>	乳児血管腫 32例 1.5-30カ 月 (米国)	プロプラノロール 2 mg/kg/日,1 日3回 32例	97%の患者で改善 Excellent responders 16例(50%) Partial responders 15例(47%) Non responders 1例(3%)	10例に副作用 が認められた。 傾眠(27.3%), 胃食道逆流 (9.1%),RSウイルス 増悪(4.5%),皮 疹(4.5%)

<日本における臨床試験等\* >

1) 「M703101の乳児血管腫患者を対象とした第III相臨床試験」(GCP準拠)が実施中である。

2) 上記のPubMedを用いた検索の結果、日本ではRCTでの報告はなかった。

\*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

2014年11月27日に検索式(Search infantile hemangioma, propranolol Filters: Clinical Trial; Systematic Reviews; Humans)で検索した結果、49件を抽出した。その中から、英語雑誌で、2013年又は2014年のImpact Factor 3.0以上の総説及び報告を選択したところ、9件<sup>13-21)</sup>であった。

プロプラノロールの有効性が確認されたのが2008年と最近であり、用法・用量、有効性、安全性について集計・議論され、更なるデータが必要であると結論されていた。プロプラノロールは、高い有効性を示し、the first-line

therapy と解説している雑誌もある。用法・用量は主として 1-3mg/kg/day の範囲であった。一方、安全性に関しては、β 遮断薬であることから、心血管系、低血糖などを注意深く監視する必要があると総じて解説されている。

(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>

1) 記載なし

<日本における教科書等>

1) 記載なし

(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>

1) 記載なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 血管腫・血管奇形診療ガイドライン (第 1 版 2013 年 3 月 29 日) <sup>22)</sup>

当該ガイドラインでは、乳児血管腫に対する治療方法の薬物療法で、「比較的新しい治療方法で、ステロイド治療よりも高い効果が期待できる。全身投与（内服）と局所投与（外用）が行われている。」とされ、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。

なお、以下の解説が記載されている。

「②-④に関しては効果が科学的に十分証明されているわけではないが、副腎皮質ホルモン投与で効果が見られない症例では使用を考慮してもよいと考えられるため、推奨度は C1 とした。いずれの薬剤も、何らかの症状が存在し児の機能的予後や生命予後に問題が生じることが危惧される乳児血管腫に対して使用すべきであり、薬剤投与により整容的な改善が得られたり、将来の手術を回避できるという科学的根拠はないので、使用にあたっては注意が必要である。」[プロプラノロール（内服）：②]

(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

現在までのところ本邦での臨床試験成績の報告はない。

2) 臨床使用実態

2014 年 11 月 27 日に医中誌 Web を用いて、検索式（乳児血管腫/プロプラノロール、苺状血管腫/プロプラノロール）で検索した結果、33 件を抽出した。そのうち、口頭発表、重複報告及び総説を除く 12 件の臨床使用に関する文献

の概要を以下に示す。

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
平野 真希ほか, 形成外科 2014 <sup>23)</sup>	乳児血管腫 34例 10日-1歳7 ヵ月	プロプラノロール 開始時 0.5mg/kg/日,1 日3回 2mg/kg/日,1日3 回 まで増量 臨床所見を目安 にし、治療を終 了した。	Good以上の評価は 34例中29例(85.3%) であった。 Excellent:13例 Good:16例 Fair:5例 Poor:0例	明らかな副作用 を認めた症 例はなかった。
馬場 直子, 小児内科 2014 <sup>24)</sup>	莓状血管腫 1例 3ヵ月	プロプラノロール 詳細不明 1年	ほぼ消退している。 瘢痕はほとんどな く、たるみも少ない。	記載なし
那須 賢花ほか, 日本形成外科学会 会誌 2014 <sup>25)</sup>	乳児血管腫 5例 2ヵ月16日- 9ヵ月9日	プロプラノロール 1日目 0.5mg/kg/日,1 日3回 3日おき 0.5mg/kg/日漸 増 維持量 2mg/kg/日,1日3 回2-9ヵ月 (継続中2例)	Good以上の評価は5 例中3例であった。 Excellent:1例 Good:2例 Fair:1例 Poor:1例	副作用 無:5例
戸田 さゆりほか, 日本小児皮膚科学 会雑誌 2014 <sup>26)</sup>	乳児血管腫 4例 3-13ヵ月	プロプラノロール 1日目 0.25-0.5mg/kg /日 2-3日おき漸増 0.25-0.5mg/kg /日 維持量 1-3mg/kg/日 5-19ヵ月 (継続中2例)	効果 著効:2例 有効:1例 無効:1例	副作用 嘔吐1例 手足冷感1例
北村 弥生ほか, 日本形成外科学会 会誌 2013 <sup>27)</sup>	乳児血管腫 4例 1ヵ月25日 -3ヵ月20日	プロプラノロール 1回目 0.5mg/kg 2回目以降 3mg/kg/日,1日 3回 血管腫の退縮に 変化が認められ なくなっから 3週間以上かけ	(1)9日目に腫瘍が退 色開始、1ヵ月19日 目、退縮進む。 (2)24時間で腫瘍の退 色開始、内服開始後 約2ヵ月で腫瘍はほ ぼ平坦。 (3)11日目で明らかな 退縮傾向、9ヵ月でさ らに退縮傾向。	全例で副作用 の発現は認め ていない。

		て漸減。	(4)視触診上では腫瘤を認めない。	
高木 誠司ほか, 日本形成外科学会 会誌 2013 <sup>28)</sup>	高心拍出性 心不全症状 を呈した巨 大乳児血管 腫 1例 7ヵ月	プロプラノロール 2mg/kg/日 7ヵ月目以降 0.5mg/kg/日	高心拍出性心不全症 状は急激に改善し、 血管腫も緊満感が取 れ、潰瘍は治癒した。 現在は、瘢痕と軽度 の膨隆変形を残す。	特に有害事象 はなく、成長・ 発達には明ら かな異常はな い。
上中 智香子ほか, 日本小児皮膚科学 会雑誌 2013 <sup>29)</sup>	左上眼瞼部 の乳児血管 腫 1例 4ヵ月	プロプラノロール 1mg/kg/日	内服開始1週目より 腫瘍の増大は停止 し、内服開始後1ヵ月 後より腫瘍径が 2.5cm大から1.5cm 大と著明に縮小し た。	低血圧・低血糖 などの副作用 を認めず。
木下 佳保里ほか, 形成外科 2012 <sup>30)</sup>	乳児血管腫 17例	プロプラノロール 1日目 0.5mg/kg/日,1 日3回 2日目 1mg/kg/日,1日 3回 3日目以降 2mg/kg/日,1日 3回 生後1歳時まで	17例中1例を除いて 効果を認めた(有効 率94%)	全例で副作用 を認めなかつ た。
松野良介ほか, 日本小児科学会雑 誌2012 <sup>31)</sup>	乳児血管腫 9例 2-8ヵ月	プロプラノロール 開始時 2mg/kg/日,1日 3回 5-7日目以降 3mg/kg/日,1日 3回 2-9ヵ月 (継続中4例)	効果あり 9/9例(100%)	副作用なし 9/9例(100%)
渡辺 あずさほか, PEPARS 2012 <sup>32)</sup>	乳児血管腫 2例 月齢2,月齢 3	プロプラノロール 3日間 2mg/kg/day,1 日2回 3-4日目以降 必要に応じて 3mg/kg/day,1 日3回 6週,7ヵ月	月齢2 早期から腫瘍の縮小 や出血量の減少が認 められ、内服開始6週 後潰瘍部位の上皮化 を確認。 月齢3 早期から腫瘍の縮小 が認められ、1週後ま では潰瘍部位は上 皮化した。	問題となる副 作用は特に見 られなかった。
田上幸治ほか, 日本小児救急医学	声門下乳児 血管腫	プレドニゾン 2mg/kg/日(34	10日後、著明な腫瘍 の縮小を認めた。	低血圧、徐脈、 気管攣縮、低血

<p>会雑誌 2012<sup>33)</sup></p>	<p>1例 2ヵ月</p>	<p>日) プロプラノロール 1日目 1mg/kg/日 2日おき 0.5mg/kg/日 漸増 維持量 2mg/kg/日 7ヵ月以上</p>		<p>糖などの副作用は認められなかった。</p>
<p>今井 直子ほか, 小児耳鼻咽喉科 2011<sup>34)</sup></p>	<p>乳児咽頭血管腫 2例 114日,10ヵ月</p>	<p>プロプラノロール 2mg/kg/日,1日3回</p>	<p>症例1：治療開始4ヵ月後の咽頭所見はほぼ正常であった。 症例2：1週間後には血管腫の縮小傾向を認め13日後にはさらに縮小していた。</p>	<p>2例とも副作用は認められていない。</p>

(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) 海外では「全身治療を必要とする増殖期の乳児血管腫」で承認されている<sup>3,4)</sup>が、本学会としては、以下の理由から「乳児血管腫」を要望する。

- ①海外治験での選択基準は日齢35～150日であるが、海外臨床研究では、日齢150日以降の患者を対象とした臨床研究報告が多数認められていることから<sup>5,6,8,9,10,11,12)</sup>、増殖期以外の乳児血管腫にもプロプラノロールが使用されていることが想定される。
- ②本邦では、乳児血管腫患者にプロプラノロールが適応外として使用されており、日齢150日以降の患者を対象に有効性、安全性が確認された報告も複数認められている<sup>23,26,28,31,34)</sup>。
- ③本邦で乳児血管腫に対する治療<sup>22)</sup>として現在実施されているレーザー、外科手術では、全身麻酔や周術期のリスクが高く、非侵襲性である副腎皮質ステロイドの内服・局所注射療法でも、長期投与が必要な場合が多く、治療効果に比較して副作用発現のリスクが高い。

以上のことから、プロプラノロールは、増殖期以外の乳児血管腫患者を含めて使用可能とすることが望ましいと考えた。

<要望用法・用量について>

1) 一般的に、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用法・用量は、本邦と海外との間で異なっていないことから、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1mg/kg/dayを開始用量とし、3mg/kg/dayまで漸増する。1日2回に分けて投与する。」を要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) 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。

血管腫・血管奇形診療ガイドライン（第1版 2013年3月29日）<sup>22)</sup>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）」と記載されているが、改訂時には、当該医薬品で実施されたGCPに準拠したランダム化比較試験を含む、新たな有効性・安全性データが評価されることから、推奨グレードが変更され、第一選択薬となる可能性が高い。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外では、米国及びEUで承認済であり、有効性及び安全性が確認されている。本邦でも、当該薬剤の開発が進められていることから、実施すべき試験はないと考えられる。

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Hidano A, et al. *Pediatric Dermatology*. 1986; 3(2): 140-4.
- 2) 宮坂宗男ほか. *PEPARS* 2006 ; 7 : 6-15.
- 3) Pierre Fabre Dermatologie 社. 米国添付文書 2014
- 4) Pierre Fabre Dermatologie 社. 欧州添付文書 2014
- 5) Abarzúa-Araya A, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(6): 1045-49.
- 6) Bauman NM, et al. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140(4): 323-30.
- 7) Léauté-Labrèze C, et al. *Br J Dermatol*. 2013; 169(1): 181-3.
- 8) Zaher H, et al. *Eur J Dermatol*. 2013; 23(5): 646-52.
- 9) Malik MA, et al. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(12): 2453-9.
- 10) Thaivalappil S, et al. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139(10): 1026-31.
- 11) Hogeling M, et al. *Pediatrics*. 2011; 128(2): 259-66.
- 12) Buckmiller LM, et al. *Laryngoscope*. 2010;120(4): 676-81.
- 13) Drolet BA, et al. *Pediatrics*. 2013; 131(1): 128-40.
- 14) Greenberger S, et al. *Br J Dermatol*. 2013; 169(1): 12-19.
- 15) Luu M, et al. *Br J Dermatol*. 2013; 169(1): 20-30.
- 16) Izadpanah A, et al. *Plast Reconstr Surg*. 2013; 131(3): 601-13.
- 17) Chen TS, et al. *Pediatrics*. 2013; 131(1): 99-108.
- 18) Leonardi-Bee J, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011



- 19) Rössler J, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26(9): 1173-5.
- 20) Storch CH, et al. Br J Dermatol. 2010; 163(2): 269-74.
- 21) Schwartz RA et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24(6): 631-8.
- 22) 血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会. 2013 ; 第1版
- 23) 平野 真希ほか. 形成外科 2014 ; 57(6) : 665-73.
- 24) 馬場 直子. 小児内科 2014 ; 46(6) : 841-3.
- 25) 那須 賢花ほか. 日本形成外科学会会誌 2014 ; 34(8) : 585-90.
- 26) 戸田 さゆりほか. 日本小児皮膚科学会雑誌 2014 ; 33(2) : 165-9.
- 27) 北村 弥生ほか. 日本形成外科学会会誌 2013 ; 33(8) : 596-603.
- 28) 高木 誠司ほか. 日本形成外科学会会誌 2013 ; 33(10) : 762-5.
- 29) 上中 智香子ほか. 日本小児皮膚科学会雑誌 2013 ; 32(1) : 59-62.
- 30) 木下 佳保里ほか. 形成外科 2012 ; 55(11) : 1197-204.
- 31) 松野良介ほか. 日本小児科学会雑誌 2012 ; 116(9) : 1351-6.
- 32) 渡辺 あずさほか. PEPARS 2012 ; 71 : 26-35.
- 33) 田上幸治ほか. 日本小児救急医学会雑誌 2012 ; 11(3) : 376-80.
- 34) 今井 直子ほか. 小児耳鼻咽喉科 2011 ; 32(3) : 329-34.