

ヘマンジオル[®]シロップ 小児用0.375% プロプラノロール塩酸塩

I. 開発の経緯

乳児血管腫は小児期の良性腫瘍で生後まもなく発症して急速に増殖するが、徐々に病変が縮小するため経過観察されることが多い¹⁾。しかし、眼周囲の発症による視覚障害や気道閉塞等の合併症により身体機能や生命を脅かされる場合や、縮小しても皺状に萎縮した皮膚が瘢痕化し整容的な問題が残ることが予想される場合等には、治療介入が必要と考えられる。

ヘマンジオル[®]シロップ小児用0.375% (以下、本剤) はプロプラノロール塩酸塩を有効成分とする国内初の乳児血管腫の適応症を有する内服薬である。プロプラノロール塩酸塩は1960年代から不整脈等の治療薬として使用されているが、2008年に乳児血管腫に対する有用性が報告²⁾されて以降、国内外で適応外使用が広がった。国内では乳児血管腫を適応症とする薬剤がない状況から、医療上の必要性が高いと判断し、本剤をPierre Fabre Dermatologie社より導入し、国内開発を行った。本剤は、希少疾病用医薬品に指定されており、2016年7月に承認取得、同年9月から販売を開始した。

II. 製剤の特徴

本剤の主な特徴は、乳幼児の服用に適したシロップ剤であり、キャップには誤飲防止機能(チャイルドプルーフ)を備え、専用ピペットを使用して薬剤を量り取る。

III. 薬理学的特徴

本剤の乳児血管腫に対する作用機序は明確ではないものの、血管内皮細胞の β_1 、 β_2 アドレナリン受容体の遮断を介した血管収縮作用³⁾、細胞増殖抑制作用^{4,5)}、血管新生抑制作用^{4,6)}、アポトーシス誘導作用^{7,8)}が関与すると考えられる。

IV. 臨床効果

本剤の乳児血管腫に対する至適用法用量の情報は、海外で実施した第II/III相臨床試験⁹⁾で得られている。すなわち、増殖期の乳児血管腫患者(生後35～150日)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、乳児血管腫が治癒またはほぼ治癒した割合は、プロプラノロール換算で3 mg/kg/日を24週間投与した群で60.4% (61/101例)であり、プラセボ群3.6% (2/55例)と比べ有意に高かった($P<0.001$, Poschらの統合検定法)。至適用量は3 mg/kg/日であり、病変部位や治療開始時の日齢に関わらず有効性が認められた。国内開発では、日本では乳児血管腫が希少疾病であり、更に潰瘍形成があるような高リスク患者を含めた評価を行うために、非対照、非盲検試験で実施した。その際、海外第II/III相臨床試験のプラセボ群の24週後の有効率3.6% (95%信頼区間, 以下CI, 0.44%～12.53%)を参考に国内第III相臨床試験のプラセボ群の有効率の推定値を12%と設定し、日本人患者での本剤の有効性は、24週後の有効率の95%CIの下限値が12%を上回るか否かで判定することとした。

対象は長径1.5 cm以上の増殖期の乳児血管腫を有する生後35～150日の乳児32例であった。本剤をプロプラノロール換算で1 mg/kg/日、1日2回で投与開始し、原則2日間ごとに1 mg/kg/日ずつ増量後、3 mg/kg/日を維持用量とした。投与期間は24週間とした。投与開始および増量時には心拍数、呼吸数、血糖値、心電図を測定し、低血糖を避けるため、投与前後に授乳または食事を確実に行うよう指導した。

その結果、主要評価項目である24週間における乳児血管腫に対する有効率(血管腫が「治癒またはほぼ治癒」した割合)は78.1% (25/32例)、95%CIは60.0%～90.7%であった。95%CIの下限値が有効性の判定基準の12%を上回り、日本人患者でも本剤は有効と判断した。12週後における有効率は43.8% (14/32例)であった。前回診察時からの評価対象病変の改善は、最初の評価時点である5週後に全32例で認められた。乳児血管腫の面積、長径および色差は、治療開始日から12、24週後で経時



図1 潰瘍化，機能障害の可能性があった上口唇から鼻部の腫瘍型の症例。12週後，24週後に有効（治癒またはほぼ治癒）と判断された。副作用は発熱，下痢，ALT増加，AST増加が認められた（A：0週，B：2週，C：12週，D：24週）。臨床症例の一部であり，すべての症例で同様の結果が得られることを示すものではない。

的に減少し，24週後での変化量（標準偏差）は面積では $-5.242 (10.866) \text{ (cm}^2\text{)}$ ，長径では $-1.195 (2.096) \text{ (cm)}$ ，色では $-13.53 (13.36) \text{ (dE*2000)}$ であった。副作用は31.3% (10/32例)に認められたが，重症度はいずれも軽度であった。主なものは下痢4例，拡張期血圧低下，収縮期血圧低下，ALT増加，AST増加がそれぞれ2例であった。拡張期血圧低下，収縮期血圧低下はいずれも軽度であり，処置なく回復し，低血糖はみられなかった。本試験の一部症例の治療経過を図1に示す。

なお，24週間の投与終了後12週間の追跡調査の結果，再治療が行われた患者は34.4% (11/32例)であり，その内訳は本剤以外のプロプラノロール製

剤の経口投与10例，色素レーザー治療1例であった。

V. 使用上の注意

初回投与時および増量時は小児科医との連携のもと，心拍数，血圧，呼吸状態，血糖値等を少なくとも投与2時間後まで1時間ごとに確認すること（図2），患者が薬剤を吐き出した場合でも追加投与はしないこと，食事をしていないまたは嘔吐した場合は低血糖を悪化させやすいので投与しないことなど本剤の使用にあたっては，最新の添付文書等を参考いただきたい。

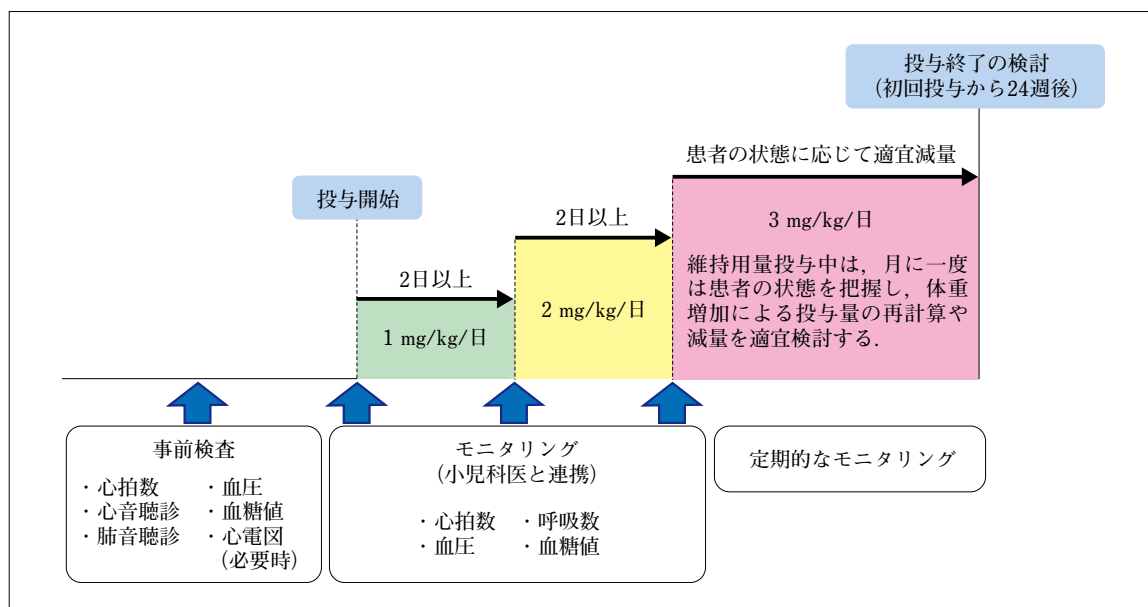


図2 モニタリングスケジュール.

Ⅵ. おわりに

本剤は乳児血管腫に適応を有する国内初の治療薬であり、新たな治療選択肢となることが期待される。

<文 献>

- 1) 血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会：血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013 <http://www.dicomcast.com/va/guidline.html>
- 2) Léauté-Labrèze C. et al. : N Engl J Med 358 : 2649, 2008
- 3) Rajfer SI. et al. : J Pharmacol Exp Ther 220 : 127, 1982
- 4) Lamy S. et al. : Vascul Pharmacol 53 : 200, 2010
- 5) Wong A. et al. : Plast Reconstr Surg 130 : 1012, 2012
- 6) Chim H. et al. : Ann Surg 256 : 146, 2012
- 7) Xie W. et al. : Br J Dermatol 168 : 739, 2013
- 8) Ji Y. et al. : J Pediatr Surg 47 : 2216, 2012
- 9) Léauté-Labrèze C. et al. : N Engl J Med 372 : 735, 2015