

ラパリムス錠1mg
ラパリムス顆粒0.2%
に係る医薬品リスク管理計画書

ノーベルファーマ株式会社

ラパリムス錠 1mg、ラパリムス顆粒 0.2%に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ラパリムス錠1mg ラパリムス顆粒0.2%	有効成分	シロリムス
製造販売業者	ノーベルファーマ株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		2024年1月18日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
間質性肺疾患	悪性リンパ腫及び悪性腫瘍	なし
重篤な感染症	性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象	
アナフィラキシー	汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等	
体液貯留(心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水)	静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症等)	
脂質異常症	血栓性微小血管障害	
創傷治癒不良	肺胞蛋白症	
腎障害	高血糖	
消化管障害	発育遅延	
皮膚障害		
CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査(リンパ脈管筋腫症)
一般使用成績調査(リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症)
一般使用成績調査(血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査(リンパ脈管筋腫症)
一般使用成績調査(リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症)
一般使用成績調査(血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供
患者向け手帳(「ラパリムス錠を服用される方へ」(リンパ脈管筋腫症))、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」(難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形)、「服用ダイアリー」)の作成と提供
製品サイト

各項目の内容は RMP 本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノーベルファーマ株式会社

品目の概要																		
承認年月日	2014年7月4日	薬効分類	87429															
再審査期間	10年	承認番号	① 22600AMX00763000 ② 30600AMX00009000															
国際誕生日	1999年9月15日																	
販売名	① ラパリムス錠1mg ② <u>ラパリムス顆粒0.2%</u>																	
有効成分	シロリムス																	
含量及び剤形	① 1錠中シロリムス1mgを含有する糖衣錠 ② <u>1g中シロリムス2mgを含有する顆粒</u>																	
用法及び用量	<p>① <リンパ脈管筋腫症> 通常、成人にはシロリムスとして2mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。</p> <p><難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形> 通常、シロリムスとして、体表面積が1.0m²以上の場合は2mg、1.0m²未満の場合は1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4mgを超えないこと。</p> <p>② <難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形> <u>通常、シロリムスとして、体表面積が1.0m²以上の場合は2mg、0.6m²以上1.0m²未満の場合は1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4mgを超えないこと。</u> <u>体表面積が0.6m²未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>月齢</th> <th>1日あたり開始用量 (最大1mgまで)</th> <th>1日あたり最大用量 (最大4mgまで)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3カ月未満</td> <td>0.02mg/kg</td> <td>0.08mg/kg</td> </tr> <tr> <td>3カ月以上6 カ月未満</td> <td>0.04mg/kg</td> <td>0.16mg/kg</td> </tr> <tr> <td>6カ月以上12 カ月未満</td> <td>0.06mg/kg</td> <td>0.24mg/kg</td> </tr> <tr> <td>12カ月以上</td> <td>0.08mg/kg</td> <td>0.32mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>			月齢	1日あたり開始用量 (最大1mgまで)	1日あたり最大用量 (最大4mgまで)	3カ月未満	0.02mg/kg	0.08mg/kg	3カ月以上6 カ月未満	0.04mg/kg	0.16mg/kg	6カ月以上12 カ月未満	0.06mg/kg	0.24mg/kg	12カ月以上	0.08mg/kg	0.32mg/kg
月齢	1日あたり開始用量 (最大1mgまで)	1日あたり最大用量 (最大4mgまで)																
3カ月未満	0.02mg/kg	0.08mg/kg																
3カ月以上6 カ月未満	0.04mg/kg	0.16mg/kg																
6カ月以上12 カ月未満	0.06mg/kg	0.24mg/kg																
12カ月以上	0.08mg/kg	0.32mg/kg																

<p>効能又は効果</p>	<p>① <u>リンパ脈管筋腫症</u> <u>下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形</u> リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 <u>血管内皮腫、房状血管腫</u> <u>静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群</u> <u>混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u></p> <p>② <u>下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形</u> リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 <u>血管内皮腫、房状血管腫</u> <u>静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群</u> <u>混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u></p>
<p>承認条件</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・国内での投与経験が極めて限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に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。（リンパ脈管筋腫症） ・日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。（<u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形</u>）
<p>備考</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・2021年9月27日に、<u>ラパリムス錠1mg</u>について「<u>難治性リンパ管疾患</u>」を効能又は効果として製造販売承認事項一部変更承認を取得。 ・2024年1月18日に「<u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形</u>」を効能又は効果として製造販売承認事項一部変更承認を取得。 ・2024年1月18日に<u>ラパリムス顆粒0.2%</u>について製造販売承認取得。

変更の履歴

前回提出日：

2023年10月31日

変更内容の概要：

1. 品目の概要の「販売名」、「含量及び剤形」、「用法及び用量」、「効能又は効果」に「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の承認事項一部変更承認に関する記載を追記。
2. 安全性検討事項である「重篤な感染症」、「脂質異常症」、「腎障害」、「消化管障害」、「皮膚障害」及び「汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等」について、国内臨床試験の情報を追記。
3. 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）を追加。
4. 追加のリスク最小化計画である、「適正使用ガイド」、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」、製品サイトを更新。

変更理由：

- 1-2. 「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の承認事項一部変更承認のため。
3. 「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の承認事項一部変更承認にあたり、追加の医薬品安全性監視活動を設定したため。
4. 「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の承認事項一部変更承認にあたり、関連情報を医療従事者等に情報提供するため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none">リンパ脈管筋腫症（以下、LAM）患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、死亡例はないものの肺臓炎及び肺障害が2.8%（3/109例）で認められている。外国人臓器移植患者を対象とした比較試験では死亡例も報告されている。本剤と同じmTOR阻害剤では間質性肺疾患が高頻度で発現することが知られている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常の医薬品安全性監視活動を実施する。追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（<u>リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症</u>） 一般使用成績調査（<u>血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>） <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患のリスク、特定方法等を周知した上で情報収集に努め、発現状況・時期及び休薬・中止後の状況等をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（<u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形</u>）、「服用ダイアリー」）の作成と提供製品サイト <p>【選択理由】</p> <p>確実に情報提供を行うことにより、早期発見及び発現時の休薬又は中止等の対応策の実施を促し、安全性を確保するため。</p>
重篤な感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none">本剤は免疫抑制作用を有している。LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験において、有害事象として本剤群の感染症の発現率は69.6%（32/46例）であり、プラセボ群の67.4%

	<p>(29/43例)と同程度であったものの、当該試験及びLAM患者を対象とした国内臨床試験において重篤な感染症が発現している。</p> <p>3. 難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内臨床試験において、有害事象として感染症が72.7% (8/11例)、うち重篤な感染症2例で認められている。</p> <p>4. <u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形を対象とした国内臨床試験において、有害事象として感染症が84.6% (11/13例)、うち重篤な感染症3例で認められている。</u></p> <p>5. 外国人臓器移植患者を対象とした試験における重篤な感染症の発現率は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められているため。</p> <p>6. 本剤と同じmTOR阻害剤ではB型肝炎ウイルスの再活性化、BKウイルス腎炎、進行性多巣性白質脳症 (PML) 等が発現することが知られているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (リンパ脈管筋腫症) 一般使用成績調査 (<u>リンパ管腫 (リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症</u>) 一般使用成績調査 (<u>血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>) <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下で発現する重篤な感染症の種類、発現率、重篤性等を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 患者向け手帳 (「ラパリムス錠を服用される方へ」 (リンパ脈管筋腫症))、<u>「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」 (難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形)</u>、<u>「服用ダイアリー」</u>) の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】</p> <p>感染症を合併している患者への慎重投与、ウイルス感染に関する観察上の注意、感染症発現時の対応等を確実に情報提供し、適正な使用がなされるよう注意喚起するため。</p>
	<p>アナフィラキシー</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同試験及び国内臨床試験での発現は認められていないが、外国人臓器移植患者を対象とした比較試験でアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックが発現しており、今後国内における発現の可能性が考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。

	<ul style="list-style-type: none"> 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（<u>リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症</u>） 一般使用成績調査（<u>血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>） <p>【選択理由】 使用実態下での発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（<u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形</u>）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 製品サイト <p>【選択理由】 観察上の注意、発現時の投与中止等を確実に情報提供し、適正な使用がなされるよう注意喚起するため。</p>
<p>体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、末梢性浮腫が10.1%（11/109例）、心嚢液貯留が2.8%（3/109例）、胸水が3.7%（4/109例）、腹水が0.9%（1/109例）にそれぞれ認められている。 本剤と同じmTOR 阻害剤で心嚢液貯留が発現することが知られている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常 of 医薬品安全性監視活動を実施する。 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（<u>リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症</u>） 一般使用成績調査（<u>血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>） <p>【選択理由】 使用実態下での発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】</p> <p>観察上の注意等を確実に情報提供し、適正な処置がなされるよう注意喚起するため。</p>
脂質異常症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、脂質異常、高脂血症、血中コレステロール増加等が20.2%（22/109例）に認められている。 2. 難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内臨床試験において、高脂血症、血中コレステロール増加各9.1%（1/11例）が認められている。 3. <u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内臨床試験において、高トリグリセリド血症7.7%（1/13例）が認められている。</u> 4. 外国人臓器移植患者を対象とした試験において、空腹時血清総コレステロール<200 mg/dL 又は空腹時血清トリグリセリド<200 mg/dL で試験を開始した患者で、高コレステロール血症（空腹時血清総コレステロール>240mg/dL）又は高トリグリセリド血症（空腹時血清トリグリセリド>500mg/dL）を発現した割合が、本剤群でアザチオプリン群及びプラセボ群に比べて高く、高脂血症用剤による新規発症高コレステロール血症の治療が必要となった患者の割合は、プラセボ群16%、アザチオプリン群22%に対して、本剤投与群で42～52%と高かったため。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（<u>リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症</u>） 一般使用成績調査（<u>血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】</p> <p>観察上の注意及び発現後の休薬又は減量等を確実に情報提供し、適正な処置がなされるよう注意喚起するため。</p>
<p>創傷治癒不良</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、血管内皮細胞増殖因子VEGFによる血管透過性の上昇を阻害し、血管新生を抑制することが明らかにされている。 2. LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、創傷治癒不良が1.8%（2/109例）に認められている。 3. 特にLAM患者においては、病状が進行した場合、肺移植の対象となるが、外国において、肺移植患者に本薬が投与され、気管支吻合部離開（致命的）した症例が報告されている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症） 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 3. 製品サイト

	<p>【選択理由】 発現時の投与中止等を確実に情報提供し、適正な処置がなされるよう注意喚起するため。</p>
腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、尿蛋白4.6%（5/109例）が発現した。 2. 難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内臨床試験において、蛋白尿9.1%（1/11例）が発現した。 3. <u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内臨床試験において、尿蛋白7.7%（1/13例）が発現した。</u> 4. 他のmTOR阻害剤において、腎障害が発現することが知られている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） <u>一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症）</u> <u>一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）</u> <p>【選択理由】 使用実態下での発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（<u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形</u>）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】 発現時の投与中止等を確実に情報提供し、適正な処置がなされるよう注意喚起するため。</p>
消化管障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、最も高頻度で発現した副作用の一つが口内炎78.0%（85/109例）であり、他に下痢43.1%（47/109例）、悪心19.3%（21/109例）等の消化管障害も発現した。

	<p>2. 難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内臨床試験において、口内炎81.8% (9/11例)、下痢45.5% (5/11例)等の消化管障害が発現した。</p> <p>3. 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内臨床試験において、<u>口内炎76.9% (10/13例)、下痢23.1% (3/13例)、悪心15.4% (2/13例)等の消化管障害が発現した。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (リンパ脈管筋腫症) 一般使用成績調査 (<u>リンパ管腫 (リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症</u>) 一般使用成績調査 (<u>血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>) <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 患者向け手帳 (「ラパリムス錠を服用される方へ」 (リンパ脈管筋腫症))、<u>「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」 (難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形)</u>、<u>「服用ダイアリー」</u>) の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】</p> <p>発現時の休薬、減量等を確実に情報提供し、適正な処置がなされるよう注意喚起するため。</p>
皮膚障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、<u>ざ瘡28.4% (31/109例)、ざ瘡様皮膚炎16.5% (18/109例)、発疹16.5% (18/109例)、剥脱性発疹4.6% (5/109例)及びそう痒3.7%(4/109例)等の皮膚障害が発現した。</u> 2. 難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内臨床試験において、<u>ざ瘡様皮膚炎72.7% (8/11例)等の皮膚障害が発現した。</u> 3. 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内臨床試験において、<u>ざ瘡23.1% (3/13例)等の皮膚障害が発現した。</u>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） <u>一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）</u> <u>一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）</u></p> <p>【選択理由】 使用実態下での発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】 発現時の休薬、減量等を確実に情報提供し、適正な処置がなされるよう注意喚起するため。</p>
<p>CYP3A及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は肝薬物代謝酵素CYP3A4により代謝され、CYP3A4の阻害作用を有する。また、P-糖蛋白の基質であり、CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤との併用により、薬物動態が変化する。 2. 本薬のC_{max}及びAUCは、ベラパミルにより2.3及び2.2倍、エリスロマイシンにより4.4倍及び4.2倍、及びケトコナゾールにより4.4倍及び10.3倍、シクロスポリンにより6.1倍及び2.6倍、それぞれ増加する。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） <u>一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）</u> <u>一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）</u> <p>【選択理由】 CYP3A及びP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤との併用を注意喚起したうえで、使用実態下でこれらの薬剤との併用状況、副作用の発現率等を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「相互作用」、「薬物相互作用」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】</p> <p>CYP3A及びP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤との併用について、確実に注意喚起するため。</p>
--

重要な潜在的リスク	
悪性リンパ腫及び悪性腫瘍	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. がん原性試験において、マウス経口投与において耳介の皮膚病変が用量依存的に観察された。 2. 本剤の免疫抑制作用により、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する感受性が上昇するとの報告がある。 3. 国際共同試験及び国内臨床試験において、本剤投与群にリンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現は認められなかった。 4. 外国人臓器移植患者を対象とした比較試験においては、リンパ腫が本薬群で0.3%（10/3272例）に対してプラセボ群で0.4%（1/284例）、基底細胞癌が本薬群で2.4%（80/3272例）に対してプラセボ群で3.2%（9/284例）及び対照薬群（シクロスポリンタクロリムス、アザチオプリン等の免疫抑制剤を投与した群）で3.4%（23/668例）、扁平上皮癌が本薬群で1.5%（48/3272例）に対してプラセボ群で1.8%（5/284例）及び対照薬群で4.3%（29/668例）、皮膚有棘細胞癌が本薬群で0.8%（25/3272例）に対してプラセボ群で1.1%（3/284例）及び対照薬群で1.0%（7/668例）など、本剤群の悪性リンパ腫及び悪性腫瘍の発現率はプラセボ群及び対照群と比較して高い傾向は認められなかった。本薬が免疫抑制作用を有することを踏まえるとリンパ腫等の悪性腫瘍の発現リスクは否定できないと考えることから、製造販売後に長期投与での発現傾向に注視していく。 	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症） 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群） 	

	<p>【選択理由】 製造販売後に長期投与での発現傾向を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び患者向医薬品ガイドに記載する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）の作成と提供 3. 製品サイト <p>【選択理由】 確実に情報提供を行うことにより、発現時の早期発見、中止等の対応策の実施を促し、安全性を確保するため。</p>
<p>性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験において性ホルモン及び骨塩量の有意な変動は認められなかったものの、ラットでの12ヵ月毒性試験において、黄体形成ホルモンの高値、テストステロンの低値、卵胞刺激ホルモンの高値及び骨密度や骨量減少等が認められ、本剤の性ホルモン及び骨に対する影響が否定できなかったため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動を実施する。 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症） 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群） <p>【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 本剤の製造販売後の性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
<p>汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 以下の理由から重要な潜在的リスクであると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験において、重篤な汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症の報告はないが、非重篤

	<p>な白血球減少症3.7% (4/109例)、リンパ球減少症2.8% (3/109例)、血液障害1.8% (2/109例)が報告されている。貧血については、0.9% (1/109例)で発現しており、この1例は重篤な副作用と判断された。この1例は、元来、不正出血歴及び貧血による入院歴のある患者で、月経過多による貧血を発現した症例であることから患者背景の影響も考えられたが、因果関係を否定で定できる明確な根拠が無いことから、本剤との因果関係は否定されていない。これらの状況より、本剤の重要なリスクとして特定はされていないが、使用実態下において重篤な汎血球減少等の発現が懸念されるため。</p> <p>2. 難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内臨床試験において、非重篤な貧血9.1% (1/11例)が発現した。</p> <p>3. <u>難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内臨床試験において、非重篤な好中球減少症7.7% (1/13例)及びリンパ球減少症7.7% (1/13例)が発現した。</u></p> <p>4. 外国市販後の重篤な有害事象として、汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症及び貧血が報告(頻度不明)されているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査(リンパ脈管筋腫症) <u>一般使用成績調査(リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症)</u> <u>一般使用成績調査(血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群)</u> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の製造販売後の汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
<p>静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症等)</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 他のmTOR阻害剤において、静脈血栓塞栓症や深部静脈血栓症が発現することが知られているため。 2. 本剤との因果関係は否定されたものの、LAM患者を対象とした日本人を含む国際共同試験において、重篤な有害事象として血栓症が2.2% (1/46例)に発現したため。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。

	<p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症） 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）</p> <p>【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 本剤の製造販売後の静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
<p>血栓性微小血管障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 他のmTOR阻害剤において、血栓性微小血管障害が発現することが知られているため。 2. 外国市販後の重篤な有害事象として、血栓性微小血管障害が報告（頻度不明）されているため。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症） 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群） <p>【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 本剤の製造販売後の血栓性微小血管障害の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
<p>肺胞蛋白症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 毒性試験において、肺では肺胞マクロファージ中にシロリムスの存在とリン脂質の総含量の増加がみられたため。 2. LAM 患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び国内臨床試験での発現

	<p>現は認められていないものの、他のmTOR阻害剤において、肺胞蛋白症が発現することが知られているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症） 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の製造販売後の肺胞蛋白症の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
高血糖	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 毒性試験において、シロリムスにより脾島細胞の空胞化がラットでみられ、その結果として高血糖及び糖尿病様状態が認められたため。 2. LAM 患者を対象とした日本人を含む国際共同試験及び外国人臓器移植患者を対象とした臨床試験における本剤群での発現率はプラセボ群と比較して高い傾向は認められなかったものの、他のmTOR阻害剤において、高血糖が発現することが知られているため。 3. 外国市販後の重篤な有害事象として、高血糖が報告（頻度不明）されているため。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症） 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 本剤の製造販売後の高血糖の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
発育遅延	
	<p>重要な潜在的风险とした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. メカニズムは不明だが、mTOR経路は栄養素、成長因子等の影響を統合し、骨格の発達及び恒常性を制御する旨の知見があるため。 2. 幼若ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験において、臨床用量での曝露量未満で大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚が認められているため。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <u>一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）</u> <u>一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）</u> <p>【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握し、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 本剤の製造販売後の発育遅延の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>

重要な不足情報
なし

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） <u>一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）</u> <u>一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）</u> </p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与える背景因子を検討するため。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等からの有害事象報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（リンパ脈管筋腫症）	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象、汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）、血栓性微小血管障害、肺胞蛋白症、高血糖</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性の把握</p> <p>【実施計画】 調査予定期間及び登録予定期間：販売開始～2023年10月31日 実施方法：中央登録全例調査方式 300症例が登録された後の登録症例については調査票の記入依頼は終了し、必要に応じて適切な情報を入手するための登録を2023年10月31日まで継続する。 調査予定症例数：300症例 観察期間：本剤投与開始後1年間（ただし、間質性肺疾患による中止症例は、中止後1年間にわたり本剤再投与の有無を調査し、再投与された場合は開始後6ヵ月間、調査を継続する。） 重点調査項目：間質性肺疾患、重篤な感染症、消化管障害、皮膚障害及び過敏症反応、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍、体液貯留、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、高血糖、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象</p> <p>【実施計画の根拠】 実施方法：申請時に提出した国内治験症例数が限られていたため、本剤を使用した全ての症例を対象として調査を実施する。 調査予定症例数：調査開始後1年半で登録が見込まれる症例数として300症例とする。 観察期間：開発段階の成績との比較、季節性の感染症の発現状況を検討するため、観察期間を1年と設定する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 安全性定期報告時。安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。 2. 中間報告書作成時。調査を予定する症例数の情報が得られた時点で解析を実施し、製造販売後データによるリスクの再評価を早期に実施するため。 3. 再審査申請時。再審査期間中に得られた全データにて検討を実施するため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p>

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重点調査項目について、大幅な発現頻度の増加がみられた場合には、電子添文等のリスク最小化活動のための資材の改訂及び新たな資材の作成の要否を検討する。 2. 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 3. 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否を検討する。
	<p>一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）</p>
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象、汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）、血栓性微小血管障害、肺胞蛋白症、高血糖、発育遅延</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性の把握</p> <p>【実施計画】 調査予定期間及び登録予定期間：2021年9月27日～2026年2月28日 実施方法：中央登録全例調査方式 目標登録症例数：150例（安全性解析対象症例として125例）* *：登録症例数が予定症例数の150症例に到達後、調査票の記入依頼対象の症例（2023年2月28日までに投与開始した症例）については登録、調査票の記入を継続するが、必要に応じて適切な情報を入手するための登録（2023年3月1日以降に投与開始した症例）は2023年10月31日で終了する。 観察期間：本剤投与開始後2年間</p> <p>【実施計画の根拠】 申請時に提出した国内治験での検討例数が極めて限られていること、製造販売後には一定数の症例に関するデータを早期に集積する必要があることから、本剤の製造販売後に、全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の安全性等について検討する必要があるため。 目標登録症例数：国内の難治性リンパ管疾患の患者数は、リンパ管腫が約600人、リンパ管腫症とゴーハム病を合わせて約100人と推定され*、本調査の対象症例数が限られていることから調査開始から3年間で登録可能な症例数として設定した。 *：「難病情報センター」のWebページの「診断・治療指針」より</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 (1) 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 (2) 再審査申請時：調査対象症例のデータ固定、集計が終了した段階で再審査申請資料を作成し、検討する。 (3) 調査予定症例数の調査票情報固定により得られた結果を評価し、全例調査の承認条件解除について、総合機構へ報告・相談を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p>

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施の要否を検討する。 ・調査予定症例数の調査票情報固定後についても、上記の検討を行う。
<p>一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象、汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）、血栓性微小血管障害、肺胞蛋白症、高血糖、発育遅延</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下における安全性及び有効性の把握</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施方法：中央登録全例調査方式 調査予定期間及び登録予定期間：追加適応症承認日～全例調査終了時期まで 目標登録症例数：安全性解析対象症例として100例 観察期間：本剤投与開始後2年間</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>申請時に提出した国内治験での検討例数が極めて限られていること、製造販売後には一定数の症例に関するデータを早期に集積する必要があることから、本剤の製造販売後に、全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の安全性等について検討する必要があるため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 (2)調査予定症例数の調査票固定により得られた結果を評価し、調査票収集対象症例の登録終了について、総合機構へ報告・相談を行う。 (3)再審査申請時：調査対象症例のデータ固定、集計が終了した段階で再審査申請資料を作成し、検討する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施の要否を検討する。 ・調査予定症例数の調査票情報固定後についても、上記の検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（リンパ脈管筋腫症）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照。
一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照。
一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、間質性肺疾患の検出及び発現した場合の使用上の注意を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。 〈リンパ脈管筋腫症〉 非専門医が本剤を使用する際には、Webサイトにおけるe-learningを利用して、リンパ脈管筋腫症治療及び本剤の適正使用に関する知識を提供する。 〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉 非専門医が本剤を使用する際には、Webサイトにおけるe-learningを利用して、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形治療及び本剤の適正使用に関する知識を提供する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：市販直後調査報告書作成時、使用成績調査の中間報告時及び安全性定期報告提出時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供手段を変更する。</p>

患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍</p> <p>【目的】 疾病と薬剤に関する理解を深めるための情報を提供する。 服薬記録とし、医療機関とのコミュニケーション促進に寄与する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：市販直後調査報告書作成時、使用成績調査の中間報告時及び安全性定期報告提出時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供手段を変更する。</p>
製品サイト	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍</p> <p>【目的】 ラパリムス及びリンパ脈管筋腫症の専門情報の処方医及び患者への提供と疾患啓発を目的とする。</p> <p>【具体的な方法】 ラパリムスに関する詳細な製品情報のほか、適応疾患に関する疾患情報、処方医からの質問にリンパ脈管筋腫症の専門医が回答できるWebメールシステムをWebサイトで公開し、適正使用ガイド、患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」（リンパ脈管筋腫症）、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）、「服用ダイアリー」）等で案内する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：市販直後調査報告書作成時、使用成績調査の中間報告時及び安全性定期報告提出時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供手段を変更する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等からの有害事象報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 (リンパ脈管筋腫症)	該当なし	販売開始後 3、6ヵ月後	終了	作成済み (2015年8月 提出)
市販直後調査 (難治性リンパ管疾患)	該当なし	承認から6ヵ 月後	終了	作成済み (2022年5月 提出)
使用成績調査 (リンパ脈管筋腫症)	300症例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 (調査開始後9年) ・再審査期間終了時	実施中	再審査期間 終了時
一般使用成績調査 (リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、 <u>ゴーハム病</u> 、 <u>リンパ管拡張症</u>)	150症例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 (調査開始後7年) ・再審査期間終了時	実施中	再審査期間 終了時
一般使用成績調査 (<u>血管内皮腫</u> 、 <u>房状血管腫</u> 、 <u>静脈奇形</u> 、 <u>青色ゴムまり様母斑症候群</u> 、 <u>混合型脈管奇形</u> 、 <u>クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>)	100症例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 (調査開始後7年) ・再審査期間終了時	計画中	再審査期間 終了時
リンパ脈管筋腫症患者に対するSirolimus投与の安全性に関する多施設共同臨床研究	65症例	全症例データ固定後	終了	作成済み (2015年12月提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査 (リンパ脈管筋腫症)	300症例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 (調査開始後9年) ・再審査期間終了時 	実施中	再審査期間 終了時
一般使用成績調査 (<u>リンパ管腫(リンパ管奇形)</u> 、 <u>リンパ管腫症</u> 、 <u>ゴーハム病</u> 、 <u>リンパ管拡張症</u>)	150症例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 (調査開始後7年) ・再審査期間終了時 	実施中	再審査期間 終了時
一般使用成績調査 (<u>血管内皮腫</u> 、 <u>房状血管腫</u> 、 <u>静脈奇形</u> 、 <u>青色ゴムまり様母斑症候群</u> 、 <u>混合型脈管奇形</u> 、 <u>クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</u>)	100症例	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>安全性定期報告時</u> ・<u>中間報告書作成時</u> (<u>調査開始後7年</u>) ・<u>再審査期間終了時</u> 	計画中	<u>再審査期間 終了時</u>

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク 最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査 (リンパ脈管筋腫症)	販売開始後3、6ヵ月	終了
市販直後調査 (難治性リンパ管疾患)	実施期間：承認後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査 終了から2ヵ月以内	終了
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の 作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査報告書作成時 使用成績調査の中間報告時 安全性定期報告時 	実施中
患者向け手帳 (「ラパリムス錠を服用される方へ」(リンパ脈管筋腫症)、「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」(難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形)、「服用ダイアリー」)	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査報告書作成時 使用成績調査の中間報告時 安全性定期報告時 	「ラパリムス錠を服用される方へ」(リンパ脈管筋腫症)：実施中 「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」(難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形)：実施中 「服用ダイアリー」：実施中
製品サイト	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査報告書作成時 使用成績調査の中間報告時 安全性定期報告時 	実施中