

審議結果報告書

令和 3 年 9 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ラパリムス錠 1 mg
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 1 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 8 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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. 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。

審査報告書

令和3年8月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ラパリムス錠 1 mg
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年1月25日
[剤形・含量] 1錠中にシロリムス 1 mg を含有する糖衣錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 491 号、令和2年11月25日付け 薬生薬
審発 1125 第 9 号)
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の難治性リンパ管疾患（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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性リンパ管疾患

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

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして 2 mg 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 4 mg を超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、1.0 m² 未満の場合は 1 mg 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 4 mg を超えないこと。

(下線部追加)

[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. 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。

審査報告 (1)

令和3年7月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ラパリムス錠 1 mg
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年1月25日
[剤形・含量] 1錠中にシロリムス 1 mg を含有する糖衣錠

[申請時の効能・効果]

☐ リンパ脈管筋腫症

☐ 以下の難治性リンパ管疾患

- ・ 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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして 2 mg 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 4 mg を超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患〉

通常、シロリムスとして 2 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。ただし、体表面積が 1.0 m² 未満の小児には 1 mg から開始すること。なお、血中トラフ濃度や患者の状態（年齢、体重）により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

脈管腫瘍・脈管奇形のうち、リンパ管の形成異常を呈する疾患（以下、本報告書では「リンパ管疾患」と記載する）は、主に小児期に発症し、疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等をきたす。本邦では、リンパ管疾患のうち、リンパ管腫症／ゴーハム病及び巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）は指定難病とされている（平成 27 年 7 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 277 及び 278）。

現在、本邦においてリンパ管疾患に係る適応を有する医薬品は承認されていない。リンパ管疾患は、外科的切除が困難である場合もあり、硬化療法、放射線療法等が行われているが、根本的な治療は確立していない（血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017 平成 26－28 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班）。

シロリムス（本薬）は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害薬であり、本邦において経口剤（ラパリムス錠 1 mg）がリンパ脈管筋腫症、外用剤（ラパリムスゲル 0.2%）が結節性硬化症に伴う皮膚病変に係る適応でそれぞれ承認されている。

岐阜大学医学部附属病院は、2017 年 10 月から国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として、リンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病を対象とした本薬の臨床試験を実施した。今般、申請者は、難治性リンパ管疾患に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2021 年 3 月現在、本薬は海外において 109 の国又は地域で承認されているが、リンパ管疾患に係る適応で承認されている国又は地域はない。

また、本薬は、難治性リンパ管疾患を含む「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」を予定される効能・効果として、令和 2 年 11 月 25 日付けで希少疾病用医薬品（指定番号（R2 薬）第 491 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、本薬の効力を裏付ける試験として、*in vitro* におけるリンパ管内皮細胞増殖抑制作用、リンパ管内皮細胞遊走抑制作用、*in vivo* における腫瘍細胞増殖抑制作用、腫瘍細胞のリンパ管新生や血管新生の抑制作用等を検討した公表文献が提出された。なお、本薬の作用機序（mTOR の抑制作用等）については、初回承認時に審査済みである（「ラパリムス錠 1 mg 審査報告書」（平成 26 年 5 月 15 日））。

3.1 効力を裏付ける試験（CTD 4.2.1.1-1～5〈参考資料〉）

3.1.1 *in vitro* における内皮細胞増殖抑制作用

本薬 1.0～100 ng/mL は、ヒトリンパ管内皮細胞の増殖を濃度依存的に抑制した。また、本薬 20 ng/mL はヒトリンパ管内皮細胞の遊走を抑制した（Kidney Int 2007; 71: 771-7）。

本薬 1 及び 10 nmol/L は、リンパ管腫患者由来のヒトリンパ管内皮細胞（PI3K〈Phosphatidylinositol 3-kinase〉遺伝子変異を有する）の増殖を抑制した（Angiogenesis 2015; 18: 151-62）。

本薬 1～20 nmol/L は、マウス血管内皮腫細胞の増殖及び遊走を濃度依存的に抑制した（Curr Ther Res 2014; 76: 99-103）。

3.1.2 *in vivo* における腫瘍細胞増殖抑制及びリンパ管・血管新生抑制作用

本薬は、エマルジョン化不完全フロイントアジュバント誘発性マウスリンパ管内皮腫瘍モデル (Kidney Int 2007; 71: 771-7)、マウス血管内皮腫細胞移植モデル (Curr Ther Res 2014; 76: 99-103)、マウス静脈奇形 (J Clin Invest 2015; 125: 3491-504) において、これらの動物モデルで認められた腫瘍細胞の増殖及びこれらの腫瘍細胞のリンパ管新生や血管新生を抑制した。

3.1.3 作用機序

本薬は、ヒトリンパ管内皮細胞において、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF-C、VEGF-A 又は VEGF-C* (システイン 156 がセリンに置換されたもの)) による p70S6 kinase のリン酸化促進作用を抑制した (Kidney Int 2007; 71: 771-7)。

本薬は、マウス血管内皮腫細胞において、血清により活性化されたプロテインキナーゼ B (AKT) (Ser473)、mTOR、GSK3 β (glycogen synthase kinase-3 beta) 及びリボソームタンパク質 S6 のリン酸化を抑制した (Curr Ther Res 2014; 76: 99-103)。

本薬は、ヌードマウスの皮下に埋植した転移性脾臓腫瘍細胞 (B13LM 細胞) の増殖を抑制するとともに、VEGF-A 及び VEGF-C の発現量も抑制した (Cancer Sci 2007; 98: 726-33)。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬のリンパ管疾患に対する薬理作用について

申請者は、本薬のリンパ管疾患に対する薬理作用について、以下のように説明している。

リンパ管疾患の病因は明確になっていないものの、PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性により、血管やリンパ管の形成を制御している血管内皮細胞増殖因子の発現が増加し、リンパ管内皮細胞等の異常増殖を起こすことが原因の一つであると考えられている (J Pediatr. 2015; 166: 1048-54.e1-5)。

本薬は mTOR 阻害薬であり、PI3K/AKT/mTOR 経路を抑制することにより、*in vitro* におけるリンパ管内皮細胞の増殖抑制作用、各種動物モデルにおける腫瘍細胞増殖抑制及びリンパ管・血管新生抑制作用を示すと考えられる (3.1 参照)。以上より、本薬のリンパ管疾患に対する効果が期待される。

機構は、本申請にあたり新たな非臨床薬理試験成績は提出されていないものの、提出された公表文献より、本薬のリンパ管疾患に対する効果は期待できるものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ (「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書 (平成 26 年 5 月 15 日))、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みである (「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書 (平成 26 年 5 月 15 日))。効能追加により、小児が投与対象に含まれることから、幼若動物を用いた毒性試験が実施された。

5.1 その他の毒性試験

5.1.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 1）。本薬の初回承認時に実施された成熟ラットを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験では認められなかった所見として、核を有する水晶体線維の増加、乳腺芽並びに大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚が認められた。申請者は、核を有する水晶体線維の増加及び乳腺芽について、これらの器官の分化は動物の成長及び性成熟とともに促進されること、並びに体重増加抑制及び生殖器の発達遅延が認められたことから、本薬の投与による発達抑制又は遅延に伴う非特異的な変化である旨を説明している。また、大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚について、PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達経路の障害が何らかの影響を与える可能性も考えられる旨を説明している（Stem Cell Reports 2017; 8: 1600-16、Bone Research 2018; 6: 1、BMC Pediatr 2009; 9: 3 等）。なお、幼若ラットにおける最小毒性発現用量（0.1 mg/kg/日）での曝露量（AUC、雄：9.1 ng・h/mL、雌：6.0 ng・h/mL）の臨床推奨用量での曝露量（120 ng・h/mL）に対する比は 1 倍未満であった。

表 1 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 幼若ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間 (生後 10 日から) (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.1、 0.3、1	≥0.1: 体重増加抑制、摂餌量の低値、AST・ALT の高値、脾臓・下垂体・精巣上体・前立腺・精囊の重量低値、肺泡マクロファージの集簇、腎臓髓質の石灰化、副腎球状帯の肥大、大腿骨の成長板の肥厚・関節軟骨の肥厚、乳腺芽の増加 ≥0.3: リンパ球比率の低値、好中球比率の高値、血中クレアチンキナーゼ・総コレステロール・リン脂質（雄）の高値、血中アルブミン・A/G 比の低値、尿中ナトリウム（雌）・カリウム・塩素の低値、尿中ケトン体陽性例の高値、精巣・卵巣の重量低値、包皮分離・陰開口の遅延、核を有する水晶体線維の増加、胸腺のマクロファージ増加、精細管の空胞化 1: 赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の高値、血小板数・白血球数の低値、非染色白血球比率の低値、血中グルコースの高値（雄）、血中無機リン（雌）・カルシウム・カリウムの低値、胸腺・子宮の重量低値、卵巣の黄体の減少・消失	<0.1	4.2.3.5.4-1

a) ポリソルベート 80-Phosal® 50PG 水溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、幼若ラットを用いた毒性試験において大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚が認められたことについて、小児患者に本薬を投与したときに骨格の発達に影響を及ぼす可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

医師主導治験（NPC-12T-LM 試験）及び特定臨床研究（SRL-CVA-01）¹⁾において、骨格の発達を評価する骨塩量測定及び性ホルモン測定は実施されていないが、成長障害及び身長異常といった明らかに骨格の発達に関連する有害事象の発現は認められていない。また、15 歳以下の患者について、身長の計測値に基づいて本薬の骨格への影響を検討した結果、いずれの試験においても、身長の伸びは公表されている資料から得られる同年齢層の標準的な身長の伸びと類似しており、本薬が身長の伸びを抑制することを示唆する所見は認められなかった。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が、そのメカニズムは解明されていない。本薬の幼若ラットを用いた毒性試験において、体重及び摂餌量の低値が認められており、大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚は低栄養に基づく変化である可能性も考えられることから、骨格の発達への影響が本薬の

¹⁾ 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する本薬の安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照の特定臨床研究。

PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達経路の阻害による特異的な作用である可能性は低いと考えるが、本薬の潜在的なリスクとして、当該所見を添付文書に記載し情報提供することとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。本申請に際して評価資料として提出された国内臨床試験では、申請製剤が用いられた。全血中本薬トラフ濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定され、定量下限値は 0.1 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 医師主導治験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 NPC-12T-LM <2017 年 10 月～2019 年 8 月>）

難治性リンパ管疾患患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの全血中本薬トラフ濃度が検討された。

用法・用量は、体表面積 1.0 m² 以上の場合は本薬 2 mg、体表面積 1.0 m² 未満の場合は本薬 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回²⁾ 経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1 項参照）。

薬物動態について、投与 52 週後までの全血中本薬トラフ濃度推移は表 2 のとおりであった。

表 2 全血中本薬トラフ濃度 (ng/mL)

	1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後
全体	5.44±1.82 (11 例)	5.55±1.59 (11 例)	5.52±1.79 (11 例)	7.40±2.04 (11 例)	8.43±2.20 (11 例)	8.13±4.53 (11 例)	8.92±3.28 (9 例)
体表面積 1.0 m ² 以上	5.02±1.67 (8 例)	5.46±1.57 (8 例)	5.65±2.01 (8 例)	7.32±1.50 (8 例)	8.29±2.50 (8 例)	8.21±5.33 (8 例)	9.60±3.42 (7 例)
体表面積 1.0 m ² 未満	6.57±2.06 (3 例)	5.77±1.96 (3 例)	5.16±1.28 (3 例)	7.61±3.59 (3 例)	8.81±1.45 (3 例)	7.94±1.77 (3 例)	6.56 (2 例)

平均値±標準偏差

ただし、2 例の場合は平均値を示す。

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

難治性リンパ管疾患患者を対象とした医師主導治験（NPC-12T-LM 試験）、難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者を対象とした特定臨床研究（SRL-CVA-01³⁾）、難治性リンパ管疾患患者を対象とした臨床研究（0403⁴⁾）、健康成人を対象とした臨床試験（NPC-12T-1 試験⁵⁾）及びリンパ脈管筋腫症患者を対象と

²⁾ 投与タイミングは空腹時又は食後のいずれでもよいが、同一患者では試験を通していずれかに統一することとされた。

³⁾ 0 歳以上の難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者を対象とした特定臨床研究。用法・用量は以下のとおり。

・1 mg 錠：体表面積 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、体表面積 1.0 m² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節。

・0.2%顆粒：月齢 1 カ月未満の場合は 1 mg/kg、1 カ月以上 6 カ月未満の場合は 2 mg/kg、6 カ月以上 1 歳未満の場合は 3 mg/kg、1 歳以上 2 歳未満の場合は 4 mg/kg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、1.4 mg/日を超えない範囲で用量調節。

⁴⁾ 0 歳以上のリンパ管疾患患者を対象とした臨床研究。1 mg 錠を用いて実施され、月齢 6 カ月未満の場合は 0.1 mg/kg、6 カ月以上 1 歳未満の場合は 1.6 mg/m²、2 歳以上 5 歳未満の場合は 2 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節。

⁵⁾ 20 歳以上の健康成人を対象とした臨床試験。1 mg 錠又は 0.2%顆粒を用いて 2 mg を単回投与することとされた。

した臨床試験（MLSTS 試験⁶⁾）で得られた全血中本薬トラフ濃度（141 例、963 点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version7.4）。なお、本薬の薬物動態は、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の共変量⁷⁾ 探索の結果、CL/F 及び残差誤差モデル⁸⁾ に対する全血中本薬トラフ濃度の分析法、吸収速度定数（Ka）に対する製剤の違い（1 mg 錠、1 mg 錠の粉碎投与、又は 0.2%顆粒）が選択され、最終モデルに組み込まれた。

最終モデルを用いて薬物動態シミュレーションを実施した結果、推定全血中本薬トラフ濃度は表 3 のとおりであり、投与 7～14 日後で定常状態に達し、本薬の用量は、体表面積が 1.0 m² 未満の場合は 1 又は 2 mg、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 又は 3 mg で定常状態時の目標全血中本薬トラフ濃度 5～15 ng/mL が維持されると推測された。

表 3 全血中本薬トラフ濃度（推定値）

体表面積 (m ²)	投与量	定常状態時のトラフ濃度 (ng/mL)
0.6 m ² 以上 1.0 m ² 未満	1 mg/日	5.72 [0.93, 20.0]
	2 mg/日	11.4 [1.86, 40.0]
1.0 m ² 以上 1.5 m ² 未満	1 mg/日	3.58 [0.57, 12.1]
	2 mg/日	7.16 [1.13, 24.2]
	3 mg/日	10.7 [1.70, 36.2]
1.5 m ² 以上	1 mg/日	2.76 [0.49, 9.09]
	2 mg/日	5.51 [0.98, 18.2]
	3 mg/日	8.27 [1.47, 27.3]

中央値 [90%予測区間]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 リンパ管疾患患者に対する本薬の TDM について

既承認の効能・効果のリンパ脈管筋腫症に対する用法・用量では、全血中本薬トラフ濃度により適宜増減することとされており、増量時、副作用の発現が疑われる場合、肝機能障害がある患者に投与する場合、CYP3A4 又は P-gp に影響を及ぼす薬剤と併用する場合等、本薬の全血中トラフ濃度に影響を及ぼすことが予想される場合にのみ全血中トラフ濃度を測定し、投与量を調整することとされている（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉）。

申請者は、難治性リンパ管疾患患者に対する本薬の TDM について、以下のように説明した。

難治性リンパ管疾患患者は、複数の疾患背景を有すること、小児患者も多く存在すること等、本薬の薬物動態に影響を与える要因が多く、個体間変動が大きいことが想定されたことから、難治性リンパ管疾患患者を対象とした医師主導治験（NPC-12T-LM 試験）では、全血中本薬トラフ濃度をモニタリングし、目標全血中本薬トラフ濃度を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節した。目標全血中本薬トラフ濃度は、以下の情報を踏まえて 5～15 ng/mL とし、投与 1、2、4 週後、以降 4 週ごとに測定した。

- ・ 日本人難治性リンパ管疾患患者を対象とした本薬の臨床研究（0403 試験）の目標全血中本薬トラフ濃度が 5～15 ng/mL であったこと。

⁶⁾ 18 歳以上のリンパ脈管筋腫症患者を対象とした医師主導治験（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉参照）。1 mg 錠を用いて実施され、2 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節することとされた。

⁷⁾ 共変量として、年齢、性、体重、BMI、体表面積、疾患、投与量、製剤の違い（1 mg 錠、1 mg 錠の粉碎投与、又は 0.2%顆粒）、全血中本薬トラフ濃度の分析法及び併用薬（CYP3A4 阻害薬又は誘導薬）の有無が検討された。

⁸⁾ 加算、比例、又は加算・比例の複合誤差モデルに従うと仮定し、最適化した結果、比例誤差モデルが選択された。

- ・ 日本人リンパ脈管筋腫症を対象とした本薬の MLSTS 試験の目標全血中本薬トラフ濃度が 5～15 ng/mL であったこと。
- ・ mTOR 阻害剤を用いた脈管異常に対する国内外の臨床研究の多くで目標全血中本薬トラフ濃度が 5～15 ng/mL 又は 10～15 ng/mL と報告されていること (Acta Derm Venereol 2016; 96: 448-52、Lymphat Res Biol 2018; 16: 330-9)。

医師主導治験 (NPC-12T-LM 試験) の症例数が極めて限られていることに留意する必要があるが、全血中本薬トラフ濃度は概ね目標濃度 (5～15 ng/mL) の範囲内で推移し (表 2 参照)、有効性は期待でき、安全性は大きな問題となるような傾向は認められなかった (7.R.1 及び 7.R.2 参照)。

したがって、医師主導治験 (NPC-12T-LM 試験) の設定に準じて、製造販売後も全血中本薬トラフ濃度を適宜確認し、用量調節することが適切と考えた。全血中本薬トラフ濃度の測定時期については、母集団薬物動態解析から体表面積、投与量にかかわらず、投与 7～14 日後で定常状態に達すると推定されたこと (6.2.2 参照) から、投与 1～2 週間後以降が妥当と考えられた。また、医師主導治験 (NPC-12T-LM 試験) 成績及び母集団薬物動態解析を踏まえると、用量が一定に保たれている場合は 3 カ月に 1 回程度のモニタリングで管理可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

医師主導治験 (NPC-12T-LM 試験) で検討された症例数は非常に限られており、患者背景が全血中本薬濃度に及ぼす影響や、全血中本薬トラフ濃度別の安全性等を評価することは困難であるものの、規定された用量調節方法に従って投与することで、全血中本薬トラフ濃度は概ね目標濃度 (5～15 ng/mL) の範囲内で推移し、有効性及び安全性に大きな問題はなかったこと (7.R.1 及び 7.R.2 参照) を踏まえると、難治性リンパ管疾患患者に対して全血中本薬トラフ濃度も参考に用量調節することに一定の意義はあると考える。

医師主導治験 (NPC-12T-LM 試験) で確認された全血中本薬トラフ濃度は最大 19.6 ng/mL であり、複数の時点で目標全血中本薬トラフ濃度の上限 (15 ng/mL) を超えたことが確認されている。一方で、これまで実施されたリンパ脈管筋腫症に対する臨床試験において、最大で 4 mg/日、全血中本薬トラフ濃度として 19.1 ng/mL までの範囲では、トラフ濃度別の安全性プロファイルに大きな違いはないことが示唆されていること、海外の臓器移植患者を対象とした臨床試験 (301-US 試験)⁹⁾ においてもトラフ濃度別の安全性プロファイルに大きな違いは認められていないこと (「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉) を踏まえると、全血中本薬トラフ濃度が医師主導治験 (NPC-12T-LM 試験) における目標全血中本薬トラフ濃度の上限 (15 ng/mL) を超えた場合に、直ちに安全性上の懸念が 15 ng/mL 未満の場合よりも著しく高まる可能性は低いと考える。また、海外の臓器移植患者を対象とした臨床試験 (301-US 試験) では、急性拒絶反応の発現による致死的な転帰を回避するため治療濃度域の下限值 (5 ng/mL) が設定されているが、難治性リンパ管疾患患者においては、全血中本薬濃度が 5 ng/mL 以上に維持されるように厳密に管理する必要性は低いと考えられることから、リンパ管疾患患者に対して本薬投与時に厳密な TDM を義務付ける必要はないと考える。

一方、対象となる難治性リンパ管疾患の患者は小児が多く、本薬の薬物動態の個体間変動が大きいことが想定されることを踏まえると、投与開始後の定常状態に達した時点 (投与 7～14 日後) で血中濃度を確認し、以降は、既存効能と同様に、増量時、副作用発現が疑われる場合、CYP3A4 に影響のある薬

⁹⁾ 開始用量を 6 mg/日及び維持用量を 2 mg/日、又は開始用量を 15 mg/日及び維持用量を 5 mg/日とし、2 年間投与。

剤の長期併用が避けられない場合、肝機能障害のある患者等、本薬の血中濃度に対し影響を及ぼすことが予想される場合には、血中濃度測定が実施されるよう、添付文書等において注意喚起する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、医師主導治験 1 試験が提出された（表 4）。

表 4 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象疾患	試験デザイン	投与期間	例数	用法・用量の概略
III	NPC-12T-LM	難治性リンパ管疾患 (リンパ管腫、リンパ管 腫症、ゴ－ハム病)	非盲検非対照	52 週間	11 例	開始用量 体表面積 $\geq 1.0 \text{ m}^2$: 2 mg 1 日 1 回 体表面積 $< 1.0 \text{ m}^2$: 1 mg 1 日 1 回 以降はトラフ値が 5~15 ng/mL となるよう に 4 mg/日を超えない範囲で調節

7.1 医師主導治験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 NPC-12T-LM<2017 年 10 月~2019 年 8 月>）

難治性リンパ管疾患患者（表 5）（目標症例数 10 例以上¹⁰⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

表 5 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> ・体表面積が 0.6 m^2 以上で錠剤が内服可能 ・リンパ管腫（頭頸部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症又はゴ－ハム病と診断されている ・MRI で測定可能な 1 つ以上の標的病変（リンパ管腫、リンパ浮腫等）を有する ・対象疾患により、以下のいずれかに該当する重度の障害又は致死的な症状を有する 出血、慢性疼痛、慢性蜂窩織炎（年 3 回以上）、皮膚潰瘍、臓器浸潤（肺、心臓、肝臓、脾臓等）、骨浸潤、重要器官（眼、気道、耳等）の障害又はその可能性 <主な除外基準> ・以下のいずれかの合併症を有する コントロール不良の糖尿病、高血圧又は高脂血症 慢性肝疾患、慢性腎疾患 ・免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）又は全身性ステロイドを 4 週以上投与

用法・用量は、体表面積 1.0 m^2 以上の場合は本薬 2 mg、体表面積 1.0 m^2 未満の場合は本薬 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、全血中本薬トラフ濃度が 5~15 ng/mL となるように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節することとされた（表 6 及び表 7）。投与期間は 52 週間とされた。

表 6 用量調節方法（投与 2 週後まで）

	全血中本薬トラフ濃度	体表面積 1.0 m^2 未満	体表面積 1.0 m^2 以上
投与 1 週後 (6~10 日)	15 ng/mL 以下	変更なし	変更なし
	15 ng/mL 超	1 mg 隔日投与に変更 2 mg に増量	1 mg に減量 3 mg に増量
投与 2 週後 (13~17 日)	5 ng/mL 未満	増量 2 週後以降に全血中本薬トラフ濃度を確認 (有害事象の発現等により増量が不適切な場合は増量せず、 次回以降に増量検討)	
	5~15 ng/mL	変更なし	変更なし
	15 ng/mL 超	1 mg 隔日投与に変更 減量 2 週後以降に全血中本薬トラフ濃度を確認	1 mg に減量

¹⁰⁾ 期待奏効率を 50%と仮定し、奏効率の 95%信頼区間の下限値（Clopper-Pearson 法）が閾値 5%を上回ることを検出力 90%のもとで保証する例数は 9 例と算出され、中止等による評価不能例の可能性を考慮し、目標症例数を 10 例とした。

表 7 用量調節方法（3 回目の全血中本薬トラフ濃度測定以降）

全血中本薬トラフ濃度	変更前用量	変更後用量	次の測定
5 ng/mL 未満	4 mg	治験継続の可否を検討	
	3 mg	4 mg	増量 2 週後以降
	2 mg	3 mg	
	1 mg	2 mg	
5～15 ng/mL	1～4 mg	変更なし	4 週後
15 ng/mL 超	4 mg	3 mg	減量 2 週後以降
	3 mg	2 mg	
	2 mg	1 mg	
	1 mg	1 mg 隔日	
		1 mg 隔日	治験継続の可否を検討
全血中本薬トラフ濃度 5～10 ng/mL で臨床症状等の明らかな改善が認められない場合、10～15 ng/mL となるよう用量調節可 投与 24 週時、標的病変が登録時と比べ 20%以上増大した場合は投与中止（感染、出血等により、一時的に増大している場合は除く）			

治験薬が投与された 11 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例（「被験者の申し出」、「連続して 28 日以上休薬」各 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率（完全奏効又は部分奏効を認めた被験者の割合）」は表 8 に基づき中央判定された。結果は表 9 のとおりであり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である 5%を上回った（ $p<0.001$ 、二項検定、有意水準片側 2.5%）。

表 8 標的病変の治療効果判定

評価	MRI 所見
完全奏効 (CR)	全ての標的病変の消失
部分奏効 (PR)	標的病変のベースラインの体積と比較して治療後の体積が 20%以上減少
安定 (SD)	PR とするには縮小が不十分、かつ PD とするには治療開始以降の最小の体積と比較して体積の増加が不十分
進行 (PD)	治療開始以降に記録された最小の体積と比較して治療後の体積が 20%以上増加

表 9 投与 52 週後又は中止時の標的病変の結果（中央判定）（FAS）

評価	割合%（例数）
CR	0%（0 例）
PR	63.6%（7 例）
SD	36.4%（4 例）
PD	0%（0 例）
奏効率 [95%信頼区間 ^{a)}] p 値 ^{b)}	54.5 [23.4, 83.3] %（6 例 ^{c)}) p<0.001

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) 二項検定、有意水準片側 2.5%

c) 中止基準に抵触した PR の 1 例は非奏効として集計

安全性について、有害事象及び副作用はいずれも 11 例全例に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 10 のとおりであった。

表 10 2 例以上に認められた有害事象と副作用（安全性解析対象集団）

事象名	本薬投与例（11 例）		事象名	本薬投与例（11 例）	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
全事象	100（11）	100（11）	咳嗽	18.2（2）	18.2（2）
口内炎	81.8（9）	81.8（9）	月経過多	18.2（2）	18.2（2）
ざ瘡様皮膚炎	72.7（8）	72.7（8）	湿疹	18.2（2）	9.1（1）
下痢	54.5（6）	45.5（5）	肺炎	18.2（2）	9.1（1）
発熱	54.5（6）	27.3（3）	筋肉痛	18.2（2）	9.1（1）
上気道感染	36.4（4）	36.4（4）	頭痛	18.2（2）	9.1（1）
腹痛	27.3（3）	27.3（3）	インフルエンザ様疾患	18.2（2）	0
咽頭炎	27.3（3）	27.3（3）	脱水	18.2（2）	0
皮膚感染	27.3（3）	18.2（2）	節足動物刺傷	18.2（2）	0
疼痛	27.3（3）	18.2（2）	皮膚擦過傷	18.2（2）	0
気管支炎	18.2（2）	18.2（2）			

発現割合%（発現例数） MedDRA/J ver.22.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3/11 例（肺炎、皮膚感染、急性肝炎各 1 例）に認められた。肺炎及び皮膚感染は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/11 例（急性肝炎、ざ瘡様皮膚炎各 1 例）に認められた。ざ瘡様皮膚炎は副作用とされたが、転帰は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、医師主導治験における本薬の有効性について、以下のように説明している。

近年、mTOR がリンパ管を含む脈管異常の原因や病態に関与していることが解明され、本薬が有効かつ良好な忍容性を示したという国内外の報告（Pediatrics 2016; 137: e20153257、Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 191、Orphanet J of Rare Dis 2019; 14: 141）に基づき、医師主導治験が計画された。試験の対象疾患として、いずれもリンパ管の形成異常が原因となっており、臨床的には症状が類似しているリンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病が選択された。

比較対照については、対象疾患の国内患者数は限られており、十分な症例数の確保が困難であること、疾患が難治性かつ比較的重篤であるためプラセボ群の設定が困難であること、リンパ管疾患に係る効能・効果を有する薬剤は存在せず、対照群として適切な標準的治療法がないことから、医師主導治験は対照群を設定せず、非盲検非対照試験とされた。

有効性の主要評価項目である奏効率は、MRI で測定可能な標的病変¹¹⁾の体積の変化（表 8）に基づいて中央判定委員会が判定した。奏効を体積が 20%以上減少した場合としたのは、国内の臨床研究（Orphanet J of Rare Dis 2019; 14: 141）から、体積が 20%以上減少した場合は臨床症状も改善しており、臨床的に意義がある変化と考えられたためである。また、本薬の病変縮小効果は緩徐に出現し、国内外の報告において病変部位が縮小した症例は 6 カ月、12 カ月と継続的に増加していたことから、主要評価時期は投与 52 週後と設定された。有効性の閾値については、全国調査¹²⁾から、自然経過により病変の縮小が認められる症例は 1.7%と推定し、保守的に見積もって 5%と設定された。

主要評価項目である「投与 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率（中央判定）」〔95%信頼区間〕は 54.5 [23.4, 83.3] % (6/11 例) であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定された閾値である 5%を上回った（表 9）。また、投与 12 及び 24 週後の奏効率はいずれも 72.7% (8/11 例) であり（表 11）、本薬の効果は投与 12 週後には認められ、その後も維持された。

¹¹⁾ 複数の病変を有する場合は最大病変を選択するが、最大病変以外の病変が臨床症状に最も関連すると考えられる場合、中央判定委員会の判断により標的病変とすることも可とされた。

¹²⁾ 平成 24 年から実施されたリンパ管腫症の全国調査（平成 24、25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」班）において、データの不十分な症例等を除き 1 年以上観察がされた未治療の 40 例（ゴーハム病 22 例、リンパ管腫症 18 例）で病変が縮小した症例は認められなかった。平成 27 年から実施されたリンパ管腫の症例調査（平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業 難治性疾患実用化研究事業、平成 27、28 年度日本医療開発機構 難治性疾患実用化研究事業「先天性リンパ管疾患の診療指針作成及び病理・細胞生物学的知見の臨床応用へ向けた研究」班）において、有効性評価に影響のある治療を受けていない 19 例で病変の縮小が認められたのは 1 例（5.3%）であった。

表 11 標的病変の結果の推移（中央判定）（FAS）

評価	12 週後	24 週後	52 週後
CR	0	0	0
PR	72.7% (8 例)	72.7% (8 例)	63.6% (7 例)
SD	27.3% (3 例)	27.3% (3 例)	36.4% (4 例)
PD	0	0	0
奏効率 [95%信頼区間 ^{a)}]	72.7 [39.0, 94.0] % (8 例)	72.7 [39.0, 94.0] % (8 例)	54.5 [23.4, 83.3] % (6 例 ^{b)})

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) 中止基準に抵触した PR の 1 例は非奏効として集計

患者背景別の「投与 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率」は表 12 のとおりであった。

表 12 患者背景別の投与 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率（FAS）

患者背景	例数	奏効率% (例数)
年齢	3 歳～5 歳	2 50.0% (1) ^{a)}
	6 歳～11 歳	2 100% (2)
	12 歳～19 歳	1 0
	20 歳以上	6 50.0% (3)
体表面積	1.0 m ² 未満	3 66.6% (2) ^{a)}
	1.0 m ² 以上	8 50.0% (4)
疾患	リンパ管腫症	9 55.6% (5)
	リンパ管腫	1 100% (1)
	ゴーム病	1 0 ^{a)}

a) 中止基準に抵触した PR の 1 例は非奏効として集計

症状（胸水、腹水及び疼痛）について、胸部 X 線写真により「胸水あり」とされた被験者は、投与前は 4 例、投与 52 週後又は中止時は 2 例であった。腹部超音波検査により「腹水あり」とされた被験者は、投与前は 1 例、投与 52 週後又は中止時は 2 例であった。VAS による疼痛（平均値±標準偏差）は、投与前は 28.9±31.8、投与 52 週後又は中止時は 21.7±17.9 であった。また、個々の被験者の有効性の結果概要は表 13 のとおりであった。

表 13 被験者別の有効性結果概要（FAS）

疾患	年齢	体表面積 (m ²)	評価	体積減少率 (%)	最高用量 (mg)	参考情報
リンパ管腫症	6 歳未満	0.64	PR	63.1	2	—
	6～9 歳	1.15	PR	46.9	3	—
	10 代	1.18	SD	14.4	4	—
	20 代	1.19	PR	30.4	4	—
	20 代	1.57	PR	75.7	3	—
	20 代	1.63	SD	10	4	治験薬投与前の体積の増大傾向が治験薬投与開始後は抑制され、疼痛が改善
	20 代	1.83	SD	1	3	ざ瘡様皮膚炎のため治験薬投与中止
	20 代	1.95	SD	3	4	下腿及び骨盤病変のリンパ漏（1 日 1～2 L）が 6 カ月後に消失、疼痛や出血が改善
	30 代	1.33	PR	86.2	3	—
リンパ管腫	10 代	0.92	PR	40.9	2	—
ゴーム病	6 歳未満	0.63	PR	59.5	2	急性肝炎のため治験薬投与中止

機構は、医師主導治験を非盲検非対照試験として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得なかったと考える。医師主導治験において、主要評価項目である「投与 52 週後の標的病変の奏効率（中央判定）」[95%信頼区間]は 54.5 [23.4, 83.3] % (6/11 例) であり、標的病変の体積について一定の減少が確認されたこと、また、症状を有する被験者では個々の症状の改善傾向が認められたことも考慮すると、試験の対象とされた難治性リンパ管疾患に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、症例数が限られていることから、患者背景別の有効性を詳細に評価することは困難であり、製造販売後調査等において、引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4の結果から、脈管腫瘍・脈管奇形の診断や治療に精通し、本薬の作用とリスクを十分理解した医師が使用するのであれば、本薬の安全性は許容可能と考える。しかし、医師主導治験で検討された症例数は非常に限られており、本薬の安全性について製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 医師主導治験の有害事象の概要

申請者は、医師主導治験で認められた有害事象の概要について、以下のように説明している。

医師主導治験において、有害事象及び副作用は11例全例で認められた。2例以上に認められた事象は、表10のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は3/11例（肺炎、皮膚感染、急性肝炎各1例）に認められ、肺炎及び皮膚感染は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は2/11例（急性肝炎、ざ瘡様皮膚炎 各1例）に認められ、ざ瘡様皮膚炎は副作用とされたが、転帰は軽快であった。

患者背景別の安全性について、有害事象の発現状況は表14のとおりであった。

表14 患者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

患者背景		例数	重篤な有害事象	重篤な副作用	中止に至った有害事象	中止に至った副作用	投与中断・減量に至った有害事象
年齢	3歳～5歳	2	50.0 (1)	0	50.0 (1)	0	0
	6歳～11歳	2	50.0 (1)	50.0 (1)	0	0	50.0 (1)
	12歳～19歳	1	0	0	0	0	100 (1)
	20歳以上	6	16.7 (1)	16.7 (1)	16.7 (1)	16.7 (1)	16.7 (1)
体表面積	1.0 m ² 未満	3	66.7 (2)	33.3 (1)	33.3 (1)	0	0
	1.0 m ² 以上	8	12.5 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)	37.5 (3)
疾患	リンパ管腫症	9	11.1 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)	33.3 (3)
	リンパ管腫	1	100 (1)	100 (1)	0	0	0
	ゴーハム病	1	100 (1)	0	100 (1)	0	0

発現割合%（発現例数） MedDRA/J ver.22.1

表14 患者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） つづき

患者背景		例数	全感染症関連事象 ^{a)}	重篤な感染症関連事象 ^{a)}	胃腸障害関連事象 ^{b)}
年齢	3歳～5歳	2	100 (2)	50.0 (1)	100 (2)
	6歳～11歳	2	50.0 (1)	50.0 (1)	100 (2)
	12歳～19歳	1	100 (1)	0	100 (1)
	20歳以上	6	83.3 (5)	16.7 (1)	100 (6)
体表面積	1.0 m ² 未満	3	100 (3)	66.7 (2)	100 (3)
	1.0 m ² 以上	8	75.0 (6)	12.5 (1)	100 (8)
疾患	リンパ管腫症	9	77.8 (7)	11.1 (1)	100 (9)
	リンパ管腫	1	100 (1)	100 (1)	100 (1)
	ゴーハム病	1	100 (1)	100 (1)	100 (1)

発現割合%（発現例数） MedDRA/J ver.22.1

a) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」又はPT「インフルエンザ様疾患」又は「急性肝炎」

b) MedDRA SOC「胃腸障害」

時期別の有害事象の発現割合について、有害事象の発現状況は表15のとおりであり、有害事象の発現が増加する傾向はなかった。

表 15 時期別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	1～12 週 (11 例)	13～24 週 (11 例)	25～36 週 (11 例)	37 週以上 (11 例)	全期間 (11 例)
全有害事象	100 (11)	90.9 (10)	90.9 (10)	90.9 (10)	100 (11)
全副作用	72.7 (8)	81.9 (9)	72.7 (8)	72.7 (8)	100 (11)
重篤な有害事象	0	9.1 (1)	9.1 (1)	18.2 (2)	27.3 (3)
重篤な副作用	0	9.1 (1)	9.1 (1)	9.1 (1)	18.2 (2)
投与中止に至った有害事象	9.1 (1)	0	0	9.1 (1)	18.2 (2)
投与中止に至った副作用	9.1 (1)	0	0	0	9.1 (1)
投与中断・減量に至った有害事象	9.1 (1)	9.1 (1)	9.1 (1)	0	27.3 (3)
全感染症関連事象 ^{a)}	36.4 (4)	45.5 (5)	27.3 (3)	72.7 (8)	81.8 (9)
重篤な感染症関連事象 ^{a)}	0	9.1 (1)	9.1 (1)	18.2 (2)	27.3 (3)
胃腸障害関連事象 ^{b)}	81.9 (9)	45.5 (5)	54.5 (6)	45.5 (5)	100 (11)

発現割合％（発現例数） MedDRA/J ver.22.1

a) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」又は PT「インフルエンザ様疾患」又は「急性肝炎」

b) MedDRA SOC「胃腸障害」

機構は、医師主導治験は症例数が非常に限られており、患者背景別や投与期間別の安全性を詳細に評価することは困難であるものの、臨床的に大きな問題となるような傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.2.2 特定臨床研究の有害事象の概要

難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした本薬の特定臨床研究（SRL-CVA-01）が実施中であり、本申請時に中間結果（データカットオフ日：2022年3月31日）が参考資料として提出された。申請者は、特定臨床研究で認められた有害事象の概要について、以下のように説明している。

特定臨床研究のデータカットオフ時点の安全性評価例数は77例で、その内訳は、医師主導治験の対象疾患であるリンパ管疾患52例（67.5%：リンパ管腫24例、リンパ管腫症20例、ゴーハム病6例及びリンパ管拡張症2例）、脈管腫瘍11例（14.3%）、静脈奇形5例（6.5%）及び混合型脈管奇形9例（11.7%）であった。なお、医師主導治験終了後に特定臨床研究に移行した5例が含まれている。また、本薬の投与期間は169日未満が23例、169～337日未満が21例、337日以上（最大848日間）が33例であった。年齢は12歳未満が47例（61.0%）、12～19歳が18例（23.4%）、20歳以上が12例（15.6%）であり、体表面積は1.0 m²未満が44例（57.1%）、1.0 m²以上が33例（42.9%）であった。

特定臨床研究の有害事象の発現割合は18.2%（14/77例）で、医師主導治験と比較して低かったが、観察（来院）頻度が異なること（医師主導治験は15回、特定臨床研究は52週間で4回）等が影響していると考えられた。特定臨床研究で発現割合が5%以上であった事象は口内炎6.5%（5/77例）、ご瘡様皮膚炎5.2%（4/77例）であった。死亡は4例（呼吸不全¹³⁾、敗血症¹⁴⁾、心不全¹⁵⁾及び腸炎・敗血症¹⁶⁾）認められ、このうち敗血症と腸炎・敗血症の2例は本薬との因果関係は否定できないと判断された。重篤な有害事象は7.8%（6/77例）に認められ、死亡例以外の事象は、蜂巣炎と嘔吐・肺臓炎各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であり、嘔吐・肺臓炎では回復後に本薬投与が再開された。中止に至った有害事象は6.5%（5/77例）に認められ、腹膜炎の1例を除いて死亡に

¹³⁾ 11歳、リンパ管腫症。RSウイルス感染症に伴い肺炎を発症。肺炎は回復するも原疾患が悪化し、胸水が出現。本薬投与435日目に呼吸不全となり450日目に死亡。

¹⁴⁾ 11歳、リンパ管腫症。本薬投与25日目、原疾患の進行によると思われる腹腔内出血を認め、本薬中止。脱水と低カリウム血症が進行し、本薬投与中止後6日目に不整脈を認め、その後敗血症性ショックとなり、本薬投与中止後10日目に死亡。

¹⁵⁾ 11歳、リンパ管腫症。本薬投与後、心不全となり本薬の投与を中止。症状は改善したが、本薬投与中止3カ月後より、原疾患に起因する肺出血、心不全を発症し死亡。本薬は中止されていたことから、本薬との因果関係は否定された。

¹⁶⁾ 11歳、静脈奇形。本薬投与81日目、咽頭炎疑いの発熱。85日目に胃腸炎発症し、急速に悪化。咽頭部の病変により高度狭窄していた上気道の閉塞により呼吸停止、心停止に至り86日目に死亡。入院時の血液培養で溶血性レンサ球菌が検出された。

至った有害事象又は重篤な有害事象と重複していた。なお、重篤な有害事象の肺臓炎は肺炎であったことが確認されている（7.R.2.3.2）。

機構は、特定臨床研究の中間報告の結果、有害事象の発現割合は医師主導治験に比べ低いものの、本薬との因果関係が否定できない感染症による死亡例が2例認められており、留意が必要と考える。感染症については、7.R.2.3.1で別途検討する。

7.R.2.3 本薬で留意が必要とされている事象について

本薬の既承認のリンパ脈管筋腫症の添付文書において、重大な副作用として注意喚起されている事象を中心に検討した。

7.R.2.3.1 感染症

医師主導治験において、感染症関連事象（MedDRA SOCの「感染症および寄生虫症」、PT「インフルエンザ様疾患」又は「急性肝炎」）は9/11例に認められた。このうち重篤な事象は3例（肺炎、皮膚感染及び急性肝炎 各1例）に認められ、肺炎と皮膚感染は副作用とされたが、転帰は回復であった。急性肝炎はウイルス感染によると考えられ、本薬との因果関係は否定された。

特定臨床研究（7.R.2.2 参照）において「感染症および寄生虫症」は6.5%（5/77例）に認められた。感染症による死亡は2例（敗血症及び腸炎・敗血症各1例）であり、いずれも副作用とされた（7.R.2.2）。

機構は、本薬は免疫抑制作用を有することから感染症のリスクがあること、医師主導治験では重篤な感染症が認められていること、特定臨床研究では感染症による死亡例が認められていること等からも、現行の添付文書においてリンパ脈管筋腫症に対して注意喚起されているように、難治性リンパ管疾患に対しても感染症に十分留意する必要があると考える。

7.R.2.3.2 間質性肺疾患

医師主導治験において、間質性肺疾患に関連する有害事象は認められなかった。

特定臨床研究では、重篤な肺臓炎が1例に認められ、本薬の投与を中断したが、肺臓炎ではなく肺炎であったことが確認され、抗生剤治療により回復し本薬の投与が再開された。

申請者は、間質性肺疾患に関する注意喚起について、以下のように説明している。

本薬の現行の添付文書では、リンパ脈管筋腫症に対し、間質性肺疾患に留意し、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施するよう警告欄等で注意喚起している。難治性リンパ管疾患においても、本薬の投与前及び投与中は、定期的な評価が必要と考えるが、小児に対しては、本薬投与の間質性肺炎のリスクとCT検査の放射線曝露によるリスクを考慮した上で、慎重に実施の可否を検討する必要がある。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3.3 消化管障害

医師主導治験において、胃腸障害に関連する有害事象（MedDRA SOC「胃腸障害」に分類される事象）は11例全例に認められ、口内炎（9/11例）及び下痢（6/11例）が比較的多く認められたが、中止に至った事象は認められなかった。

特定臨床研究で発現頻度が最も高かった有害事象も、口内炎 6.5%（5/77例）であった。

機構は、消化管障害について、口内炎等の発現頻度は高いものの、投与中止に至るような事象は認められず、難治性リンパ管疾患においても、現行の添付文書で注意喚起されているように観察を十分に行い、異常が認められた場合には本薬の投与を中止する等の適切な処置を行うことで問題ないとする。

7.R.2.3.4 皮膚障害

医師主導治験において、皮膚障害に関連する有害事象は、ざ瘡様皮膚炎が8例、湿疹が2例、皮膚炎、そう痒症、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮下出血、皮膚疼痛、丘疹及び皮膚びらんが各1例に認められ、このうちざ瘡様皮膚炎の1例は重度であり、本薬の投与が中止されたが、転帰は軽快であった。

特定臨床研究では、ざ瘡様皮膚炎が5.2%（4/77例）に認められた。

機構は、皮膚障害について、難治性リンパ管疾患においても、現行の添付文書で注意喚起されているように観察を十分に行い、異常が認められた場合には本薬の投与を中止する等の適切な処置を行うことで問題ないとする。

7.R.2.3.5 アナフィラキシー及び過敏症反応

医師主導治験において、アナフィラキシー及び過敏症反応に関連する可能性がある有害事象は、湿疹が2例、皮膚炎、そう痒症、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮下出血、皮膚疼痛、丘疹、皮膚びらん及び過敏症が各1例に認められたが、重篤な事象は認められなかった。

特定臨床研究では、アナフィラキシー及び過敏症反応に関連する可能性がある有害事象は認められなかった。

機構は、アナフィラキシー及び過敏症反応について、難治性リンパ管疾患においても、現行の添付文書で注意喚起されているように、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本薬の投与を中止する等の適切な処置を行うことが適切とする。

7.R.2.3.6 その他の事象

本薬の既承認のリンパ脈管筋腫症の添付文書において、重大な副作用に記載されているその他の事象（7.R.2.3.1～7.R.2.3.5以外の事象）について、医師主導治験及び特定臨床研究での発現状況は以下のとおりであった。

進行性多巣性白質脳症、BK ウイルス腎症及び創傷治療不良に関連する有害事象は、医師主導治験及び特定臨床研究では認められなかった。

体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）に関連する有害事象は、医師主導治験では浮腫が1例に認められたが、特定臨床研究では認められなかった。

脂質異常症に関連する有害事象は、医師主導治験では高トリグリセリド血症、高脂血症、血中コレステロール増加及び低比重リポ蛋白増加が各 1 例に認められたが、特定臨床研究では認められなかった。

腎障害に関連する有害事象は、医師主導治験では蛋白尿及び血尿が各 1 例に認められたが、特定臨床研究では認められなかった。

機構は、現時点において難治性リンパ管疾患に対する本薬の新たなリスクは懸念されないことから、リンパ脈管筋腫症に対する現行の添付文書における注意喚起を変更する必要はないと考える。

7.R.2.4 製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は、2021 年 3 月現在、109 の国又は地域で承認され、本薬の製造販売後の総累積曝露量は 729,937 患者・年と推定された（本薬の 1 日用量を 3 mg として算出）。直近 1 年間（20■年 3 月～20■年 3 月）のシロリムスの曝露量は 31,483 患者・年と推定された。本薬の国内承認日（2014 年 7 月）から 2021 年 4 月までに、海外における本薬の製造販売業者である Pfizer 社から提供を受けた国際医学団体協議会（CIOMS）による海外の重篤な有害事象で最も多く報告されているのは肺炎（157 件）であった。国内における本薬のリンパ脈管筋腫症に対する使用成績調査（20■年 3 月まで）では、重篤な副作用の発現割合は 10.3%（40/388 例）で、最も多く報告されているのは間質性肺疾患（5 例）であった。

その他、既承認のリンパ脈管筋腫症の添付文書で注意喚起されている事象について、本薬の国内承認日（2014 年 7 月）から 20■年 3 月までに得られている国内外の市販後安全性情報において、肝炎ウイルスの再活性化は 5 例、進行性多巣性白質脳症は 2 例、BK ウイルス腎症は 2 例、悪性リンパ腫又は皮膚悪性腫瘍は 80 例報告されているが、いずれも海外からの報告で、原疾患は悪性腫瘍や臓器移植後等、難治性リンパ管疾患以外の疾患であった。

これらの事象については添付文書において適切に注意喚起及び情報提供を行っており、現時点までに得られている本邦及び海外における市販後安全性データから、本薬の安全性に関する新たな懸念や、新たに安全対策が必要となるような事象は認められていない。

機構は、現時点までの本薬の製造販売後の安全性情報からは、新たに安全対策が必要となる事象は報告されていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

リンパ管疾患に対する効能・効果を有する薬剤はなく、ステロイド、インターフェロン、ビンクリスチン等が検討されているが、効果は明らかでない。また、外科的切除や硬化療法等の外科的処置が困難な症例も多い。

mTOR 阻害薬である本薬は、医師主導治験においてリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症及びゴーハム病に対する縮小効果が確認され、出血や疼痛等の症状が改善した。したがって、本薬は、現在満足できる治療法がないこれら難治性リンパ管疾患に対して、有望な治療の選択肢を提供するものであると考える。

機構は、医師主導治験において、病変の消失は認められなかったものの、一定以上の病変縮小と症状の改善が認められ、本薬の有効性は期待できること、安全性は許容可能であったことから、mTOR 阻害作用を有する本薬は、難治性リンパ管疾患に対する新たな治療選択肢となると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象と効能・効果（案）について、以下のように説明している。

脈管異常について、国際血管腫血管奇形学会（The International Society for the Study of Vascular Anomalies）が提唱している ISSVA 分類では、脈管性腫瘍と脈管奇形の 2 つに大別されており、医師主導治験の対象とされたリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症及びゴーハム病は、いずれも主たる脈管成分がリンパ管であり単純型リンパ管奇形に分類される。単純型リンパ管奇形には、Common (cystic) Lymphatic malformations（リンパ管腫）、Generalized lymphatic anomaly（リンパ管腫症）、ゴーハム病、Channel type Lymphatic malformations（リンパ管拡張症）、Acquired progressive lymphatic anomaly 及び原発性リンパ浮腫の 6 疾患がある。医師主導治験では、リンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病がそれぞれ 1 例、9 例及び 1 例組み入れられ、本薬の有効性が確認された（7.R.1 参照）。リンパ管腫とゴーハム病は各 1 例のみであったが、投与 52 週後又は中止時の評価はいずれも PR であった。また、特定臨床研究には、中間結果（データカットオフ日：2019 年 3 月 31 日）時点で、リンパ管腫 24 例、リンパ管腫症 20 例及びゴーハム病 6 例が組み入れられ、投与 24 及び 52 週後の奏効率（CR 又は PR）は、リンパ管腫では 62.5%（5/8 例）及び 55.6%（5/9 例）、リンパ管腫症では 0%（0/6 例）及び 50.0%（2/4 例）、ゴーハム病では 50.0%（1/2 例）及び 0%（0/1 例）であった。

医師主導治験の対象とされたリンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病の 3 疾患以外では、リンパ管拡張症に対して本薬を用いた報告がある（表 16）。

表 16 リンパ管拡張症に対する本薬の使用に関する報告

研究又は文献名	国	症例数	用法・用量	有効性の結果
特定臨床研究 (SRL-CVA-01)	日本	2	医師主導治験と同じ ただし、参加時に既に本薬を投与している場合は参加前の用量から開始	6 カ月時点の MRI による標的病変の体積変化について、1 例は有効性評価前（146 日）に中止、1 例は体積変化 20%未満
Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 141	日本	3	体表面積 1 m ² 以上：2 mg 1 日 1 回 体表面積 1 m ² 未満：1 mg 1 日 1 回 目標トラフ濃度：5～15 ng/mL	6 カ月後の MRI による標的病変の体積変化率はそれぞれ－2.0%、－0.1%、＋2.3%
Intern Med 2017; 56: 943-8	日本	2	1 mg/日又は 2 mg/日	1 例は 6 カ月後、1 例は 2 年後の MRI で病変縮小を確認
Pediatrics 2016; 137: e20153257	米国	3	0.8 mg/m ² 1 日 2 回から開始 目標トラフ濃度：10～15 ng/mL	6 コース及び 12 コース時点の治療反応（1 コース 28 日間）は 3 例とも PD
Am J Med Genet A 2015; 167A: 2209-12	米国	1	1 mg（0.08 mg/kg）から開始し緩徐に 11 mg（0.61 mg/kg）まで増量	低アルブミン血症、下痢、蛋白漏出性胃腸症、腹部膨満等の症状が改善

一方、Acquired progressive lymphatic anomaly は、非常に稀な進行性の疾患で、病理組織学的所見はリンパ管腫とは異なり、悪性の腫瘍の所見に近く、本薬の有効性を示した報告はない。また、原発性リンパ浮腫についても、本薬の治療例に関する報告はほとんどなく、国内で投与された報告はない。なお、二次性リンパ浮腫は術後等に認められるが、海外において、腎移植後等の患者で本薬投与中にリンパ浮腫が出現し、本薬を中止しリンパ浮腫が改善したとの報告が散見されており、本薬により悪化する懸念があると考えられる。

以上より、本薬の投与対象疾患は、現在満足できる治療法がない難治性リンパ管疾患のうち、医師主導治験の対象とされた 3 疾患と、リンパ管拡張症とすることが妥当と考える。なお、リンパ管腫については、本邦ではこれまで一般的に用いられている疾患名であるが、ISSVA 分類では腫瘍性疾患ではなく

奇形であることから Lymphatic malformations（リンパ管奇形）とされており、また、本邦の指定難病では「巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）」が病名とされていることも踏まえ、リンパ管腫（リンパ管奇形）と表記する。

機構は、医師主導治験の対象とされた 3 疾患については、症例数は非常に限られるものの、試験結果と申請者の説明を踏まえると、一定の有効性は期待できると考える。医師主導治験の対象外とされたリンパ管拡張症については、申請者が提示した報告 11 例のうち 3 例（Intern Med 2017; 56: 943-8、Am J Med Genet A 2015; 167A: 2209-12）に留まるものの一定の効果が認められ、本薬の mTOR 阻害作用は類縁疾患にも有効性が期待できると考えられること、また、現時点ではリンパ管拡張症に対する確立した薬物療法がないことも踏まえると、リンパ管疾患の診断や治療に精通し、本薬のリスクを十分理解した医師が使用するのであれば、リンパ管拡張症を本薬の投与対象に含めることは許容できると考える。

Acquired progressive lymphatic anomaly 及び原発性リンパ浮腫については、本薬の有効性に関する情報がないことから、現時点では本薬の投与対象とすることは適切でないと考ええる。

以上より、機構は、本薬の投与対象を申請者が提案する 4 疾患とすることは妥当であり、効能・効果は以下のとおりとすることが適切と考える。また、効能・効果に関連する注意において、ガイドラインを参考に、確定診断された患者を対象とする旨を注意喚起する必要があると考える。

【効能・効果（案）】

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性リンパ管疾患

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

（下線部追加）

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

医師主導治験の用法・用量は、脈管異常に対する国内外の文献報告や、本薬の既承認効能であるリンパ脈管筋腫症の用法・用量等を参考するとともに、剤形が 1 mg の錠剤であることを踏まえ、次のように設定した。

開始用量は、以下の理由から、体表面積 1.0 m² 以上は 2 mg、体表面積 0.6 m² 以上 1.0 m² 未満は 1 mg とした。

- ・ 試験計画立案時の脈管異常に対する mTOR 阻害薬の研究に関するシステマティックレビュー（Acta Derm Venereol 2016; 96: 448-52）において、本薬の開始用量は 1.6 mg/m²/日が最も多かったこと。
- ・ 海外で実施された脈管異常を対象とした本薬の臨床試験の開始用量は 1.6 mg/m²/日であったこと（Pediatrics 2016; 137: e20153257、Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 191）。
- ・ 脈管異常を対象に本薬が投与された国内報告における開始用量は 1.6 mg/m²/日（ただし、2 mg/日を超えない）であったこと（Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 141）。
- ・ 既承認のリンパ脈管筋腫症（成人）に対する本薬の通常用量は 2 mg であること。
- ・ 錠剤である本薬の内服が可能な年齢の下限、日本人の 5 歳の平均的な体表面積（0.7 m²）、本薬 1 錠（1 mg）を投与した場合に 1.6 mg/m² に該当する体表面積（0.6 m²）等を考慮すると、試験の選択基

準で体表面積の下限 (0.6 m² 以上) を設定した上で、体表面積 1.0 m² 未満の場合は開始時用量を 1 mg とすることが妥当と考えたこと。

目標トラフ濃度は、5～15 ng/mL とし (6.R.1 参照)、1 日の最大用量は、リンパ脈管筋腫症の最大用量を参考に 4 mg とした。

投与回数は、以下の理由から、1 日 1 回とした。

- ・ 本薬の半減期は長く (日本人リンパ脈管筋腫症患者の $t_{1/2}$ は 47.7 ± 41.0 時間)、1 日 1 回投与でトラフ濃度を目標値内に維持することが可能であること。
- ・ リンパ脈管筋腫症に対する投与回数が 1 日 1 回であること。

以上のように設定した用法・用量で医師主導治験を実施した結果、52 週時又は中止時の 1 日投与量は、1 mg が 1 例、2 mg が 4 例、3 mg が 3 例、4 mg が 3 例であった。投与量別の安全性については、投与量の増加に伴い有害事象が増加又は重症化する傾向は認められなかった。

医師主導治験において、本薬の有効性が認められ、安全性は許容可能であったことから、本薬の用法・用量は医師主導治験に準じることが妥当と考えた。なお、本薬は、血中トラフ濃度に応じて用量を調整する必要がある (6.R.1)。

機構は、本薬の用法・用量を医師主導治験に準じて以下のとおり設定することが適切と考える。また、血中濃度のモニタリング等と用量調整方法については、添付文書や医療従事者向けの資材等も用いて、適切に情報提供する必要がある。

【用法・用量 (案)】

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして 2 mg 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 4 mg を超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、1.0 m² 未満の場合は 1 mg 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 4 mg を超えないこと。

(下線部追加)

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 17 のような全症例を対象とした使用成績調査を計画している。

表 17 使用成績調査計画骨子 (案)

目 的	使用実態下における本薬の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	リンパ管腫 (リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーム病又はリンパ管拡張症の患者
目標症例数	全症例 (安全性解析対象例数 100 例)
観察期間	52 週間
主な調査項目	・ 患者背景 (年齢、性、標的病変部位、合併症、既往歴等) ・ 本薬投与状況 (用法・用量、変更した場合は理由、投与期間) ・ 前治療薬及び併用薬の状況 (前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路、投与期間等) ・ 身長、体重、全身状態、胸水・腹水の有無、出血状況 ・ 血中本薬濃度 ・ ペースラインの径和に対する増減に基づく治療効果判定 ・ 有害事象 (発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等) ・ 有害事象に関する臨床検査値

機構は、医師主導治験の症例数は極めて限られており、本薬の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、申請者が計画しているように、全症例を対象とした製造販売後調査を実施することが適切であると考え。目標症例数は、対象とする4疾患それぞれについて一定数の症例に関するデータが得られるよう、実施可能性も考慮して設定する必要があると考える。

なお、現在、乳幼児も服用が可能な剤形として、本薬の顆粒剤が開発中であり、乳幼児も対象に、血管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした医師主導の非盲検非対照試験（NPC-12T-CVA 試験）が現在実施中である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の難治性リンパ管疾患（リンパ管腫〈リンパ管奇形〉、リンパ管腫症、ゴーハム病及びリンパ管拡張症）に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は難治性リンパ管疾患（リンパ管腫〈リンパ管奇形〉、リンパ管腫症、ゴーハム病及びリンパ管拡張症）における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年8月6日

申請品目

[販 売 名] ラパリムス錠 1 mg
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年1月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20 達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、以下のような意見が出され、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- リンパ管拡張症は医師主導治験の対象には含まれていないものの、リンパ管拡張症に対し本薬が投与され、MRI 評価により病変の縮小が認められたとの報告があることも踏まえると、本薬の適応にリンパ管拡張症を含めることに問題はないと考える。
- 本薬のリスクも踏まえ、本薬が適切な患者に使用されるよう、適応となる難治性リンパ管疾患について、詳細な情報を周知すべきと考える。

機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。また、本薬が適切な患者に使用されるよう、診断基準や医師主導治験の選択基準（表5参照）等について、資材等で詳細に情報提供することが適切と判断した。

[効能・効果]

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性リンパ管疾患

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

（下線部追加）

[効能・効果に関連する注意]

〈リンパ脈管筋腫症〉

1. 本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。

〈難治性リンパ管疾患〉

2. 本剤の使用にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とすること。

(下線部追加)

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして2 mg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4 mgを超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患〉

通常、シロリムスとして、体表面積が1.0 m²以上の場合は2 mg、1.0 m²未満の場合は1 mg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4 mgを超えないこと。

(下線部追加)

[用法・用量に関連する注意]

〈効能共通〉

1. 高脂肪食の摂取後に本剤を投与した場合、血中濃度が増加するとの報告がある。安定した血中濃度を維持できるよう、本剤の投与時期は、食後又は空腹時のいずれか一定とすること。
2. 本剤の血中トラフ濃度や投与量の増加に伴い、間質性肺疾患の発現リスクが増加する可能性がある。間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮し、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続
軽度の臨床症状 ^{注1)} を認める(日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬し、症状の改善を認めた場合には投与再開可能とする。
重度の臨床症状 ^{注1)} を認める(日常生活に支障があり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性をうわまわると判断された場合のみ、投与中止前の半量からの投与再開可能とする。
生命を脅かす：緊急処置を要する(挿管・人工呼吸管理を要する)	投与中止

注1) 咳嗽、呼吸困難、発熱等

3. 中等度から重度の肝機能障害がある患者では、投与量を半量から開始すること。

- 増量時、副作用の発現が疑われる場合、肝機能障害がある患者に投与する場合あるいは CYP3A4 又は P-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合等、本剤の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される場合には、本剤の血中トラフ濃度を測定し、15 ng/mL 以内を目安として投与量を調節すること。

〈難治性リンパ管疾患〉

- 本剤の投与開始から 1～2 週間後に血中トラフ濃度を測定し、15 ng/mL 以内を目安として投与量を調節すること。

(下線部追加)

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下のような意見が出された。

- 難治性リンパ管疾患に対する十分な知識を持つ医師のもとで本薬が使用されるようにすることが重要と考える。
- 医師主導治験における本薬の投与期間は 52 週間であったことから、より長期の投与を行った際の安全性及び有効性の情報を収集することが望ましい。
- 投与中止後に一定期間のフォローアップを行い、病変の増大の有無についても情報を収集することが望ましい。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、全症例を対象とした製造販売後調査において、調査担当医師が難治性リンパ管疾患に対する知識を有していることを確認すること、52 週を超える長期投与時や投与中止後の情報を収集することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 19 及び 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 重篤な感染症 - アナフィラキシー - 体液貯留 - 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	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性（リンパ脈管筋腫症）		

(下線部追加)

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） - 市販直後調査（難治性リンパ管疾患） - 使用成績調査（難治性リンパ管疾患）	- 医療従事者向け資材の作成と提供 - 患者向け手帳の作成と提供 - 製品 WEB サイト - 市販直後調査による情報提供（難治性リンパ管疾患）

(下線部追加)

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病又はリンパ管拡張症の患者
予定症例数	全症例（安全性解析対象例数 125 例）
観察期間	2 年間
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、標的病変部位、合併症、既往歴等） ・本薬投与状況（用法・用量、変更した場合は理由、投与期間） ・前治療薬及び併用薬の状況（前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路、投与期間等） ・身長、体重、全身状態、胸水・腹水の有無、出血状況 ・血中本薬濃度 ・標的病変の治療効果判定、全般改善度による病変の有効性評価 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・有害事象に関する臨床検査値

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は難治性リンパ管疾患を含む「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

☐ リンパ脈管筋腫症

☐ 下記の難治性リンパ管疾患

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

（下線部追加）

[用法・用量]

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして 2 mg 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 4 mg を超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、1.0 m² 未満の場合は 1 mg 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 4 mg を超えないこと。

（下線部追加）

[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. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	—	アルブミン／グロブリン比
AKT	—	プロテインキナーゼ B
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	—
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ISSVA	The international society for the study of vascular anomalies	国際血管腫血管奇形学会
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
PD	Progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase	—
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
SD	Stable disease	安定
SOC	System organ class	器官別大分類
TDM	Therapeutic drug monitoring	薬物治療モニタリング
VAS	Visual analogue scale	—
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	シロリムス