

## 目次

略語・略号一覧 .....	2
2.2 緒言 .....	3

## 略語・略号一覧

略語・略号	内容
CVA 試験	SRL-CVA-01 試験の略語
LM 試験	NPC-12T-LM 試験の略語
mTOR	Mammalian target of rapamycin (哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)
NPC-12T	シロリムスの錠剤
NPC-12T-LM	難治性リンパ管疾患を対象としたシロリムス錠の医師主導治験の試験識別番号
PI3K/AKT/mTOR	Phosphatidylinositol 3-kinase/ Protein kinase B/ Mammalian target of rapamycin (細胞増殖, 細胞死の抑制, 遊走や血管新生など多岐にわたる作用に 関与しているシグナル伝達経路)
SRL-CVA-01	難治性血管・リンパ管疾患を対象としたシロリムス錠剤、顆粒剤の特定臨床研究の試験識別番号

## 2.2 緒言

難治性リンパ管疾患であるリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症などは、全身のリンパ管の異常により引き起こされる疾患であり、それを起因として頸部・胸部のリンパ嚢胞による呼吸困難、気道圧迫、経口摂取困難などを併発したり、大量の胸水や腹水の貯留、骨溶解による様々な症状を来す難治性かつ時に致死的な疾患である。これらの疾患は、難病の患者に対する医療等に関する法律第5条第1項に規定する指定難病（平成27年7月1日施行）<sup>1)</sup>又は小児慢性特定疾病（令和元年7月5日版）<sup>2)</sup>に指定されている（2.5）。いずれの疾患に対しても可能な場合には外科的切除、硬化療法、レーザー治療、放射線治療などが施されるが、部位や大きさによっては手術等の処置が困難なことも多い。保存療法では、国内外で適応を取得した薬剤はなく、ステロイド、プロプラノロール、インターフェロン、抗がん剤など種々の薬剤が試されるものの、満足できる有効性は得られておらず、患者は深刻な症状を抱えながらこれらの少なからぬ副作用にも苦痛を強いられている実情がある。

一方、最近の研究において、血管やリンパ管組織の発達などにPI3K/AKT/mTOR経路が重要であることが解明され、この経路をターゲットとして薬剤の開発が進められている（2.6.2）。本剤は、細胞増殖や血管新生を促進するシグナル伝達に関わる分子であるmTORを抑制するため、リンパ管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する新しい治療薬として注目され、多数の研究報告がなされている<sup>3, 4, 5)</sup>。中でもAdamsら<sup>3)</sup>は、本剤を用いた臨床試験において本剤が種々の難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対し80% (Overall Response)を超える極めて高い奏効率を示し、かつ良好な忍容性を示したことを報告した。本邦においては、岐阜大学小関医師らが実施した臨床研究<sup>5)</sup>でも同様の結果を報告している。このような研究成果を踏まえ、XXXXXXXXXXからは、XXXXXXXXXX<sup>3, 7)</sup>が20XXXX年XX月及び20XXXX年XX月に提出されている。

そこで、小関医師らは、「難治性リンパ管疾患に対するNPC-12T（シロリムス）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験」（NPC-12T-LM、以下「LM試験」）〈5.3.5.2-1〉を2017年10月より開始、またこれに並行してLM試験に組み入れられなかった患者やリンパ管疾患以外の難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者、LM試験終了後に継続投与が必要な患者のために「難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムス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試験」（SRL-CVA-01、以下「CVA試験」）〈5.3.5.4-1 参〉を2017年11月より特定臨床研究として開始した。これらの試験の結果、難治性リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）に対して本剤の優れた治療効果を明らかにした。本申請においてLM試験を「評価資料」（2.7.3.2.1）とし、CVA試験の中間結果を「参考資料」（2.7.3.2.2）として評価し、本モジュールにて報告した。また、国外で実施された本剤の研究報告でも国内試験と矛盾のない結果が報告された。これらの国外試験結果についても参考として要約し、本モジュールにて報告した（2.7.3.2.3）。

一方で、本剤は免疫抑制作用を有することから易感染のリスクがある。また、国内外ともに口内炎や胃腸障害、高脂血症、ざ瘡やざ瘡様皮膚炎などの有害事象も高頻度に発現し、重篤なものでは間質性肺疾患や敗血症なども報告されている。LM試験及びCVA試験でも、同様な有害事象

が発現したが、これまでに報告された有害事象の種類、頻度、程度とも大きく異なることはなかった (2.7.4)。

本疾患の多くは小児期から罹患していることから小児を含めた患者が対象となるが、本剤の小児の薬物動態に関する情報は限られている。このため、利用可能な日本人データを用いた母集団薬物動態解析を実施し、本剤の至適用量を予測して、用法・用量の設定に際して参考とした (2.7.2.3.1)。

本剤は、2014年にリンパ脈管筋腫症の効能・効果で製造販売承認を取得している。このため非臨床試験の多くは既に審査済であることから、幼若動物を用いた毒性試験のみを追加し、今回の申請資料として添付し、その要約を本モジュールにて報告した (2.6.6)。

以上、現在満足できる治療法がない難病である難治性リンパ管疾患に対して、本剤は、治療の有望な選択肢を提供するものとして、医療上の必要性が高い、世界初の治療薬であり、1日も早く臨床現場に提供すべき薬剤であると考えられたことから次のとおり申請するに至った。

なお、本剤は2020年11月、予定される効能又は効果を難治性脈管腫瘍・脈管奇形として希少疾病用医薬品指定を受けた〔指定番号 (R2薬) 第491号〕。

申請品目	ラパリムス錠 1 mg (一般名：シロリムス)
剤形・含量	1錠中にシロリムスを1 mg含有する錠剤
申請区分	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
予定する効能又は効果	○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
予定する用法及び用量	<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 m <sup>2</sup> 以上の場合は2mg、1.0 m <sup>2</sup> 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4 mgを超えないこと。

#### <参考文献>

- 1 厚生労働省 平成27年7月1日施行の指定難病 (新規・更新)
- 2 小児慢性特定疾病の対象疾病リスト (令和元年7月5日版)
- 3 Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2016 Feb;137(2):e20153257.
- 4 Hammer J, Seront E, Duez S, et.al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:191.
- 5 Ozeki et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019;14:141.
- 6 [REDACTED] (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)
- 7 [REDACTED] (令和 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)