

目次

略語・略号一覧	3
2.5 臨床に関する概括評価	4
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 薬理学的分類の特定	6
2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面及び診断	6
2.5.1.3 効果が期待される疾患及び現行の主な治療法	12
2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景.....	13
2.5.1.5 臨床開発計画	14
2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点....	15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	19
2.5.3.1 薬物濃度推移	19
2.5.3.2 母集団薬物動態解析	20
2.5.4 有効性の概括評価	23
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験	23
2.5.4.2 試験方法	24
2.5.4.3 対象集団の特性	26
2.5.4.4 標的病変の奏効率の結果	27
2.5.4.5 呼吸機能に対する効果	30
2.5.4.6 胸水に対する効果	30
2.5.4.7 腹水に対する効果	30
2.5.4.8 血液凝固パラメータに対する効果	30
2.5.4.9 出血に対する効果	30
2.5.4.10 痛みに対する効果	31
2.5.4.11 QOL 改善度、ADL 改善度	31
2.5.4.12 リンパ管拡張症に対する有効性	31
2.5.4.13 推奨する用法・用量と設定根拠	32
2.5.4.14 有効性の持続、耐薬性	33
2.5.4.15 有効性のまとめ	34
2.5.5 安全性の概括評価	36
2.5.5.1 本剤の曝露状況	36
2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	38
2.5.5.3 全体の有害事象	40
2.5.5.4 全体の副作用	42
2.5.5.5 死亡及び重篤な有害事象	44
2.5.5.6 最高重症度別の有害事象	45
2.5.5.7 発現時期別の有害事象	45
2.5.5.8 年齢別の有害事象	46
2.5.5.9 性別の有害事象	47
2.5.5.10 体表面積別の有害事象	47
2.5.5.11 その他の重要な有害事象	48

2.5.5.12 臨床検査値及びバイタルサインの評価	50
2.5.5.13 市販後データ	51
2.5.5.14 安全性結果の要約	52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	53
2.5.6.1 治療の背景	53
2.5.6.2 ベネフィット	54
2.5.6.3 リスク	56
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	56
2.5.7 参考文献	58

略語・略号一覧

略号	用語又は定義	
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
AKT	Protein kinase B	—
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUCt	Area Under the Curve	最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積
AVF	Arteriovenous malformations	動静脈瘻
AVM	Arteriovenous malformation	動静脈奇形
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{min, ss}	—	定常状態時のトラフ濃度
CR	Complete response	完全奏効
CRE	Creatinine	クレアチニン
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CM	Capillary malformation	毛細血管奇形
CVM	Capillary Venous Malformation	毛細血管静脈奇形
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EOMA	—	マウス血管内皮腫
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLA	Generalized lymphatic anomaly	リンパ管腫症
HDMECs	Human Dermal Microvascular Endothelial Cells	ヒト皮膚微小血管内皮細胞
ISSVA	The International Society for the Study of Vascular Anomalies	国際血管腫・血管奇形学会
Karnofsky PS	Karnofsky Performance Status	—
KHE	Kaposiform Hemangioendothelioma	カポジ型血管内皮腫
KLA	Kaposiform lymphangiomatosis	カポジ型リンパ管腫症
KMP	Kasabach-Merritt Phenomenon	カサバツハ・メリット現象
LAM	Lymphangiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
Lansky play-PS	Lansky play-Performance Scale	—
LECs	Lymphatic Endothelial Cells	リンパ管内皮細胞
LM	lymphatic malformation	リンパ管奇形
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
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase	—
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PT	Preferred Term	基本語
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 国際標準比
QOL	Quality of life	生活の質
SD	Stable disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO2	Arterial oxygen saturation of pulse oxymetry	経皮的動脈血酸素飽和度
TA	Tufted angioma	房状血管腫
VAS	Visual Analogue Scale	—
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞成長因子
VM	Venous Malformation	静脈奇形

2.5 臨床に関する概括評価

脈管腫瘍・脈管奇形とは、主に小児期における血管やリンパ管の形成異常が起こる疾患群のことであり、四肢の片側肥大及び疼痛、潰瘍、機能障害、臓器障害など様々な症状や整容上の問題を起こす^{1, 2)}。その中でも、難治性かつ時に致死的な疾患は難治性脈管腫瘍・脈管奇形と呼ばれ、著しいQOLの低下をもたらす。難治性脈管腫瘍・脈管奇形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、リンパ管拡張症など〕、及び難治性血管疾患（カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形など）に大別され、さらにリンパ管疾患と血管疾患の混合型も存在する（図 2.5-1）。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）³⁾又は小児慢性特定疾病（令和元年7月5日版）⁴⁾に指定されている（表 2.5-1）。いずれの疾患に対しても現在有効な薬物療法はなく、また、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の困難なことも多い。なお、国内外で適応を取得した薬剤はないが、国内外の報告で、ステロイド、プロプラノロール、インターフェロンなど種々の薬剤が試されるものの、20～45.8%の有効率にとどまっている⁵⁾。

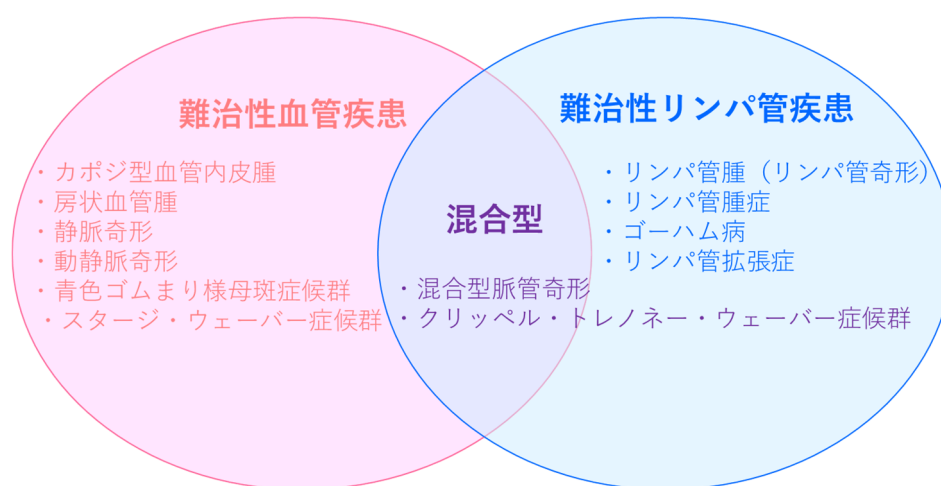


図 2.5-1 難治性脈管腫瘍・脈管奇形

表 2.5-1 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）及び小児慢性特定疾病（令和元年7月5日版）

指定難病（指定番号）	・スタージ・ウェーバー症候群（157） ・リンパ管腫症/ゴーハム病（277） ・巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）（278） ・巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）（279） ・巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）（280） ・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（281）
小児慢性特定疾病（告示番号）	・カサバツハ・メリット現象（症候群）（脈管系2） ・青色ゴムまり様母斑症候群（脈管系3） ・巨大静脈奇形（脈管系4） ・巨大動静脈奇形（脈管系5） ・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（脈管系6） ・スタージ・ウェーバー症候群（神経・筋27）

一方、最近の研究では、血管やリンパ管組織の発達などに Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin (以下、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研究が進められている。シロリムス (別名：ラパマイシン) 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哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin: mTOR) を抑制するため、様々な血管性腫瘍、リンパ管疾患などの難治性脈管異常に対する新しい治療として注目され、多数の研究報告がなされている^{6, 7, 8)}。シロリムスを用いた臨床試験の一つである Adams らの報告⁶⁾では 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。本邦においては、岐阜大学 Ozeki らが実施した臨床研究⁸⁾でも同様の結果を報告している。そこで、同医師らは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の平成 28 年 (2016 年) 度臨床研究・治験推進研究事業の「難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」として助成を受け、「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特定臨床研究として「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 月より開始した。さらに、同医師らは、申請者が開発したシロリムスの顆粒剤を用いて、乳幼児に多く発症している難治性血管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象に 2019 年 12 月から医師主導治験 (NPC-12T-CVA) を開始し、現在進行中である。

申請者は、20 年 月、 を締結して治験データ等の使用許諾を受け、今回、難治性脈管腫瘍・脈管奇形のうち、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] に対する錠剤の効能追加を先行して承認事項一部変更承認申請するに至った。なお、顆粒剤を用いた治験データを取得後は、 である。

シロリムス製剤 (本剤) は、申請者がファイザー社から製造販売のライセンスを受け、2014 年 7 月にラパリムス錠 1 mg として「リンパ脈管筋腫症」の効能・効果で承認を取得した。また、本剤の外用剤であるラパリムスゲル 0.2% は、2015 年 10 月に医薬品に係る先駆け審査指定制度対象品目の第 1 号に指定され、2018 年 3 月、「結節性硬化症に伴う皮膚病変」を効能・効果として承認を取得している。いずれも世界初の適応として認可されたものであり、本申請も世界初の適応として認可を目指す。なお、海外においては、ファイザー社 (元ワイス社) が 1999 年 9 月に腎移植後の臓器拒絶反応の予防を適応とする免疫抑制剤として米国で初めて承認を受け、それ以来 2021 年 3 月現在、世界 109 の国及び地域において、臓器拒絶反応の予防又はリンパ脈管筋腫症の効能・効果で承認を受けている (5.3.6-13)。

からは、
 が20 年 月及び20 年 月、LM試験が終了したことを受け、
 今回の製造販売承認申請の内容は次のとおりである。

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 ^{*1}	○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 ^{*2}	＜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 ² 以上の場合は 2 mg、1.0 m ² 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。

*1：現行の効能又は効果「リンパ脈管筋腫症」

*2：現行の用法又は用量「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。」

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

本剤は、1 錠中にシロリムス 1 mg を含む白色の糖衣錠である。シロリムスは、FKBP12 に選択的に結合し、mTOR と複合体を形成してその機能を抑制する¹⁾ことから、本剤は mTOR 阻害剤に分類される。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面及び診断

本剤の目標適応症は、脈管腫瘍・脈管奇形のうち、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] である。

本項では、脈管腫瘍・脈管奇形の分類及び疫学を説明した上で、リンパ管疾患の臨床的／病態生理学的側面について詳述する。

2.5.1.2.1 脈管腫瘍・脈管奇形の分類²⁾

脈管腫瘍・脈管奇形には、病態の異なる多様な病変が混在している。しかし、病変部位・症状・年齢などにより患者の初療科が多岐に渡ること、そして診療科ごとに疾患概念の捉え方、呼称の慣習、そして治療方針が異なることにより、多くの患者を適切なマネジメントから遠ざけ

てきた。この問題解消のため、The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)では、病態の違いに基づく系統的なISSVA分類¹²⁾ (表 2.5-2)を作成した。

本分類では、脈管異常は、脈管腫瘍と脈管奇形の二群に大別される。

脈管腫瘍は、良性群・境界群・悪性群の3つに分類されている。脈管腫瘍の中で最も多い乳児血管腫については、自然退縮する症例が多く、良性群に分類される。また本疾患に対する適応を有するプロプラノロール製剤がある。境界群である房状血管腫及びカポジ型血管内皮腫は、重篤な播種性血管内凝固症候群であるカサバツハ・メリット現象¹³⁾を起こすため、致死적である。また、血管肉腫、類上皮血管内皮腫は、悪性腫瘍であり、抗がん剤、放射線治療などの治療法がある。

脈管奇形は、「単純型」「混合型」「主幹型」「関連症候群」の4つに分類されている。

「単純型」には、主たる脈管成分によって、毛細血管奇形(capillary malformation, CM)、リンパ管奇形(lymphatic malformation, LM)、静脈奇形(venous malformation, VM)、動静脈奇形(arteriovenous malformation, AVM)及び動静脈瘻(arteriovenous malformations, AVF)が含まれる。毛細血管奇形(ポートワイン母斑、スタージ・ウェーバー症候群などを含む)は、表面に局在した疾患であり、レーザー治療が第一選択となる。リンパ管奇形のうち、頸胸部への浸潤による呼吸障害の発現などの重篤な合併症を起こす難治かつ時に致死的な疾患が難治性リンパ管疾患であり、リンパ管腫症、ゴーハム病、頭頸部又は腹腔・後膜内などに嚢胞を有するリンパ管腫などが含まれる。これらの疾患は、診断基準が明確になっており、リンパ管疾患の代表的な疾患である。静脈奇形は、頸部口腔咽頭のびまん性病変や巨大病変、多発病変の場合は難治性である。また、静脈奇形が全身に多発する疾患として、青色ゴムまり様母斑症候群がある。動静脈奇形は、動脈と静脈とが直接短絡(シャント)から派生した先天性の血管性病変である。びまん性巨大病変を有する場合、難治で多種の障害を引き起こす。動静脈瘻は、動脈と静脈とが直接短絡(シャント)を形成した先天性あるいは後天性(外傷や医原性など)の血管性病変である。先天性の場合、動静脈奇形と動静脈瘻を区別する明確な定義はない。

「混合型」は、複数の脈管成分が混在したもので、種々の組合せがある。

「主幹型」には、解剖学的名称を有するような血管やリンパ管の欠損、起始・走行異常、低形成・狭窄・拡張・瘤化・短絡、及び胎生期血管遺残が含まれる。

「関連症候群」には、脈管奇形に加えて、脚長差や片側肥大など軟部組織や骨格異常を合併するものが含まれる。さらに、現時点では脈管腫瘍か脈管奇形か分類不能な病変も存在しており、「分類困難な病変」として、疣状血管腫・被角血管腫やカポジ肉腫様リンパ管腫症などがある。

表 2.5-2 2018 年に改訂された ISSVA 分類の全体像

脈管異常				
脈管腫瘍	脈管奇形			
	単純型	混合型*	主幹型	関連症候群
良性 局所侵襲 性、境界型 悪性	毛細血管奇形 (CM) リンパ管奇形 (LM) 静脈奇形 (VM) 動静脈奇形 (AVM) 動静脈瘻 (AVF)	CVM CLM LVM CLVM CLAVM CVAVM CLVAVM 等	Affect lymphatics veins arteries Anomalies of origin course number length diameter (aplasia, hypoplasia, stenosis, ectasia / aneurysm) valves communication (AVF) persistence (of embryonal vessel)	クリッペル・トレノ ネー・ウェーバー症 候群、 スタージ・ウェーバ ー症候群、 Servelle-Martorell syndrome、 マフッチ症候群等

<出典>ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed [27 September 2020]より改変

*: CVM=毛細血管奇形+静脈奇形、CLM=毛細血管奇形+リンパ管奇形、LVM=リンパ管奇形+静脈奇形、CLVM=毛細血管奇形+リンパ管奇形+静脈奇形、CLAVM=毛細血管奇形+リンパ管奇形+動静脈奇形、CVAVM=毛細血管奇形+静脈奇形+動静脈奇形、CLVAVM=毛細血管奇形+リンパ管奇形+静脈奇形+動静脈奇形

2.5.1.2.2 難治性脈管腫瘍・脈管奇形の疫学

難治性脈管腫瘍・脈管奇形の疫学については、これまでに厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患政策研究事業）として実態調査が行われているが、病態の多彩性や疾患分類の変遷もあり、様々な統計が報告されている^{1, 5, 14, 15)}。

難治性脈管腫瘍・脈管奇形について、2013 年度に実施された全国 738 施設を対象とした疫学調査において、2009～2011 年の患者数は 85 施設で 1,181 例と報告されている¹⁾。また、国の指定難病³⁾とされているスタージ・ウェーバー症候群、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）、リンパ管腫症／ゴーハム病、巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）、巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群について、推定国内患者数はそれぞれ約 1,000 例、約 600 例、約 100 例、約 200 例、約 700 例及び約 3,000 例とされている。さらに、小児慢性特定疾病の対象疾患⁴⁾である巨大静脈奇形、巨大動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群及びスタージ・ウェーバー症候群について、成人も含めた推定国内患者数はそれぞれ約 3,000 例、約 700 例、約 3,000 例及び約 1,000 例とされている。

以上より、本邦における対象者数は 6,000～8,000 例程度であり、今回申請の効能・効果である「難治性脈管腫瘍・脈管奇形（リンパ管奇形）」の対象患者数はリンパ管腫（巨大リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病の合計である 700 例前後と考えられる。

2.5.1.2.3 リンパ管疾患の臨床的／病態生理学的側面及び診断

リンパ管疾患の代表的な疾患は、リンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病である。疾患名は区別されているが、いずれもリンパ管の形成異常が原因で起こる疾患である。臨床症状は、病変部位によって異なるが、基本的には「リンパ管組織が浸潤し、リンパ液の漏れやリンパ浮腫、嚢胞性病変が起こる」ことによって起こる。具体的には、皮膚の浮腫、リンパ漏、頸胸部の浮腫、リンパ嚢胞、胸部へのリンパ液の漏出（胸水、心嚢水）、腹部へのリンパ液の漏出（腹水）などが主要な症状であり、3疾患ともに認められる。病理学的にはTumor（腫瘍）ではなく、Malformation（奇形）とされており、増殖傾向は無い。「1層のリンパ管内皮細胞が拡張ないし、複雑に増加」している所見が特徴であり、それ以上の疾患特異的な所見はないとされている。一般的な認識として、局所的な病変が「リンパ管腫」、びまん性、広範囲、全身性である病変が「リンパ管腫症」と捉えられている。しかし、実際はボーダーラインの症状を示す症例もあり、病理学的所見のみでは、3疾患を厳密に区別することは困難である。このことは、これらの疾患が病理学的には類似した疾患であるということを示している。

以下に、疾患ごとの臨床的／病態生理学的側面及び診断を示す。

1) リンパ管腫^{16, 17)}

リンパ管腫（リンパ管奇形とも呼ばれる）とは、乳幼児を含む小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変を有する原因不明の疾患である。病変は、良性であり、範囲を拡大せず、病変を完全に消失させずとも、特に症状を認めない場合もある。全身のどこにでも発生しうるが、頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。また、血管病変を同時に有することもある。病変が大きく広範囲に及ぶ場合は難治性となり、機能面のみならず整容面からも患者のQOLは著しく制限される。特に、頸部顔面巨大病変は、神経や他の主要な脈管と絡み合って治療が困難であり、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命維持に直接的な影響を及ぼす。

リンパ管腫は、胎生期のリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。発生原因は明らかでない。ほとんどの場合症状は出生時から出現する。頸部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し（いわゆる限局性リンパ管腫）、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

なお、リンパ管腫は、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017²⁾に詳細な診断基準が示されている他、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）（指定難病 278）¹⁶⁾として指定を受け、巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）の診断基準は、下記のとおり当ガイドラインに加えて、細

分類診断基準として臨床所見、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にて診断されることが記載されている。

<診断基準> 巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）の診断は、（I）脈管奇形診断基準に加えて、後述する（II）細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。 （I）脈管奇形（血管奇形及びリンパ管奇形）診断基準 軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。 本疾患には静脈奇形（海綿状血管腫）、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形（単純性血管腫・ポートワイン母斑）及び混合型脈管奇形（混合型血管奇形）が含まれる。 鑑別診断 1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患 例）乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、血管肉腫など 2. 明らかな後天性病変 例）一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医源性動静脈瘤、動脈瘤など （II）細分類 ①巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変） 診断基準 生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認める。ただし、5の(a)又は(b)又は(c)の補助所見を認めることがある。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。 1. 理学的所見 頸部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。 2. 画像所見 超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頸部顔面の病変が患者の手掌大以上である。 3. 嚢胞内容液所見 リンパ（液）として矛盾がない。 4. 除外事項 奇形腫、静脈奇形（海綿状血管腫）、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患（ガマ腫、正中頸嚢胞）等が否定されること。 単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。 5. 補助所見 (a)理学的所見 ・深部にあり外観上明らかでないことがある。 ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。 ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。 ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。 ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。 (b)病理学的所見 肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。 (c)嚢胞内容液所見 嚢胞内に血液を混じることがある。 特記事項 上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。
--

2) リンパ管腫症、ゴーハム病^{16、18)}

リンパ管腫症は、中枢神経系を除く骨や胸部（肺、縦隔、心臓）、腹部（腹腔内、脾臓）、皮膚、皮下組織など、全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の先天性疾患であり、多くが難治性である。胸壁や縦隔の病変では、乳び胸水、血胸、心嚢水、息切れ、咳、喘鳴、呼吸困難などを認める。骨病変は頭蓋骨から脊椎、骨盤、四肢骨と全身に骨溶解

や骨欠損を生じ、初期は無症状であるが、進行すると骨痛、病的骨折や骨溶解による脚長差、さらには腹水や脾臓病変、血小板減少や凝固能の異常（フィブリノゲン低下、FDP、D-dimer 上昇）、リンパ漏、リンパ浮腫等多多彩な症状を呈する。特に胸部病変、乳び胸水を呈する場合には予後不良であり、15 年生存率が 50%程度である⁵⁾。リンパ管腫症とリンパ管腫の区別が難しく、明確に分類できない場合があるとされている。診断基準上は、病変が単発で局所的である場合はリンパ管腫、リンパ管組織病変が離れた位置に複数ある場合や、病変が拡大、浸潤傾向を認める場合はリンパ管腫症としている。

ゴーハム病は、骨にリンパ管組織が浸潤することによって、全身の骨が進行性、破壊性に溶解する疾患である。肋骨、脊椎などの骨溶解によって胸水や腹水を起こすため、リンパ管腫症と同様の症状を呈する。ISSVA 分類においてもゴーハム病はリンパ管腫、リンパ管腫症と同じリンパ管疾患（奇形）であるとされている。

リンパ管腫症及びゴーハム病は、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017²⁾に詳細な診断基準が示されている他、リンパ管腫症／ゴーハム病（指定難病 277）¹⁸⁾として指定を受け、指定難病として当ガイドラインに加えて細分類診断基準が記載されている。

指定難病に示されたリンパ管腫症／ゴーハム病の診断基準は、以下のとおりである。臨床所見、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にて診断される。

<リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準>

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I) 脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行う。鑑別疾患は除外する。

(I) 脈管奇形（血管奇形及びリンパ管奇形）診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形（海綿状血管腫）、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形（単純性血管腫・ポートワイン母斑）及び混合型脈管奇形（混合型血管奇形）が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例) 乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例) 静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II) 細分類 リンパ管腫症／ゴーハム病診断基準

下記（1）のa)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、（2）の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

（1）主要所見

a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解（全身骨に起こりうる）。

b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又はリンパ液貯留。

c) 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又は腹腔内にリンパ液貯留。

（2）病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

特記事項

・除外疾患：リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患（皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。）。

・リンパ管奇形（リンパ管腫）が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

3) リンパ管拡張症

リンパ管拡張症はリンパ管の狭窄・閉塞に基づくリンパ管内圧の上昇の結果、リンパ管の著明な拡張とリンパ液の漏出をきたす疾患と考えられており、リンパ管拡張症をリンパ管腫症、リンパ管腫と明確に分ける診断基準はない²⁾。また、リンパ管拡張症のうち、腸管壁内のリンパ管で起こる「腸リンパ管拡張症」は小児慢性特定疾病に指定され、診断の手引き¹⁹⁾が示されている。

4) その他のリンパ管疾患

リンパ管疾患には、前述のリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症の他に原発性リンパ浮腫、がん治療後などに続発する二次性リンパ浮腫も含まれるが、PI3K/AKT/mTOR 経路との関連については不明である。

2.5.1.3 効果が期待される疾患及び現行の主な治療法

現在、国内外において、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を適応とする薬剤は承認されていない。以下に本剤の効果が期待される疾患とそれらの主な治療法を示す。

(1) 本剤の効果が期待される疾患

本剤の効果が期待される疾患には、難治性脈管腫瘍・脈管奇形のうち、カサバツハ・メリット現象を伴う、又は伴わないカポジ型血管内皮腫及び房状血管腫、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、静脈奇形（青色ゴムまり様母斑症候群を含む）、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群がある。

(2) 現行の主な治療法

1) リンパ管腫¹⁷⁾

病変部に対して、主に外科的切除、硬化療法（ピシバニール、ブレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）が行われるが、これらの療法は単発の大きな嚢胞からなる軽症例（リンパ管腫の約 80%の患者を軽症例が占める）であれば満足のいく結果（消失もしくは縮小して生活に支障をきたさない）を得られるが、残りの約 20%は多発性で細かい嚢胞性病変であったり、気道周囲に浸潤したりしているため、外科的切除、硬化療法では治癒困難である。代替治療として、ステロイド、インターフェロン、抗がん剤（ビンクリスチン等）等を使用した報告例もあるが、副作用が多いばかりか、嚢胞を縮小させる効果は明らかでなく、現時点で、本疾患に対して効能・効果を有する薬剤はない。

2) リンパ管腫症・ゴーハム病¹⁸⁾

胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行うが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。また、病変部

位によっては放射線治療を行うこともあるが、成長障害や二次癌などの晩期合併症が問題となるため、小児例が多い本疾患には推奨されていない。

手術困難な病変に対しては、ステロイド、インターフェロン、プロプラノロール、化学療法（ビンクリスチン）等の薬物療法が行われることがあるが、有効率は20～45.8%（国内症例、臨床症状の改善度で判定）と低いだけでなく、副作用等の問題がある。また、低脂肪食などの食事療法を行うこともあるが、ほとんどの症例で無効である。現時点で、本疾患に対して効能・効果を有する薬剤はない。

なお、本剤と同じmTOR阻害作用を有する薬剤として、エベロリムス（アフィニートール®、サーティカン®）、テムシロリムス（トーリセル®）が本邦でも承認されているが、いずれも難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する効能・効果は有していない。

2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

脈管腫瘍及び脈管奇形は、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、血管内皮細胞、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^{20, 21)}。

mTORは、PI3K/AKT経路のシグナルを統合し、リボソーム生合成と蛋白合成を制御して細胞増殖や成長を調整している(図2.5-2)²²⁾。mTORシグナルの促進は血管形成やリンパ管形成を制御しているVEGFの発現を増加させる²³⁾。PI3K/AKT/mTOR経路の異常活性は、脈管異常に関わる組織の異常増殖を示すことからこの系路をターゲットとした新規治療薬の開発が期待されている。

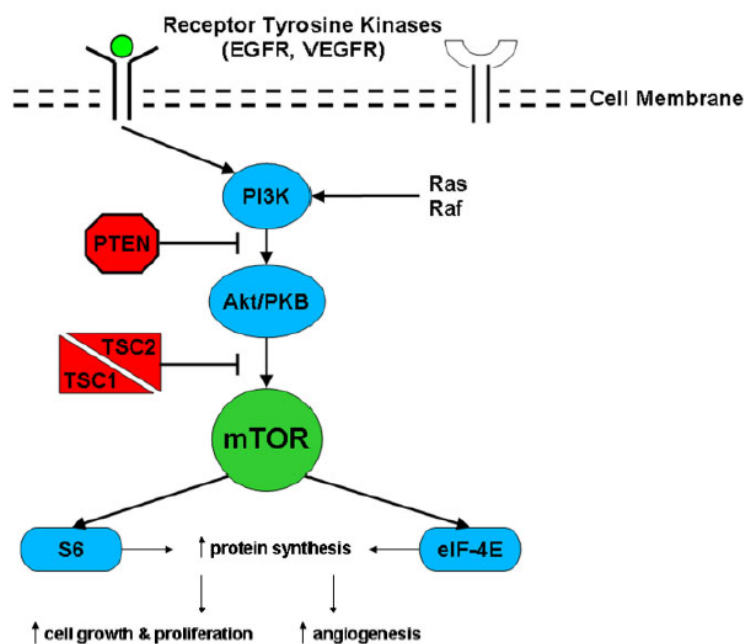


図 2.5-2 mTOR の制御機構とその作用²²⁾

PI3K: phosphoinositide-3-kinase, AKT: protein kinase B,
 PKB: protein kinase B, mTOR: mammalian target of rapamycin,
 PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10,

S6: ribosomal protein S6, eIF4E: eukaryotic translation initiation factor 4E,
VEGFR :vascular endothelial growth factor receptor,
EGFR: epidermal growth factor receptor, TSC: tuberous sclerosis complex,

mTOR 阻害剤であるシロリムスは、細胞の分裂や増殖、生存等を調節する mTOR に結合し、その活性化を抑制することにより、細胞増殖抑制とともに抗血管新生作用、抗リンパ管新生作用を示すことから難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する有効性が示唆されている<2.6.2>。

すなわち、in vitro 試験では、シロリムスは、マウス EOMA 細胞において血清で活性化したプロテインキナーゼ B (AKT) (Ser473)、mTOR、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 ベータ

(GSK3 β) 及び S6 のリン酸化促進作用を抑制した。ヌードマウスの皮下に埋植した B13LM 細胞の LECs 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。ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (HDMECs) の構成細胞であるリンパ管内皮細胞 (LECs)、ヒトリンパ管奇形患者由来のリンパ管内皮細胞及びマウスの血管内皮腫細胞 (EOMA 細胞) の増殖を濃度依存性に抑制し、ヒト LECs の遊走を抑制した。ヒト LECs において血管内皮細胞増殖因子である VEGF による p70S6 kinase のリン酸化促進作用を抑制した。

また、in vivo 試験では、シロリムスは、エマルジョン化した不完全フロントアジュバンド誘発性リンパ管内皮腫瘍、マウス血管内皮腫細胞移植、マウス静脈奇形及びマウス転移性脾臓腫瘍細胞移植の各腫瘍モデルにおいて、シロリムスを経口もしくは腹腔内投与したとき、これらの動物モデルでみ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。

臨床では、国内外で多数の研究報告がなされている^{6, 7, 8)}。海外で実施された Adams らの報告⁶⁾では 80%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。本邦においては、岐阜大学 Ozeki らが実施した臨床研究⁸⁾でも同様の結果を報告している。

以上のとおり、本剤は、非臨床、臨床の結果から効力を裏付ける十分な科学的根拠を有するものと考えられた。

2.5.1.5 臨床開発計画

本申請の臨床データパッケージは、評価資料として本剤錠剤 (NPC-12T 錠：ラパリムス錠 1 mg) を用いた LM 試験<5.3.5.2-1>、参考資料として本剤錠剤及び顆粒剤を用いた CVA 試験<5.3.5.4-1 参>の 2 試験を中心に構築した (表 2.5-3)。また、臨床薬理パート (2.7.2) では、本剤の薬物動態に関する小児データが限られるため、外国人小児腎障害患者を対象に実施された外国臨床試験<5.3.4.1-1 参>、<5.3.4.2-1 参>、<5.3.4.2-2 参>の薬物動態結果を参考として評価するとともに、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た<5.3.3.5-1 参>。有効性パート (2.7.3) では、国内外で報告されている臨床試験報告又は研究報告についても評価し、提示した。安全性パート (2.7.4) については、既承認のリンパ脈管筋腫症の市販後使用成績調査の情報、外国の市販後安全性情報から得られた情報も適宜評価し、提示した。

表 2.5-3 臨床データパッケージ

試験	臨床薬理 (2.7.2)	有効性 (2.7.3)	安全性 (2.7.4)	添付資料番号
LM 試験 (評価)	○	○	○	5.3.5.2-1
CVA 試験 (参考)	○	○	○	5.3.5.4-1 参

2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点

2.5.1.6.1 試験のデザイン、実施、解析に関する標準的方法の有無

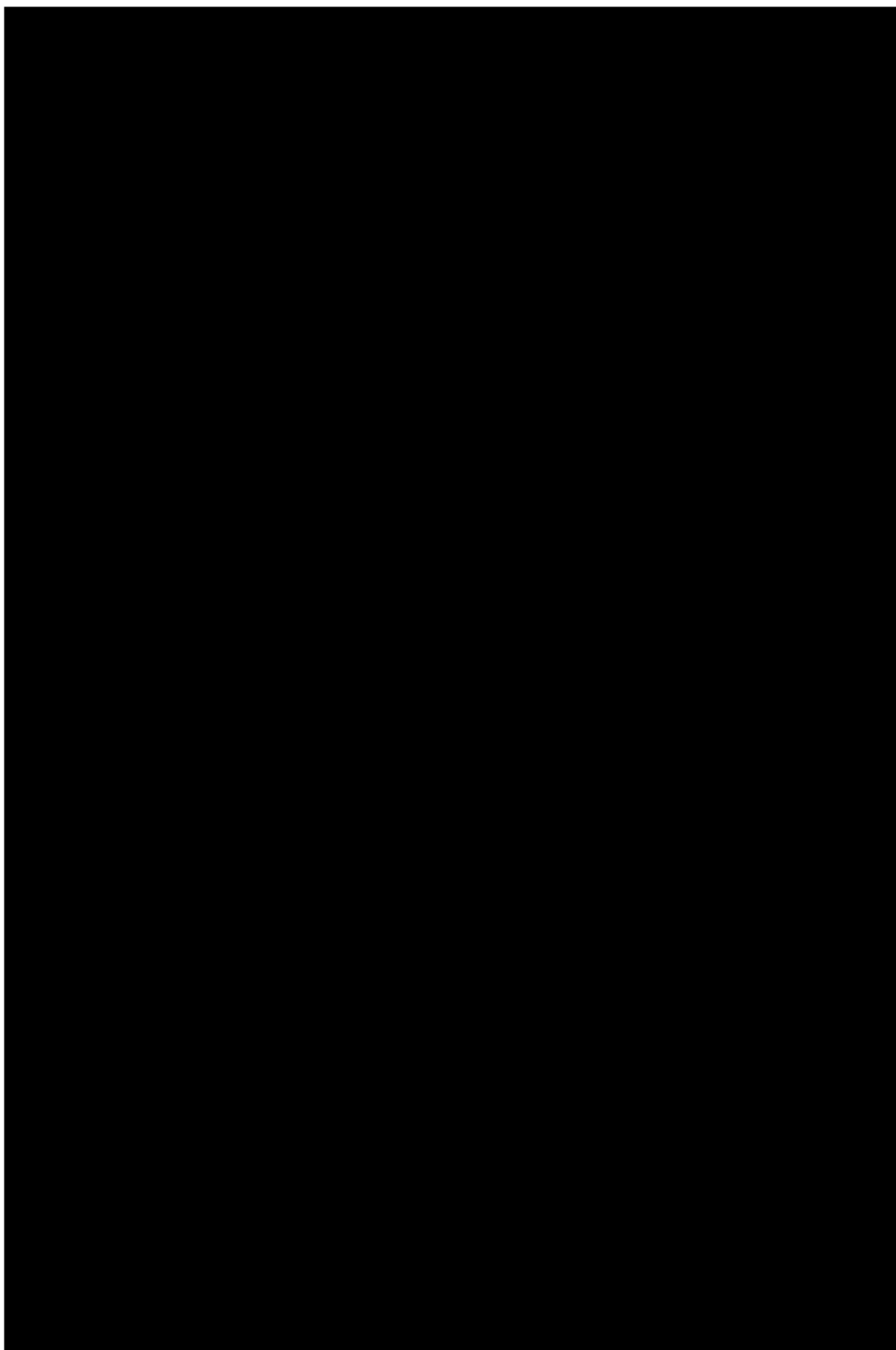
国内外において、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を適応とする薬剤はこれまでに承認されていない。脈管腫瘍・脈管奇形に対する臨床試験のデザインや実施、解析に関して標準的方法と呼べるものは存在しない。そのため、当該試験におけるデザインや評価方法等の詳細については、国内外で実施された試験及び PMDA との治験相談における助言を参考に計画した。

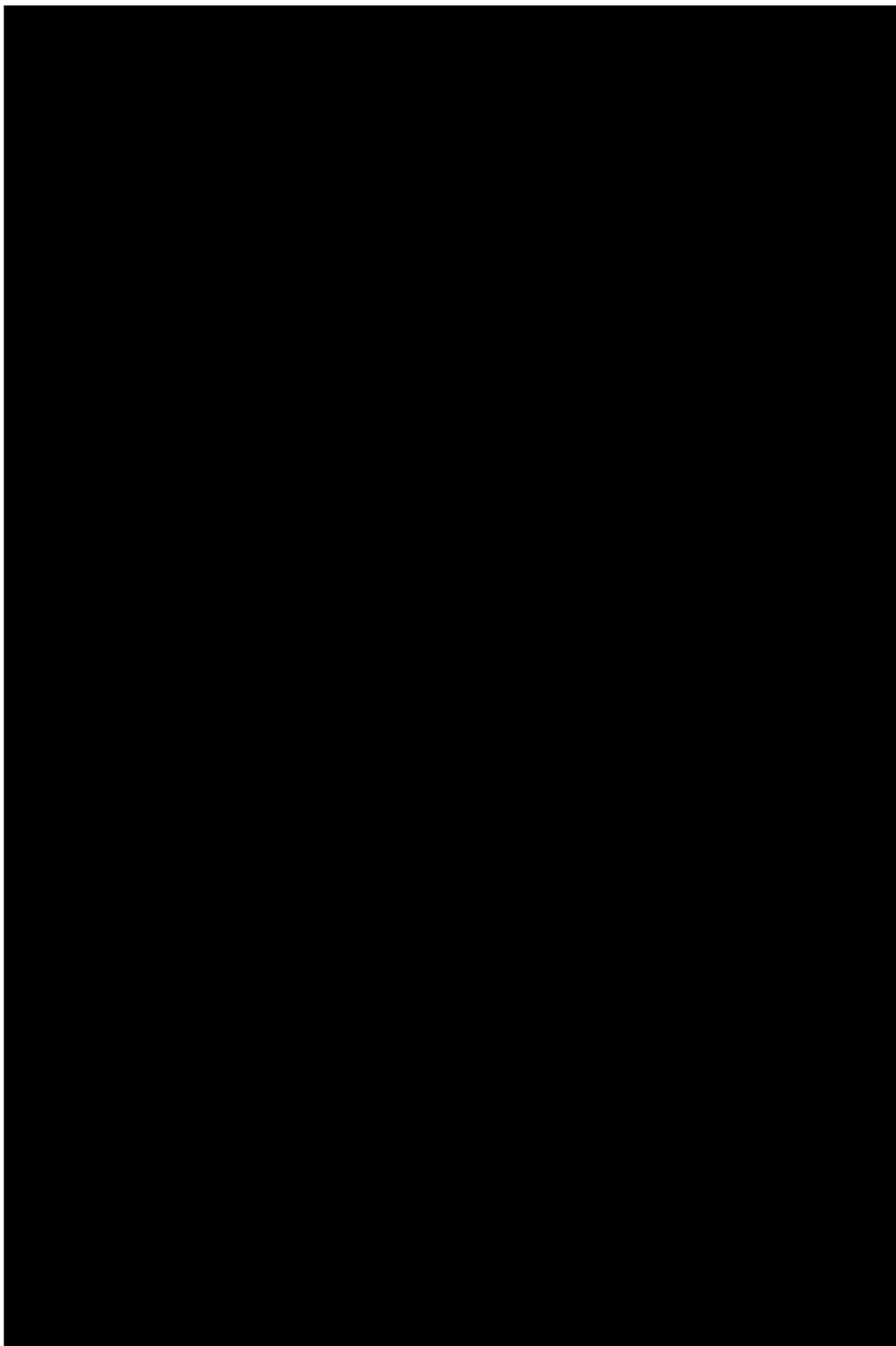
2.5.1.6.2 規制当局によるガイダンス及び助言

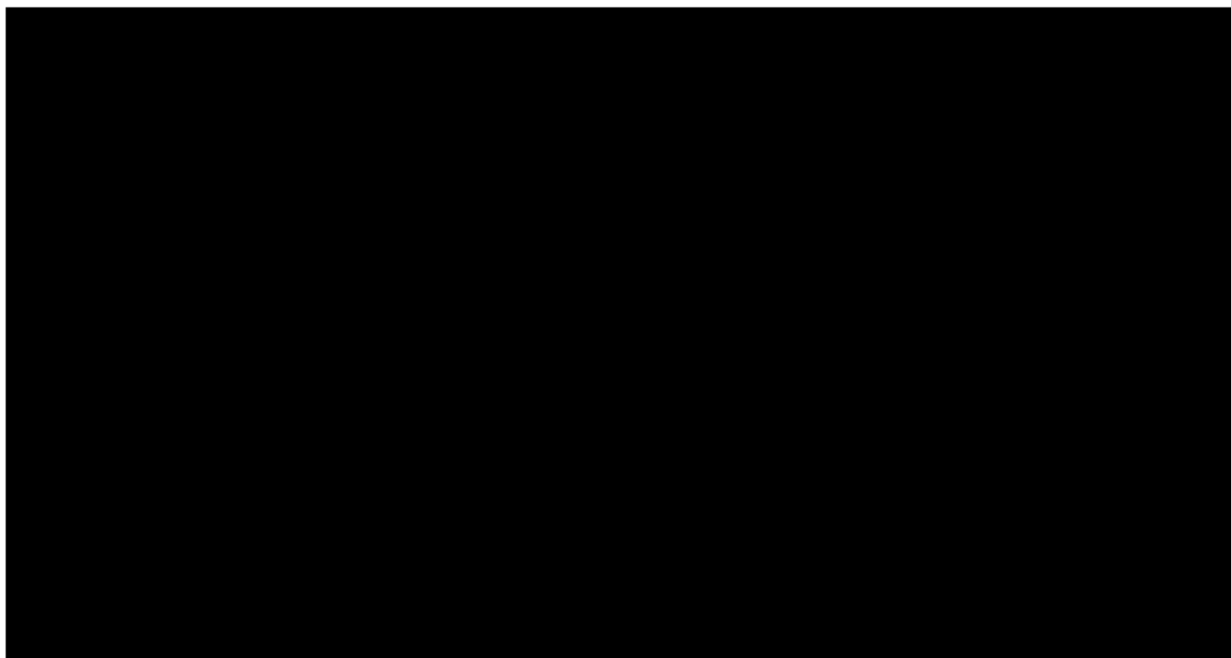
本剤の開発にあたり、PMDA との治験相談として、XXXXXXXXXX相談（受付番号：XXXXXXXXXX、20XX年XX月XX日）及びXXXXXXXXXX相談（受付番号：XXXXXXXXXX、20XX年XX月XX日）を実施した。両相談における PMDA からの助言及び申請者の対応について、以下に要約した。また、相談の記録を<1.13.2>に添付した。なお、本申請にかかるXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXについては、XXXXXXXXXX相談（受付番号XXXXXXXXXX、20XX年XX月XX日）において PMDA 確認済みの内容である。

表 2.5-4 治験相談における主な助言（議事録要約）及び対応一覧

PMDA の助言	対応
【全般的事項】	【全般的事項】







2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤錠剤は、「ラパリムス錠 1 mg」として 2014 年 7 月にリンパ脈管筋腫症の効能・効果で承認され、販売されている。今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請においては、原薬及び製剤の変更はないため、生物薬剤学試験は新たに実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の薬物動態に関する情報（吸収、分布、代謝、排泄等）は、本適応症である難治性リンパ管疾患では限られるが、リンパ脈管筋腫症を適応症としたラパリムス錠の承認申請時に詳細に報告した<2.7.2.1>。

本項では、今回、新たに実施した難治性リンパ管疾患を対象とする LM 試験、及びリンパ管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形（難治性血管・リンパ管疾患）を対象とする CVA 試験で得られた薬物濃度データを概括した。また、利用可能な日本人データを用いて母集団薬物動態解析によりモデル構築し、被験者の内因性（性、年齢、体重）や外因性要因（投与量、剤形、疾患、CYP3A 等）が及ぼす影響を検討するとともに、シミュレーションによりトラフ濃度閾値を計算し、臨床用量を推定した結果を概括した。なお、外国人小児腎障害患者を対象とした薬物動態の結果については<2.7.2.2.3>で示したが、本項では割愛した。

2.5.3.1 薬物濃度推移

2.5.3.1.1 NPC-12T-LM 試験

添付資料番号<5.3.5.2-1>

本試験では、本剤錠剤の服用可能な小児を含む難治性リンパ管疾患患者 11 例に本剤 52 週間投与し、全血中シロリムストラフ濃度を投与開始 1、2、4 週後、それ以降は 4 週ごとに測定した。初期投与量として、体表面積 $\geq 1.0 \text{ m}^2$ の患者には本剤 2 mg/日、体表面積 $< 1.0 \text{ m}^2$ の患者には 1 mg/日を経口投与し、その後、トラフ濃度が 5~15 ng/mL となるよう投与量を適宜調整した。ただし、最大投与量は 1 日 4 mg に制限した。

患者の構成は、全 11 例中女性が 7 例と多く、最小年齢は 3 歳で、平均年齢は 17.5 ± 9.6 (SD) 歳、体表面積が $< 1.0 \text{ m}^2$ の患者は 3 例であった。全血中シロリムストラフ濃度を表 2.5-5 に示した。平均トラフ濃度は、投与 2 週後で 5 ng/mL を超え、12 週後には 7.4 ng/mL、28 週後には 9.5 ng/mL まで上昇し、ほぼそのレベルで 52 週後まで推移し、目標トラフ濃度を維持した。また、体表面積 1.0 m^2 以上においては、投与 1 週後で 5 ng/mL を超え、12 週後には 7.3 ng/mL、28 週後には 10.1 ng/mL まで上昇し、52 週後まで 8~10 ng/mL 程度で推移し、体表面積 1.0 m^2 未満においては、期間を通し、5~8 ng/mL 程度で推移した (2.7.2.2.1)。

表 2.5-5 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量：LM 試験

観察時点	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後
例数	11	11	11	11	11	9
平均値	5.5458	5.5152	7.4015	8.4330	8.1330	8.9241
標準偏差	1.5866	1.7946	2.0415	2.2006	4.5291	3.2822

Source: <5.3.5.2-1> (表 14.2-24 改変)

2.5.3.1.2 SRL-CVA-01 試験

添付資料番号<5.3.5.4-1 参>

本試験は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形（難治性血管・リンパ管疾患）を対象として、本剤錠剤及び顆粒剤の安全性及び有効性を検討する臨床研究として開始した。本試験の対象には、別途実施している LM 試験<5.3.5.2-1>の 52 週間投与が終了後に移行した被験者（5 例）も含まれる。なお、今回提示するデータは、20 年 3 月 31 日を cut-off 日として EDC から抽出したものであるが、本申請時点においても試験を継続している。

全血中シロリムストラフ濃度は、適宜（おおむね投与開始 1、2、4 週後）測定した。錠剤を投与する場合、初期投与量として、体表面積 $\geq 1.0 \text{ m}^2$ の患者には本剤 2 mg/日、体表面積 $< 1.0 \text{ m}^2$ の患者には 1 mg/日を経口投与し、その後、目標トラフ濃度が 5~15 ng/mL となるよう投与量を適宜調整した。ただし、最大投与量は 1 日 4 mg に制限した。顆粒剤を投与する場合、顆粒剤の AUC_t が錠剤の平均 1.48 倍<5.4.2-5 参>を示したことに基づいて錠剤 1 日 2 mg（シロリムスとして）に対して顆粒剤は 1 日 0.7g（シロリムスとして 1.4 mg）相当として年齢と体重で換算した<2.7.2.2.2>。

本試験の全血中シロリムストラフ濃度の要約を表 2.5-6 に示した。本剤（錠剤又は顆粒剤）投与 2 週後にトラフ濃度を測定する症例が最も多かった。試験期間を通じておおむね目標トラフ濃度に達した。

表 2.5-6 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量：CVA 試験

観察時点	1 週後	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	28 週間後
例数	9	32	7	5	5	2	1	1
平均値	8.00	5.53	7.56	3.38	5.52	10.80	9.10	2.90
標準偏差	5.53	3.54	5.43	2.38	2.91	6.93	-	-

Source: <5.3.5.4-1 参> (表 14.3.7 改変)

2.5.3.2 母集団薬物動態解析

添付資料番号<5.3.3.5-1 参>

1) 母集団薬物動態モデルの構築

母集団薬物動態モデルの構築に利用可能だった日本人の被験者数は 141 例（LM 試験：11 例、-CVA 試験：45 例、0403：12 例、MLSTS：63 例、NPC-12T-1：10 例）で、定量限界値を超えた全血中シロリムス濃度は総数 963 検体であった。

基本モデルは、残差誤差モデルに比例誤差モデルを選択し、アロメトリー則に基づく CL/F、 V_c/F 、 Q/F 、及び V_p/F への体重補正並びに成熟度補正を CL/F に組み込み、CL/F と V_c/F の被験者間変動、CL/F、 V_c/F 、 Q/F 、及び V_p/F への重みを組み込んだ 2 コンパートメントとして各パラメータを推定し、構築した。共変量は、基本モデルを基にパラメータに対する各共変量をステップワイズに選択した結果、 K_a に与える製剤の影響、CL/F 及び誤差に与える PK 分析法の影響が有意であることがわかり、最終モデルとした。その他の共変量（性別、年齢、疾患、投与量、CYP3A 阻害薬）の影響は有意でなかった。

表 2.5-7 最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Point Estimate	RSE (%)	95% CI*
<i>Typical Values</i>			
Absorption Rate constant K_a (h^{-1})	0.235	1.17	0.229 - 0.240
Apparent Clearance CL/F (L/h)	6.44	6.04	5.72 - 7.25
Apparent Central Volume V_c/F (L)	176	2.43	168 - 185
Apparent Peripheral Volume V_p/F (L)	281	13	218 - 362
Apparent Intercompartmental Clearance Q/F (L)	33.6	4.07	31.0 - 36.3
<i>Covariate Effects</i>			
Weight on CL	0.750 Fixed	n/a	n/a
Weight on V_c	1.00 Fixed	n/a	n/a
Weight on V_p	1.00 Fixed	n/a	n/a
Weight on Q	0.750 Fixed	n/a	n/a
Hill Coefficient on CL MF	2.94 Fixed	n/a	n/a
TM50 on CL MF	62.9 Fixed	n/a	n/a
Granule on K_a	1.45	1.34	1.41 - 1.49
Clinical trials assay on CL	0.654	0.408	0.649 - 0.659
Clinical trials assay on error	-0.631	0.55	-0.638 - -0.624
<i>Interindividual Variability</i>			
On CL/F (%)	75.9	6.42	66.6 - 85.7
On V_c/F (%)	312	15.9	230 - 430
<i>Residual Error</i>			
Proportional Error (%)	61.9	0.705	61.1 - 62.8

CI=信頼区間；RSE=相対誤差

*：ブートストラップ推定法から計算

Source: <5.3.3.5-1 参>(Table 10)

2) 血中薬物濃度シミュレーション

最終モデルを用いて薬物動態シミュレーションを行った。本剤錠剤を 3 つの体表面積区分 ([0.6~1.0 m^2 未満]、[1.0~1.5 m^2 未満]、[1.5 m^2 以上]) 別の仮想被験者に投与したときの定常状態におけるトラフ濃度 ($C_{min,ss}$) の中央値及び 90% percentile を表 2.5-8 に要約した。いずれの体表面積区分も 10 日前後で定常状態に達した。トラフ濃度の中央値は、[0.6~1.0 m^2 未満] の患者では、1 mg/日投与で 5 ng/mL を超え、2 mg/日投与で 11 ng/mL まで上昇した。治療域トラフ濃度 (5~15 ng/mL) に達する被験者の割合 (予測値の頻度) は 1 mg/日投与が 45.7% と高かった。同様に [1.0~1.5 m^2 未満] の被験者では、2 mg/日以上以上の投与が必要となり、2 mg/日投与で 7 ng/mL に達した。治療域トラフ濃度に達する被験者の割合も 2 mg/日投与が最も高かった。[1.5 m^2 以上] の患者でも、2 mg/日以上が必要となり、2 mg/日投与で 5 ng/mL に達したが、

3 mg/日投与でおよそ 8 ng/mL と、より確実に治療域を維持できると予測された。治療域トラフ濃度に達する患者の割合は、3 mg/日投与が 48.6%と高かったが、2 mg/日投与でも 44.0%の患者が分布すると予測された。

表 2.5-8 日本人患者に本剤錠剤を 1 日 1 回経口投与したときの全血中シロリムス濃度の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション結果の要約

体表面積 区分 (m ²)	本剤の投与量	C _{min,ss} (ng/mL) *1		5~15 ng/mL の患者 割合*2 (%)
		Median	90% Percentile	
≥0.6~<1.0	1 mg/日	5.72	0.930 - 20.0	45.7
	2 mg/日	11.4	1.86 - 40.0	41.7
≥1.0~<1.5	1 mg/日	3.58	0.566 - 12.1	31.5
	2 mg/日	7.16	1.13 - 24.2	50.1
	3 mg/日	10.7	1.70 - 36.2	43.2
≥1.5	1 mg/日	2.76	0.489 - 9.09	20.6
	2 mg/日	5.51	0.977 - 18.2	44.0
	3 mg/日	8.27	1.47 - 27.3	48.6

C_{min,ss}: 定常状態時のトラフ濃度、

*1: 母集団薬物動態最終モデルに基づいて、3 歳以上の男女各 100 例、計 3400 例生成させて、C_{min,ss}、C_{min,ss} の Median 及び 90% percentile、治療域の患者の割合を求めた。

*2: C_{min,ss} が本剤の治療域濃度 (5~15 ng/mL) にある患者の割合 (予測値の頻度)

Source: <5.3.3.5-1 参> (Addendum report)

以上の結果から、本剤錠剤を投与する場合は、[0.6~1.0 m²未満]の患者には 1 又は 2 mg/日、[1.0~1.5 m²未満]の患者には 2 mg/日、[1.5 m²以上]の患者には 2 又は 3 mg/日が治療域トラフ濃度 5~15 ng/mL を維持できる投与量であると予測され、開始用量として体表面積が 1.0 m²未満の患者では 1 mg/日、1.0 m²以上の患者では 2 mg/日が妥当と考えられた。ただし、いずれの体表面積区分の投与量においても個体間変動が大きいため、個々の患者での薬物濃度の測定が重要であると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

難治性リンパ管疾患を対象とした本剤の有効性は、国内で実施された LM 試験<5.3.5.2-1>を有効性の「評価資料」として、また CVA 試験<5.3.5.4-1 参>の中間結果（データカットオフ日 20■■年 3 月 31 日）を有効性の「参考資料」として評価した（表 2.5-9）。本項ではこれら 2 試験を中心に概括するが、本剤の難治性リンパ管疾患に対するその他の臨床試験報告のうち、Ozeki らが実施した国内 20 例の難治性リンパ管疾患患者を対象にした臨床研究、米国とベルギーでそれぞれ実施された 2 つの臨床試験（表 2.5-10）についても有効性評価の参考とし、本項で概括した。なお、その他、レトロスペクティブに評価された結果や症例報告などの情報については、臨床的有効性の概要（2.7.3）で要約し、紹介した。

表 2.5-9 LM 試験及び CVA 試験の概略

試験名 主目的 デザイン	対象疾患 被験者数	薬物の用量と投与方法	添付資料番号
LM 試験 （医師主導治験） 有効性（奏効率） 非盲検、非対照	難治性リンパ管疾患 n=11	初期投与量として、 体表面積 $\geq 1.0 \text{ m}^2$: NPC-12T 錠 2 mg/日 体表面積 $< 1.0 \text{ m}^2$: NPC-12T 錠 1 mg/日 を経口投与した。その後、全血中シロリムストラフ値を 5~15 ng/mL となるよう投与量を調整した。最大投与量は 1 日 4 mg とした。	5.3.5.2-1
CVA 試験 （特定臨床研究） 安全性 非盲検、非対照 （データカットオフ日：20■■年 3 月 31 日）	難治性脈管腫瘍・脈管奇形 n=77	<NPC-12T 錠> 初期投与量として、 体表面積 $\geq 1.0 \text{ m}^2$: NPC-12T 錠 2 mg/日 体表面積 $< 1.0 \text{ m}^2$: NPC-12T 錠 1 mg/日 を経口投与した。その後、全血中シロリムストラフ値を 5~15 ng/mL となるよう投与量を調整した。最大投与量は 1 日 4 mg とした。 （錠剤の粉砕例あり） <NPC-12K 顆粒> 初期投与量として、 月齢■■ヵ月：シロリムスとして■■■■mg/kg 月齢■■~■■ヵ月未満：シロリムスとして■■■■mg/kg 月齢■■~■■ヵ月未満：シロリムスとして■■■■mg/kg 月齢■■ヵ月以上：シロリムスとして■■■■mg/kg を経口投与した。その後、全血中シロリムストラフ値を 5~15 ng/mL となるよう投与量を調整した。最大投与量は 1 日 1.4 mg とした。	5.3.5.4-1 参

表 2.5-10 国内外の臨床試験／臨床研究の概略

試験名 主目的 デザイン	対象疾患 被験者数	薬物の用量と投与方法
Ozeki, 2019 ⁸⁾ (日本) : リンパ管異常を有する患者の病変サイズ、臨床症状及び QOL に対するシロリムス療法のインパクト 有効性 (奏効率) 非盲検、非対照	リンパ管腫 5 例、リンパ管腫症 6 例 (KLA3 例、GLA3 例)、ゴーハム病 6 例、リンパ管拡張症 3 例 合計 20 例	体表面積 1.0 m ² 以上の場合 : 1 日 1 回 2 mg (2 錠) 体表面積 1.0 m ² 未満の場合 : 1 日 1 回 1 mg (1 錠) 血中トラフ濃度が 5~15 ng/mL となるように用量調節された。
Adams, 2016 ⁶⁾ (米国) : 複雑性脈管異常に対するシロリムスの有効性と安全性 有効性、安全性 非盲検、非対照	リンパ管腫 5 例、リンパ管腫症 14 例 (GLA7 例、KLA7 例)、ゴーハム病 3 例、KMP を伴う KHE10 例、KMP を伴わない KHE3 例、その他の血管・リンパ管疾患 25 例 (混合型脈管奇形 16 例、リンパ管拡張症 3 例、PTEN/動静脈奇形 2 例、PTEN 過誤腫症候群 4 例) 合計 60 例	本剤液剤 1 日 2 回の経口投与とし、開始用量は 1 回あたり 0.8 mg/m ² であった。本剤のトラフ濃度は 10~15 ng/mL の間で維持された。
Hammer, 2018 ⁷⁾ (ベルギー) : 広範囲で複雑型 Slow-flow 脈管奇形に対するシロリムスの治療効果 : 単施設、前方視的 II 相試験 有効性、安全性 非盲検、非対照	リンパ管腫 6 例、リンパ管腫症 (GLA) 2 例、静脈奇形 7 例、毛細血管静脈奇形 1 例、クリッペル・トレノネー症候 2 例、PTEN 過誤腫症候群 1 例 合計 19 例	12 歳未満には本剤液剤を 1 日 2 回の経口投与とし、開始用量は 1 回あたり 0.8 mg/m ² であった。また、12 歳以上には錠剤 2 mg/日を 1 日 2 回経口投与で開始し、血中トラフ濃度が 10~15 ng/mL となるように用量調節された。

2.5.4.2 試験方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

LM 試験のデザインは、非盲検非対照とした。以下の点から、妥当であると考えた。

- ・難治性リンパ管疾患の患者数は限られており、十分な症例数の試験を実施することは困難であること、本疾患は難治性で致死的な疾患であること等から、プラセボ群の設定が困難であること。
- ・本疾患に対する効能効果を有する薬剤は存在せず、適切な対照群は存在しないこと。
- ・非盲検非対照試験であるものの、主要評価項目は、中央判定委員会による判定を用いることにより、シロリムスの有効性を客観的に評価することが可能であること。

2.5.4.2.2 対象患者の選択

LM 試験では、脈管異常の中でも、致死性かつ重篤な症状を起こしうる「難治性リンパ管疾患」であるリンパ管腫 (頭頸部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する)、リンパ管腫症及びゴーハム病を対象とした。これらの疾患は、いずれもリンパ管疾患であり、疾患名は区別されているが、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。以下に、疾患の詳細を記載する。

- ・リンパ管の形態異常を起こしている病態であることは共通しているが、病理学的には Tumor (腫瘍) ではなく、Malformation (奇形) とされており、増殖傾向は無い。一般的な認識として、局所的な病変が「リンパ管腫」、びまん性、広範囲、全身性である病変が「リンパ管腫

症」と捉えられている。しかし、実際はボーダーラインの症状を示す症例もあり、専門医、非専門医にかかわらず、厳密な区別が困難な疾患である。

- ・病理学的に、「1 層のリンパ管内皮細胞が拡張ないし、複雑に増加」している所見が特徴であり、それ以上の疾患特異的な所見はないとされている。従って、病理学的所見のみでは、3 疾患を厳密に区別することは困難である。このことは、これらの疾患が病理学的には類似した疾患であるということを示している。
- ・臨床症状は、病変部位によって異なるが、基本的には「リンパ管組織が浸潤し、リンパ液の漏れやリンパ浮腫、嚢胞性病変が起こる」ことによって起こる。具体的には、皮膚の浮腫、リンパ漏、頸胸部の浮腫、リンパ嚢胞、胸部へのリンパ液の漏出（胸水、心嚢水）、腹部へのリンパ液の漏出（腹水）等が主要な症状であり、3 疾患ともに認められる。
- ・3 疾患に対する既存の薬物治療は全く同じ薬剤（ステロイド、インターフェロン、プロプラノロール等）が使用されている。これらは、病変の縮小を目的に投与されているが、シロリムスも同様の薬効を期待されている。

以上より、上記の疾患は、共通点が多く、作用機序や治療戦略も同様であることから、LM 試験においては、「難治性リンパ管疾患」として、一纏めに評価することが可能な集団として、本試験の投与対象とすることとした。なお、難治性リンパ管疾患の中で、リンパ管腫、リンパ管腫症との鑑別が難しいとされる疾患にリンパ管拡張症がある。リンパ管拡張症はリンパ管の狭窄・閉塞に基づくリンパ管内圧の上昇の結果、リンパ管の著明な拡張とリンパ液の漏出をきたす疾患と考えられており、リンパ管拡張症をリンパ管腫症、リンパ管腫と明確に分ける診断基準はないとされていることから、LM 試験の対象には含めなかった。

選択基準には、登録時の体表面積が 0.6 m^2 以上で錠剤が内服可能であり、治療開始前の MRI で 1 つ以上の測定可能な標的病変（リンパ管腫、リンパ浮腫等）を有すると判定された患者を対象とした。また、脈管異常の中でも致死性的かつ重篤な症状を起こしうる難治性リンパ管疾患を対象とした。重度の障害又は致死的な症状は、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がある場合、又は、これらに相当する障害又は症状があると治験責任医師/分担医師が判断した場合とした。

除外基準では、本剤の有効性評価に対する影響を除くため、シロリムス、他の mTOR 阻害剤（エベロリムス等）等の mTOR 経路に関連する分子標的薬を登録前 8 週間以内に投与された患者、同意取得前 2 週間以内に、標的病変に対する手術（切除術、硬化療法、血管内治療）を受けた患者及び術後 2 週間経過した後でも、手術の影響と思われる病変部位の腫脹、感染、リンパ漏等が残存している患者、登録前 2 週間以内に、対象疾患に対する治療薬（プロプラノロール等）が投与された患者等を除外した。

2.5.4.2.3 有効性の評価項目

LM 試験の主要評価項目は中央判定委員会の判定による投与開始 52 週後の標的病変の奏効率とした。投与開始 52 週後において、解析対象集団の患者のうち、中央判定委員会により測定可能

病変ありと判定された患者を対象に「標的病変の治療効果判定」において改善（完全奏効もしくは部分奏効）を認めた患者の割合を評価した。投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率は副次評価項目に設定した。副次評価項目は、投与開始 12、24、52 週後の呼吸機能、胸水、腹水、血液凝固パラメータ、出血、痛み、QOL 改善度（PedsQL（25 歳以下）、FACT-G（26 歳以上））、ADL 改善度（Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上）、Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満））を評価した。

2.5.4.2.4 投与量の設定

LM 試験の本剤の用量は、開始用量を 2 mg（登録時の体表面積 1.0 m² 以上の場合）又は 1 mg（登録時の体表面積 1.0 m² 未満の場合）として、投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように用量を増減した。なお、1 日の最大用量は、4 mg とした。

体表面積に応じた開始用量、目標トラフ濃度については、他の臨床試験情報等を踏まえ設定した＜2.7.3.1.5 投与量の設定根拠＞。

2.5.4.2.5 解析手法

LM 試験では適格例 11 例全例が FAS、PPS に採用された。主要評価項目については、FAS 及び PPS をそれぞれデータセットとして、投与開始 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率（CR＋PR）及びその正確な信頼区間（Clopper-Pearson 法）を二項分布に基づき算出した。投与開始 52 週後又は中止時の奏効率の 95%信頼区間の下限が閾値 5%を上回ったときに、本剤が有効であると判断することとした。副次評価項目の解析手法は＜2.7.3.1.8 解析手法＞に示した。

2.5.4.3 対象集団の特性

LM 試験及び CVA 試験の難治性リンパ管疾患の人口統計学的その他の基準値の特性を表 2.5-11 に示した。LM 試験に比して CVA 試験で 12 歳未満の割合が多く、体重も軽い傾向であった。LM 試験ではリンパ管腫症がほとんどを占めたが、CVA 試験ではリンパ管腫及びリンパ管腫症がほぼ同程度でほとんどを占めた。また、CVA 試験では、錠剤以外に顆粒剤、粉砕等の剤形が投与された。

表 2.5-11 人口統計学的その他の基準値の特性の比較

項目		LM 試験		CVA 試験 (リンパ管疾患)	
		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
FAS		11		51	
性別	男性	4	(36.4)	22	(43.1)
	女性	7	(63.6)	29	(56.9)
年齢(歳) *1		11	17.5±9.6	51	13.9±13.3
	<12	4	(36.4)	26	(51.0)
	12-19	1	(9.1)	14	(27.5)
	≥20	6	(54.5)	11	(21.6)

身長 (cm)		11	143.1±26.1	51	126.6±33.4
体重 (kg)		11	42.33±22.36	51	33.54±20.79
BMI (kg/m ²)		11	19.19±5.56	51	18.593±4.633
	<25	10	(90.9)	47	(92.2)
	≥25	1	(9.1)	4	(7.8)
体表面積 (m ²)		11	1.275±0.442	51	1.047±0.473
	<1.0	3	(27.3)	24	(47.1)
	≥1.0	8	(72.7)	27	(52.9)
対象疾患	リンパ管腫	1	(9.1)	23	(45.1)
	リンパ管腫症	9	(81.8)	20	(39.2)
	ゴーム病	1	(9.1)	6	(11.8)
	リンパ管拡張症			2	(3.9)
対象疾患の罹病期間 (年) ^{*2}		11	10.2±7.6	51	8.9±8.7
剤形	錠剤	11	(100.0)	28	(54.9)
	顆粒剤			9	(17.6)
	粉砕・懸濁・分割			14	(27.5)
Karnofsky PS スコア		8	86.3±5.2	30	75.7±18.7
Lansky play-performance scale		3	96.7±5.8	21	81.0±20.0

*1：同意取得日の年齢

*2：罹病期間は診断日と同意取得日から算出する

引用元：5.3.5.2-1 表 11.2-1 改変

2.5.4.4 標的病変の奏効率の結果

2.5.4.4.1 投与開始 52 週後の標的病変の奏効率

LM 試験の投与開始 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率は、表 2.5-12 に示したとおり 54.5% (6/11 例) (両側 95%信頼区間：23.4%～83.3%) であった。この結果は、有意に高い奏効率であった (片側 P<0.001)。

表 2.5-12 中央判定委員会の判定による投与開始 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率

	例数	(%)
対象例数	11	
CR	0	0.0
PR	7 (うち 1 例中止)	63.6
SD	4	36.4
PD	0	0.0
Not Evaluable	0	0.0
奏効率 (CR+PR ^{*1})	6	54.5
95%CI ^{*2}		[23.4, 83.3]
P 値 ^{*3}		<0.001

*1：中止例は非奏功例として集計

*2：正確な信頼区間を二項分布に基づき算出した。

*3：帰無仮説「奏効率≤5%」に対する片側検定

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-1

11 例中、最大の体積変化率を認めた症例番号 ■ (リンパ管腫症) の MRI 画像を図 2.5-3 に提示した。当該症例では、投与開始直後より著明な腹水貯留と骨盤内にリンパ管腫病変を認め、共に投与中の縮小を認めた。体積変化率は、投与開始 12 週後-35.5%、24 週後-87.1%、52 週後-86.2%であった。

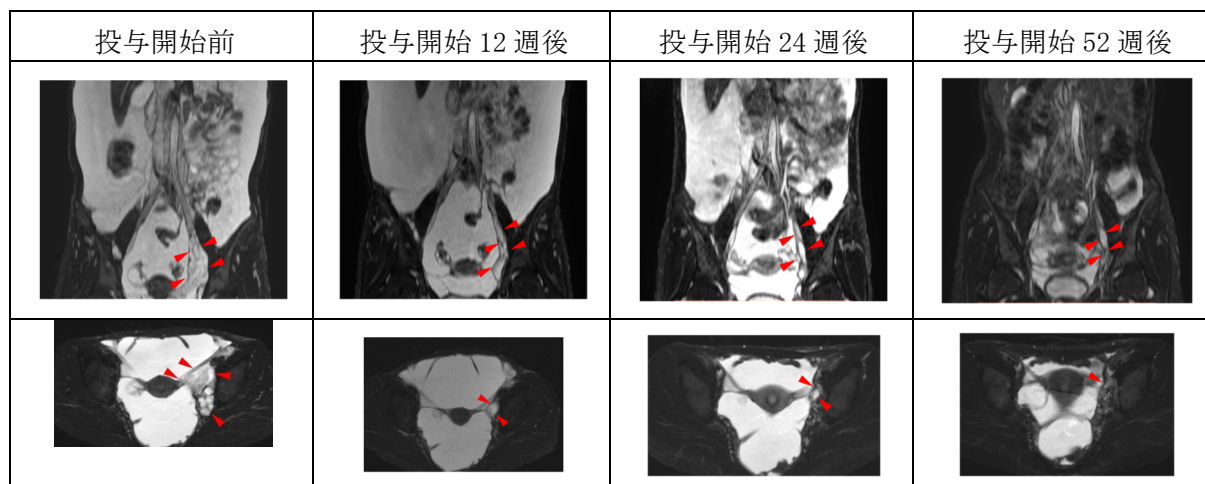


図 2.5-3 病変縮小の様子 (症例番号 ■)

3 ■ 歳女性で、腹水貯留 (上図) と左骨盤内 (下図) にリンパ管腫病変を認めた症例 (矢印は病変を示す)

CVA 試験におけるリンパ管疾患、脈管腫瘍、静脈奇形及び混合型脈管奇形を併合した症例 (全体) の投与開始 52 週後における奏効率は 60.9% (14/23 例) (両側 95%信頼区間: 38.5%~80.3%) であった。このうちリンパ管疾患の奏効率は 50.0% (7/14 例) (両側 95%信頼区間: 23.0%~77.0%) であった。

LM 試験、CVA 試験と同様の基準で標的病変を判定した Ozeki らが実施した難治性リンパ管疾患を対象とした臨床研究⁸⁾においては、投与後 3 ヶ月で PR であった患者の割合は 35%、病変の体積は時間の経過とともに減少し、6 ヶ月時点で PR であった患者の割合は 50%であった。

Adams らが実施した脈管異常を対象とした臨床試験⁶⁾においては、LM 試験、CVA 試験、Ozeki らが実施した臨床研究⁸⁾の基準と異なる判定基準 (PR: ベースラインと比較して MRI 画像で明らかな標的病変の 20%以上の縮小、標的臓器機能障害の 1 グレード以上の改善、又は QOL の改善 (自己評価 PedsQL 4.4 以上、代理者評価の PedsQL 4.5 以上、又は FACT-G 3.99 以上の改善)) で判定されており、6 コース (1 コース: 1 ヶ月) の投与を終了した 57 例のうち、47 例 (83%) が PR、12 コースの投与を終了した 53 例のうち 45 例 (85%) が PR であった。Hammer ら⁷⁾も Adams らと同様の基準を用いて判定を行い、投与 12 ヶ月後において 16 例中 16 例 (100%) が PR であった。

2.5.4.4.2 投与開始 12 週後、24 週後の標的病変の奏効率

LM 試験の投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率は表 2.5-13 に示したとおり、いずれも 72.7% (8/11 例、両側 95%信頼区間: 39.0%~94.0%) であり、投与早期から高い奏効率を示した。

表 2.5-13 中央判定委員会の判定による投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率

	投与開始 12 週後		投与開始 24 週後	
	例数	(%)	例数	(%)
対象例数	11		11	
CR	0	0.0	0	0.0
PR	8	72.7	8	72.7
SD	3	27.3	3	27.3
PD	0	0.0	0	0.0
Not Evaluable	0	0.0	0	0.0
奏効率 (CR+PR)	8	72.7	8	72.7
95%CI ^{*1}		[39.0, 94.0]		[39.0, 94.0]

*1：正確な信頼区間を二項分布に基づき算出した。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-3

CVA 試験におけるリンパ管疾患、脈管腫瘍、静脈奇形及び混合型脈管奇形を併合した症例（全体）の投与開始 24 週後の標的病変の奏効率は 51.6%（16/31 例）で、このうちリンパ管疾患の奏効率は 37.5%（6/16 例）であった。

2.5.4.4.3 対象疾患別の奏効率

投与開始 52 週後における奏効率の比較では、ゴーハム病の比較はできないが、リンパ管腫症、リンパ管腫において LM 試験の奏効率が高かった。疾患ごとの比較ではいずれの試験においてもリンパ管腫症及びゴーハム病に対しリンパ管腫の奏効率が高い傾向があった。

2.5.4.4.4 男女別の奏効率

投与開始 52 週後又は中止時の奏効率は、LM 試験では男性でやや高かったのに対し、CVA 試験では女性でやや高かった。また、CVA 試験では男女ともに経時的に奏効率が上昇する傾向が認められた。いずれの結果も症例数が限られていることから男女別の奏効率に差異があるかは明らかではなかった。

2.5.4.4.5 年齢別の奏効率

投与開始 52 週後又は中止時の奏効率は、LM 試験及び CVA 試験において 11 歳以下の患者で高く、投与開始 24 週後でも同様の傾向であった。投与開始 12 週後の CVA 試験の 11 歳以下の患者の奏効率が 40%であったが、その後、経時的に奏効率は上昇を認めた。

2.5.4.4.6 体重別の奏効率

投与開始 52 週後又は中止時の奏効率は、LM 試験及び CVA 試験において 10 kg 以上 30 kg 未満の患者で高い奏効率を示し、CVA 試験では 10 kg 未満の患者の奏効率が同程度に高かった。また、両試験で経時的に体重の軽い患者の奏効率が低い傾向が認められ、さらに前述の低年齢において奏効率が低い傾向があったが、一般的に小児であることと体重が軽いことは関連するため、体重が軽い患者の奏効率が低いことは矛盾しない結果と考える。

2.5.4.4.7 体表面積別の奏効率

投与開始 52 週後又は中止時の奏効率は、LM 試験及び CVA 試験において体表面積が小さいほど高くなる傾向があった。

2.5.4.5 呼吸機能に対する効果

LM 試験及び CVA 試験において、努力性肺活量、1 秒率、経皮的酸素飽和度に対する本剤の明らかな効果を認めなかった。

2.5.4.6 胸水に対する効果

LM 試験では「胸水あり」の患者は、投与開始前 4 例、投与開始 52 週後又は中止時では 2 例であった。CVA 試験では、投与開始前 12 例から、投与開始 52 週後又は中止時では 7 例であった。

2.5.4.7 腹水に対する効果

LM 試験では、「腹水あり」の患者は、投与開始前 1 例であったが、投与開始 52 週後又は中止時では 2 例であった。CVA 試験では、投与開始前 5 例、投与開始 52 週後又は中止時 6 例であった。

2.5.4.8 血液凝固パラメータに対する効果

LM 試験において、血液凝固パラメータの投与開始前値が異常で投与開始 52 週後又は中止時に正常化を認めた患者は、PT-INR が 2 例中 1 例、APTT が 1 例中 1 例、フィブリノゲンが 7 例中 4 例、アンチトロンビン III が 3 例中全例、D-ダイマーが 10 例中 2 例であった。CVA 試験では、血小板数が 2 例中全例、フィブリノゲンが 2 例中全例、D-ダイマーが 8 例中 7 例であった。

2.5.4.9 出血に対する効果

WHO 出血スケールを用いた出血の集計において、LM 試験では、「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」の出血が認められた患者は、投与開始前 4/11 例から投与開始 52 週後又は中止時 1/11 例であり、出血を認めた患者の割合は減少した。また、CVA 試験では、「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」、「口腔、鼻腔」の出血が認められた患者は、投与開始前ではそれぞれ 11/75 例から、投与開始 52 週後又は中止時ではそれぞれ 3/46 例、1/46 例であった。

LM 試験において、治験期間中に出血を認めた患者 6 例のうち 3 例 (50.0%) において、投与後の改善を認めた。CVA 試験においては、投与前後に出血の評価を行った 24 例のうち、13 例 (54.2%) に改善が認められ、早いものでは 12 週後に消失を認め、その後、長いものでは 100 週後まで再度の出血を認めることなく経過した。

2.5.4.10 痛みに対する効果

LM 試験における投与開始 52 週後の痛み (VAS) の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、投与開始前に比べて有意な変化は認められなかったが、CVA 試験では、投与開始 52 週後の痛み (VAS) の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-12.6 (95%信頼区間: -20.6%~-4.7%; $P=0.003$) であり、投与開始前に比べ有意な変化が認められた。

Hammer らが実施した臨床試験⁷⁾において、評価可能であった 10 例の持続痛の中央値 VAS スコアは投与前 6 から投与 12 ヶ月後 2 まで改善した。

2.5.4.11 QOL 改善度、ADL 改善度

QOL 改善度について、LM 試験における投与開始 52 週後又は中止時の QOL (PedsQL: 25 歳以下、FACT-G: 26 歳以上) の投与開始前からの変化量は、投与開始前に比し有意な変化は認められなかった。CVA 試験においても開始前からの改善度を評価するが、20██年 3 月 31 日カットオフ時点の集計データにこれらのデータは含まれないため、今回は結果の検討ができなかった。

一方、Ozeki らの実施した臨床研究⁸⁾において、同様に PedsQL 及び FACT-G を用いて QOL を評価した結果、投与後 6 ヶ月時点で有意な改善を認めた。また、Hammer らが実施した臨床試験⁷⁾において、PedsQL 及び MOS SF-36 を用いて QOL を評価した結果、投与後 1 年時点で 16 例中 16 例に改善を認めた。

ADL 改善度について、LM 試験では投与開始 52 週後又は中止時の Karnofsky PS スコア (同意取得時年齢が 10 歳以上) 及び Lansky play-PS (同意取得時年齢が 10 歳未満) を検討したが、いずれも投与開始前に比し有意な変化は認められなかった。一方、CVA 試験では Karnofsky PS スコアにおいて有意な変化は認められなかったが、投与開始 52 週後又は中止時の Lansky play-PS において、投与開始前に比し有意な変化を認めた ($P=0.016$; Wilcoxon の符号付順位検定)。

2.5.4.12 リンパ管拡張症に対する有効性

リンパ管拡張症については、LM 試験の対象には含めなかったが、CVA 試験においては、2 例のリンパ管拡張症と診断された症例が認められ、1 例は投与開始後 146 日目で試験中止 (効果判定なし)、もう 1 例は投与開始 24 週後で SD であり、画像診断上の病変縮小を認めなかった。

Ozeki らが実施した臨床研究⁸⁾においても同様に、リンパ管拡張症の患者 2 例について病変縮小を認めなかったものの、総重症度スコア及び QOL スコアにおいて改善を認めたと報告されている。症例報告では、リンパ管拡張症に付随する臨床症状において、腸管病変のあるリンパ管拡張症例に対し、低ガンマグロブリン血症、低アルブミン血症、下痢、蛋白漏出性胃腸症、腹部膨満は明らかに改善したことが報告されている²⁴⁾。また、他の報告²⁵⁾でも乳び便の消失、リンパ球減少症、低タンパク血症及び低アルブミン血症が寛解、骨盤リンパ管平滑筋腫の著しい縮小及び内部液貯留の消失や、リンパ管平滑筋腫のサイズの著しい減少及び十二指腸壁肥厚の消失と内部液貯留の消失が報告されている。

2.5.4.13 推奨する用法・用量と設定根拠

(1) 推奨する用法・用量

本剤は、既に「リンパ脈管筋腫症」の効能効果を取得している。本項では、本申請対象である難治性リンパ管疾患の効能効果案に対して、次のとおり用法・用量及び関連する使用上の注意を設定する。

【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^2 以上の場合は 2 mg 、 1.0 m^2 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。

《用法及び用量に関連する注意》

〈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。

(2) 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量は、LM 試験の情報を中心に設定した (2.7.3.4)。

すなわち、LM 試験計画時の用法・用量は 2.5.4.2.4 に示したとおり開始用量を 2 mg (登録時の体表面積 1.0 m^2 以上の場合) 又は 1 mg (登録時の体表面積 1.0 m^2 未満の場合) とし、投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が $5\sim 15 \text{ ng/mL}$ となるように用量を増減した。ただし、1 日の最大用量は 4 mg とし、体表面積の下限については、 0.6 m^2 として設定した。目標とするトラフ濃度は、国内外の臨床試験^{6, 7, 8)}や MLSTS 試験 (リンパ脈管筋腫症の医師主導治験 <5.4.2-4 参>) で検討された結果を考慮して、当該試験における目標トラフ濃度は、 $5\sim 15 \text{ ng/mL}$ と設定した。

この結果、LM 試験では投与開始 52 週後又は中止時の奏効率 (CR 又は PR) は 54.5% (95%信頼区間: $23.4\sim 83.3\%$) となり、本剤が難治性リンパ管疾患に対して有効であることが示された。LM 試験における平均トラフ濃度では、投与開始 1 週後で 5 ng/mL を超え、投与開始 12 週後で 7.4 ng/mL 、投与開始 28 週後で 9.5 ng/mL となり、ほぼそのレベルで投与開始 52 週後まで推移した (2.7.2 表 2.7.2-2)。以上の試験結果から、本剤の難治性リンパ管疾患に対する治療域トラフ濃度を $5\sim 15 \text{ ng/mL}$ とすることは妥当であると考えられた。

そこで、日本人の利用可能な薬物濃度データに基づいて母集団薬物動態解析モデルを用い、治療域トラフ濃度 ($5\sim 15 \text{ ng/mL}$) に到達する最適用量を検討した (2.7.2.3.1)。仮想被験者を生成し、体表面積を区分けしてシミュレーションを行った結果、治療域トラフ濃度 ($5\sim 15 \text{ ng/mL}$) に達する被験者の割合は、 $[0.6\sim 1.0 \text{ m}^2 \text{ 未満}]$ の被験者では 1 mg/日 投与が、 $[1.0\sim 1.5 \text{ m}^2 \text{ 未満}]$ の被験者では 2 mg/日 の投与が最も高く、 $[1.5 \text{ m}^2 \text{ 以上}]$ の被験者では 3 mg/日 投与が 48.6% と高かったが、 2 mg/日 投与でも 44.0% が分布すると予測された。これらの予測結果から、本剤錠剤

での開始用量は、体表面積が 1.0 m^2 以上の被験者では 2 mg/日 、 1.0 m^2 未満の被験者では 1 mg/日 が妥当と考えられた。

LM 試験における 1 日の最大用量は 4 mg/日 に制限したが、PR (-20% 以上の体積変化率) を示した症例はいずれも 3 mg/日 で既に PR に至っていた。ただし、 3 mg/日 投与ではトラフ濃度が十分に上がらない症例もあったことから、そのような症例では 4 mg/日 を投与する意義はあると考えた。安全性では、概ね 4 mg/日 までの投与、あるいはトラフ濃度 15 ng/mL までは良好であったと考えるが、1 症例では、 4 mg/日 で本剤との因果関係が否定できない肺炎を発症していた。現時点では 4 mg/日 を超える投与量が必要となる根拠は得られていないことから最大投与量の 4 mg/日 は妥当と考えた。なお、体表面積については、 0.6 m^2 未満の患者は LM 試験に参加しておらず、有効性及び安全性の情報は得られていない。

以上より、設定した用法・用量において本剤の有効性が認められ、かつ安全性及び忍容性は良好であったことから当設定は妥当であると考えた。ただし、本剤の血中濃度は患者間、患者内でもバラツキ（分散）が大きいいため、定期的な薬物濃度のモニタリングにより、本剤の用量の適宜調整が必要であると考えられた。

2.5.4.14 有効性の持続、耐薬性

(1) 効果の持続、耐薬性

LM 試験の投与開始 52 週後までの奏効率は、投与開始 12 週後、24 週後、52 週後又は中止時で、それぞれ 72.7% 、 72.7% 、 54.5% であり、投与開始 52 週後又は中止時に奏効率の低下を認めた。しかし、この低下の原因は、11 例中 2 例が中止されたことによる中止例に対する解析上の取扱いに起因した結果と考えられた。すなわち、中止 2 例中 1 例は投与開始 287 日に中止し、中止時の効果は PR であったが、解析上、中止例はすべて無効例として扱い、奏効率が算出されたものであった。52 週間投与できた患者における奏効率をみると 63.6% ($7/11$ 例) であり、本試験において必ずしも長期投与によって本剤の効果が減弱するような耐薬性を示したとは言えないと考えられた。

一方、52 週以上の投与期間でも奏効率を検討している CVA 試験では、投与開始 52 週後のリンパ管疾患に対する奏効率が 50.0% であったのに対して、さらに 76 週後、100 週後ではいずれも 4 例中 3 例が PR (奏効率は 75%) であった。これらの結果から、現時点では本剤に耐薬性を示す証拠はないと考えられた。

(2) 反跳現象

LM 試験及び CVA 試験で中止又は休薬した患者において、反跳現象を示唆する報告は得られていない。

2.5.4.15 有効性のまとめ

(1) 標的病変の奏効率

- ・ LM 試験の投与開始 52 週後又は中止時における奏効率は 54.5% (両側 95%信頼区間: 23.4%~83.3%) であり、本剤が難治性リンパ管疾患に有効であることが示された (帰無仮説「奏効率 $\leq$ 5%」に対する片側検定、 $P<0.001$)。CVA 試験の難治性リンパ管疾患の患者における投与開始 52 週後の奏効率は 50.0% (両側 95%信頼区間: 23.0%~77.0%) であり、LM 試験の奏効率と同程度の結果であった。
- ・ LM 試験の投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率は 72.7% (両側 95%信頼区間: 39.0%~94.0%) であったことから、本剤の効果発現は少なくとも 12 週で認められると考えられた。
- ・ 難治性リンパ管疾患での疾患間の奏効率を比較すると、LM 試験、CVA 試験ともリンパ管腫がリンパ管腫症及びゴーラム病より高い傾向があった。
- ・ 男女別の奏効率に差異があるかは明らかではなかった。
- ・ 年齢別、体重別及び体表面積別の奏効率では、LM 試験及び CVA 試験において低年齢、低体重、低体表面積でより高い傾向が認められた。

(2) 呼吸機能 (努力性肺活量、1 秒率、経皮的酸素飽和度)、胸水、腹水

- ・ 本剤の明らかな効果を認めなかった。

(3) 血液凝固パラメータ

- ・ 投与開始前値が異常であった患者の血液凝固パラメータの投与開始前からの変化量に有意な変化は認められなかったが、LM 試験では PT-INR、APTT、フィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ、D-ダイマーの異常例に対して、また、CVA 試験では血小板数、フィブリノゲン、D-ダイマーの異常例に対して正常化する症例が認められた。

(4) 出血

- ・ CVA 試験の結果から、比較的多く認められた「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」、「口腔、鼻腔」からの出血が、それぞれ投与開始前では 11/75 例に認められたのに対して、投与 52 週後又は中止時にはそれぞれ 3/46 例、1/46 例まで減少し、改善する傾向が認められた。
- ・ LM 試験において、治験期間中に出血を認めた患者 6 例のうち 3 例 (50.0%) において、投与後の改善を認めた。CVA 試験においては、投与前後に出血の評価を行った 24 例のうち、13 例 (54.2%) に改善が認められ、早いものでは 12 週後に消失を認め、その後、長いものでは 100 週後まで再度の出血を認めることなく経過した。

(5) 痛み (VAS)

- ・ LM 試験において投与開始 52 週後の痛み (VAS) の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-12.2 であり、投与開始前に比して有意な変化は認められなかったが、CVA 試験における変化量の調整済平均値は -12.6 で投与開始前に比して有意な変化が認められた ($P=0.003$)。

(6) QOL、ADL の改善度

- ・ PedsQL 及び FACT-G の投与開始前からの総合得点の変化量に有意な改善は認められなかった。
- ・ LM 試験において ADL 改善度の投与開始前値からの変化量について有意な変化は認められなかったが、CVA 試験の Lansky play-PS では投与 52 週後又は中止時において有意な変化が認められた ($P=0.016$; Wilcoxon の符号付順位検定)。

2.5.5 安全性の概括評価

難治性リンパ管疾患を対象とした本剤の安全性は、国内で実施された LM 試験<5.3.5.2-1>を安全性の「評価資料」として、また CVA 試験<5.3.5.4-1 参>の中間結果（データカットオフ日 20■年 3 月 31 日）を安全性の「参考資料」として評価した。

市販後データとして、リンパ脈管筋腫症の国内承認後（2014 年 7 月 4 日）から 2021 年 4 月 30 日までに、ファイザー社から提供を受けた CIOMS 情報及び国内定期的安全性最新報告からリンパ脈管筋腫症を対象としたラパリムス錠 1 mg の使用成績調査（当該調査単位期間終了時点：20■年 3 月 14 日）の安全性の結果を示した。

2.5.5.1 本剤の曝露状況

LM 試験の本剤の用量は、開始用量を 2 mg（登録時の体表面積 1.0 m² 以上の場合）又は 1 mg（登録時の体表面積 1.0 m² 未満の場合）として、投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように用量を増減した<2.7.4.1.2>。なお、1 日の最大用量は 4 mg とした。また、CVA 試験では、錠剤の場合は LM 試験と同様の用法・用量としたが、顆粒剤を投与する場合は、表 2.5-14 に示す用量で投与を開始することとし、開始用量は 1 日 0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）を超えないこととした。投与開始後は定期的に血中濃度を測定し、LM 試験と同様にトラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように投与量を増減した。また、錠剤から顆粒剤、顆粒剤から錠剤への切替えを、必要に応じて可とした。

表 2.5-14 1 日あたり開始用量

年齢	1 日あたり開始用量 (シロリムス量)	1 日あたり開始用量 (顆粒剤の量)
■ カ月未満	■. ■■■ mg/kg	■. ■■■ g/kg
■ カ月～■ カ月未満	■. ■■■ mg/kg	■. ■■■ g/kg
■ カ月～■ カ月未満	■. ■■■ mg/kg	■. ■■■ g/kg
■ カ月以上	■. ■■■ mg/kg (最大 1.4 mg)	■. ■■■ g/kg (最大 0.7 g)

LM 試験及び CVA 試験の本剤の投与状況を表 2.5-15 及び表 2.5-16 に示した。LM 試験 11 例、CVA 試験 77 例の計 88 例に本剤が投与された。

LM 試験における本剤の投与期間は、11 例全例で 253 日以上で、253～337 日間未満が 2 例、337 日間以上（最大 372 日間）が 9 例であった。本剤の 1 日投与量（投与開始 52 週又は中止時）は、本剤 1 mg 1 例、2 mg 4 例、3 mg 及び 4 mg がいずれも 3 例で、平均 1 日投与量（投与開始 52 週又は中止時）は 2.7 mg であった。

CVA 試験における本剤の投与期間は、169 日未満が 23 例、169～337 日未満が 21 例及び 337 日以上（最大 848 日間）が 33 例であった。投与開始 52 週完了又は中止した 57 例における投与開始 52 週又は中止時の本剤の 1 日投与量は、1 mg 未満が 18 例で最も多く、1～2 mg 未満が 15 例、2～3 mg 未満が 17 例、3～4 mg 未満が 4 例、4 mg が 2 例及び 4 mg 以上が 1 例で、平均 1 日投与量は 1.48 mg（最小 0.16 mg、最大 6 mg）であった。平均 1 日投与量が LM 試験と比較して低用量であるのは、CVA 試験における 20 歳未満の患者、特に 12 歳未満の患者の割合が LM 試験と比較して高く、平均体重も低かったことが要因と考えられる（表 2.5-18）。CVA 試験で錠剤が

投与された患者は 51.9% で、顆粒剤は 16.9%、その他 31.2% は錠剤から顆粒剤への切替え例や錠剤の粉砕例であった。

表 2.5-15 LM 試験の本剤投与状況

項目		例数(割合)	平均値±SD (最小値-最大値)
安全性解析対象集団		11	
治験薬投与期間 (日)		11	345.5±43.0 (259-372)
	<85	0	-
	≥85, <169	0	-
	≥169, <253	0	-
	≥253, <337	2(18.2)	-
	≥337	9(81.8)	-
治験薬投与量 ^{*1}		11	2.7±1.0 (1-4)
	1 mg(隔日)	0	-
	1 mg	1(9.1)	-
	2 mg	4(36.4)	-
	3 mg	3(27.3)	-
	4 mg	3(27.3)	-

*1：投与開始 52 週又は中止時の本剤投与量

Source：＜5.3.5.2-1＞表 11.3 - 1 改変

表 2.5-16 CVA 試験の本剤投与状況

項目		例数(割合)	平均値±SD (最小値-最大値)
安全性解析対象集団		77	
本剤投与期間 (日)		77	345.43±236.20 (53-848)
	<85	5(6.5)	-
	≥85, <169	18(23.4)	-
	≥169, <253	13(16.9)	-
	≥253, <337	8(10.4)	-
	≥337	33(42.9)	-
本剤投与量 ^{*1}		57	1.48±1.11 (0.16-6)
	1 mg 未満/日	18(23.4)	-
	1-2 mg 未満/日	15(19.5)	-
	2-3 mg 未満/日	17(22.1)	-
	3-4 mg 未満/日	4(5.2)	-
	4 mg/日	2(2.6)	-
	4 mg/日超	1(1.3)	-
剤形	錠剤	40(51.9)	-
	顆粒剤	13(16.9)	-
	粉砕等	24(31.2)	-

*1：投与開始 52 週又は中止時の本剤投与量

Source：＜5.3.5.4-1 参＞表 14.1.5 改変

2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

LM 試験及び CVA 試験における患者の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.5-17 及び表 2.5-18 に示した<2.7.4.1.3>。

LM 試験 11 例のうち女性が 7 例 (63.6%)、男性が 4 例 (36.4%) であった。年齢は 12 歳未満が 4 例 (36.4%)、12～19 歳が 1 例 (9.1%) 及び 20 歳以上が 6 例 (54.5%) で、年齢の範囲は 3 歳から 32 歳であった。平均体重 (最小値、最大値) は、42.33 (14.6、85.3) kg、体表面積 1.0 m² 未満が 3 例 (27.3%)、1.0 m² 以上が 8 例 (72.7%) であった。対象疾患の内訳は、リンパ管腫症が 9 例 (81.8%) と最も多かった。

CVA 試験 77 例のうち女性が 44 例 (57.1%)、男性が 33 例 (42.9%) であった。年齢は 12 歳未満が 47 例 (61.0%)、12～19 歳が 18 例 (23.4%) 及び 20 歳以上が 12 例 (15.6%) で、LM 試験と比較して 12 歳未満と 12～19 歳が多く、20 歳以上が少なかった。年齢の範囲は 0 歳から 71 歳であった。平均体重 (最小値、最大値) は、29.55 (4.5、89.8) kg、体表面積 1.0 m² 未満が 44 例 (57.1%)、1.0 m² 以上が 33 例 (42.9%) であった。対象疾患は、リンパ管疾患 52 例 (67.5%)、脈管腫瘍 11 例 (14.3%)、静脈奇形 5 例 (6.5%)、混合型脈管奇形 9 例 (11.7%) でリンパ管疾患が最も多く、リンパ管疾患の 52 例の内訳はリンパ管腫 24 例 (31.2%)、リンパ管腫症 20 例 (26.0%)、ゴ－ハム病 6 例 (7.8%) 及びリンパ管拡張症 2 例 (2.6%) であった。

表 2.5-17 LM 試験の人口統計学的その他の基準値の特性

項目		例数(割合)	平均値±SD(最小値-最大値)
安全性解析対象集団		11	－
性別	男性	4(36.4)	－
	女性	7(63.6)	－
年齢(歳) *1		11	17.5±9.6 (3-32)
	<12	4(36.4)	－
	12-19	1(9.1)	－
	≥20	6(54.5)	－
身長(cm)		11	143.1±26.1 (98-176)
体重(kg)		11	42.33±22.36 (14.6-85.3)
体表面積(m ²)		11	1.275±0.442 (0.63-1.95)
	<1.0	3(27.3)	－
	≥1.0	8(72.7)	－
対象疾患	リンパ管腫	1(9.1)	
	リンパ管腫症	9(81.8)	
	ゴ－ハム病	1(9.1)	
対象疾患の罹病期間(年)*2		11	10.2±7.6 (2-25)

*1：同意取得日の年齢

*2：罹病期間は診断日と同意取得日から算出する

Source：<5.3.5.2-1>表 11.2-1 改変

表 2.5-18 CVA 試験の人口統計学的その他の基準値の特性

項目		例数(割合)	平均値±SD (最小値-最大値)
安全性解析対象集団		77	
性別	男性	33 (42.9)	–
	女性	44 (57.1)	–
年齢(歳) *1		77	11.4±11.9 (0-71)
	<12	47 (61.0)	–
	12-19	18 (23.4)	–
	≥20	12 (15.6)	–
身長(cm)		77	119.7±35.3 (50-174)
体重(kg)		77	29.55±20 (4.5-89.8)
体表面積(m ²)		77	0.954±0.471 (0.25-1.97)
	<1.0	44 (57.1)	–
	≥1.0	33 (42.9)	–
対象疾患	リンパ管疾患	52 (67.5)	–
	脈管腫瘍	11 (14.3)	–
	静脈奇形	5 (6.5)	–
	混合型脈管奇形	9 (11.7)	–
リンパ管疾患	リンパ管腫	24 (31.2)	–
	リンパ管腫症	20 (26.0)	–
	ゴーム病	6 (7.8)	–
	リンパ管拡張症	2 (2.6)	–
脈管腫瘍	カポジ型血管内皮腫 (KMP 伴わない)	4 (5.2)	–
	カポジ型血管内皮腫 (KMP 伴う)	2 (2.6)	–
	房状血管腫 (KMP 伴う)	2 (2.6)	–
	房状血管腫 (KMP 伴わない)	1 (1.3)	–
	Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia	1 (1.3)	–
	Pseudomyogenic hemangioendothelioma	1 (1.3)	–
静脈奇形	静脈奇形	4 (5.2)	–
	青色ゴムまり様母斑症候群	1 (1.3)	–
混合型脈管奇形	混合型脈管奇形	6 (7.8)	–
	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	3 (3.9)	–
対象疾患の罹病期間(年) *2		77	7.4±7.8 (0-36)
剤形	錠剤	40 (51.9)	–
	顆粒剤	13 (16.9)	–
	粉碎・懸濁・分割	24 (31.2)	–

*1：同意取得日の年齢

*2：罹病期間は診断日と同意取得日から算出する

Source：＜5.3.5.4-1 参＞表 14.1.4 改変

2.5.5.3 全体の有害事象

LM 試験及び CVA 試験における有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-19 及び表 2.5-20 に示した<2.7.4.2.1.1>。なお、申請時に CVA 試験の有害事象の肺臓炎 1 例 1 件を報告したが、その後肺臓炎であったことが判明し、肺炎 1 例 1 件に変更した。

LM 試験における有害事象の発現率は 100%（11/11 例）で、最もよくみられた有害事象は口内炎 81.8%（9/11 例）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎 72.7%（8/11 例）、下痢及び発熱 54.5%（6/11 例）、上気道感染 36.4%（4/11 例）、腹痛、咽頭炎、皮膚感染及び疼痛各 27.3%（3/11 例）、湿疹、気管支炎、肺炎、インフルエンザ様疾患、脱水、咳嗽、節足動物刺傷、皮膚擦過傷、筋肉痛、頭痛及び月経過多各 18.2%（2/11 例）の順であった。

CVA 試験における有害事象の発現率は 18.2%（14/77 例）で、最もよくみられた有害事象は、口内炎 6.5%（5/77 例）であり、次いでざ瘡様皮膚炎 5.2%（4/77 例）、敗血症 2.6%（2/77 例）であった。

LM 試験及び CVA 試験でよくみられた有害事象である口内炎、ざ瘡様皮膚炎、下痢及び上気道感染は、既承認のリンパ脈管筋腫症（以下、LAM）患者を対象とした試験においてもよくみられていた。また、発熱が LM 試験のみで 54.5%（6/11 例）とよくみられたが、1 例を除いていずれも 7 日以内に回復した。

なお、LM 試験と CVA 試験で有害事象発現率に違いが認められた。この原因は、治験と特定臨床研究の投与中の観察頻度が異なることが大きな要因の一つと考えられた。すなわち、前者の LM 試験では 52 週間の投与期間中は、投与後 1、2、4 週及び以後 4 週ごとの計 15 回の来院があり、身体検査や問診、有害事象の確認を行っていたのに対して、後者の CVA 試験では、投与後 4、12、24、52 週の 4 回のみであった。また、LM 試験では治験コーディネータによる有害事象の有無の確認などを実施しているが、CVA 試験では問診時以外は自発報告に委ねた情報収集のみであった。さらに LM 試験のように CVA 試験では厳密にトラフ濃度の監視は行っていないため、血中濃度が低く推移していた可能性も考えられた。このように両試験間で有害事象の監視体制に差があったことは否定できないが、有害事象の種類は類似しており、いずれの試験も本剤の質的かつ重要な情報は得られているものと考えられた。

表 2.5-19 LM 試験の有害事象発現例数（発現率）（2 例以上）

有害事象名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	11	
全ての有害事象	11	100.0
胃腸障害	11	100.0
口内炎	9	81.8
下痢	6	54.5
腹痛	3	27.3
皮膚および皮下組織障害	10	90.9
ざ瘡様皮膚炎	8	72.7
湿疹	2	18.2
感染症および寄生虫症	8	72.7
上気道感染	4	36.4
咽頭炎	3	27.3

皮膚感染	3	27.3
気管支炎	2	18.2
肺炎	2	18.2
一般・全身障害および投与部位の状態	8	72.7
発熱	6	54.5
疼痛	3	27.3
インフルエンザ様疾患	2	18.2
代謝および栄養障害	5	45.5
脱水	2	18.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	45.5
咳嗽	2	18.2
傷害、中毒および処置合併症	5	45.5
節足動物刺傷	2	18.2
皮膚擦過傷	2	18.2
筋骨格系および結合組織障害	4	36.4
筋肉痛	2	18.2
神経系障害	3	27.3
頭痛	2	18.2
生殖系および乳房障害	3	27.3
月経過多	2	18.2
臨床検査	3	27.3

MedDRA/J Ver. 22.1

Source : <5.3.5.2-1>表 12.2-1 改変

表 2.5-20 CVA 試験の有害事象発現例数（発現率）

有害事象名（SOC、PT）事象名	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	77	
全ての有害事象	14	18.2
感染症および寄生虫症	6	7.8
蜂巣炎	1	1.3
腹膜炎	1	1.3
肺炎	1	1.3
敗血症	2	2.6
軟部組織感染	1	1.3
代謝および栄養障害	1	1.3
肥満	1	1.3
神経系障害	1	1.3
神経痛	1	1.3
心臓障害	1	1.3
心不全	1	1.3
血管障害	1	1.3
内出血	1	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.3
呼吸不全	1	1.3
胃腸障害	7	9.1
腸炎	1	1.3
口内炎	5	6.5
嘔吐	1	1.3
腹腔内出血	1	1.3
皮膚および皮下組織障害	4	5.2

有害事象名 (SOC、PT) 事象名	例数	発現率 (%)
ざ瘡様皮膚炎	4	5.2

MedDRA/J Ver. 23.0

Source : <5.3.5.4-1 参>表 14.3.1 改変

2.5.5.4 全体の副作用

LM 試験及び CVA 試験における副作用発現例数（発現率）を表 2.5-21 及び表 2.5-22 に示した<2.7.4.1.1.2>。

LM 試験における副作用の発現率は 100%（11/11 例）で、最もよくみられた副作用は口内炎 81.8%（9/11 例）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎 72.7%（8/11 例）、下痢 45.5%（5/11 例）、上気道感染 36.4%（4/11 例）、腹痛、咽頭炎及び発熱各 27.3%（3/11 例）、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及び月経過多各 18.2%（2/11 例）の順であった。

CVA 試験における副作用の発現率は 16.9%（13/77 例）で、最もよくみられた副作用は、口内炎 6.5%（5/77 例）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎 5.2%（4/77 例）、敗血症 2.6%（2/77 例）であった。

表 2.5-21 LM 試験の副作用発現例数（発現率）（2 例以上）

副作用名 (SOC、PT)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	11	
全ての副作用	11	100.0
胃腸障害	11	100.0
口内炎	9	81.8
下痢	5	45.5
腹痛	3	27.3
皮膚および皮下組織障害	9	81.8
ざ瘡様皮膚炎	8	72.7
感染症および寄生虫症	7	63.6
上気道感染	4	36.4
咽頭炎	3	27.3
気管支炎	2	18.2
皮膚感染	2	18.2
一般・全身障害および投与部位の状態	5	45.5
発熱	3	27.3
疼痛	2	18.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	36.4
咳嗽	2	18.2
生殖系および乳房障害	3	27.3
月経過多	2	18.2
臨床検査	3	27.3
代謝および栄養障害	2	18.2
筋骨格系および結合組織障害	2	18.2

MedDRA/J Ver. 22.1

Source : <5.3.5.2-1>表 12.2-2 改変

表 2.5-22 CVA 試験の副作用発現例数（発現率）

副作用名 (SOC、PT)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	77	
全ての副作用	13	16.9
感染症および寄生虫症	6	7.8
蜂巣炎	1	1.3
腹膜炎	1	1.3
肺炎	1	1.3
敗血症	2	2.6
軟部組織感染	1	1.3
心臓障害	1	1.3
心不全	1	1.3
血管障害	1	1.3
内出血	1	1.3
胃腸障害	7	9.1
腸炎	1	1.3
口内炎	5	6.5
嘔吐	1	1.3
腹腔内出血	1	1.3
皮膚および皮下組織障害	4	5.2
ざ瘡様皮膚炎	4	5.2

MedDRA/J Ver. 23.0

Source : <5.3.5.4-1 参>表 14.3.1.2 改変

2.5.5.5 死亡及び重篤な有害事象

LM 試験において死亡例は認められなかった<2.7.4.2.1.2>。

CVA 試験では死亡例が 4 例認められ、このうち 2 例（症例番号 ■■■■ 及び ■■■■）は本剤との因果関係が否定できないと判断された（表 2.5-23）。そのうち 1 例は ■ 歳男性でリンパ管腫症を有する患者で、腹腔内出血を認め、本剤の投与を中止。その後に敗血症性ショックとなり、本剤投与中止後 10 日目に死亡した。もう 1 例は、1■ 歳男性で静脈奇形を有する患者で、劇症型溶血性レンサ球菌感染症による敗血症に罹患し、胃腸障害（感染性胃腸炎疑い）を契機に入院したが、数時間で急速に多臓器不全に進行し死亡した。

表 2.5-23 CVA 試験における死亡に至った有害事象一覧

症例番号	年齢	性別	体重(kg)	有害事象名 (PT)	発現時期※1	転帰確認時期※2	因果関係
■■■■	■	女性	11.9	呼吸不全	435 日目	450 日目	否定できる
■■■■	■	男性	17.7	敗血症	32 日目	34 日目	否定できない
■■■■	1■	男性	32.1	腸炎	85 日目	86 日目	否定できない
				敗血症	86 日目	86 日目	否定できない
■■■■	■	女性	13.8	心不全	255 日目	269 日目	否定できる

※1. 発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

※2. 転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1

Source : <5.3.5.4-1 参>一覧 16.2.8.2 改変

LM 試験における重篤な有害事象一覧を表 2.5-24 に示した<2.7.4.2.1.3.1>。重篤な有害事象は 3 例（27.3%）に 4 件発現し、その内訳は肺炎、皮膚感染及び急性肝炎（各 1 例、9.1%；肺炎及び急性肝炎が各 1 件、皮膚感染が同一患者に 2 件）であった。重症度はいずれも Grade 3 で、肺炎、皮膚感染は本剤との因果関係は否定できないと判断された。

CVA 試験における重篤な有害事象一覧を表 2.5-25 に示した<2.7.4.2.1.3.2>。重篤な有害事象は 6 例（7.8%）に 10 件発現し、その内訳は呼吸不全、蜂巣炎が各 1 例に 1 件、嘔吐及び肺炎（同一患者に各 1 件）、腹腔内出血及び敗血症（同一患者に各 1 件）、腸炎及び敗血症（同一患者に各 1 件）、心不全（同一患者に 2 件）であった。蜂巣炎及び嘔吐以外は重症度が Grade 5（AE による死亡）又は Grade 4（生命を脅かす又は緊急処置を要する）であった。呼吸不全及び死亡に至った心不全以外の事象は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.5-24 LM 試験における重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢	性別	体重(kg)	有害事象名 (PT)	重症度 (Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	因果関係
■■	■	男性	14.6	急性肝炎	3	259 日目	軽快	296 日目	否定できる
■■	2■	女性	60.1	肺炎	3	299 日目	回復	302 日目	否定できない
■■	1■	女性	24	皮膚感染	3	151 日目	回復	183 日目	否定できない
				皮膚感染	3	215 日目	回復	232 日目	否定できない

※1. 発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

※2. 転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1

Source : <5.3.5.2-1>表 12.3-2 改変

表 2.5-25 CVA 試験における重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢	性別	体重 (kg)	有害事象名 (PT)	重症度 (Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	因果関係
■	■	女性	11.9	呼吸不全	5	435 日目	死亡	450 日目	否定できる
■	■	男性	4.5	蜂巣炎	3	230 日目	回復	239 日目	否定できない
■	■	男性	17.7	腹腔内出血	4	25 日目	未回復	27 日目	否定できない
				敗血症	5	32 日目	死亡	34 日目	否定できない
■	1■	男性	32.1	腸炎	5	85 日目	死亡	86 日目	否定できない
				敗血症	5	86 日目	死亡	86 日目	否定できない
■	■	女性	13.8	心不全	4	158 日目	回復	181 日目	否定できない
				心不全	5	255 日目	死亡	269 日目	否定できる
■	■	女性	8.9	嘔吐	3	128 日目	回復	141 日目	否定できない
				肺炎	4	155 日目	回復	181 日目	否定できない

※1. 発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

※2. 転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1

Source : <5.3.5.4-1 参> 一覧 16.2.8.1 改変

2.5.5.6 最高重症度別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験における最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）を CTCAE に基づいた Grade 別に、表 2.5-26 に示した<2.7.4.2.1.1.3>。

LM 試験における最高重症度別の有害事象発現率は、Grade 4 以上の有害事象の発現はなく、発現した有害事象の最高重症度が Grade 3 であった患者は 63.6% (7/11 例)、Grade 2 であった患者は 36.4% (4/11 例) であった。重症度が Grade 3 の有害事象は、皮膚感染 18.2% (2/11 例)、肺炎、貧血、高トリグリセリド血症、腹部膨満、口内炎、急性肝炎、ざ瘡様皮膚炎、疼痛及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 9.1% (各 1/11 例) であった。

CVA 試験における最高重症度別の有害事象発現率は、Grade 5 (AE による死亡) であった患者は 5.2% (4/77 例)、Grade 4 (生命を脅かす又は緊急処置を要する) は 1.3% (1/77 例)、Grade 3 は 3.9% (3/77 例)、Grade 2 は 5.2% (4/77 例) 及び Grade 1 は 2.6% (2/77 例) であった。

以上、LM 試験では Grade 4 以上の有害事象の発現はなかったが、CVA 試験では Grade 4 以上の有害事象の発現が 77 例中 5 例に認められた。

表 2.5-26 最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）

重症度区分	G1	G2	G3	G4	G5
LM 試験	0/11	4/11 (36.4)	7/11 (63.6)	0/11	0/11
CVA 試験	2/77 (2.6)	4/77 (5.2)	3/77 (3.9)	1/77 (1.3)	4/77 (5.2)

Source : <5.3.5.2-1> 表 14.3.1-3 改変、<5.3.5.4-1 参> 表 14.3.2 改変

2.5.5.7 発現時期別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験において、発現時期別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-27 に示した<2.7.4.2.1.1.4>。

LM 試験における発現時期別の有害事象発現率は、[～7 日]で 36.4% (4/11 例)、[8～28 日]で 100% (11/11 例)、[29～84 日]で 90.9% (10/11 例)、[85～364 日]で 90.9% (10/11 例)、[365 日以上]で 50.0% (4/8 例) であった。本剤投与開始後 7 日以内の有害事象発現率が低かった。本剤投与開始後 28 日以内で最も高い発現率を示した有害事象は口内炎で、次いで瘡様皮膚炎であった。本剤投与開始後 28 日以内と比較して、本剤投与開始後 85 日 (3 ヶ月) 以上に高率に発現した有害事象は、感染症関連の有害事象であった。

CVA 試験においては、[～7 日]で 2.6% (2/77 例)、[8～28 日]で 7.8% (6/77 例)、[29～84 日]で 5.2% (4/77 例)、[85～364 日]で 8.3% (6/72 例)、[365 日以上]で 3.3% (1/30 例) で、本剤投与開始後 28 日以内の有害事象の発現率が高かった。また、本剤投与開始後 28 日以内で最も高い発現率を示した有害事象は、口内炎であった。本剤投与開始後 85 日 (3 ヶ月) 以上に高率に発現した有害事象は特になく、口内炎の発現もみられなかった。口内炎が本剤投与初期に発現し、その後発現が減少する傾向は、LAM を対象とした製造販売承認申請時と同様の傾向であった。

なお、CVA 試験において 365 日以上投与 30 例では複数例数に認められた有害事象はなく、遅発性に認められる有害事象は同定できなかった。

表 2.5-27 発現時期別の有害事象発現例数 (発現率)

有害事象発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
LM 試験	4/11 (36.4)	11/11 (100.0)	10/11 (90.9)	10/11 (90.9)	4/8 (50.0)
CVA 試験	2/77 (2.6)	6/77 (7.8)	4/77 (5.2)	6/72 (8.3)	1/30 (3.3)

Source : CTD 表 2.7.4-15, 16 改変

2.5.5.8 年齢別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験の年齢別の有害事象発現例数 (発現率) を表 2.5-28 に示した。年齢区分は 2 歳未満、2～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上とした<2.7.4.5.1.1>。

LM 試験における本剤の年齢別の有害事象発現率は、2～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上でいずれも 100% であった。なお、2 歳未満への投与例はなかった。19 歳以上で下痢が 66.7% と高率で認められた以外は、いずれの年齢区分においても特有の有害事象の発現は認められなかった。

CVA 試験における本剤の年齢別の有害事象発現率は、2 歳未満で 14.3%、2～11 歳で 18.2%、12～18 歳で 23.5% 及び 19 歳以上で 15.4% であった。いずれの年齢区分においても特有の有害事象の発現は認められなかった。

以上よりいずれの年齢区分においても有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5-28 年齢別の有害事象発現例数 (発現率)

年齢区分	2 歳未満	2～11 歳	12～18 歳	19 歳以上
LM 試験	0/0	4/4 (100.0)	1/1 (100.0)	6/6 (100.0)
CVA 試験	2/14 (14.3)	6/33 (18.2)	4/17 (23.5)	2/13 (15.4)

Source : CTD 表 2.7.4-34, 35 改変

2.5.5.9 性別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験の性別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-29 に示したく
2.7.4.5.1.2>。

LM 試験では、男性及び女性の有害事象発現率はどちらも 100%であった。男性で高率（40%以上）に認められた有害事象は、口内炎、ご瘡様皮膚炎、発熱及び節足動物刺傷、女性では咽頭炎、上気道感染、腹痛、下痢、口内炎、ご瘡様皮膚炎及び発熱であった。また、有害事象（SOC）の発現率で比較すると、女性で感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、生殖系および乳房障害が男性より高率に認められたが、症例数が少なく比較できなかった。その他の有害事象（SOC）の発現率は、性別による違いは認められなかった。

CVA 試験では、女性の有害事象発現率が男性よりも数値上高い傾向はあったが、個々の事象で明らかな差は認められなかった。

以上より性別による有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5-29 性別の有害事象発現例数（発現率）

性別	男性	女性
LM 試験	4/4(100.0)	7/7(100.0)
CVA 試験	4/33(12.1)	10/44(22.7)

Source : CTD 表 2.7.4-36, 37 改変

2.5.5.10 体表面積別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験の体表面積別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-30 に示したく
2.7.4.5.1.4>。

体表面積区分は[0.6 m²未満]、[0.6～1 m²未満]及び[1 m²以上]とした。

LM 試験における体表面積別の有害事象発現率は、[0.6～1 m²未満]及び[1 m²以上]でいずれも 100%であった。なお、体表面積[0.6 m²未満]への投与例はなかった。高率（40%以上）で認められた有害事象は、[0.6～1 m²未満]では、気管支炎、皮膚感染及び口内炎で、[1 m²以上]では、下痢、口内炎、ご瘡様皮膚炎及び発熱であった。いずれの体表面積区分においても特有の有害事象の発現は認められなかった。

CVA 試験における体表面積別の有害事象発現率は、[0.6 m²未満]13.0%、[0.6～1 m²未満]23.8%、[1 m²以上]18.2%であった。いずれの体表面積区分においても特有の有害事象の発現は認められなかった。

以上よりいずれの体表面積区分においても有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5-30 体表面積別の有害事象発現例数（発現率）

体表面積区分	0.6 m ² 未満	0.6～1 m ² 未満	1 m ² 以上
LM 試験	-	3/3(100.0)	8/8(100.0)
CVA 試験	3/23(13.0)	5/21(23.8)	6/33(18.2)

Source : CTD 表 2.7.4-40, 41 改変

-: 該当なし

2.5.5.11 その他の重要な有害事象

LM 試験及び CVA 試験におけるその他の重要な有害事象の評価として、リンパ脈管筋腫症を効能効果としたラパリムス錠 1 mg に係る医薬品リスク管理計画書（2019 年 11 月）の安全性検討事項である重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに基づいて評価した。また、難治性リンパ管疾患の効能追加を踏まえ、海外で報告されているリンパ浮腫の有害事象についても要約を示し、評価した。

2.5.5.11.1 重要な特定されたリスク

(1) 間質性肺疾患

LM 試験及び CVA 試験において間質性肺疾患及び関連する有害事象は、いずれの試験においてもみられなかった。

(2) 重篤な感染症

LM 試験及び CVA 試験における重篤な感染、感染症及びウイルス感染の有害事象は、LM 試験で肺炎（重症度 Grade 3）、皮膚感染（重症度 Grade 3）及び急性肝炎（重症度 Grade 3）が各 1 例（9.1%）でみられた。CVA 試験では敗血症 2 例（2.6%、重症度 Grade 5）、肺炎 1 例（1.3%、重症度 Grade 4）及び蜂巣炎 1 例（1.3%、重症度 Grade 3）がみられた。

(3) アナフィラキシー

LM 試験及び CVA 試験におけるアナフィラキシー及び関連する有害事象は、LM 試験で湿疹 2 例（18.2%、Grade 2 及び Grade 1）、Grade 2 の皮膚炎、そう痒症、皮膚潰瘍、蕁麻疹、Grade 1 の皮下出血、皮膚疼痛、丘疹、皮膚びらん及び過敏症が各 1 例（9.1%）でみられた。CVA 試験では、重篤な呼吸不全 1 例（1.3%、重症度 Grade 5）がみられた。

(4) 体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）

LM 試験及び CVA 試験において体液貯留の有害事象は、LM 試験で浮腫が 1 例（9.1%、重症度 Grade 1）にみられ、CVA 試験ではみられなかった。

(5) 脂質異常症

LM 試験及び CVA 試験において脂質異常症の有害事象は、LM で高トリグリセリド血症（重症度 Grade 3）、高脂血症（重症度 Grade 2）、血中コレステロール増加（重症度 Grade 1）及び低比重リポ蛋白増加（重症度 Grade 1）が各 1 例（9.1%）でみられ、CVA 試験ではみられなかった。

(6) 創傷治療不良

LM 試験及び CVA 試験において創傷治療不良の有害事象は、いずれの試験においてもみられなかった。

(7) 腎障害

LM 試験及び CVA 試験において腎障害及び関連する有害事象は、LM 試験で蛋白尿（重症度 Grade 2）及び血尿（重症度 Grade 1）が各 1 例（9.1%）でみられ、CVA 試験ではみられなかった。

(8) 消化管障害

LM 試験及び CVA 試験において消化管障害及び関連する有害事象は、LM 試験でいずれも非重篤の口内炎 9 例 (81.8%、重症度 Grade 3 : 1 例、Grade 2 : 4 例、Grade 1 : 4 例)、下痢 6 例 (54.5%、重症度 Grade 2 : 2 例、Grade 1 : 4 例)、腹痛 3 例 (27.3%、重症度 Grade 1)、Grade 3 の腹部膨満、Grade 2 の齲歯、消化不良、歯周病、Grade 1 の上腹部痛、便秘、胃食道逆流性疾患及び口腔内痛が各 1 例 (9.1%) にみられた。CVA 試験では、口内炎 5 例 (6.5%、重症度 Grade 2 : 2 例、Grade 1 : 3 例)、Grade 5 の腸炎、Grade 4 の腹腔内出血及び Grade 3 の嘔吐が各 1 例 (1.3%) にみられ、口内炎以外の有害事象は、いずれも重篤な有害事象であった。

(9) 皮膚障害

LM 試験及び CVA 試験において皮膚障害の有害事象は、LM 試験で、ざ瘡様皮膚炎 8 例 (72.7%、重症度 Grade 3 : 1 例、Grade 2 : 3 例、Grade 1 : 4 例)、湿疹 2 例 (18.2%、重症度 Grade 2 及び Grade 1)、Grade 2 の皮膚炎、そう痒症、皮膚潰瘍、蕁麻疹、Grade 1 の皮下出血、皮膚疼痛、丘疹及び皮膚びらんが各 1 例 (9.1%) にみられた。CVA 試験では、ざ瘡様皮膚炎 4 例 (5.2%、重症度 Grade 2 : 1 例、Grade 1 : 3 例) にみられた。

(10) CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用

LM 試験及び CVA 試験では、CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬剤が併用された症例はなかった。

2.5.5.11.2 重要な潜在的なリスク

(1) 悪性リンパ腫及び悪性腫瘍

LM 試験及び CVA 試験において、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍の有害事象はみられなかった。

(2) 性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象

LM 試験及び CVA 試験において、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象は、LM 試験で、月経過多 2 例 (18.2%、重症度 Grade 1)、不規則月経 1 例 (9.1%、重症度 Grade 2) にみられた。CVA 試験では、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象はみられなかった。

(3) 汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等

LM 試験及び CVA 試験において、汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等に関する有害事象は、LM 試験で貧血 (重症度 Grade 3) 及び白血球数減少 (重症度 Grade 2) が各 1 例 (9.1%) にみられた。CVA 試験では、汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等に関する有害事象はみられなかった。

(4) 静脈血栓塞栓症 (肺塞栓症、深部静脈血栓症等)

LM 試験及び CVA 試験において、静脈血栓塞栓症又はこれに関連する有害事象はいずれもみられなかった。

(5) 血栓性微小血管障害

LM 試験及び CVA 試験において、血栓性微小血管障害の有害事象はみられなかった。

(6) 肺胞蛋白症

LM 試験及び CVA 試験において、肺胞蛋白症の有害事象はみられなかった。

(7) 高血糖

LM 試験及び CVA 試験において、高血糖又はこれに関連する有害事象はいずれもみられなかった。

2.5.5.11.3 リンパ浮腫

リンパ浮腫は、術後などの影響でリンパ管構造が壊されることにより（二次性）リンパ浮腫が発現することはよく知られており、また、本剤の投与による二次性リンパ浮腫の発現も報告されている。シロリムス投与により発現したリンパ浮腫に関する海外の症例報告を以下に示した。

なお、現時点で LM 試験及び CVA 試験では、いずれもリンパ浮腫の発現はみられていない。今後の安全性情報の集積を踏まえて、注意喚起の必要性を検討する必要がある。

- (1) 2 例の腎移植患者において、四肢に重度のリンパ浮腫が発現した報告²⁶⁾。シロリムスの減量とリンパドレナージマッサージ療法又はシクロスポリンへの変更により、リンパ浮腫はいずれも著しく改善した。
- (2) 4 例の腎移植患者において、リンパ浮腫が発現した報告²⁷⁾。シロリムスからプログラフ又はシクロスポリンに変更され、リンパ浮腫は改善した。
- (3) 7 例の腎移植患者及び 1 例の肝移植患者において、重度の持続性のリンパ浮腫が発現した報告²⁸⁾。シロリムスは中止され、1 例を除いてリンパ浮腫の改善はみられなかった。
- (4) 1 例の腎移植後において腎臓および腹壁のリンパ浮腫が発現した報告²⁹⁾。シロリムスの中止後、症状は 3 ヶ月以内に回復した。

2.5.5.12 臨床検査値及びバイタルサインの評価

LM 試験及び CVA 試験では、身体検査、血液学的検査、生化学的検査などを試験計画書に規定された受診ごとに実施した（表 2.5-31）。これら臨床検査値などの異常変動のうち、臨床的に有意であると治験責任医師により判断されたものは別途有害事象として取り扱った。

表 2.5-31 LM 試験及び CVA 試験における観察・検査項目一覧

	NPC-12T-LM 試験	SRL-CVA-01 試験
身体検査	身体所見、バイタルサイン	身体所見
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、網状赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）	ヘモグロビン、白血球数、血小板数
凝固	PT、APTT、フィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ、D-ダイマー	フィブリノゲン、D-ダイマー
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、IP、随時血糖、トリグリセリド、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血清アミラーゼ、CRP	アルブミン、トリグリセリド、総コレステロール、HDL-コレステロール
尿検査	尿定性（糖、蛋白、潜血）	実施せず

Source：表 2.7.4-3 再掲

2.5.5.12.1 LM 試験及び CVA 試験の臨床検査値の評価

LM 試験において臨床検査値（血液学的検査、白血球分画、凝固、血液生化学的検査及び尿検査）の変動を呈した症例及び有害事象について以下に示した<2.7.4.3>。

尿潜血 3+が 11 例中 6 件に、中性脂肪上昇が 3 件、尿蛋白、AST 上昇、 γ -GTP 上昇及び CRP 上昇が各 2 件に、ALT 上昇、APTT 減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、フィブリノゲン上昇及びリンパ球数の割合増加が各 1 件に認められた。なお、6 件の尿潜血 3+のうち 5 件は女性（年齢 14～32 歳）であった。

臨床検査値に関連する有害事象は、高トリグリセリド血症、高脂血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、C-反応性蛋白増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、低比重リポ蛋白増加、白血球数減少、貧血、血尿及び蛋白尿が各 1 例（9.1%）に発現し、高トリグリセリド血症を除きいずれも副作用であった。重症度は、高トリグリセリド血症及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が Grade 3 であり、その他はいずれも Grade 2 又は Grade 1 であった。

CVA 試験において臨床検査値（血液学的検査、凝固及び血液生化学的検査）の変動を呈した症例及び有害事象について以下に示した。なお、CVA 試験では尿検査（定性）は実施していない。

白血球数上昇及びフィブリノゲン上昇が 77 例中各 2 件に、D-ダイマー上昇、アルブミン上昇及び中性脂肪上昇が各 1 件に認められた。

臨床検査値に関連する有害事象は、認められなかった。

2.5.5.12.2 LM 試験及び CVA 試験のバイタルサインの評価

LM 試験におけるバイタルサイン（体温、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸回数、SpO₂）について、投与開始後に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

CVA 試験におけるバイタルサイン（SpO₂）について、投与開始後に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.13 市販後データ

2.5.5.13.1 世界における使用経験の程度

本剤は、腎移植後の臓器拒絶反応の予防を適応とする免疫抑制剤として 1999 年 9 月に米国で初めて承認を受けている。2021 年 3 月現在、米国を含め 109 の国又は地域で免疫抑制剤として承認されており、本剤が販売されている国数は 80 カ国に及ぶ<2.7.4.6.1>。また、LAM を適応として本邦を含む 19 カ国（日本、韓国、ロシア、香港、ブラジル、コロンビア、ウルグアイ、アルゼンチン、レバノン、セルビア、パラグアイ、米国、ホンジュラス、エルサルバドル、コスタリカ、パナマ、ニカラグア、ドミニカ共和国、グアテマラ）で、さらに EU では孤発性 LAM に対して承認されている。

2019 年 3 月 14 日までのシロリムスの市販後の総累積曝露量は 729,937 患者・年と推定される（総累積曝露量は、世界中での総販売量 799,827,957 mg と 1 日の推定用量 3 mg に基づいてい

る)。直近1年間(20■年3月から20■年3月)のシロリムスの曝露量は31,483患者・年と推定される。

2.5.5.13.2 CIOMS などにより申請者が報告を受けた重篤な有害事象

申請者は、米国ファイザー社との契約に基づき、本剤の安全性に関する情報提供を受けている<2.7.4.6.2>。本剤の国内承認日(2014年7月4日)から2021年4月30日までに、ファイザー社から提供を受けたCIOMSによる外国の重篤な有害事象において、全年齢で最も多く報告されている重篤な有害事象は、肺炎の157件であり、次いで、死亡の144件、下痢の76件及び発熱の75件であった。これらの事象は、いずれも19歳以上の年齢区分で多く報告されていた。

2.5.5.13.3 国内における製造販売後調査などにおける副作用・感染症の発現状況

国内における製造販売後調査などにおけるリンパ脈管筋腫症を対象としたラパリムス錠1mgの使用成績調査(当該調査単位期間終了時点:20■年3月14日)の調査票が固定され、安全性解析対象例とされた388例の安全性の結果から、重篤な副作用及び特別な背景を有する患者(小児)について掲載した<2.7.4.6.3>。

安全性解析対象症例388例の重篤な副作用の発現割合は10.31%(40/388例)で、2例以上で発現した重篤な副作用(基本語)は、間質性肺疾患が1.29%(5/388例)、細菌性肺炎が1.03%(4/388例)、肺炎、低 γ グロブリン血症、気胸が各0.77%(3/388例)、敗血症、敗血症性ショック、非定型マイコバクテリア感染、嘔吐が各0.52%(2/388例)であった。

安全性解析対象症例388例のうち、小児(15歳未満)の症例は8.51%(33/388例)であった。小児33例のうち30例は適応外使用の症例で、リンパ管腫症7例、リンパ管腫5例、ゴーハム病、リンパ管拡張症、リンパ浮腫各1例が含まれる。

小児における副作用発現割合は51.52%(17/33例)で、15歳以上の症例の76.90%(273/355例)と比較して統計的に有意に低かった(Fisherの正確確率検定:P=0.003)。

小児33例において、副作用は17例に発現し、発現割合が5%以上の副作用(基本語)は、高トリグリセリド血症が15.15%(5/33例)、高脂血症が12.12%(4/33例)、低 γ グロブリン血症、口内炎、発熱が各9.09%(3/33例)、蜂巣炎、敗血症、敗血症性ショック、嘔吐、状態悪化が各6.06%(2/33例)であった。重篤な副作用は10例に発現し、発現した発現割合が5%以上の副作用(基本語)は、低 γ グロブリン血症が9.09%(3/33例)、敗血症、敗血症性ショックが各6.06%(2/33例)であった。

2.5.5.14 安全性結果の要約

- LM試験における本剤の投与期間は、11例全例で253日以上、337日間以上(最大372日間)が9例であった。CVA試験では、169日未満が23例、169~337日未満が21例及び337日以上(最大848日間)が33例であった。

- ・ LM 試験 11 例の年齢は 12 歳未満が 4 例 (36.4%)、12～19 歳が 1 例 (9.1%) 及び 20 歳以上が 6 例 (54.5%) であった。CVA 試験 77 例の年齢は 12 歳未満が 47 例 (61.0%)、12～19 歳が 18 例 (23.4%) 及び 20 歳以上が 12 例 (15.6%) であった。
- ・ LM 試験における有害事象の発現率は 100% (11/11 例) で、最もよくみられた有害事象は口内炎 81.8% (9/11 例)、次いで、ざ瘡様皮膚炎 72.7% (8/11 例)、下痢及び発熱 54.5% (6/11 例)、上気道感染 36.4% (4/11 例) であった。CVA 試験における有害事象の発現率は 18.2% (14/77 例) で、最もよくみられた有害事象は、口内炎 6.5% (5/77 例) 及びざ瘡様皮膚炎 5.2% (4/77 例) であった。口内炎、ざ瘡様皮膚炎、下痢及び上気道感染は、既承認のリンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者を対象とした試験においてもよくみられていた。
- ・ LM 試験及び CVA 試験において、重篤な有害事象はそれぞれ 3 例 (27.3%) (肺炎、皮膚感染及び急性肝炎) 及び 6 例 (7.8%) (呼吸不全、蜂巣炎、嘔吐及び肺炎、腹腔内出血及び敗血症、腸炎及び敗血症、心不全) に発現し、そのうち死亡が CVA 試験で 4 例 (呼吸不全、敗血症、腸炎及び敗血症、心不全) であった。原疾患が難治で、致死的な症状を有する患者を対象としたことを勘案すると、想定された範囲内と考えられた。
- ・ 最高重症度別の有害事象発現例数 (発現率) は、LM 試験では Grade 4 以上の有害事象の発現はなかったが、CVA 試験では Grade 4 以上の有害事象の発現が 77 例中 5 例に認められた。
- ・ 有害事象の発現時期に特筆すべき傾向はなく、遅発性に認められる有害事象は同定できなかった。
- ・ 年齢別の有害事象発現状況では、2～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上のいずれの年齢区分においても有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。
- ・ 性別の有害事象発現状況では、CVA 試験において女性の有害事象発現率が男性よりも数値上高い傾向はあったが、個々の事象で明らかな差は認められず、性別による有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。
- ・ 体表面積別の有害事象発現状況では、[0.6 m² 未満]、[0.6～1 m² 未満]及び[1 m² 以上]のいずれの体表面積区分においても有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。
- ・ 以上より、本剤の難治性リンパ管疾患に対する安全性は、既承認のリンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者で報告された有害事象の種類、頻度、程度とも大きな差は認められず、全体的には良好な忍容性を示したと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

難治性脈管腫瘍・脈管奇形は重度の障害、致死的な症状を有する希少疾患であり、国内で実施された疫学調査から患者数は 6000～8000 例と推定され、このうち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、リンパ管拡張症) は 700 例前後と考えられる。本剤に期待される適応は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の全般 (血管疾患、リンパ管疾患) と考えるが、本申請では本剤錠剤 (1 mg 錠) の服用が可能な患者 (学童や成人) が比較的多いリンパ管疾患に限っ

た。本剤の難治性リンパ管疾患に対する有効性及び安全性は、国内で実施された LM 試験<5.3.5.2-1>を「評価資料」として、またリンパ管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした CVA 試験の中間結果<5.3.5.4-1 参>を「参考資料」として評価した。新生児や乳幼児から多く発症している血管疾患については、別途本剤錠剤とともに顆粒剤を用いた試験 (NPC-12T-CVA 試験) が進行中であり、
計画である。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

脈管腫瘍・脈管奇形とは、主に小児期における血管及びリンパ管の形成異常が起こる疾患群のことであり、四肢の片側肥大及び疼痛、潰瘍、機能障害、臓器障害など様々な症状や整容上の問題を起す。その中でも、難治性かつ時に致死的な疾患は難治性脈管腫瘍・脈管奇形と呼ばれ、著しい QOL の低下をもたらす。本申請の効能・効果である難治性リンパ管疾患の代表的な疾患は、リンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病であり、いずれも皮膚の浮腫、リンパ漏、頸胸部の浮腫、リンパ嚢胞、胸部へのリンパ液の漏出 (胸水、心嚢水)、腹部へのリンパ液の漏出 (腹水) などが主要な症状である。また、リンパ管拡張症はリンパ管の狭窄・閉塞に基づくリンパ管内圧の上昇の結果、リンパ管の著明な拡張とリンパ液の漏出をきたす疾患と考えられているリンパ管腫症、リンパ管腫と明確に分ける診断基準はないとされている (2.5.1.2)。

2.5.6.1.2 現行の治療

難治性リンパ管疾患に対する現行の治療法に有効な薬物療法はなく、いずれも侵襲性を伴う外科的切除や硬化療法となる (2.5.1.3)。しかし、多発性で細かい嚢胞性病変のある症例、気道周囲に浸潤している症例、全身性、びまん性に病変が広がっている症例など外科的な処置が困難なケースも多い。現在、効能・効果を有する薬剤がないことから、医療の現場では試行錯誤的にステロイド、インターフェロン、抗がん剤 (ビンクリスチン等) 等が試されるが、副作用が多いばかりか、嚢胞を縮小させる効果も明らかでなく、治療に窮しているのが現状である。一方、近年、当該疾患の分子レベルの研究や基礎研究から本剤の薬効が明らかにされ、さらに国内外で本剤を用いた臨床試験で有効性が示唆される報告^{7, 8, 9)} が相次いだ。日本の血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017²⁾ には、新たに期待される治療薬として本剤が紹介されている。なお、

2.5.6.2 ベネフィット

① 本剤は、mTOR 阻害薬であり、本剤の治療は難治性脈管腫瘍・脈管奇形の原因療法である

脈管腫瘍・脈管奇形の原因や病態に PI3K/AKT/mTOR 経路の異常が関与していることが解明されている。本剤は、リンパ管内皮細胞及び血管内皮腫細胞において PI3K/AKT/mTOR シグナル系のリン酸化亢進作用を抑制した。また、マウス及びヒトのリンパ管及び血管内皮腫の増殖、ヒトリンパ管内皮細胞の遊走を抑制した<2.6.2>。本剤の薬理学的特徴、及び当該疾患の病態から、脈管腫瘍・脈管奇形の原因療法として本剤が期待された。

② 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形（本申請ではリンパ管疾患に限る）に対する世界初の治療薬である

難治性リンパ管疾患は患者数が 700 名前後と少ないものの患者の QOL を大きく低下させ、また致命的でもあり、外科的切除や硬化療法、薬物療法を含め、満足すべき治療法は国内外で存在しない難病である。

③ 本剤は難治性リンパ管疾患に対して高い奏効率を示した

本申請の評価資料である LM 試験において、MRI で計測した投与開始 52 週後の標的病変の体積がベースラインと比較して 20%以上の減少 (PR) を示した症例の割合は 54.5% (6/11 例) であった (2.7.3.3.2.1)。

④ 本剤は脈管腫瘍・脈管奇形に対して 80%以上の高い奏効率を示すことが報告されている

米国の臨床試験⁶⁾において、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して 85%の患者に奏効例を認めた。そのうち、難治性リンパ管疾患の各疾患では、リンパ管腫 50%、リンパ管腫症 92.8%、ゴーハム病 50%であった。カサバツハ・メリット現象を伴うカポジ型血管内皮腫、混合型脈管奇形、PTEN/動静脈奇形及び静脈リンパ管奇形（混合型脈管奇形）に対しては奏効率は 100%であったことが報告されている (2.7.3.2.3.2)。

また、スペインにおいて難治性血管・リンパ管疾患患者 41 例を対象に、レトロスペクティブに本剤を評価した結果³⁰⁾では、脈管腫瘍 6 例（カポジ型血管内皮腫 4 例、PTEN1 例、不明 1 例）及び脈管奇形 35 例（リンパ管腫症/ゴーハム病 13 例、カポジ型リンパ管腫症 1 例、巨大リンパ管腫 11 例、リンパ浮腫 2 例、静脈奇形 4 例、動静脈奇形 4 例）において 80.4%の症例で奏効例（画像の改善、症状の改善）が認められたことが報告されている (2.7.3.2.3.5)。

⑤ 本剤は難治性リンパ管疾患の患者に認められる血液凝固パラメータの異常、出血、疼痛、及び ADL を改善した

LM 試験又は CVA 試験 (2.7.3.3.2.2) において、血小板数、PT-INR、APTT、フィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ、D-ダイマーの異常例に対して、正常化する症例が認められた。

CVA 試験において「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」、「口腔、鼻腔」からの出血が、それぞれ投与開始前で 11/75 例に認められたのに対して、投与 52 週後又は中止時にはそれぞれ 3/46 例、1/46 例まで減少した。また、LM 試験において、治験期間中に出血を認めた患者 6 例のうち 3 例 (50.0%) において、投与後の改善を認めた。CVA 試験においては、投与前後に出血の評価を行った 24 例のうち、13 例 (54.2%) に改善が認められ、早いものでは 12 週後に消失を認め、その後、長いものでは 100 週後まで再度の出血を認めることなく経過した。

CVA 試験において、痛み (VAS) 及び Lansky play-PS に有意な改善が認められた (P=0.003、P=0.016)。

2.5.6.3 リスク

① 本剤 52 週間の投与により、口内炎、ざ瘡様皮膚炎が大半の患者に、下痢及び発熱が半数の患者に、上気道感染が 3 分の 1 の患者に認められた

本申請の評価資料である LM 試験における有害事象の発現率は 100% (11/11 例) で、最もよくみられた有害事象は口内炎 81.8% (9/11 例)、次いで、ざ瘡様皮膚炎 72.7% (8/11 例)、下痢及び発熱 54.5% (6/11 例)、上気道感染 36.4% (4/11 例) であった

(2.7.4.2.1.1.1)。口内炎、ざ瘡様皮膚炎、下痢及び上気道感染は、既承認のリンパ脈管筋腫症の患者を対象とした試験においても高率に認められていた。

② 本剤との関連が否定できなかった敗血症及び腸炎による死亡例が認められた

本申請の評価資料である LM 試験及び参考資料とした CVA 試験において、重篤な有害事象はそれぞれ 3 例 (27.3%) (肺炎、皮膚感染及び急性肝炎) 及び 6 例 (7.8%) (呼吸不全、蜂巣炎、嘔吐及び肺炎、腹腔内出血及び敗血症、腸炎及び敗血症、心不全) に発現し、そのうち死亡が CVA 試験で 4 例 (呼吸不全、敗血症、腸炎及び敗血症、心不全) に認められた (2.7.4.2.1.2)。本剤との関連が否定できなかった死亡例は CVA 試験で 2 例認められた。そのうち 1 例は 11 歳男性でリンパ管腫症を有する患者で、腹腔内出血を認め、本剤の投与を中止。その後に敗血症性ショックとなり、本剤投与中止後 10 日目に死亡した。もう 1 例は、11 歳男性で静脈奇形を有する患者で、劇症型溶血性レンサ球菌感染症による敗血症に罹患し、胃腸障害 (感染性胃腸炎疑い) を契機に入院したが、数時間で急速に多臓器不全に進行し死亡した。

③ 本剤の有害事象で、年齢別、性別及び体表面積別による違いは明らかではなかった

年齢別の有害事象発現状況では、2～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上のいずれの年齢区分においても特有の有害事象の発現は認めず、有害事象の発現率にも一定の傾向は認められなかった。また、CVA 試験では、女性の有害事象発現率が男性よりも数値上高い傾向はあったが、個々の事象で明らかな差はなく、性別による有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

体表面積別の有害事象発現状況は、いずれの体表面積区分 [0.6 m² 未満]、[0.6～1 m² 未満] 及び [1 m² 以上] においても特有の有害事象の発現は認めず、有害事象の発現率にも一定の傾向は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

難治性脈管腫瘍・脈管奇形は、主に小児期における血管やリンパ管の形成異常が起こる疾患群であり、頸胸部への浸潤による呼吸障害の発現、重篤な出血傾向、骨組織の進行性溶解等を示す難治性かつ時に致死的な病態を有する希少疾患である。現状では外科的切除や硬化療法など侵襲的な治療法以外に有効な治療法はないが、適応できる患者も限られ、また必ずしも満足されていない。

本申請では、難治性脈管腫瘍・脈管奇形のうち、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、リンパ管拡張症）に対して本剤の優れた治療効果を明らかにした。血管疾患を含め、国内外で実施された本剤の研究報告でも矛盾のない結果が報告されており、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する本剤への期待が高まっている。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が、本申請に添付した LM 試験及び CVA 試験でも、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。また、重度の障害、致死的な症状を有する患者を試験対象としたこととも関連し、重篤な有害事象も少なからず認められていたことから、本剤を使用するにあたっては、本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるかを見極めることが求められ、また患者の十分な観察のもと慎重に投与する必要がある。

以上、患者数が 700 名前後と少ないものの、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ている。

2.5.7 参考文献

- 1 平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班 患者実態調査及び治療法の研究」研究代表者 三村秀文
- 2 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017 (第 2 版 2017 年 3 月 31 日)
- 3 厚生労働省 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病 (新規・更新)
- 4 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)
- 5 平成 24、25 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 「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」研究代表者 小関道夫 (内部資料を含む)
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 [REDACTED] (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)
- 10 [REDACTED] (令和 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)
- 11 Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
- 12 ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed [27 September 2020]
- 13 小児慢性特定疾病情報センター - カサバツハ・メリット (Kasabach-Merritt) 症候群
- 14 平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者 藤野 明浩
- 15 平成 26～28 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症及び関連疾患についての研究調査」研究代表者 三村秀文
- 16 小関 道夫, 藤野 明浩, 松岡 健太郎, 野坂 俊介, 深尾 敏幸. リンパ管腫症・ゴーハム病. *日本臨牀.* 2015;73(10):1777-88.
- 17 難病情報センター 巨大リンパ管奇形 (頸部顔面病変) (指定難病 278)
- 18 難病情報センター リンパ管腫症/ゴーハム病 (指定難病 277)
- 19 小児慢性特定疾病情報センター 腸リンパ管拡張症
- 20 Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):1048-54. e1-5.
- 21 Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *Am J Hum Genet.* 2015 Dec 3;97(6):914-21.
- 22 Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the Treatment of Vascular Anomalies in Children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Dec 1;57(6):1018-24.
- 23 Zheng N, Ding X, Jahan R. Low concentration of rapamycin inhibits hemangioma endothelial cell proliferation, migration, and vascular tumor formation in mice. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014; 76: 99-103.

- 24 Pollack SF, Geffrey AL, Thiele EA, Shah U. Primary intestinal lymphangiectasia treated with rapamycin in a child with tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet A*. 2015 Sep;167A(9):2209-12
- 25 Nishino K, Yoshimi K, Shibuya T, Hayashi T, Mitani K, Kobayashi E, Ichikawa M, Asao T, Suzuki Y, Sato T, Shiota S, Kodama Y, Takahashi K, Seyama K. Protein-losing Enteropathy Caused by Intestinal or Colonic Lymphangiectasia Complicated by Sporadic Lymphangiomyomatosis: A Report of Two Cases. *Intern Med*. 2017;56(8):943-948
- 26 J. Romagnoli, F. Citterio, G. Nanni, V. Tondolo, and M. Castagneto. Severe Limb Lymphedema in Sirolimus-Treated Patients. *Transplantation Proceedings*, 2005;37: 834-836
- 27 T. Al-Otaibi, N. Ahamed, M.R.N. Nampoory, N. Al-Kandari, P. Nair, M.A. Hallm, T. Said, M. Samhan, M. Al-Mousawi. Lymphedema, An Unusual Complication of Sirolimus Therapy. *Transplantation Proceedings*, 2007;39: 1207-1210
- 28 N. Desai, S. Heenan, P.S. Mortimer. Sirolimus-associated lymphoedema, eight new cases and a proposed mechanism. *British Association of Dermatologists · British Journal of Dermatology*, 2009;160: 1322-1326
- 29 Farin Rashid-Farokhi, Hale Afshar. Lymphedema of the Transplanted Kidney and Abdominal Wall with Ipsilateral Pleural Effusion Following Kidney Biopsy in a Patient Treated with Sirolimus: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*, 2017;18: 1370-1376
- 30 Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 2017 Feb;27(1):86-90.