目次

略語・略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 分析法 3
2.7.1.3 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.5 付録 5
2.7.1.6 参考文献 5

略語・略号一覧

略語・略号	内容
CV	coefficient of variance（変動係数）
[redacted]	[redacted]
IS	internal standard（内標準物質）
LC/MS/MS	liquid chromatography- tandem mass spectrometry system（液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計）
LLOQ	Lower Limit of Quantification（定量下限）
RE	relative error（相対誤差）
Ver	Version（版）
$ZnSO_4$	Zinc sulfate（硫酸亜鉛）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

NPC-12T 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。

NPC-12T-LM 試験（治験）及び SRL-CVA-01 試験（臨床研究）で用いられた製剤を表 2.7.1-1 に示す。いずれの NPC-12T 錠も[redacted]から輸入した Rapamune Tablet 1 mg を使用した。NPC-12K 顆粒は、申請者が国内で製造委託したものである。ただし、本申請の対象製剤ではない。

表 2.7.1-1 NPC-12T-LM 試験及び SRL-CVA-01 試験で使用した製剤

試験	製剤	製造業者	医療機関交付時のロット番号	製造年月日	有効期限
NPC-12T-LM ＜5.3.5.2-1＞	NPC-12T 錠	[redacted]	NP12T1731	20[redacted]年 6 月	20[redacted]年 5 月
	NPC-12T 錠	[redacted]	NP12T18Y1	20[redacted]年 1 月	20[redacted]年 12 月
SRL-CVA-01 ＜5.3.5.4-1 参＞	NPC-12T 錠	[redacted]	NP12T1941	20[redacted]年 11 月	20[redacted]年 10 月
	NPC-12T 錠	[redacted]	NP12T1861A	20[redacted]年 1 月	20[redacted]年 12 月
	NPC-12T 錠	[redacted]	NP12T18Z1	20[redacted]年 7 月	20[redacted]年 6 月
	NPC-12T 錠	[redacted]	NP12T17X3	20[redacted]年 5 月	20[redacted]年 4 月
	NPC-12T 錠	[redacted]	NP12T1863	20[redacted]年 1 月	20[redacted]年 12 月
	NPC-12K 顆粒	[redacted]	NP1218Z2	20[redacted]年 10 月	20[redacted]年 9 月

[redacted]

2.7.1.2 分析法

NPC-12T-LM 試験のシロリムス薬物動態の検討に際して、一定の時期に患者から全血を採取し、全血中シロリムス濃度を測定した。分析法は、次の分析法バリデーションに従った[1)]。

ヒト全血にシロリムスを添加した試料をメタノール/$ZnSO_4$ 混合溶液で除タンパクし、固相抽出をした後、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計（LC/MS/MS）を用いて内標準法で定量を行った（表 2.7.1-2）。本法は、タクロリムスの同時分析法の確立を目的として開発したものである。検量線と定量には、タンデム質量分析計[redacted]又は[redacted]付属の解析ソフト Analyst（[redacted]）を用いた。シロリムス検量線は 0.1～100 ng/mL の定量範囲で良好な直線性を示した。また、シロリムス、タクロリムス及び内標準物質とした[redacted]の検出を妨害するようなクロマトグラム上のピークは認められず、選択性に問題はなかった。 シロリムス定量値の分析単位内（日内変動）及び分析単位間（日間変動）の真度及び精度は、いずれも計画時に定めた基準内であった。

表 2.7.1-2 NPC-12T-LM 試験で用いた分析法バリデーションの要約

項目		結果
試験報告書番号		PRD14-414
分析対象物質		シロリムス
ブランクマトリックス		ヒト全血
選択性		妨害ピークなし
直線性		0.1～100 ng/mL
検量線		%RE: -9.7 ～ 7.6%
Carryover		妨害ピークなし
定量下限濃度（0.1 ng/mL）の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: 17.4%、%CV: 4.4%
分析単位内の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: -10.2～-5.3%、%CV: 1.7～5.0%
分析単位間 （3 日間）の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: -9.7～-3.0%、%CV: 3.1～6.5%
回収率	シロリムス	0.2 ng/mL: 55.4%、80 ng/mL: 65.1%
	IS（[redacted]）	75.3%
マトリックス効果		0.2 ng/mL: %CV: 3.7%、80 ng/mL: %CV: 1.5%
前処置後試料中安定性（4℃、24 時間）		0.2 ng/mL: 104.5%、80 ng/mL: 96.4%
前処置後試料中安定性（4℃、48 時間）		0.2 ng/mL: 96.9%、80 ng/mL: 90.9%
標準溶液中安定性（室温、24 時間）		100 μg/mL: 100.1%、1 ng/mL: 98.1%
標準溶液中安定性（4℃、1 ヵ月）		100 μg/mL: 100.5%、1 ng/mL: 97.0%
標準溶液中安定性（4℃、3 ヵ月）		100 μg/mL: 102.4%、1 ng/mL: 100.4%

%RE：相対誤差（実測値－理論値）／理論値×100
%CV：変動係数（標準偏差／平均実測値）×100
判定基準:
%RE: within ±15.0%（±20.0% at LLOQ）
%CV: ≤15.0%（≤20.0% at LLOQ）
安定性の許容範囲: 100±15.0%

一方、SRL-CVA-01 試験の分析法についても、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計（LC/MS/MS）を用いて内標準法で定量を行った（表 2.7.1-3）。患者から採取した全血の処理については、ヒト全血にシロリムスを添加した試料をメタノール/ $ZnSO_4$ 混合溶液で除タンパクし、固相抽出をした後、LC/MS/MS 法にて測定した。検量線と定量には、タンデム質量分析計[redacted]付属の解析ソフト Analyst（[redacted]）を用いた。シロリムス検量線は 1.0～20.0 ng/mL の定量範囲で直線性を示した。

表 2.7.1-3 SRL-CVA-01 試験で用いた分析法の要約

項目		結果
ブランクマトリックス		ヒト全血
選択性		妨害ピークなし
直線性		1.0～20.0 ng/mL
検量線		%RE：－10.7～5.1%
Carry over		妨害ピーク無し
定量下限濃度の真度(%RE)と精度(%CV)		%RE：2.0%、%CV：4.4%
分析単位内の真度(%RE)と精度(%CV)		%RE：0.0～5.0%、%CV：3.9～5.6%
分析単位間(10 日間)の真度(%RE)と精度(%CV)		%RE：-1.0～4.0%、%CV：3.4～7.8%
回収率	シロリムス	10.0 ng：94～111%
	IS([redacted])	－

2.7.1.3 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.5 付録

該当なし

2.7.1.6 参考文献

1 Bioanalytical Method Validation for Determination of Sirolimus and Tacrolimus in Human Whole Blood (Study No.: PRD14-414)

目次

略語・略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 NPC-12T-LM 試験 5
2.7.2.2.2 SRL-CVA-01 試験 10
2.7.2.2.3 外国の小児薬物動態試験 12
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.2.3.1 母集団薬物動態 18
2.7.2.4 特別な試験 29
2.7.2.5 付録 29
2.7.2.6 参考文献 30

略語・略号一覧

略語･略号	内容
0403	複雑型脈管異常に対するシロリムス療法（臨床研究）
AUC	Area Under the Curve（無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積）
AUC_t	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）
AUC_τ	定常状態時の1回の投与間隔（ODは0～24時間値、BIDは0～12時間値）におけるAUC
BID	1日2回投与
BMI	body mass index（肥満度指数）
BSA	body surface area（体表面積）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL	クリアランス
CL/F	apparent clearance（見かけのクリアランス）
$C_{min,\tau}$	定常状態時に投与した後の次回投与直前値（トラフ値）
$C_{max,\tau}$	定常状態時に投与した後のピーク値
C_{max}	最高血漿(血液)中濃度
$C_{max,ss}$	steady-state maximum blood concentration （定常状態時のC_{max}）
C_{min}、C_{trough}	trough blood concentration（トラフ濃度）
$C_{min,ss}$	Steady-state trough blood concentration（定常状態時のC_{min}）
CWRES	conditional weighted residuals（条件付き加重残差）
CSA	Cyclosporine A（シクロスポリンA）
CYP	チトクロームP450
DF	自由度
exp	exponential（指数）
F	女性、吸収率
FOCE-Interaction	first-order conditional estimation method with interaction（相互作用を考慮した条件付き一次近似法）
h	hour（時間）
Hill coefficient	発育上のプロファイルの傾き
HDL	low-density lipoprotein
ICON	NONMEMを提供しているアメリカメリーランド州にある会社
IPRED	individual prediction(s) （個体予測値）
IWRES	individual weighted residuals
Ka	Absorption rate constant（吸収速度定数）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフタンデム型質量分析
LDL	low-density lipoprotein
M	男性
MD	State of Maryland（メリーランド州）
MF	Maturation function（成熟度）
MLSTS	リンパ脈管筋腫症を対象とした国内医師主導治験
mrgsolve	Rのパッケージの一つ
M(Xj)	データセットの共変量Xjの中央値
n, N	例数
n/a	not applicable
nCL、	CLの個体間変動
NPC-12K	シロリムスの顆粒剤
NPC-12T	シロリムスの錠剤
NPC-12T-1	シロリムス顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験
NPC-12T-LM	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
nQ	Qの個体間変動
nVp	Vpの個体間変動
nVc	Vcの個体間変動

P_k	母集団推定値
PMA	Postmenstrual age （閉経後の期間：妊娠期間）
PRED	population prediction(s) 母集団平均パラメータに基づく予測値
Q/F	コンパートメント間のクリアランス
R	統計解析ソフト
RSE	相対誤差
SAEM	stochastic approximation expectation maximization
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SRL-CVA-01	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（特定臨床研究）
$t_{1/2}$	消失半減期
TAC, TRL	Tacrolimus（タクロリムス）
TM50	成人クリアランスの 50%に達する PMA
t_{max}	最高血漿(血液)中濃度到達時間(C_{max} 到達時間)
US	United States
Vc/F	apparent central volume of distribution（見かけの体循環コンパートメントの分布容積）
V_{ss}, V	分布容積
V_{ss}/F	定常状態における見かけの分布容積
Vp/F	末梢コンパートメントの分布容積
y、Y	年
WT	体重（kg）
X	共変量
ε	difference between individual prediction and observation (residual error)
η	difference between population and individual parameter estimate
θ	fixed effect parameter (typical value)
σ	正規分布に従うと仮定された残差誤差
ω^2	分散

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本剤の薬物動態に関する情報は、本適応症については次項に示すとおり限られるが、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＜1.13.1-1＞。すなわち、本剤は経口投与後速やかに吸収され、投与後約2時間で血中濃度はピークに達する（t_{max}）。本剤2 mg投与時のC_{max}の平均±SDは4.5±1.0 ng/mLであった。また、定常状態時に日本人リンパ脈管筋腫症患者（女性10例、43.0±8.0歳、体重51.7±8.5 kg）に本剤2 mgを経口投与したときのC_{max}は22.4±9.4 ng/mL、$t_{1/2}$は47.7±41.0 h、C_{trough}は8.2±4.1 ng/mLであった。シロリムスは、血中ではほとんどが赤血球に局在し、全血／血漿比は健康成人で28～106と高く、かつ大きなバラツキがみられた。シロリムスは血漿中では、97.5%が血漿タンパク、LDL、HDL等に結合した状態で存在し、遊離で存在するのは2.5%であった。シロリムスは、主に小腸及び肝臓のCYP3Aにより代謝を受ける。ヒトでの主代謝物は7つ同定され、O-脱メチル化及び水酸化により広範に代謝される。グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体は認められなかった。また、シロリムスは小腸のP-糖蛋白の強い基質であり、P-糖蛋白の多剤排出ポンプにより腸細胞からの対向輸送を受ける。このため、本剤経口投与時の全身バイオアベイラビリティは約19%と低い。投与量の93.2%は投与後15日間で回収され、累積の尿中及び糞中への排泄量は、それぞれ2.2±0.9%、91.0±8.0%であった。尿中排泄は少なく，腎機能障害が及ぼすシロリムスの排泄への影響はほとんどないことを示した。

今回、新たに実施した難治性リンパ管疾患を対象としたNPC-12T-LM試験＜5.3.5.2-1＞、参考資料として提示したSRL-CVA-01試験＜5.3.5.4-1参＞に加えて、外国の小児慢性腎不全患者又は小児腎移植患者を対象とした147-US試験＜5.3.4.1-1参＞、217-US試験＜5.3.4.2-1参＞、217-US試験と315-WW試験の併合解析＜5.3.4.2-2参＞から得られた薬物動態データを提示した。さらに、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、錠剤投与時を想定した体表面積別の標準体型に基づく臨床至適用量を推定した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 NPC-12T-LM 試験

添付資料番号＜5.3.5.2-1＞

本試験（医師主導治験）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 ≧1.0 m^2 の患者には本剤 2 mg/日、体表面積< 1.0 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。試験の人口統計学的特性を表 2.7.2-1 に示した。11 例中女性が 7 例と多く、最小年齢は 3 歳で、平均（SD）年齢は 17.5±9.6 歳、体表面積が<1.0 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 2.7.2-2 に示した。平均トラフ濃度は、投与 1 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 程度で推移した（表 2.7.2-3）。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（表 2.7.2-4）。

表 2.7.2-1 人口統計学的特性（NPC-12T-LM 試験）

項目		例数	平均値	SD
全症例数		11		
性別	男性	4		
	女性	7		
年齢(歳) *1		11	17.5	9.6
（内訳）	3 - 11	4		
	12 - 19	1		
	20 - 32	6		
身長(cm)		11	143.1	26.1
体重(kg)		11	42.33	22.36
BMI(kg/m^2)		11	19.19	5.56
体表面積(m^2)		11	1.275	0.442
（内訳）	<1.0	3		
	>=1.0	8		

*1：同意取得日の年齢
Source: ＜5.3.5.2-1＞ (表 14.1-1)

表 2.7.2-2 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量（全例）

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	24 週後
例数	11	11	11	11	11	11	10	11
検出限界未満の例数	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	5.4445	5.5458	5.5152	6.5963	7.4015	7.8551	7.8165	8.4330
標準偏差	1.8234	1.5866	1.7946	2.3539	2.0415	4.5347	2.5994	2.2006
最小値	2.5880	2.8120	2.4680	3.4640	3.4620	0.1762	3.9560	6.0210
中央値	4.7670	5.3640	5.4580	5.8520	7.1510	6.9770	7.5240	8.0890
最大値	8.0610	8.1160	9.2170	10.1200	9.7360	18.6200	13.2800	12.5500

表 2.7.2-2 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量（全例）（続き）

観察時点	28 週後	32 週後	36 週後	40 週後	44 週後	48 週後	52 週後
例数	11	11	11	10	9	9	9
検出限界未満の例数	0	0	0	1	0	0	0
平均値	9.5099	8.5470	8.1330	7.9097	9.2324	9.2272	8.9241
標準偏差	4.5158	4.2731	4.5291	5.4304	3.1550	3.7632	3.2822
最小値	5.1620	0.1582	0.1161	0.0000	4.6150	4.0160	5.1530
中央値	8.6950	8.3200	7.7630	8.1510	9.3830	9.6430	7.5120
最大値	19.5900	15.5500	18.7000	17.0900	14.4400	15.1100	15.5900

Source: ＜5.3.5.2-1＞ （表 14.2-24）

表 2.7.2-3 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量（体表面積 1.0 ㎡ 以上）

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	24 週後
例数	8	8	8	8	8	8	7	8
検出限界未満の例数	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	5.0231	5.4619	5.6476	6.0288	7.3239	8.3380	7.6696	8.2930
標準偏差	1.6699	1.5703	2.0139	1.8442	1.4980	5.2392	1.6112	2.4970
最小値	2.5880	2.8120	2.4680	3.4640	4.7670	0.1762	5.1630	6.0210
中央値	4.6875	5.3250	5.4585	5.7870	7.0575	7.9085	7.7490	7.5270
最大値	8.0610	8.1160	9.2170	8.9910	9.5300	18.6200	9.8280	12.5500

表 2.7.3-3 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量（体表面積 1.0 ㎡ 以上）（続き）

観察時点	28 週後	32 週後	36 週後	40 週後	44 週後	48 週後	52 週後
例数	8	8	8	7	7	7	7
検出限界未満の例数	0	0	0	1	0	0	0
平均値	10.0754	8.5492	8.2050	8.0652	9.3373	10.1686	9.6001
標準偏差	5.1882	5.0140	5.3281	5.2805	3.5941	3.6063	3.4188
最小値	5.1620	0.1582	0.1161	0.1795	4.6150	5.0760	5.1530
中央値	8.5435	8.9375	8.0350	7.9180	9.3830	10.0600	10.2400
最大値	19.5900	15.5500	18.7000	17.0900	14.4400	15.1100	15.5900

Source: ＜5.3.5.2-1＞ （表 14.2-24 改変）

表 2.7.2-4 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量（体表面積 1.0 ㎡ 未満）

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	24 週後
例数	3	3	3	3	3	3	3	3
検出限界未満の例数	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	6.5683	5.7697	5.1620	8.1097	7.6083	6.5673	8.1593	8.8063
標準偏差	2.0637	1.9627	1.2844	3.3282	3.5912	1.8233	4.7292	1.4502
最小値	4.1880	3.7450	3.8600	4.2680	3.4620	4.7640	3.9560	7.6710
中央値	7.6610	5.9000	5.1980	9.9410	9.6270	6.5280	7.2420	8.3080
最大値	7.8560	7.6640	6.4280	10.1200	9.7360	8.4100	13.2800	10.4400

表 2.7.2-4 全血中シロリムストラフ濃度の要約統計量（体表面積 1.0 ㎡ 未満）（続き）

観察時点	28 週後	32 週後	36 週後	40 週後	44 週後	48 週後	52 週後
例数	3	3	3	3	2	2	2
検出限界未満の例数	0	0	0	0	0	0	0
平均値	8.0020	8.5413	7.9410	7.5467	8.8655	5.9325	6.5580
標準偏差	1.7497	1.8181	1.7692	6.9832	1.3343	2.7103	1.2869
最小値	6.0120	6.8440	6.6240	0.0000	7.9220	4.0160	5.6480
中央値	8.6950	8.3200	7.2470	8.8600	8.8655	5.9325	6.5580
最大値	9.2990	10.4600	9.9520	13.7800	9.8090	7.8490	7.4680

Source：＜5.3.5.2-1＞　（表 14.2-24 改変）

個々の被験者で濃度推移をみると、15 ng/mL を超えるトラフ濃度も散見されるものの、おおむね目標トラフ濃度の 5～15 ng/mL の範囲で維持していた。平均値は 5～10 ng/mL で推移した（図 2.7.2-1）。

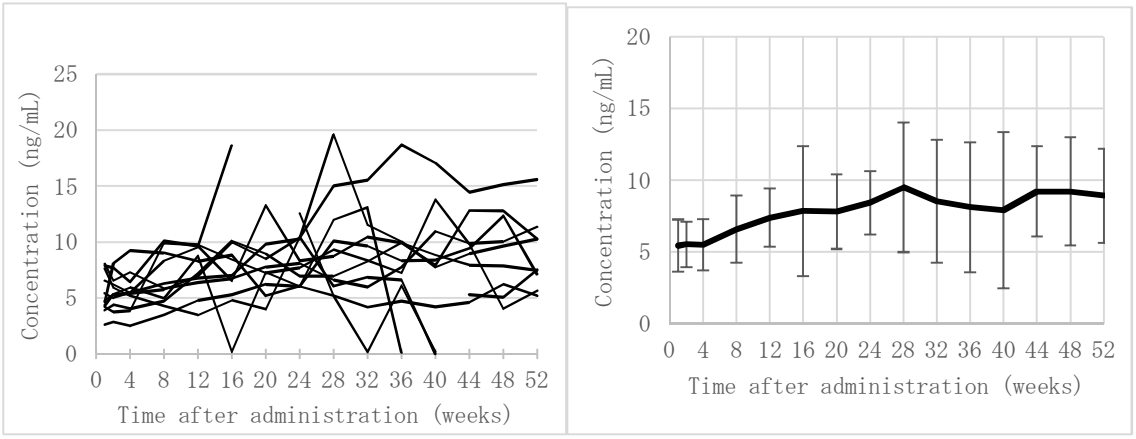


図 2.7.2-1 全血中シロリムストラフ濃度の推移（左：個々の被験者、右：平均値と SD ）

Source：＜5.3.5.2-1＞　（図 14.2-1）

さらにトラフ濃度と投与量の増減を提示した個々の被験者の推移を図 2.7.2-2 に示した。トラフ値が 5 ng/mL 付近の場合には 5 ng/mL を超えていても増量されるケースが認められたが、いずれも投与量 1～4 mg/日の間で、目標トラフ濃度の 5～15 ng/mL を達成でき、維持できていた。この結果から、3 歳児を含めて 11 歳以下の小児では本剤 2 mg/日、成人では 3～4 mg/日が目標トラフ濃度の維持に必要であった。

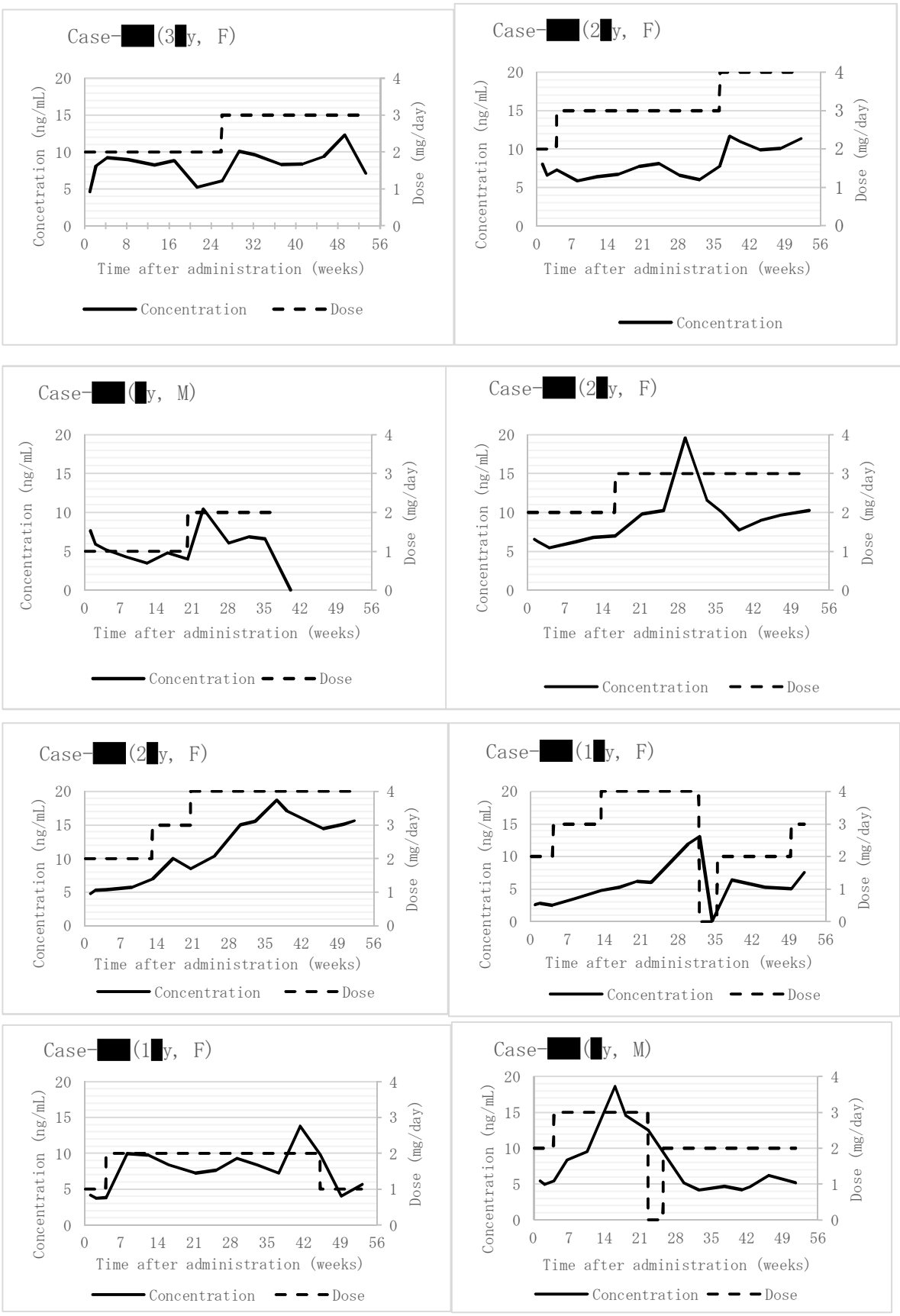


図 2.7.2-2 個々の被験者における本剤投与量の増減と全血中シロリムストラフ濃度の推移

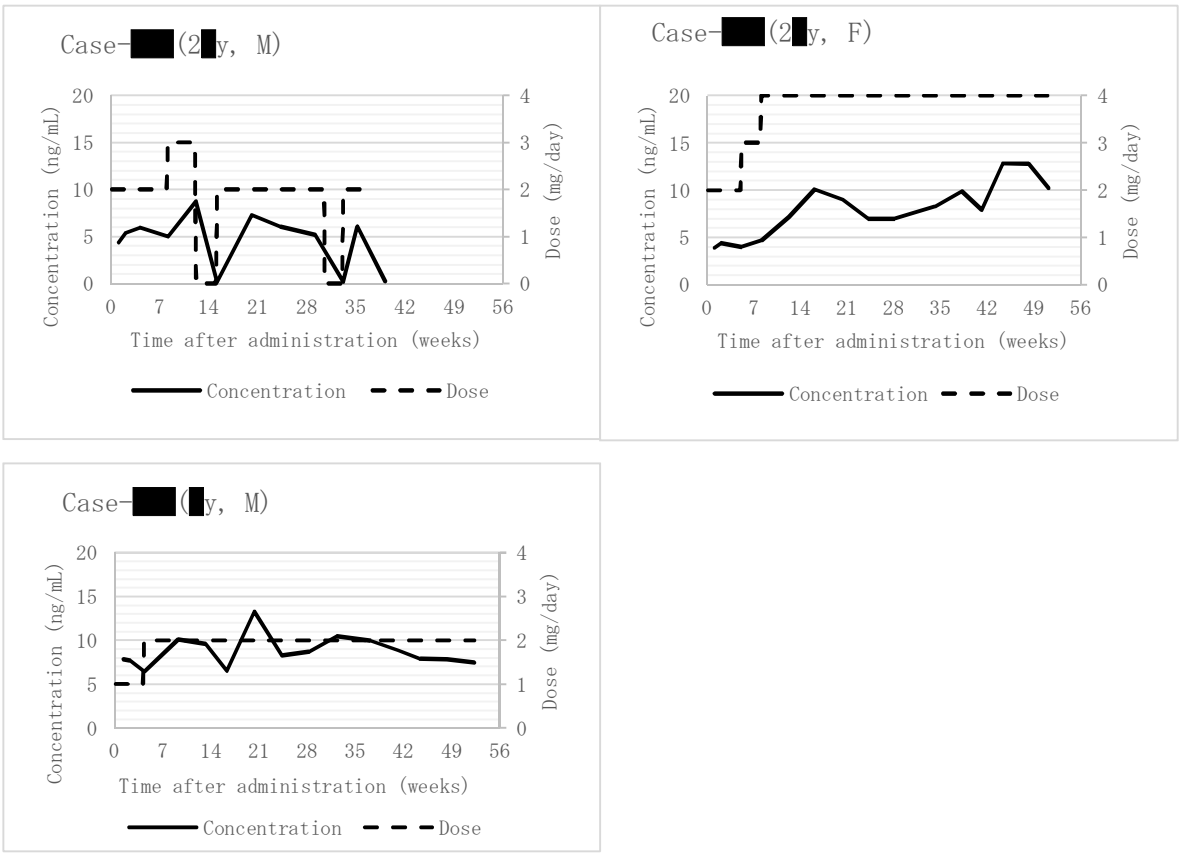


図 2.7.2-2 個々の被験者における本剤投与量の増減と全血中シロリムストラフ濃度の推移（続き）

Source: ＜5.3.5.2-1＞ (図 14.2-2)

2.7.2.2.2 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 NPC-12T-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 ≧1.0 m^2 の患者には本剤 2 mg/日、体表面積 ＜ 1.0 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。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 0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）相当として投与した。なお、顆粒剤の開始用量は 1 日 0.7 g を超えないこととした。この結果、52 週後又は中止時の本剤の投与量は、1 mg 未満/日が 18 例（23.4%）と最も多く、次いで 2～3 mg 未満/日が 17 例（22.1%）、1～2 mg 未満/日が 15 例（19.5%）の順であった。1 例で 52 週後の投与量が 6 mg/日の患者もいた。本試験の全血中シロリムストラフ濃度の要約を表 2.7.2-5 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。そのときの平均（SD）は 5.53±3.54 ng/mL であった

表 2.7.2-5 全血中シロリムストラフ濃度の要約

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	-	-
最小値	3.2	1.2	2.0	1.2	3.2	5.9	9.1	2.9
最大値	19.8	21.2	18.0	7.2	10.6	15.7	9.1	2.9

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（表 14.3.7 の改変）

本試験で測定された個々の患者の全血中シロリムストラフ濃度を図 2.7.2-3 にプロットした。目標シロリムストラフ濃度の下限値である 5 ng/mL を下回る濃度が半数近く認められた。

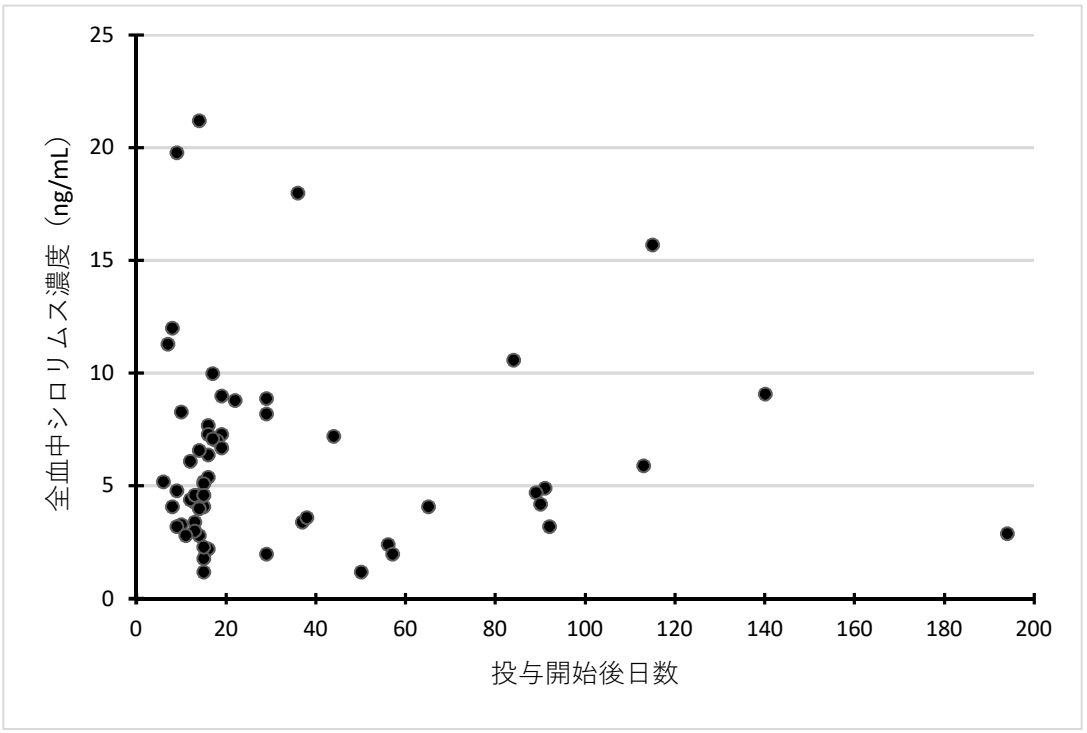


図 2.7.2-3 全血中シロリムストラフ濃度-時間プロット

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（図 14.3.7_3）

2.7.2.2.3 外国の小児薬物動態試験

本剤の日本人小児の薬物動態に関する情報は限られることから、外国人小児患者で検討された薬物動態試験を参照した（表 2.7.2-6）。外国では、13 歳未満の小児に対する適応はないが、小児患者を対象とした 3 つの試験(147-US、217-US、315-WW)が実施された。147-US 試験は、透析を受けている慢性腎不全の患者に単回漸増投与し、24 時間までの全血中シロリムス濃度推移と薬物動態パラメータが検討された。217-US と 315-WW 試験は、小児の腎移植患者を対象に有効性と安全性を主目的として実施された試験であった。それぞれ定常状態にある患者の一部に本剤を投与したときの 12 時間（1 日 2 回投与例）と 24 時間（1 日 1 回投与例）の濃度推移と薬物動態パラメータが検討された。217-US と 315-WW 試験の結果は併合され、一つの報告書で報告された＜5.3.4.2-2 参＞。また、217-US 試験の治療時のトラフ濃度推移も示す＜5.3.4.2-1 参＞。

表 2.7.2-6 外国の小児薬物動態試験

試験	対象疾患	目的	方法	添付資料番号
147-US	血液透析又は腹膜透析を受けている安定した慢性腎不全の小児患者	シロリムス液剤の単回漸増投与による安全性、忍容性の予備的検討（二次目的として薬物動態の検討）	低年齢 5～11 歳と高年齢 12～18 歳の間の薬物動態パラメータを比較した。シロリムス液剤を 1、3、9、又は 15 mg/m^2 を単回投与した。	5.3.4.1-1 参
217-US	小児腎移植患者	小児腎移植患者にシロリムス（液剤又は錠剤）とカルシニューリン阻害薬（cyclosporine 又は tacrolimus）を併用したときの有効性及び安全性の検討	目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL として、シロリムス液剤又は錠剤を適宜増減した。	5.3.4.2-1 参
217-US + 315-WW（薬物動態に関する併合解析）	小児腎移植患者	小児腎移植患者にシロリムス（液剤又は錠剤）とカルシニューリン阻害薬（cyclosporine 又は tacrolimus）を併用したときの薬物動態の検討	目標トラフ濃度として 217-US 試験では 5～15 ng/mL、315-WW 試験では 10～20 ng/mL として、シロリムス液剤又は錠剤を適宜増減した。5 歳以下には液剤、6 歳以上には錠剤投与を推奨した。	5.3.4.2-2 参

(1) 外国人慢性腎不全の小児患者における単回投与時の薬物濃度推移及び薬物動態パラメータ (Study 147-US)

添付資料番号＜5.3.4.1-1 参＞

血液透析又は腹膜透析を受けている安定な慢性腎不全の小児患者を対象として、本剤液剤（1 mg/mL 液又は 5 mg/mL 液）単回投与における低年齢（5～11 歳）と高年齢（12～18 歳）の薬物動態を検討した。

単回投与後、本剤は速やかに胃腸管から吸収され、90%の患者は1時間以内にピーク値に達した（図 2.7.2-4、表 2.7.2-7）。低年齢群の t_{max} は高年齢群のそれより長く、平均 CL/F は低年齢で大きい結果がそれぞれ得られた。$t_{1/2}$ 及び V_{ss}/F には差は認められなかった。

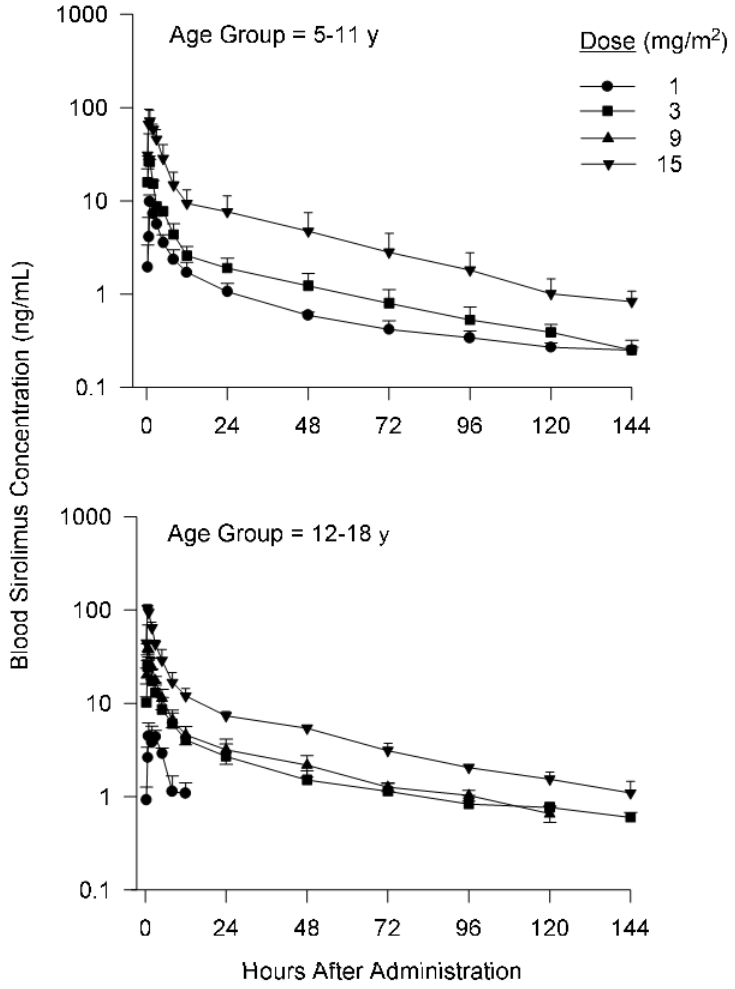


図 2.7.2-4 安定な慢性腎不全小児患者における全血中シロリムス濃度推移

Source：＜5.3.4.1-1 参＞ (Figure 1,GMR-31333: 147-US)

表 2.7.2-7 安定な慢性腎不全小児患者における全血中シロリムス濃度の薬物動態パラメータ

Sirolimus Dose (/body)	Age (Y)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng*h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V_{ss}/F (L/kg)
1 mg/m^2 (5-11y: 0.7 mg)	5-11	10.2 ±2.5 n=3	0.89 ±0.19 n=3	106.8 ±52.2 n=3	149.0 ±30.5 n=3	273 ±55 n=3	29.2 ±16.8 n=3
(12-18y: 1.4 mg)	12-18	4.3 ±1.7 n=3	0.78 ±0.19 n=3	44.9 - n=1	94.6 - n=1	264 - n=1	13.9 - n=1
3 mg/m^2 (5-11y: 2.8 mg)	5-11	27.5 ±5.2 n=3	0.89 ±0.19 n=3	54.0 ±16.8 n=3	238.7 ±87.9 n=3	478 ±131 n=3	22.1 ±5.7 n=3
(12-18y: 4.3 mg)	12-18	27.3 ±8.1 n=3	0.78 ±0.19 n=3	65.5 ±26.4 n=3	338.1 ±155.9 n=3	316 ±221 n=3	20.0 ±11.8 n=3
9 mg/m^2 (5-11y: 6.1 mg)	5-11	31.4 - n=1	2.0 - n=1	47.1 - n=1	231.2 - n=1	1551 - n=1	59.4 - n=1
(12-18: 15 mg)	12-18	38.7 ±9.6 n=3	0.89 ±0.19 n=3	53.5 ±13.9 n=3	402.9 ±120.2 n=3	631 ±271 n=3	34.4 ±17.9 n=3
15 mg/m^2 (5-11y: 15.5 mg)	5-11	81.2 ±21.1 n=2	1.34 ±0.94 n=2	52.4 ±26.7 n=2	842.7 ±454.0 n=2	726 ±539 n=2	35.8 ±31.0 n=2
(12-18y: 18 mg)	12-18	103.8 ±14.4 n=2	0.67 ±0.00 n=2	47.7 ±12.2 n=2	971.2 ±61.5 n=2	470 ±12 n=2	22.6 ±9.4 n=2

Mean±SD
Source:＜5.3.4.1-1 参＞ (Table 7, 8, GMR-31333: 147-US)

C_{max} と AUC について線形性を検討した結果、高年齢では線形性は認められたが、低年齢では線形性は認められず、投与量に対して C_{max}、AUC とも低年齢群の方で増加が小さかった(図 2.7.2-5)。ただし、症例規模が小さいことから結論付けることはできないとされ、臓器移植後の小児への投与には、薬物濃度モニタリングを行うことが望ましいとされた。いずれの投与量においても忍容性は良好であった。

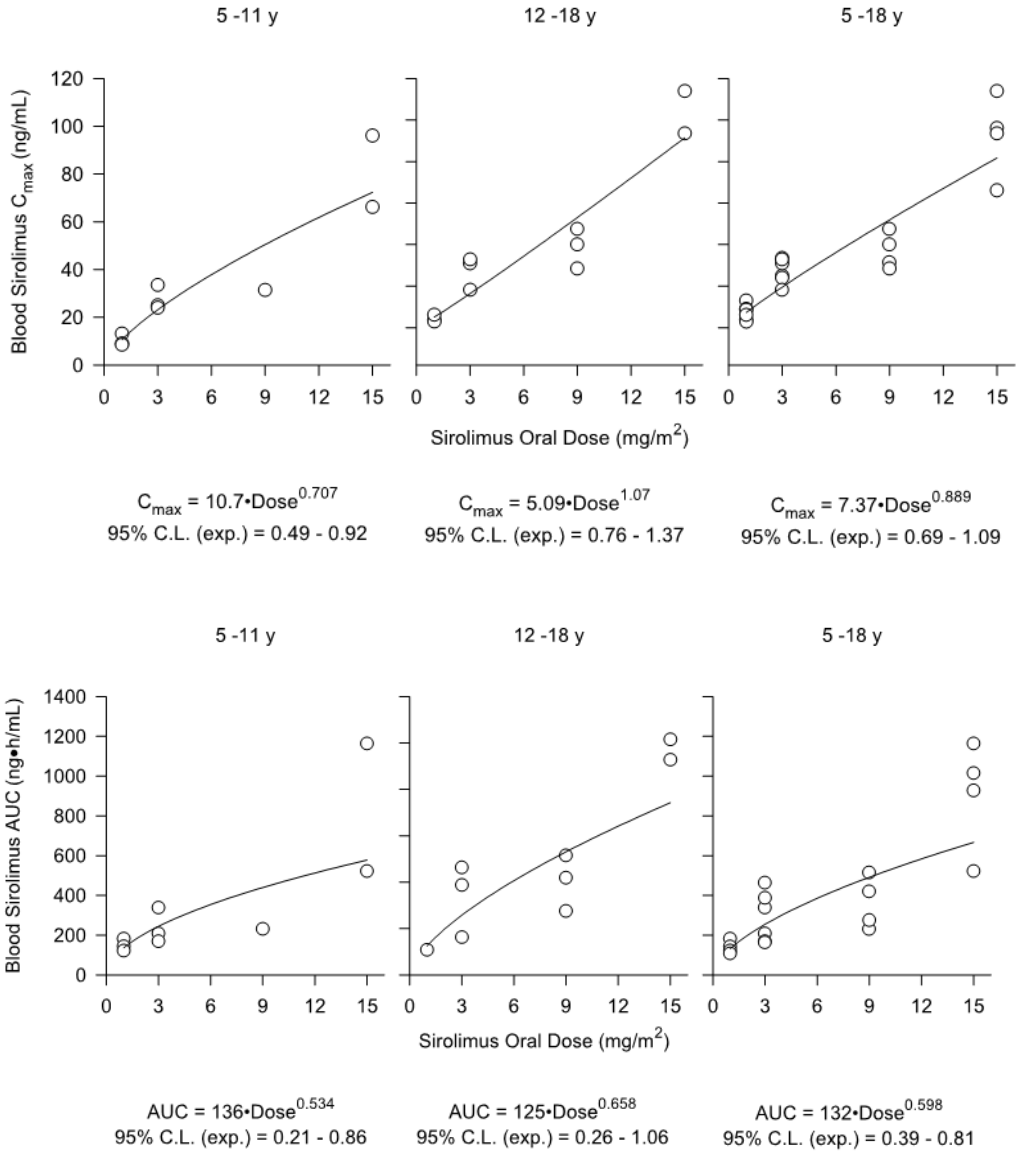


図 2.7.2-5 安定な慢性腎不全小児患者における全血中シロリムス濃度の線形性

パワーモデルによる線形性の解析：Dose の指数係数の 95%信頼区間が 1 を跨いだとき線形性であると評価した。Source：＜5.3.4.1-1 参＞(Figure 2&3, GMR-31333: 147-US

(2) 外国人小児腎移植患者における定常状態時の薬物濃度推移及び薬物動態パラメータ(Study 217-US and 315-WW 併合)

添付資料番号＜5.3.4.2-2 参＞

小児腎移植患者（0～18 歳）を対象とした 217-US 試験及び 315-WW 試験の患者の一部で、定常状態時の薬物動態を検討した。原則として 5 歳以下には本剤液剤（1 mg/mL 液又は 5 mg/mL 液）を、6 歳以上には本剤錠剤をそれぞれ投与し、投与方法は、それぞれについて 1 日 1 回と 1 日 2 回が検討された。併用薬として、cyclosporine 又は tacrolimus が使用された。図 2.7.2-6 には、全例、本剤 2 mg/日投与に調整した際の年齢区分ごとの薬物濃度推移を示した。また、cyclosporine 又は tacrolimus の併用の区別、本剤製剤の区別を施した。1 日 1 回投与例では 24 時間まで、1 日 2 回投与例では 12 時間までの濃度推移をそれぞれ示した。この結果、併用薬に

より大きく動態が異なり、cyclosporine との併用時はピーク値、トラフ値ともシロリムス濃度は大きく変動し、かつ個体間の変動も大きかった。本剤との相互作用がほとんどないと考えられている tacrolimus との併用時の動態では、個体間の変動はより小さかった。

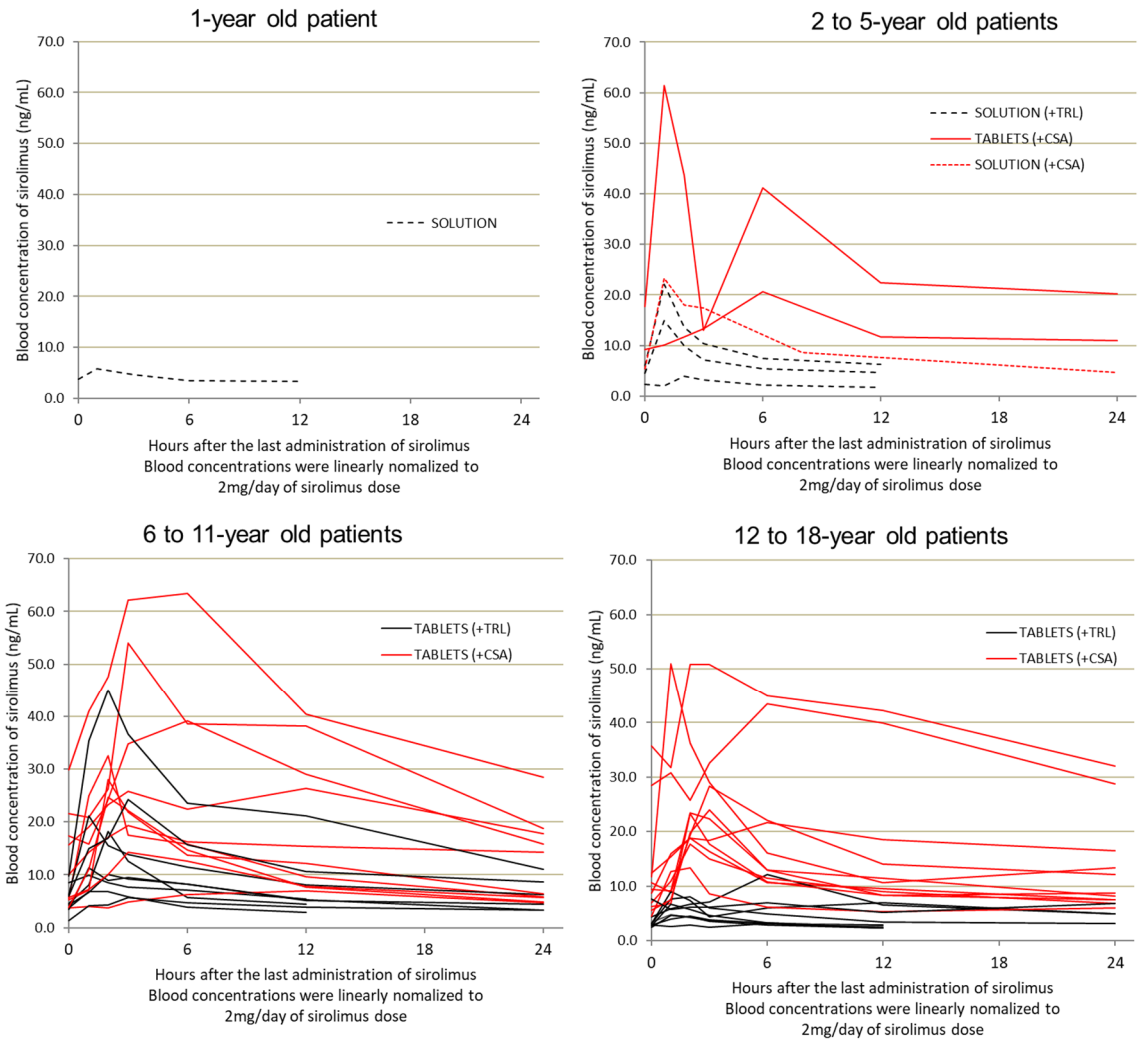


図 2.7.2-6 小児腎移植患者における定常状態時の、本剤 2mg/日投与に調整したシロリムスの全血中濃度推移（cyclosporine 又は tacrolimus 併用）

赤線：cyclosporine（CSA）との併用例、黒線：tacrolimus（TRL）との併用例
実線：本剤錠剤、破線：本剤液剤
Source: 5.3.4.2-2 参

上記薬物濃度推移をもとに算出された薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に示す。投与量が患者ごとに異なるため、$C_{max,\tau}$、$C_{min,\tau}$、AUC_{τ}においては、投与量を 2 mg に標準化した。この結果、$C_{max,\tau}$、$C_{min,\tau}$、AUC_{τ}については、低年齢区分で大きい傾向がみられた。なお、CL/F については 1 日 1 回投与で年齢差はみられなかったが、1 日 2 回投与では特に 5 歳以下の低年齢で大きかった。ただし、現時点で症例数が少ないことから断定できる結果ではないと考えられた。

表 2.7.2-8 小児腎移植患者における定常状態時の、本剤 2 mg 投与に標準化したシロリムスの薬物動態パラメータ

Treatment	Regimen	Age category	n	$C_{max,\tau}$* (ng/mL)	$C_{min,\tau}$* (ng/mL)	AUC_{τ}* (ng*h/mL)	CL/F (L/h/kg)
sirolimus + cyclosporine	OD	0～5 Y	3	35.1 ±22.8	12.0 ±7.8	390 ±220	0.406 ±0.185
		6～11 Y	8	31.4 ±20.2	14.2 ±7.87	501 ±309	0.214 ±0.129
		12～18 Y	14	27.4 ±12.3	11.7 ±8.6	373 ±244	0.136 ±0.057
sirolimus + tacrolimus	OD	6～11 Y	4	21.9 ±16.2	6.27 ±3.45	258 ±175	0.287 ±0.179
		12～18 Y	5	11.8 ±7.3	4.99 ±2.21	162 ±82	0.293 ±0.128
	BID	0～5 Y	4	23.4 ±16.8	8.03 ±3.91	133 ±73	1.07 ±0.62
		6～11 Y	5	32.2 ±18.1	10.5 ±4.7	200 ±96	0.468 ±0.183
		12～18 Y	4	11.0 ±2.4	5.27 ±1.74	86.6 ±23.3	0.380 ±0.115

平均値±SD
OD：1 日 1 回本剤錠剤を投与、BID：1 日 2 回本剤錠剤を投与
*：1 日の投与量を 2 mg として調整した値を示す。
$C_{max,\tau}$：定常状態時に投与した後のピーク値
$C_{min,\tau}$：定常状態時に投与した後の次回投与直前値（トラフ値）
AUC_{τ}：定常状態時の 1 回の投与間隔（OD は 0～24 時間値、BID は 0～12 時間値）における AUC
Source:＜5.3.4.2-2 参＞(ST 7-10, 11)

(3) 外国人小児腎移植患者における全血中シロリムストラフ濃度の推移(Study 217-US)

添付資料番号＜5.3.4.2-1 参＞

小児腎移植患者（20 歳以下）を対象とした 217-US 試験において測定されたシロリムストラフ濃度の推移を検討した。本剤は 5 歳以下には液剤を、6 歳以上には錠剤が、1 日 1 回（OD）と 1 日 2 回（BID）投与された。本剤の投与量は、3 mg/m^2/日（最も近い mg 数に切捨て又は切上げ）から開始し、目標とするトラフ濃度が 5～15 ng/mL となるよう調整された。cyclosporine 又は tacrolimus が併用された。ただし、cyclosporine は本剤との薬物相互作用が強いことから、本項では tacrolimus との併用時のデータ（本剤と tacrolimus との薬物相互作用は認められていない）のみを示した。

薬物濃度推移が検討された本剤と tacrolimus 併用例は全 15 例で、うち 6～11 歳が 6 例、12～17 歳は 6 例、18～20 歳は 3 例であった。5 歳以下の症例はなかった。試験期間を通した平均 1 日投与量は、6～11 歳で 2.93 mg、12～17 歳で 6.52 mg、18～20 歳で 4.77 mg であった。図 2.7.2-7 に、平均シロリムストラフ濃度の推移を年齢区分ごとに示した。試験期間を通した平均トラフ濃度（SD）は 6～11 歳では 7.32±2.72 ng/mL 、12～17 歳で 8.60±4.35ng/mL、18～20 歳で 8.06±4.36 ng/mL であった。シロリムストラフ濃度を 5～15 ng/mL に維持するのに、低年齢では 3 mg 前後、高年齢では 4～6 mg 以上が必要であった。

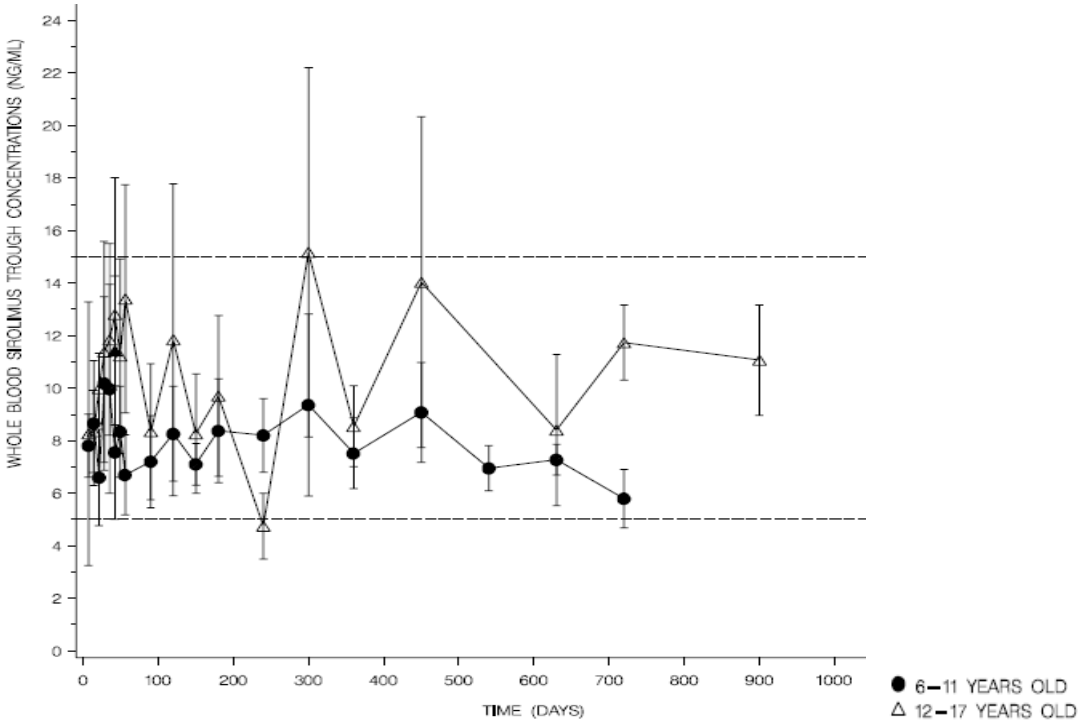


図 2.7.2-7 小児腎移植患者（6～11 歳、12～17 歳）における本剤錠剤の全血中シロリムストラフ濃度推移

本剤の投与量は、試験期間中、全血中シロリムストラフ濃度が目標範囲（5～15 ng/mL）となるよう調整された。

Source:＜5.3.4.2-1 参＞（SF 11-13）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態

添付資料番号＜5.3.3.5-1 参＞

(1) 目的

シロリムスは、国外においては主に腎移植における拒絶反応を予防するための経口の免疫抑制薬として世界各国で広く使用されているが、いずれの国においても小児に対する適応を有していない。一方、難治性脈管腫瘍・脈管奇形には、乳幼児から青少年、成人と幅広く患者が分布する。特に難治性の血管疾患では新生児から低年齢層の小児が多く、リンパ管疾患では比較的高年齢層の小児が多く認められている。しかし、小児の薬物動態に関する情報は極めて限られているのが現状である。そこで、本申請にあたっては、終了した治験のみならず、小児を対象に臨床研究で得られた情報も収集し、母集団薬物動態解析の手法を用いて、本剤の小児に対する薬物動態を明らかにすることとした。また、市販後に想定される投与法をもとに血中濃度シミュレーションを行い、薬物濃度推移を予測した。なお、本剤(1 mg 錠)は、リンパ脈管筋腫症の治療薬として 2014 年 7 月に本邦で医薬品製造販売承認を得ている。また、今回の解析データセットには、本剤顆粒剤のデータも含めているが、本申請時点では、本剤顆粒剤を用いた難治性脈管腫瘍・脈

管奇形患者を対象とした有効性及び安全性を確認する医師主導治験が進行中である。[redacted]予定である。

本解析の目的は以下のとおりである。

① 日本人の難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者におけるシロリムスの薬物動態を特徴付けるために、日本人の小児及び成人被験者からこれまでに集積された利用可能なすべてのデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築する。

② 日本人の難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者におけるシロリムスの薬物動態に影響を及ぼす変動因子を特定する。これには、内因性及び外因性共変量による個体間変動誤差及び個体内変動誤差も含まれる。

③ 母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態シミュレーションを行い、本剤（錠剤）を3つの体表面積（BSA)区分([0.6～1.0 m^2未満]、[1.0～1.5 m^2未満]、[1.5 m^2以上])で投与したときのシロリムス曝露量、トラフ値を予測する。

解析は、The United States Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics[1)] 及び The European Union Guidance on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses[2)] のガイダンスに準拠して実施した。

(2) 方法

1) 解析に含めた試験データの概要

日本国内で実施された5試験（0403試験[3)]、NPC-12T-LM試験、SRL-CVA-01試験、MLSTS試験[4)]及びNPC-12T-1試験[5)]のデータを用いて、データセットを構築した（表 2.7.2-9)。難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対するシロリムスの有効性及び安全性を評価することを目的とした試験については、国内で3試験(0403試験、SRL-CVA-01試験及びNPC-12T-LM試験)が実施されている。いずれも初期は、シロリムスの一定の投与量を投与後、全血中シロリムストラフ値が5～15 ng/mLになるようにその後の投与量の調整を行った。ただし、最大投与量は1日4 mgとした。このうち、NPC-12T-LM試験は、難治性リンパ管疾患のみを対象とした医師主導治験である。本剤錠剤が服用可能な患者を対象に1年間投与し、本剤の有効性及び安全性を主目的として検討した。0403試験は、本疾患開発の初期に実施された臨床研究であり、NPC-12T-LM試験又はSRL-CVA-01試験の実施前に終了した試験である。当時は、小児用の製剤がなく、乳幼児に対しては本剤錠剤が粉砕投与された。SRL-CVA-01試験は、NPC-12T-LM試験とほぼ同時期に開始された特定臨床研究であるが、NPC-12T-LM試験に組み入れられなかった患者や難治性血管疾患の患者も組み入れられている試験である。NPC-12T-LM試験が終了した患者で継続投与を要する患者はSRL-CVA-01試験に移行しており、本申請時点においても治療が継続されている。SRL-CVA-01試験では、本剤錠剤と顆粒剤のいずれか又は両方が使用されている。ただし、錠剤が服用できない乳幼児では、小児用製剤の利用が可能になるまでは本剤錠剤が粉砕投与された。また、これらの試験に加えて、健康成人男女を対象とした本剤錠剤と本剤顆粒剤の生物学的同等性を検討した試験（NPC-12T-1試験)、及びリンパ脈管筋腫症の成人女性患者を対象に安全性を主目的として実

施された試験（MLSTS 試験）から得られた情報も加えて日本人のみのデータを構築し、母集団薬物動態解析のデータセットとした。

2) 利用可能なデータ

母集団薬物動態解析では、以下の基準をいずれも満たす場合、利用可能と定義した。

① 本剤錠剤又は顆粒剤を 1 回以上投与
② 測定可能な全血中シロリムス濃度の観察が少なくとも 1 回あり、適切なサンプリング情報があること
③ 人口統計学的データ等の背景情報がある被験者データであること

表 2.7.2-9 解析に含めた臨床試験

試験名	被験者集団	解析対象被験者数	薬物の用量と投与方法と PK サンプリング
日本人小児を対象とした試験			
NPC-12T-LM 試験（医師主導治験） 主目的：有効性（奏効率） ＜5.3.5.2-1＞	難治性リンパ管疾患（リンパ管奇形）	N = 11 日本人男女	初期投与量として、 体表面積 ≧1.0 m^2: NPC-12T 錠 2 mg/日 体表面積 < 1.0 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。 サンプリング：第 1、2、4 週、その後は 4 週ごとに全血を採取
SRL-CVA-01 試験（特定臨床研究） 主目的：安全性 ＜5.3.5.4-1 参＞	難治性脈管腫瘍・脈管奇形	N = 50 日本人男女 20[redacted]年 3 月 31 日をカットオフ日とした。 .	＜NPC-12T 錠＞ 初期投与量として、 体表面積 ≧1.0 m^2: NPC-12T 錠 2 mg/日 体表面積 <1.0 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<[redacted]ヵ月：シロリムスとして[redacted]mg/kg 月齢[redacted]～[redacted]ヵ月未満：シロリムスとして[redacted]mg/kg 月齢[redacted]～[redacted]ヵ月未満：シロリムスとして[redacted] mg/kg 月齢[redacted]ヵ月以上：シロリムスとして[redacted]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。 サンプリング：定期的に採血し、トラフ濃度を測定（詳細規定なし）
0403 試験（臨床研究） 主目的：有効性（治療反応性） ＜5.4.2-6 参＞	難治性リンパ管疾患（リンパ管奇形）	N=12 日本人男女	初期投与量として 月齢 < 6 ヵ月:NPC-12T 錠（粉砕）0.1 mg/kg/日 月齢 ≥ 6 ヵ月: NPC-12T 錠（粉砕）1.6 mg/m^2/日（2 mg/日を超えない） 年齢 ≥ 20 歳: NPC-12T 錠 2 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。 サンプリング：開始 7 日以降に採血し、トラフ濃度を測定（詳細規定なし）
日本人成人を対象とした試験			
NPC-12T-1 試験（治験） 錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験 ＜5.4.2-1 参＞	健康被験者	N=10 日本人成人男女	2×2 クロスオーバー法により、NPC-12K 顆粒及び NPC-12T 錠を単回経口投与した。 NPC-12K 顆粒：1.0g（シロリムスとして 2 mg） NPC-12T 錠：2 錠（シロリムスとして 2 mg） サンプリング：0（投与前）投与後 0.5、1、1.5、2、4、8、12、18、24、48 及び 72 時間 全血を採取
MLSTS 試験（リンパ脈管筋腫症の医師主導治験） 主目的：安全性 ＜5.4.2-5 参＞	リンパ脈管筋腫症	N=63 日本人成人女性	NPC-12T 錠を初期投与量 2 mg/日とし、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 4 mg/日とした。サンプリング：全例 1、3、13 週、その後は 52 週目まで 13 週ごとに全血を採取 また、付随研究として、定常状態にある被験者 13 例に 2 mg（10 例）又は 3 mg を投与後 1、2、3、4、8、10 及び 24 時間、全血を採取

3）共変量

本剤投与集団の薬物動態に影響を及ぼす共変量は、一般の臨床の場での情報の収集が容易でかつ臨床的に重要と考えられる共変量に焦点を当てた。母集団薬物動態解析において検討した共変量を表 2.7.2-10 に示す。内因性共変量として、疾患、体格（体重、BMI、BSA など）、性別、年齢を選定した。日本人のみを対象としたデータセットであることから民族的要因は含めていない。外因性共変量として、治療法、製剤、シロリムス濃度測定法、併用薬とした。治療法については、投与回数は全例で 1 日 1 回であることからここでは投与量のみを考慮した。製剤は、シロリムスの血中への吸収に大きく影響を及ぼす可能性があることから 1 mg 錠、1 mg 錠を粉砕したもの、0.2%顆粒を区別した。シロリムスの血中濃度測定法は、いずれも LC/MS/MS による分析系での測定法であるが、治験と臨床研究ではそれぞれ分析法の確立方法が異なることから区別した。併用薬については、シロリムスが CYP3A により代謝されることから、その阻害薬や誘導薬により影響を受ける。そこで、ラパリムス錠の添付文書で注意喚起されている CYP3A 阻害薬又は誘導薬の使用の有無を区別した。ただし、CYP3A 誘導薬を併用していた被験者はいなかったため、本解析ではその影響を評価することはできなかった。

表 2.7.2-10 母集団薬物動態モデルで評価した共変量

共変量	調査の理由	パラメータ
健康成人と患者	PK に及ぼす影響は不明	CL
体格(体重、BMI、BSA など)	一般的な PK 影響因子	CL、V
性別(M/F)	標準共変量	CL、V
年齢	標準共変量	CL、V
治療法（投与量）	標準共変量	CL
製剤（1mg 錠、1mg 錠の粉砕投与、又は 0.2%顆粒）	薬物の吸収に影響を及ぼす可能性がある	Ka
シロリムス濃度分析法	同一の検査機関で測定しているが、治験と臨床研究では分析法が異なる	CL、V、誤差モデル
併用薬（CYP3A 阻害薬又は誘導薬）の使用の有無	シロリムスの代謝に影響あり	CL

略語: BMI=body mass index, BSA=体表面積; CL=クリアランス; F=女性; M=男性; PK=薬物動態; V=分布容積
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Table 2)

4） モデル構築

① 基本モデル（Basic model）

基本モデルは、観察された濃度-時間プロフィールの形状に応じて、一次吸収過程をもつ 2 コンパートメントモデルにより検討した。基本モデルには、次式に示すとおり、過去の文献で報告されている外国人の小児及び成人におけるシロリムス母集団薬物動態モデルを参考[6),7)] に、アロメトリー則に基づく体重補正並びに成熟度補正を組み込んだ。吸収過程における濃度測定値は、成人で実施された生物学的同等性試験＜5.4.2-1 参＞から得られた 10 例の情報のみであったため、吸収速度定数における個体間変動は含めなかった。

$$CL/F = TVCL \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75} \times \frac{1}{1 + e^{\left(-2.94 \cdot \log\left(\frac{PMA}{62.9}\right)\right)}}$$

$$Vc/F = TVVc \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{1}$$

$$Vp/F = TVVp \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{1}$$

$$Q/F = TVQ \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75}$$

ここで、CL/F は見かけのクリアランス、Vc/F は見かけの体循環コンパートメントの分布容積、Vp/F は見かけの末梢コンパートメントの分布容積、Q/F は見かけのコンパートメント間のクリアランス、TVCL、TVVc、TVVp、TVQ は各パラメータの母集団平均値、WT は体重（kg）、PMA は妊娠期間（40 週とした）

薬物動態パラメータ θ に対する個体間変動は以下の式で示す対数正規分布を仮定した。

$$\theta_{ki} = \theta_k \times e^{\eta_{ki}}$$

ここで、θ_{ki} は被験者 i のパラメータ値、θ_k は薬物動態パラメータの標準値、η_{ki} は被験者 i の個体間変動をあらわし、平均値は 0 と分散 ω_k^2 であると仮定した。

個体内残差誤差モデルは、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た。

② 共変量モデル

上記により検討したモデルを基本モデルとし、共変量を評価した。表 2.7.2-10 に示す共変量が薬物動態パラメータ Pk に与える影響の有無を個別に検討した。残差誤差モデルは、残差プロット(特に、IPRED に対する IWRES の絶対値)で傾向がみられなくなるまで最適化した。

基本モデルに対して、パラメータごとにステップワイズ法にて、まず尤度比検定で最も P 値が小さい共変量を採用し、統計学的に有意(P<0.01)な共変量をすべて加えたフルモデルを構築した（前進法)。その後、フルモデルに含まれるすべての共変量につき、1 つだけ共変量を除き(Reduced Model)、統計学的に有意（P<0.001）かつ目的関数の増加量が大きかった共変量を順次モデルから除外し、共分散ステップによってモデルの安定性が改善されたとき最終的に得られたモデルを最終モデルとした(後進法)。

③ 最終モデルの妥当性の評価

最終モデルのパラメータの信頼区間(CI)を推定するために、ノンパラメトリックブートストラップ解析[8)] を実施した。ブートストラップ解析は、元のデータセットから抽出した被験者をランダムに再サンプリングして、1000 のデータセットの複製を用いて実施した。CI は、ブートストラップからのパラメータ推定値の分布に基づいて算出した。また、各モデルの診断プロットを作成し、モデルの適合性を評価した。さらに、Prediction corrected visual predictive check による予測値と実測値との比較により予測性能を評価した。

5)　薬物動態シミュレーション

年齢（それぞれ3～18歳と20歳以上）と性別ごとに各100の仮想被験者を生成し、仮想被験者の体重を日本人の標準的な体型（年齢、身長、体重）情報[9]に示す平均及びSDの正規分布から抽出した。その体重情報を用い次式[10]を使用してBSAを推定した。構築した最終モデルに基づいて事後経験的ベイズ推定（Empirical Bayes Estimates）により、仮想被験者を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])別に、本剤錠剤を1～3 mg/日で14日間連続投与したときの濃度-時間プロフィールをシミュレーションし、$C_{min,ss}$及び$C_{max,ss}$値の中央値と90%Percentileを要約した。血中濃度は、NPC-12T-LM試験で用いた分析法（2.7.1.2）で測定した場合を想定した。

$$BSA = \frac{(4 \cdot WT + 7)}{(90 + WT)}$$

BSA:体表面積、WT：体重

(3) 結果

1)　データセットの要約

母集団薬物動態モデルの構築に利用可能だった被験者数は141例（NPC-12T-LM：11例、SRL-CVA-01：45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。なお、全血中シロリムス濃度が測定されていても被験者の背景情報等が得られなかった検体は除外した。

2)　モデル構築及び適合性

基本モデルは、2コンパートメントモデルにおいて、FOCE-Interaction法とSAEM法で検討した結果、各パラメータに対して相対誤差がより小さかった前者を選択した。残差誤差モデルは比例誤差モデルを選択した。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、最適なモデルを基本モデルとした。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前進法で選択した結果、Ka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った。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。CYP3A阻害薬を併用していた被験者は全体の10.6%（15例）と限られており、そのうち14例はリンパ脈管筋腫症を対象とした試験に含まれた成人被験者であった。さらに、CYP3Aを服用していた期間に関するデータが不明であったため、CYP3A阻害薬がPKに対する影響を正確に評価できなかった可能性がある。有意な共変量をすべて組み込んだモデルをReference(フルモデル)として後進法により一つずつ共変量を除いて目的関数値を検討した結果、いずれの共変量も除かれず、Referenceのモデルが最終モデルとされた（表 2.7.2-11）。最終モデルを評価するために血中濃度実測値-予測値の診断プロットを作成した（図 2.7.2-8）。個体予測値(IPRED)と観察された濃度（図左）、母集団平均パラメータに基づく予測値(PRED)と観察

された濃度（図中央）、母集団平均パラメータに基づく予測値（PRED）と条件付き加重残差（CWRES）（図右）を示した。CWRES は PRED と投与後の時間に対して 5 未満であり、観察された濃度に対する IPRED と PRED の診断プロットでは、良好な推定値が得られた。以上のプロセスを経て得られた最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-12 に示す。

表 2.7.2-11 最終モデルの確認の過程

Model	Description	DF	OFV	P-value
Reference	Base model+ Granule on Ka + PK assay on CL/F + PK assay on residual error	11	3092.827	NA
Model 1	Reference - Granule on Ka	10	3243.668	<0.001
Model 2	Reference - PK assay on CL/F	10	3138.054	<0.001
Model 3	Reference - PK assay on residual error	10	3109.76	<0.001

前進法で選択された組み込まれたモデル Reference から各共変量を後進法で除いて適合性を確認した。
Reference（フルモデル）：Granule on Ka：顆粒剤の Ka、PK assay on CL/F：PK 分析法の違いによる見かけのクリアランス、PK assay on Error：PK 分析法の違いによる誤差、DF：自由度、OFV：Objective function value(目的関数値)、P-value：有意差（OFV が P<0.001 以下で有意に大きければモデルに戻す）
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞(Appendix 3.5)

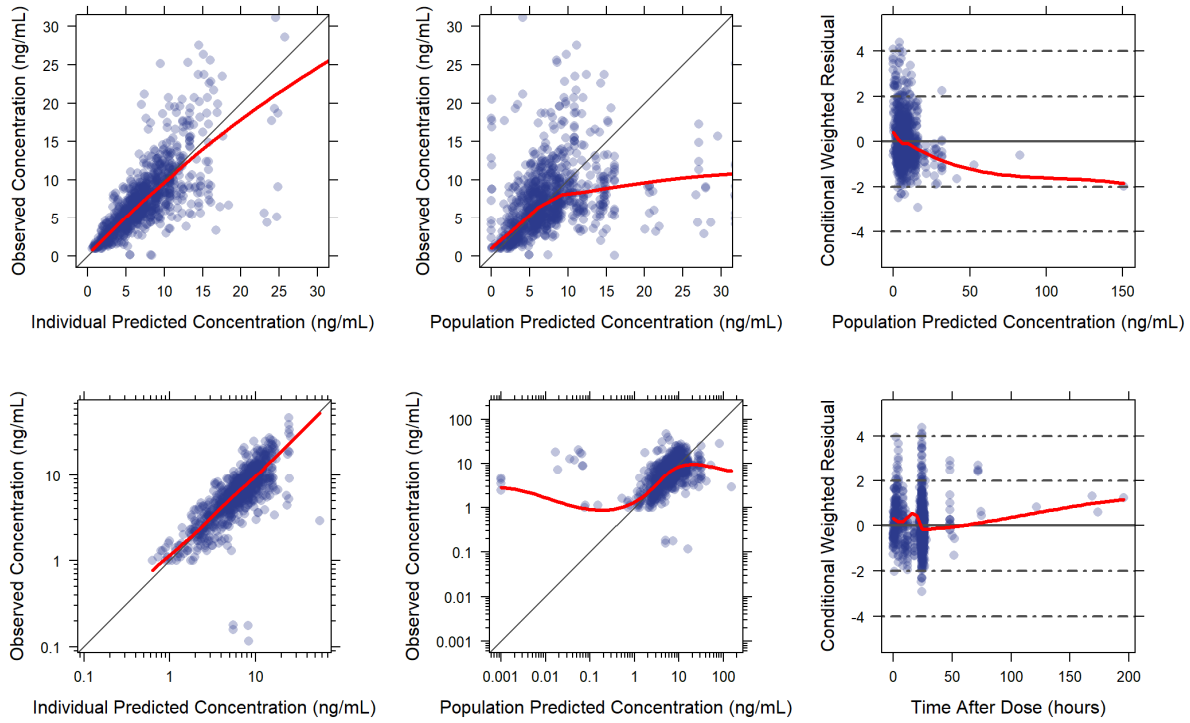


図 2.7.2-8 最終モデルの適合性（Goodness of fit）

Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Figure 3)

表 2.7.2-12 最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Point Estimate	RSE (%)	95% CI*	Shrinkage (%)
Typical Values				
Absorption Rate constant Ka (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 Vc/F (L)	176	2.43	168 - 185	
Apparent Peripheral Volume Vp/F (L)	281	13	218 - 362	
Apparent Intercompartmental Clearance Q/F (L)	33.6	4.07	31.0 - 36.3	
Covariate Effects				
Weight on CL	0.750 Fixed	n/a	n/a	
Weight on Vc	1.00 Fixed	n/a	n/a	
Weight on Vp	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 Ka	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	
Interindividual Variability				
On CL/F (%)	75.9	6.42	66.6 - 85.7	14.8
On Vc/F (%)	312	15.9	230 - 430	36.9
Residual Error				
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)

基本モデルと比較して、CL/F に対する原因不明の個体間変動（%CV)は CL/F に対して 11.3%(最終モデルで 75.9%対基本モデルで 91.8%)、V/F に対して 13.6%(最終モデルで 312%対基本モデルで 361%)減少した。CWRES はほぼ正規分布した。Ka、CL/F、Vc/F、Vp/F、及び Q/F の最終モデルは次式で与えられた。

以上のプロセスから、適切に最終モデルが構築され、最終モデルに基づくシミュレーションによる予測は可能であると考えられた。

$$Ka = TVKa \times [4.26\ if\ Granule\ formulation]$$

$$CL/F = TVCL \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75} \times \frac{1}{1 + e^{\left(-2.94 \cdot \log\left(\frac{PMA}{62.9}\right)\right)}} \times [1.92\ if\ Clinical\ trials\ assay] \times e^{\eta CL}$$

$$Vc/F = TVVc \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{1} \times e^{\eta Vc}$$

$$Vp/F = TVVp \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{1}$$

$$Q/F = TVQ \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75}$$

ここで、Ka は吸収速度定数、CL/F は見かけのクリアランス、Vc/F は見かけの体循環コンパートメントの分布容積、Vp/F は見かけの末梢コンパートメントの分布容積、Q/F は見かけのコンパートメント間のクリアランス、TVKa、TVCL、TVVc、TVVp、TVQ は各パラメータの母集団平均値、WT は体重（kg）、PMA は妊娠期間（40 週とした）。ηCL、ηVc は各パラメータの個体間変動

3） 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シロリムス濃度予測推移を図 2.7.2-9～図 2.7.2-11 に、定常状態におけるトラフ濃度（$C_{min,ss}$）及び $C_{max,ss}$ の中央値及び 90% percentile を表 2.7.2-13 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。

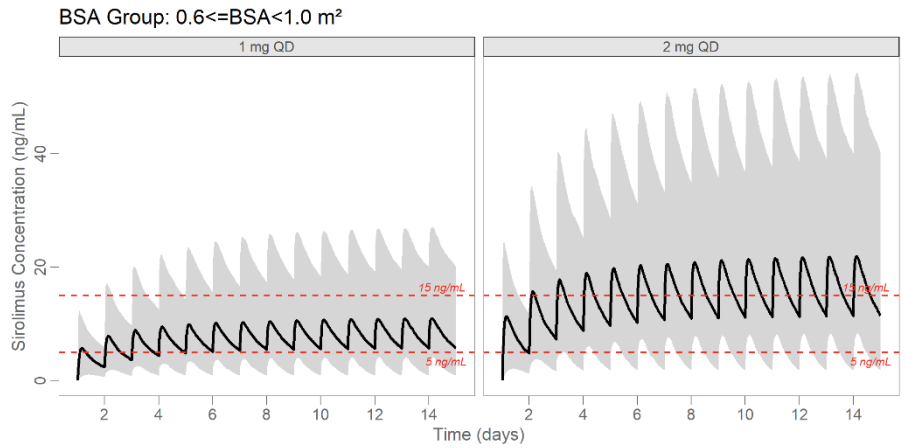


図 2.7.2-9 日本人患者に本剤錠剤を 1 日 1 回経口投与したときの全血中シロリムス濃度の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション（体表面積 0.6～1.0 m^2未満）

左図は本剤 1 mg/日投与時、右図は本剤 2 mg/日投与時
母集団薬物動態最終モデルに基づいて、母集団パラメータを体表面積区分ごと、投与量ごとに生成させて、血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90% percentile（網掛け）。破線は本剤の治療域濃度（5～15 ng/mL）を示す。QD：本剤 1 日 1 回投与
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ （Addendum report）

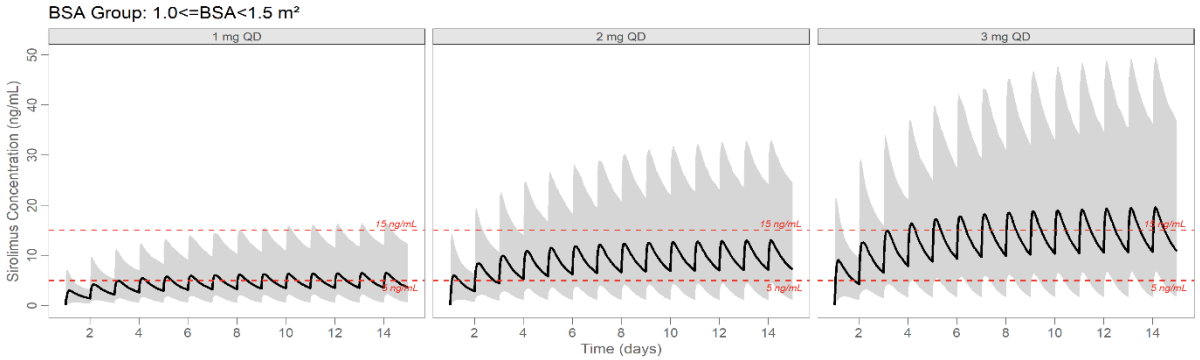


図 2.7.2-10 日本人患者に本剤錠剤を 1 日 1 回経口投与したときの全血中シロリムス濃度の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション（体表面積[1.0～1.5 ㎡未満]）

左図は本剤 1 mg/日投与時、中図は本剤 2 mg/日投与時、左図は本剤 3 mg/日投与時
母集団薬物動態最終モデルに基づいて、母集団パラメータを体表面積区分ごと、投与量ごとに生成させて、血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90% percentile（網掛け）。破線は本剤の治療域濃度（5～15 ng/mL）を示す。QD：本剤 1 日 1 回投与
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞(Addendum report)

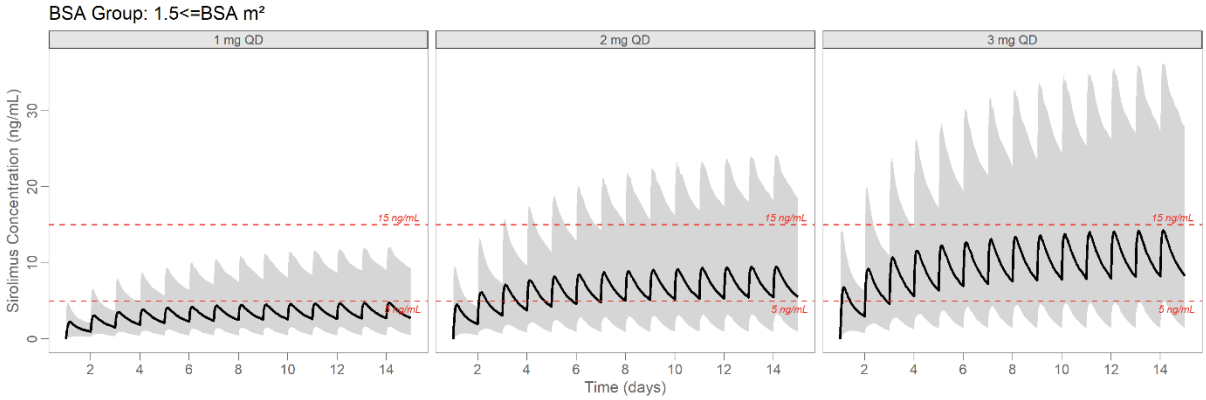


図 2.7.2-11 日本人患者に本剤錠剤を 1 日 1 回経口投与したときの全血中シロリムス濃度の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション（体表面積[1.5 ㎡以上]）

左図は本剤 1 mg/日投与時、中図は本剤 2 mg/日投与時、左図は本剤 3 mg/日投与時
母集団薬物動態最終モデルに基づいて、母集団パラメータを体表面積区分ごと、投与量ごとに生成させて、血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90% percentile（網掛け）。破線は本剤の治療域濃度（5～15 ng/mL）を示す。QD：本剤 1 日 1 回投与
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞(Addendum report)

表 2.7.2-13 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 (%)	$C_{max,ss}$（ng/mL）*1	
		Median	90% Percentile		Median	90% Percentile
≥0.6～<1.0	1 mg/日	5.72	0.930 - 20.0	45.7	11.6	4.35 - 27.7
	2 mg/日	11.4	1.86 - 40.0	41.7	23.1	8.69 - 55.3
≥1.0～<1.5	1 mg/日	3.58	0.566 - 12.1	31.5	6.79	2.39 - 16.9
	2 mg/日	7.16	1.13 - 24.2	50.1	13.6	4.78 - 33.7
	3 mg/日	10.7	1.70 - 36.2	43.2	20.4	7.17 - 50.6
≥1.5	1 mg/日	2.76	0.489 - 9.09	20.6	4.96	1.70 - 12.4
	2 mg/日	5.51	0.977 - 18.2	44.0	9.92	3.40 - 24.8
	3 mg/日	8.27	1.47 - 27.3	48.6	14.9	5.09 - 37.2

$C_{max,ss}$: 定常状態時の最高血中濃度、$C_{min,ss}$: 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
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 m^2 未満]の患者には 1 又は 2 mg/日、[1.0～1.5 m^2 未満]の患者には 2 mg/日、[1.5 m^2 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 m^2 未満の患者では 1 mg/日、1.0 m^2 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（網掛け部分）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。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

1 FDA. Draft Guidance for industry: population pharmacokinetics. 2019. Available from: https://www.fda.gov/media/128793/download Accessed 13 July 2020.

2 EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses, Doc. Ref. CHMP/EWP/185990/06, London, 21 June 2007: Available from: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf. Accessed 13 July 2020.

3 Ozeki et al.The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 13;14(1):141.

4 リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同治験（MLSTS 試験総括報告書 12 カ月中間報告）

5 NPC-12 の顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（NPC-12T-1）

6 Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-2952.

7 Mizuno T, Emoto C, Fukuda T, Hammill AM, Adams DM, Vinks AA. Model-based Precision Dosing of Sirolimus in Pediatric Patients With Vascular Anomalies. Eur J Pharm Sci. 2017;109S:S124-S131.

8 Yafune A, Ishiguro M. Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. I: a use of bootstrap standard error. Statist Med. 1999;18:581-99.

9 国民健康・栄養調査 / 平成 30 年国民健康・栄養調査 https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=%E8%BA%AB%E9%95%B7%E3%83%BB%E4%BD%93%E9%87%8D%E3%81%AE%E5%B9%B3%E5%9D%87%E5%80%A4%E5%8F%8A%E3%81%B3%E6%A8%99%E6%BA%96%E5%81%8F%E5%B7%AE%20&sort=year_month%20desc&layout=dataset&stat_infid=000031934466&metadata=1&data=1 Accessed：Aug 22, 2020

10 Costeff H. A simple empirical formula for calculating approximate surface area in children. Arch Dis Child. 1966;41(220): 681-683.

目次

略語・略号一覧 2
2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 難治性リンパ管疾患に対する本剤の有効性に関わる検討試験 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 4
2.7.3.1.3 対象患者の選択 5
2.7.3.1.4 有効性の評価項目 7
2.7.3.1.5 投与量の設定根拠 9
2.7.3.1.6 投与期間 11
2.7.3.1.7 サンプルサイズの設定根拠 11
2.7.3.1.8 解析手法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 NPC-12T-LM 試験 14
2.7.3.2.2 SRL-CVA-01 試験 19
2.7.3.2.3 その他の試験（文献報告） 23
2.7.3.2.3.1 本剤の国内臨床報告 24
2.7.3.2.3.2 米国における難治性血管・リンパ管疾患を対象にした第Ⅱ相試験 28
2.7.3.2.3.3 ベルギーにおける難治性血管・リンパ管疾患を対象にした第Ⅱ相試験 29
2.7.3.2.3.4 米国におけるレトロスペクティブ評価を含む報告 30
2.7.3.2.3.5 スペインにおけるレトロスペクティブ評価 30
2.7.3.2.3.6 症例報告等 30
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 32
2.7.3.3.1.1 NPC-12T-LM 試験及び SRL-CVA-01 試験 32
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 40
2.7.3.3.2.1 主要評価項目（投与開始 52 週後の標的病変の奏効率） 40
2.7.3.3.2.2 副次評価項目 45
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 64
2.7.3.3.4 有効性結果の要約 68
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 70
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 72
2.7.3.6 付録 72
2.7.3.7 参考文献 73

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
CCLA	Central conducting lymphatic anomaly	リンパ管拡張症
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
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLA	Generalized lymphatic anomaly	リンパ管腫症
GSD	Gorham-Stout syndrome	ゴーハム病
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
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	カサバッハ・メリット現象
LAM	Lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
Lansky play-PS	Lansky play-Performance Scale	－
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
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
SD	Standard deviation	標準偏差
SD	Stable disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oxymetry	経皮的動脈血酸素飽和度
T.bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
VAS	Visual Analogue Scale	－

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

近年、Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin（以下、PI3K/AKT/mTOR）経路は、血管やリンパ管の発達だけでなく、リンパ管異常の原因や病態に関与しているということが解明され、本剤は、mTOR 阻害作用を有することから難治性血管・リンパ管疾患に対する新しい治療薬として注目されている。本剤を用いた in vitro 試験において、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 LECs 及びマウスの血管内皮腫細胞（EOMA 細胞）の増殖を濃度依存的に抑制した。また、本剤はヒト LECs の遊走を抑制した。in vivo 試験では、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 EOMA 細胞移植、マウス静脈奇形及びマウス転移性膵臓腫瘍細胞移植の各腫瘍モデルにおいて、本剤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を抑制した。また、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＜2.6.2＞。

一方、臨床においてもこれまでの国内外の報告では、ステロイド、プロプラノロール、インターフェロンなどがおよそ 20～40%の奏効率を示すのに対して、本剤を用いた臨床試験の一つである Adams らの報告（2.7.3.2.3.2）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。また、国内臨床研究でもリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病等の難治性リンパ管疾患に対して本剤を投与し、同様の結果を得ている（2.7.3.2.3.1）。

2.7.3 では、本申請の効能効果である難治性リンパ管疾患を対象とした医師主導治験（NPC-12T-LM）を要約するとともに、難治性血管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした特定臨床研究（SRL-CVA-01）をまとめ、参考とした（表 2.7.3-1）。また、国内外の臨床報告も参照して、難治性脈管腫瘍・脈管奇形、特に難治性リンパ管疾患に対する本剤の有効性を明らかにした。

なお、本申請では、[redacted]は行わないことから、これらの詳細な要約は割愛した。

表 2.7.3-1 臨床試験一覧

試験名	課題名	対象疾患（例数）	デザイン	被験薬	添付資料番号
NPC-12T-LM（医師主導治験）	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	リンパ管疾患（11 例）	非盲検 非対照	NPC-12T 錠 1mg	5.3.5.2-1
SRL-CVA-01（特定臨床研究）	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	リンパ管疾患（52 例） 脈管腫瘍(11 例) 静脈奇形(5 例) 混合型脈管奇形(9 例)	非盲検 非対照	NPC-12T 錠 1mg NPC-12K 顆粒 0.2%	5.3.5.4-1 参

2.7.3.1.1 難治性リンパ管疾患に対する本剤の有効性に関わる検討試験

難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの有効性を評価した臨床試験は、難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相医師主導治験（NPC-12T-LM）（以下、「LM 試験」）＜5.3.5.2-1＞である。試験の目的、対象疾患、デザイン及び実施時期を表 2.7.3-2 に示した。

また、小関らが実施中の安全性の検討を主目的とした「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＞においても難治性リンパ管疾患に対する有効性を検討しているため、表 2.7.3-2 に示した。CVA 試験は継続中であるが、20[redacted]年 3 月 31 日をデータカットオフ日として得られた有効性の結果を 2.7.3.2.2 に示した。なお、CVA 試験には LM 試験から移行した 5 例も含まれる（症例番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）。

これらの試験のほかに、難治性リンパ管疾患を対象とした国内外の臨床研究・臨床試験[1、2、3)]、レトロスペクティブ評価[4、5)]について文献公表されているので、難治性リンパ管疾患に関する少数例の症例報告[6、7、8、9、10、11、15、16)]と併せて 2.7.3.2.3 に示した。

表 2.7.3-2 NPC-12T-LM 試験及び SRL-CVA-01 試験の概略

試験の種類	第Ⅲ相（医師主導治験）	特定臨床研究
試験番号	NPC-12T-LM（LM 試験）	SRL-CVA-01（CVA 試験）
目的	有効性及び安全性の検討	安全性及び有効性の検討
対象疾患	難治性リンパ管疾患〔リンパ管腫（頭頚部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症、ゴーハム病〕	難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMP を伴う KHE 又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）
デザイン	多施設共同、非盲検、非対照	多施設共同、非盲検、非対照
実施時期	2017 年 10 月～2019 年 9 月（終了）	2017 年 11 月～2025 年 3 月（継続中）
添付資料番号	5.3.5.2-1	5.3.5.4-1 参

2.7.3.1.2 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。

CVA 試験は安全性を主要評価項目に設定しているが、同様の理由より非盲検、非対照とした。

2.7.3.1.3 対象患者の選択

LM 試験では、脈管異常の中でも、致死的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（頭頚部又は腹腔・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。

- リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病について、以下のとおりである。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、頚胸部の浮腫、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、本試験においては、「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投与対象とすることとした。

リンパ管腫は、本邦において、難病に指定されている「巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）」の診断基準を用いたが、頚部口腔咽頭病変に関する診断基準、巨大の定義（患者の手掌大以上の大きさ。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）については考慮しなかった（表 2.7.3-3）。

リンパ管腫症・ゴーハム病は、本邦の指定難病の診断基準を用いた（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-3 リンパ管腫の診断基準

（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）および混合型脈管奇形（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 2. 明らかな後天性病変
（Ⅱ）細分類 ①リンパ管奇形診断基準 生下時から存在し、以下の 1、2、3、4 のすべての所見を認める。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。 1. 理学的所見 圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。 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瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認められない。 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、正中頚嚢胞）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きたすことがある。 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割面を呈する病変。 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。

表 2.7.3-4 リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準

（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）および混合型脈管奇形（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 2. 明らかな後天性病変
（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、又は胸腔内にリンパ液貯留 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。

LM 試験の選択・除外基準の詳細は 2.7.3.2.1 にまとめた。

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。体表面積は以下の算出方法を用いた。

体表面積＝｛身長(cm)×体重(kg)÷3600｝の平方根
・身長は小数点以下 1 桁目、体重は小数点以下 2 桁目を四捨五入する。 ・体表面積は、得られた値の小数点以下 3 桁目を四捨五入する。 ・肥満の場合の体重計算法：体重が「幼児/学童用肥満度判定曲線」から求めた標準体重の 30%を超える場合、標準体重の 1.3 倍を体重として投与量を求める。18 歳以上の患者の場合の標準体重(kg)は、身長(cm)×身長(cm)×22÷10000 で計算し、標準体重を 30%以上超える場合、標準体重の 1.3 倍を体重として投与量を求める。

また、リンパ管異常の中でも致死的かつ重篤な症状を起こしうる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。

CVA 試験の選択・除外基準の詳細を表 2.7.3-10 に示した。対象は難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMP を伴う KHE 又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）であり、LM 試験の対象である難治性リンパ管疾患以外の難治性血管疾患も含まれる。

2.7.3.1.4 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。

標的病変は、MRI で測定可能なリンパ管腫又はリンパ浮腫等とした。標的病変を 2 箇所以上有する場合、中央判定委員会がいずれか 1 箇所に決定した。MRI は 2 方向以上の同じシークエンス（ギャップレスの脂肪抑制 T2 強調画像）で撮影した。1 スライスごとの面積を DICOM ビューアーソフトである Osirix で機械的に計測し（ブラシ法）、標的病変の体積を計算した。原則として、2 人以上の放射線専門医が 2 回以上、別々に測定した結果を平均した値を用いることとし

た。「標的病変の治療効果判定」は、固形がんの治療効果判定に使用される RECIST ガイドラインを参考に、表 2.7.3-5 のように定めた。

本剤による難治性リンパ管疾患のリンパ組織病変等の縮小率を客観的に評価する指標として、固形がんの治療効果判定に用いる RECIST ガイドラインを基に、効果判定の基準を定めた。本疾患においては、病変により様々な症状が発現することから、病変が縮小することは、臨床的に意義がある。米国の臨床研究[2)]でも同様の基準によって評価が行われており、本疾患に対する評価法として妥当と考えた。

一方、CVA 試験の主要評価項目は有害事象及び副作用であるが、副次評価項目として投与開始 24、52 週後の標的病変の奏効率を LM 試験と同様に評価した。

表 2.7.3-5 標的病変の治療効果判定

評価	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で、かつ PD とするには治療開始以降の最小の体積に比して腫瘍の増大が不十分
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

LM 試験の副次評価項目は投与開始 12、24 週後の奏効率、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、痛みを評価した。また、投与開始後の QOL 改善度、ADL 改善度を評価した。QOL 評価には PedsQL（25 歳以下）[13)]、FACT-G（26 歳以上）[14)]を、ADL 評価には Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上）（表 2.7.3-6）、Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満）（表 2.7.3-7）を用いた。

CVA 試験においてもほぼ同様の副次評価項目を設定したが、難治性血管疾患を含むため、上記項目以外に血液凝固パラメータの正常化までの期間についても評価した。

表 2.7.3-6 Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上）

スコア	患者の状態
100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
80	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能。労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な要求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。
70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
50	病状を考慮した看護及び定期的な医療行為が必要 身の回りのことを自分でできない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。
40	動けず、適切な医療及び看護が必要
30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせまっていない
20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10	死期が切迫している
0	死

表 2.7.3-7 Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満）

スコア	患者の状態
100	十分活気あり、正常。
90	激しい運動には少し制限がある
80	活気はあるが、すぐに疲れてしまう
70	遊ぶ時に多くの制限があり、ほとんど遊べない
60	起床しているが、遊びはほとんどせず、静かに過ごしたままである
50	1 日の多くを寝て過ごすが、服は着替える。遊びには全く参加しない
40	ほとんどベッド上で過ごし、遊びはやめている
30	ベッドから全く動けず、遊びをやめることも助けが必要
20	しばしば寝ている、受動的な遊びもほとんどしない
10	ずっとベッド上にいて遊びもしない
0	無反応

2.7.3.1.5 投与量の設定根拠

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 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 1.0 m^2 未満の患者における本剤の開始用量は、以下の点、錠剤の規格（1 mg 錠）を踏まえて、1.6 mg/m^2/日に相当する 1 mg/日とした。

- 2014 年時点の脈管異常に対する mTOR 阻害剤の研究に関するシステマティックレビュー（14 文献、9 ポスター）[12]において、本剤の開始用量は、1.6 mg/m^2/日が最も頻度が高かったこと。
- 米国[2]、ベルギー[3]で実施された脈管異常を対象とした本剤の臨床試験において、本剤の開始用量は、1.6 mg/m^2/日であったこと。
- 国内の LAM 患者（成人女性、体重 31.8～71.5 kg、平均 50.7 kg）を対象とした本剤の承認用量は 2 mg であり、当該疾患を対象とした治験においても、開始用量 2 mg/日で検討されており、日本人における安全性が確認されている用量以下であること。
- 国内において、脈管異常を対象に本剤が投与された症例について、1.6 mg/m^2/日（開始用量は 2 mg/日を超えないこととする）の開始用量において、有効性及び安全性が示唆されていること（0403 試験）＜5.4.2-3 参＞。
- 錠剤が内服可能な年齢の下限は 6 歳程度と想定される。日本人の平均的な体表面積から 5 歳以上は体表面積 0.7 m^2 以上となるため、1.6 mg/m^2 は 1.12 mg（=0.7 m^2×1.6 mg/m^2）に相当し、1 mg を開始時用量とすることは妥当と考えた（図 2.7.3-1）。

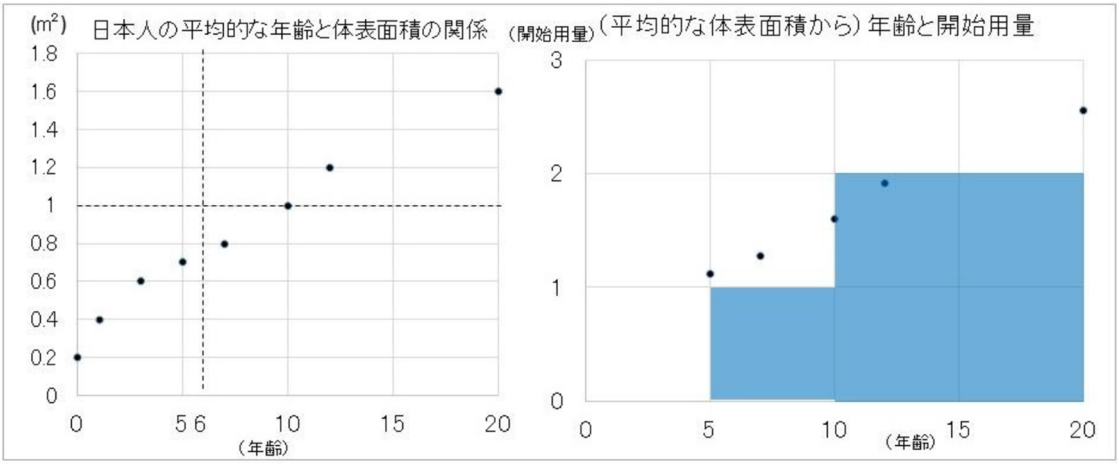


図 2.7.3-1 日本人の平均的な年齢と体表面積の関係及び年齢と開始用量

LM 試験の目標トラフ濃度については、米国、ベルギーで実施された難治性血管・リンパ管疾患を対象としたシロリムスの臨床試験[2、3]において、本剤の目標トラフ濃度は、10～15 ng/mL と設定されていたが、以下の点を考慮して、本試験の目標トラフ濃度を、5～15 ng/mL と設定した。

・国内において、脈管異常を対象に本剤が投与された症例について、目標トラフ濃度が 5～15 ng/mL と設定され、有効性及び安全性が示唆されていること（0403 試験）＜5.4.2-3 参＞。
・日本で既承認の LAM 患者を対象とした治験において、目標トラフ濃度は 5～15 ng/mL とされ、有効性及び安全性が確認されていること。

CVA 試験では試験実施中に顆粒剤が開発されたため、顆粒剤の利用可能な試験計画に変更した。本剤錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験＜5.4.2-5 参＞の結果、顆粒剤の AUC_t は錠剤の平均 1.48 倍であったことから、錠剤 2 mg に対して、顆粒剤は 1.4 mg（顆粒として 0.7 g）に相当するとして顆粒剤の用量を設定した。そこで、CVA 試験の用法・用量は、錠剤を投与する場合は 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、1 日 1 回、原則として、表 2.7.3-8 の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、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように投与量を増減した。

表 2.7.3-8 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）
[redacted] ヵ月未満	[redacted]mg/kg	[redacted]g/kg
[redacted] ヵ月以上～[redacted] ヵ月未満	[redacted]mg/kg	[redacted]g/kg
[redacted] ヵ月以上～[redacted] ヵ月未満	[redacted]mg/kg	[redacted]g/kg
[redacted] ヵ月以上	[redacted]mg/kg （最大 1.4mg）	[redacted]g/kg （最大 0.7g）

2.7.3.1.6 投与期間

LM 試験の投与期間は 52 週間とした。難治性リンパ管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形は慢性疾患であり、通常生涯にわたって症状が発現している。本剤は当該疾患の原因療法と考えるが、投与を中止すると腫瘍の増大や症状が再発する可能性がある。このため、本試験においても、より長期に投与し、観察する必要があると考えた。本剤を用いた米国の臨床試験[2)]において、28 日を 1 ヵ月として 12 ヵ月間の投与を行い、投与 6 ヵ月後より 12 ヵ月後で病変部位が縮小する患者が増加したことも報告されている。以上の理由から投与期間を本剤の一定の評価が可能な 52 週間と設定した。

一方、CVA 試験では、LM 試験に参加できなかった患者や、LM 試験に参加した患者で、本剤の投与を中止することで症状が進行するおそれがある患者を受け入れ、52 週間を超える本剤の継続投与を目的として計画した試験である。このため一定の投与期間を設けず、本剤錠剤又は顆粒剤が承認又は開発が中止されるまでの期間とした。なお、本申請時点では、既に本剤の投与が 100 週間を超えて継続している患者が存在している。

2.7.3.1.7 サンプルサイズの設定根拠

LM 試験は、非対照、非盲検試験であるが、本試験で得られる奏効率について、過去の調査結果に基づき無治療時の病変縮小例の閾値を設定し、目標症例数を算出した。

[redacted]年[redacted]において、手術、放射線治療を行った症例、mTOR 阻害剤投与症例、標的病変の無い症例、データの不十分な症例を除き、画像評価が行われており、1 年以上の観察がされた[redacted]例（ゴーハム病[redacted]例、リンパ管腫症[redacted]例）について調査したところ、病変が縮小した症例は認められなかったことが明らかとされている。また、[redacted]年[redacted]においては、手術、硬化療法、mTOR 阻害剤等有効性評価に影響のある治療を受けていない[redacted]例中[redacted]例（[redacted]%）に病変の縮小が認められたが、他の症例では縮小は認められなかったことも明らかとされた。これらの結果より、自然経過により病変の縮小が認められる症例は[redacted]%と推定し、保守的に見積もって本試験での閾値を[redacted]%と設定した。一方、米国の臨床研究[2)]において、本剤投与 12 ヵ月後の MRI 画像評価による奏効率（標的病変サイズの 20%を超える縮小）は 52%（95%信頼区間：36%～69%）であった。また、国内臨床研究として先行実施したリンパ管疾患における本剤の投与 12 ヵ月後の奏効率（標的病変サイズの 20%を超える縮小）は 66.7%（10/15 例）であった[1)]。そのうち錠剤が内服できないと考えられる 6 歳以下の症例を除外すると、奏効率は 50.0%（4/8 例）であった。以上より、期待値は 50%と設定した。奏効率の正確な 95%信頼下限が閾値[redacted]%を上回ることを検出率 $1-\beta=0.9$ の下で保証する症例数は、[redacted]例であった。中止等による評価不能例の可能性を考慮し、LM 試験の目標症例数を 10 例とした。

CVA 試験の目標症例数は 100 例とした。CVA 試験の主要評価項目は、有害事象及び副作用であり、安全性を検討する試験であることから、統計学的な症例数設計は行わなかった。CVA 試験開始時当初に、LM 試験を完了した患者が 10 例程度、LM 試験以外の難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者は 40 例程度の組入れが可能であると考え、50 例と設定した。しかし、予想よりも新規の組入れ数が多く、2020 年 4 月時点で 77 例と大幅に目標症例数を超えた。また今後も本剤の承認まで

に本剤が必要と考えられる症例が増えるおそれがあることから、目標症例数を 50 例から 100 例に変更した。

2.7.3.1.8 解析手法

LM 試験の有効性評価項目に関する解析方法の詳細は、以下のとおりである。

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。なお、FAS に対する解析を主要解析とし、PPS に対する解析は感度分析と位置付けた。

副次評価項目に関する解析方法の詳細は、以下のとおりである。

1）標的病変の奏効率

FAS を対象として、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。

2）呼吸機能

FAS を対象として、努力性肺活量、1 秒率及び経皮的酸素飽和度について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始 12、24、52 週後）の測定値並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。

3）胸水

FAS を対象として、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始 12、24、52 週後）の胸水を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。

ドレーンが留置されている症例では、胸水量の投与開始前値及び投与開始後各時点並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出することとした。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。

4）腹水

FAS を対象として、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始 12、24、52 週後）の腹水を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。

ドレーンが留置されている症例では、腹水量の投与開始前値及び投与開始後各時点並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出することとした。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。

5）血液凝固パラメータ

FAS のうち各項目の投与開始前値が異常であった症例（投与開始前値異常例）を対象として、PT-INR、APTT、血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビン III 及び D-ダイマーについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始 12、24、52 週後）の測定値並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデ

ルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。投与開始前値及び投与開始後各時点の異常を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。

6）出血

FASを対象として、WHO出血スケールについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始52週後又は中止時における投与開始前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。

7）痛み

FASを対象として、VASについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。

8）QOL改善度

FASを対象として、PedsQL（25歳以下）及びFACT-G（26歳以上）の総合得点と下位尺度得点について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。

9）ADL改善度

FASを対象として、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）について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始52週後又は中止時における投与開始前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。

CVA試験では適格例77例全例が安全性解析対象集団に、1例を除く76例がFASに採用された。

主要評価項目は、有害事象及び副作用であり、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用について、SOC、PTごとに発現例数、発現率及びその95%信頼区間を算出した。また、重症度別に、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用について、SOC、PTごとに発現例数、発現率を算出した。

副次評価項目に関する解析方法の詳細は、以下のとおりである。

1）標的病変の奏効率

奏効率の点推定値とその信頼区間を算出した。

2）呼吸機能

変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。

3）胸水

胸水量の変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。

胸水の消失を認めた症例の割合とその信頼区間を算出した。

4）腹水

腹水量の変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。

腹水の消失を認めた症例の割合とその信頼区間を算出した。

5）貧血、血液凝固パラメータ

貧血（ヘモグロビン）については、開始時ヘモグロビン値別に変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定及び検定を行った。血液凝固パラメータについては、正常化を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。

6）出血

変化の頻度及び割合を算出した。投与開始 52 週後又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。

7）痛み

変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。

8）ADL 改善度

変化の頻度及び割合を算出した。投与開始 52 週後又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。

9）血液凝固パラメータ（血小板数、D-ダイマー、フィブリノゲン）正常化までの期間

期間（日）の要約統計量を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 NPC-12T-LM 試験

添付資料番号＜5.3.5.2-1＞

表 2.7.3-9 に、本試験の方法と結果の要約を示した。全症例の症例経過表を＜5.3.5.2-1 症例経過表＞に添付した。

本試験は難治性リンパ管疾患患者のうちリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病の患者を対象とした。

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、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 CR もしくは部分奏効 PR）を認めた患者の割合を評価した。

表 2.7.3-9 NPC-12T-LM 試験の方法と結果の要約

試験番号	NPC-12T-LM
添付資料番号	＜5.3.5.2-1＞
標題	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
目的	難治性リンパ管疾患を対象として、mTOR 阻害剤であるシロリムスの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	難治性リンパ管疾患
選択基準	（1）登録時の体表面積が 0.6 m^2 以上で錠剤が内服可能な患者。 （2）リンパ管腫（頭頚部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症、ゴーハム病の診断基準に従い、各治験実施施設において確定診断されている患者。 （3）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）を有すると各治験実施施設において判定された患者。 （4）対象疾患により、重度の障害又は致死的な症状を有する患者。 （5）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている患者。（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く） ・血清 T.bil 値：年齢別基準値の上限値の 3 倍未満 ・血清 CRE 値：年齢別基準値上限値の 3 倍未満 （6）本治験への参加について、患者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている患者。
除外基準	（1）シロリムス、他の mTOR 阻害剤（エベロリムス等）、チロシンキナーゼ阻害剤（ベバシズマブ、ソラフェニブ等）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。 （2）全身的治療の必要性のある感染症を有する患者。 （3）脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky PS スコアが 30 以下（10 歳以上）又は Lansky play-PS が 30 以下（10 歳未満）である患者。 （4）以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・コントロール不良の高脂血症 ・慢性の肝疾患 ・慢性の腎疾患 （5）登録時、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）又はステロイドを長期投与中（4 週以上）の患者。ただし、局所注射、吸入ステロイド、ステロイド外用剤、生理的維持量のステロイドは全身的影響が少ないため、可とする。 （6）シロリムス及び治験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある患者。 （7）治験薬投与開始前 1 週間以降、CYP3A4 活性に影響を与える薬剤の投与が必要である患者。 （8）HIV、原発性免疫不全症等の免疫不全のある患者。 （9）B 型肝炎ウイルスのキャリアー又は/及び C 型肝炎ウイルスのキャリアーである患者。 （10）シロリムスの吸収障害を起こす可能性のある患者。 （11）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。 （12）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、越婢加朮湯、黄耆建中湯、インターフェロン製剤、オクトレオチド、ビスフォスフォネート、デノスマブ等）が投与された患者。 （13）登録前 4 週間以内に、骨髄抑制を起こす化学療法、生物学的製剤、保険適用外の薬剤等の投与を受けた患者。 （14）同意取得前 24 週間以内に、標的病変に対する放射線治療を受けた患者。 （15）同意取得前 4 週間以内に他の治験に参加している患者。

	（16）MRI の画像評価に影響を及ぼす可能性がある歯列矯正具、人工内耳等を持つ患者。 （17）以下のいずれか一つでも該当する患者。 ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である ・本治験期間中の避妊に同意しない （18）治験責任医師／分担医師が本治験への参加は不適当と判断する患者。
治験薬	（1）治験成分記号：NPC-12T （2）一般名：シロリムス （3）成分・含量：1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する錠剤。
投与量	＜登録時の体表面積 1.0 m^2 以上＞ 開始用量 2 mg とし、1 mg 錠剤を 1 日 1 回 2 錠、食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。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。 ＜登録時の体表面積 1.0 m^2 未満＞ 開始用量 1 mg とし、1 mg 錠剤を 1 日 1 回、食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。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。
投与期間	52 週間（投与後の後観察期間 4 週間）
症例数（解析対象例数）	計画時：10 例以上 解析時：最大の解析対象集団（FAS）11 例、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）11 例、安全性解析対象集団 11 例、薬物動態解析対象集団 11 例
試験スケジュール	＜5.3.5.2-1 16.1.1＞を参照
有効性評価項目	（1）主要評価項目 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（CR+PR） （2）副次評価項目 ・投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率（CR+PR） ・投与開始 12、24、52 週後の呼吸機能 ・投与開始 12、24、52 週後の胸水 ・投与開始 12、24、52 週後の腹水 ・投与開始 12、24、52 週後の血液凝固パラメータ ・投与開始 12、24、52 週後の出血 ・投与開始 12、24、52 週後の痛み ・投与開始後の Quality of life（QOL）改善度 ・投与開始後の Activities of daily living（ADL）改善度
安全性評価項目	・有害事象及び副作用 ・臨床検査値 ・バイタルサイン
有効性評価項目に関する解析方法	本治験の有効性評価は FAS を対象に解析を行った。ただし、主要評価項目については感度解析の観点から PPS を対象にした解析も行った。 （1）主要評価項目の解析 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。また、二項分布に基づく正確な検定を行った。検定においては、片側 P 値を報告した。 （2）副次評価項目の解析 1）標的病変の奏効率 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。 2）呼吸機能 努力性肺活量、1 秒率及び経皮的酸素飽和度について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始 12、24、52 週後）の測定値並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線

	形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。 3）胸水 投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）の胸水を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。 4）腹水 投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）の腹水を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。 5）血液凝固パラメータ FASのうち各項目の投与開始前値が異常であった症例（投与開始前値異常例）を対象として、PT-INR、APTT、血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビンIII及びD-ダイマーについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）の測定値並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。投与開始前値及び投与開始後各時点の異常を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。 FAS採用例に対しても上記の解析を行った。 6）出血 WHO出血スケールについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始52週後又は中止時における投与開始前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。 7）痛み VASについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。 8）QOL改善度 PedsQL（25歳以下）及びFACT-G（26歳以上）の総合得点と下位尺度得点について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。 9）ADL改善度 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）について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始52週後又は中止時における投与開始前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。 （3）有意水準及び信頼係数 検定の有意水準は、主要評価項目では片側2.5%、その他の評価項目では両側5%とした。推定の信頼係数は95%とした。
有効性の結果	主要評価項目 （1）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（主要解析） 投与開始52週後の標的病変の奏効率は54.5%（6/11例；95%信頼区間：23.4%～83.3%）であり、本剤が有効であることが示された（帰無仮説「奏効率≦5%」に対する片側検定、$p<0.001$）。 副次評価項目 （1）投与開始12、24週後の標的病変の奏効率 投与開始12、24週後の標的病変の奏効率はいずれも72.7%（8/11例；95%信頼区間：39.0%～94.0%）であった。 （2）投与開始12、24、52週後の呼吸機能 投与開始52週後の呼吸機能（努力肺活量、1秒率及び経皮的酸素飽和度）について、いずれの項目も投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなか

	った（それぞれ P=0.887、P=0.304 及び P=0.460）。 （3）投与開始 12、24、52 週後の胸水 「胸水あり」の被験者の割合は、投与開始前の 36.4%（4/11 例）から投与開始後に減少し、投与開始 52 週後では 11.1%（1/9 例）、投与開始 52 週後又は中止時では 18.2%（2/11 例）であった。 （4）投与開始 12、24、52 週後の腹水 「腹水あり」の被験者の割合は、投与開始前の 10.0%（1/10 例）から投与開始後に増加し、投与開始 52 週後では 22.2%（2/9 例）、投与開始 52 週後又は中止時では 20.0%（2/10 例）であった。 （5）投与開始 12、24、52 週後の血液凝固パラメータ 血液凝固パラメータの投与開始前値が異常で 52 週後又は中止時に正常化を認めた被験者の割合は、PT-INR が 50.0%（1/2 例）、APTT が 100.0%（1/1 例）、血小板数が 0.0%（0/3 例）、フィブリノゲンが 57.1%（4/7 例）、アンチトロンビン III が 100.0%（3/3 例）、D-ダイマーが 20.0%（2/10 例）であった。 （6）投与開始 12、24、52 週後の出血 「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」及び「泌尿生殖器」の出血について、投与開始 52 週後又は中止時の WHO 出血スケールの投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（それぞれ P=0.250 及び P=1.000）。「肺」の出血が認められた被験者 1 例では、投与開始前と投与開始 52 週後又は中止時で WHO 出血スケールは同じであった。 「口腔、鼻腔」、「消化器」、「体腔」、「中枢神経系」、「侵襲部位」、「血行動態」の出血が認められた被験者はいなかった。 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。 （7）投与開始 12、24、52 週後の痛み 投与開始 52 週後の痛み（VAS）について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.222）。 （8）投与開始後の QOL 改善度 投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下の 6 例）の総合得点について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.771）。その他の項目でも投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった。 投与開始 52 週後の FACT-G（26 歳以上の 2 例）の総合得点について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.747）。その他の項目でも投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった。 （9）投与開始後の ADL 改善度 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 歳以上の 8 例）について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.250）。 投与開始 52 週後又は中止時の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 3 例）は、いずれの被験者でも投与開始前からの変化が認められなかった。
安全性の結果	（1）有害事象 本治験では、安全性解析対象集団 11 例全例に有害事象が発現した。 最もよくみられた有害事象は口内炎（9 例、81.8%）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎（8 例、72.7%）、下痢及び発熱（各 6 例、54.5%）、上気道感染（4 例、36.4%）、腹痛、咽頭炎、皮膚感染及び疼痛（各 3 例、27.3%）、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 2 例、18.2%）の順であった。 本治験では Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。重症度が Grade 3 の有害事象は、皮膚感染（2 例、18.2%）、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（各 1 例、9.1%）であった。 （2）副作用 本治験では、安全性解析対象集団 11 例全例に副作用が発現した。 最もよくみられた副作用は口内炎（9 例、81.8%）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎（8 例、72.7%）、下痢（5 例、45.5%）、上気道感染（4 例、36.4%）、腹痛、咽頭炎及び発熱（各 3 例、27.3%）、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及

	び月経過多（各2例、18.2%）の順であった。 本治験ではGrade 4以上の副作用は発現しなかった。重症度がGrade 3の副作用は、皮膚感染（2例、18.2%）、肺炎、貧血、腹部膨満、口内炎、ざ瘡様皮膚炎及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各1例、9.1%）であった。 （3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 本治験では死亡例は認められなかった。 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、皮膚感染が同一被験者に2件）であり、このうち肺炎及び皮膚感染（2件）は副作用であった。重症度はいずれもGrade 3であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。 治験薬投与中止に至った有害事象は2例に2件発現し、その内訳は急性肝炎及びざ瘡様皮膚炎（各1例）であった。急性肝炎は、重篤で、治験薬との因果関係は否定できると判断された。ざ瘡様皮膚炎は、非重篤で、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度はいずれもGrade 3であった。転帰はいずれも軽快であった。 （4）臨床検査値 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。臨床検査値に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬投与中止に至った事象はなかった。 （5）バイタルサイン 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、SpO_2）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。
実施施設	5施設（日本）
実施期間	2017年10月～2019年9月

2.7.3.2.2 SRL-CVA-01試験

添付資料番号＜5.3.5.4-1参＞

表 2.7.3-10に、本試験の方法と結果の要約を示した。

本試験は、難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMPを伴うKHE又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）を対象とした。本試験では本剤の錠剤とともに顆粒剤を用いた。

表 2.7.3-10 SRL-CVA-01試験の方法と結果の要約

試験番号	SRL-CVA-01（特定臨床研究）
添付資料番号	＜5.3.5.4-1 参＞
標題	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
目的	難治性血管・リンパ管疾患を対象として、mTOR阻害剤であるシロリムスの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	難治性血管・リンパ管疾患
選択基準	1）難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMPを伴うKHE又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノ

	ネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）と各試験実施施設において確定診断されている。 2）本試験において、シロリムスの投与を開始する被験者の場合、対象疾患により、重度の障害、難治性の症状#を有する。 3）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている。（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く） 血清 T.bil 値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 血清 CRE 値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 4）本試験への参加について、被験者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。 #：本研究における重度の障害、難治性の症状とは、血管・リンパ管疾患によって、全身あるいは局所に病変による明らかな臨床症状があり、何らかの治療を必要とするものを指す。重度、難治性の厳密な定義はないが、無治療の場合、日常生活に明らかな支障をきたし、手術や硬化療法などの既存治療のみでは、改善、治癒する見込みが低い場合に該当することとする。
除外基準	1）全身的治療が必要な感染症を有する。 2）以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・　コントロール不良の糖尿病 ・　コントロール不良の高血圧 ・　コントロール不良の高脂血症 ・　Hb 値 7 g/dL 以上を維持するために、頻回（週に 1 回以上）の輸血を必要とする失血 3）シロリムス及び試験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある。 4）原発性免疫不全症や何らかの原因による続発性免疫不全を合併し、シロリムス投与によって明らかに感染症のリスクが増大するおそれのある症例*。 5）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。 6）以下のいずれか一つでも該当する。 ・　妊娠中又は妊娠している可能性がある ・　授乳中である ・　本試験期間中の避妊に同意しない 7）研究責任者又は研究分担者が本研究の対象として不適当と判断する場合。 8）PS（10 歳以上は Karnofsky Performance Status、10 歳未満は Lansky play-performance scale を使用）が 20 以下の場合。 *:本試験において除外されるべき免疫不全とは、先天性、続発性に免疫能低下状態があり、シロリムス投与によって悪化、あるいは明らかに感染症等のリスクが増大するおそれのある状態を指す。具体的には、治療開始時点で低栄養、免疫抑制療法、蛋白漏出などによって、白血球数や免疫グロブリン数が低下している場合（目安は、年齢基準値下限未満）、あるいは過去に敗血症や感染症を繰り返したことがある等の既往がある場合を指す。 +:除外基準には抵触しないが、全身状態が不良である、あるいは治療適応の判断が困難な症例は、研究代表者、各施設の研究責任者、研究分担者によって、この試験の適格性を協議する。
試験薬	一般名：シロリムス 成分・含量：1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する錠剤。 1 g 中にシロリムス 2 mg を含有する顆粒剤（0.2%製剤）。
投与量	＜本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムス投与を継続中である場合＞ 継続中の用量で開始し、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する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。 ＜本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムスを投与していない場合（シロリムスを休薬中の症例を含む）＞

<table>
<tr><td></td><td>錠剤を投与する場合
【体表面積 1.0 m^2 以上】
開始用量 2 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）に投与する。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する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。
【体表面積 1.0 m^2 未満】
開始用量 1 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）に投与する。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 となるように投与量を増減する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。

顆粒剤を投与する場合
1 日 1 回朝夕食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）、下表の用量で投与開始する。開始用量は 1 日 0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）を超えないこととする。

<table>
<tr><th>年齢</th><th>1 日あたり開始用量
（シロリムス量）</th><th>1 日あたり開始用量
（顆粒剤の量）</th></tr>
<tr><td>[redacted] ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted] ヵ月～[redacted] ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted] ヵ月以上～[redacted] ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted] ヵ月以上</td><td>[redacted]mg/kg
（最大 1.4mg）</td><td>[redacted]g/kg
（最大 0.7g）</td></tr>
</table>

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 となるように投与量を増減、当該用量を維持する。増減の用量は、開始用量の 30%とする。効果が不十分な場合、トラフ濃度が 15 ng/mL を超えない範囲で増量を可能とする。有害事象等が発現した場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が 5 ng/mL 未満でも可とする。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>投与開始後 52 週以上</td></tr>
<tr><td>症例数
（解析対象例数）</td><td>100 例</td></tr>
<tr><td>試験スケジュール</td><td>＜5.3.5.4-1 参 16.1.1＞を参照</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>投与開始 24、52 週後の標的病変の奏効率
投与開始 24、52 週後の呼吸機能
投与開始 24、52 週後の胸水
投与開始 24、52 週後の腹水
投与開始 4、12、24、52 週後の貧血、血液凝固パラメータ（ヘモグロビン、血小板数、D-ダイマー）
投与開始 24、52 週後の出血
投与開始 24、52 週後の痛み
投与開始後の QOL 改善度
投与開始後の ADL 改善度
貧血、血液凝固パラメータ（ヘモグロビン、血小板数、D-ダイマー）正常化までの期間</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象及び副作用</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目に関する解析方法</td><td>1）標的病変の奏効率
奏効率の点推定値とその信頼区間を算出する。
2）呼吸機能
変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。
3）胸水</td></tr>
</table>

	胸水量の変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。 胸水の消失を認めた症例の割合とその信頼区間を算出する。 4）腹水 腹水量の変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。 腹水の消失を認めた症例の割合とその信頼区間を算出する。 5）貧血、血液凝固パラメータ 変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。 正常化を認めた症例の割合とその信頼区間を算出する。 6）出血 変化の頻度及び割合を算出する。投与開始後 52 週又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施する。 7）痛み 変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。 8）QOL 改善度 変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。 9）ADL 改善度 変化の頻度及び割合を算出する。投与開始後 52 週又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施する。 10）血液凝固パラメータ（血小板数、D-ダイマー、フィブリノゲン）正常化までの期間 期間（日）の要約統計量を算出する。
有効性の結果	（1）標的病変の奏効率 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%であった。また、投与開始 24 週後で既に半数の症例に奏功例が認められた。 （2）呼吸機能、胸水、腹水 呼吸機能（努力性肺活量、1 秒率、経皮的酸素飽和度）、胸水、腹水に対する本剤の明らかな効果を認めなかった。 （3）貧血、血液凝固パラメータ 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、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。 （4）出血 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 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。 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 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。 （6）ADL 改善度 投与開始 52 週後又は中止時の Karnofsky PS スコアは、投与開始前に比し有意な変化は認められなかったが、Lansky play-PS は、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）。
安全性の結果	（1）有害事象 本試験では、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。 （2）副作用 本試験では、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。 （3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 本試験では、死亡例が 4 例認められ、このうち 2 例は本剤との因果関係が否定できないと判断された。 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。また、8 件は本剤との因果関係が否定できないと判断された。 治験薬投与中止に至った有害事象は 5 例に 6 件発現し、その内訳は蜂巣炎、腹膜炎、腹腔内出血、敗血症、腸炎及び心不全であった。腹膜炎以外の有害事象は重篤で、死亡に至った有害事象は 2 例 2 件、またいずれの有害事象も因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 3 が 2 件、Grade 4 が 2 件、Grade 5 が 2 件であった。 （4）臨床検査値 臨床検査値（血液学的検査、凝固及び血液生化学的検査）の有害事象は、認められなかった。 （5）バイタルサイン バイタルサイン（SpO_2）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。
実施施設	5 施設（日本）
実施期間	2017 年 11 月～2025 年 3 月

2.7.3.2.3 その他の試験（文献報告）

本剤の難治性リンパ管疾患に対するその他の臨床報告のうち、Ozeki らが実施した国内 20 例のリンパ管疾患患者を対象にした臨床研究(2.7.3.2.3.1)、米国とベルギーでそれぞれ実施された 2 つの臨床試験（2.7.3.2.3.2、2.7.3.2.3.3）について表 2.7.3-11 に示した。また、外国の 2 つのレトロスペクティブ評価を含む報告について表 2.7.3-12 に示した（2.7.3.2.3.4、2.7.3.2.3.5)。1 例又は数例の症例報告の結果についても簡単に紹介する（2.7.3.2.3.6)。

表 2.7.3-11 難治性リンパ管疾患に対する本剤の有効性に関する試験報告

試験名（実施国）	Ozeki, 2019[1)]（日本）	Adams, 2016[2)]（米国）	Hammer, 2018[3)]（ベルギー）
試験名（詳細）	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	複雑性脈管異常に対するシロリムスの有効性と安全性	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、前方視的第Ⅱ相試験
デザイン	非盲検、非対照	非盲検、非対照	非盲検、非対照
シロリムス投与量	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。	1 日 2 回の本剤液剤を経口投与とし、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。	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。
例数	20 例 内訳	60 例 内訳	19 例 内訳

	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	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 KHE 10 例 KMP を伴わない KHE 3 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）	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
主たる有効性評価項目	6 ヵ月時点の標的病変の奏効率	6 コース投与終了時の CR/PR 率	投与 12 ヵ月後の標的病変の変化

表 2.7.3-12 難治性リンパ管疾患に対する本剤の有効性に関するレトロスペクティブ評価の報告

試験名 （実施国）	Ricci, 2019[4] （米国）	Triana, 2016[5] （スペイン）
シロリムス投与量	プロスペクティブ試験 0.8 mg/m^2 を 1 日 2 回 12 時間間隔経口投与 本剤のトラフ濃度は 10～15 ng/mL の間で維持された レトロスペクティブ試験 0.8 mg/m^2 を 1 日 1 回又は 2 回経口投与 本剤のトラフ濃度は個々の患者で調整された（8～15 ng/mL）	0.8 mg/m^2 を 1 日 2 回 12 時間間隔経口投与 本剤のトラフ濃度は 5～15 ng/mL の間で維持された
例数	18 例 内訳 リンパ管腫症（GLA）13 例 ゴーハム病（GSD）5 例	41 例 内訳 脈管腫瘍 6 例（カポジ型血管内皮腫 4 例、PTEN1 例、不明 1 例） 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）
主な有効性評価項目	放射線画像、生活の質（QOL）及び臨床症状	症状の改善又は病変の縮小

2.7.3.2.3.1 本剤の国内臨床報告

Ozeki らによる国内臨床研究[1)]に参加した 20 例の患者背景及び結果を表 2.7.3-13 に示した。平均年齢は 16.0 歳（生後 2 週間～55 歳）であった。すべての患者は MRI で測定可能な病変があり、3 ヵ月後、6 ヵ月後に MRI 検査を実施した。

表 2.7.3-13 Ozeki らによる国内臨床研究の結果

症例番号	治療開始時年齢	病名	病変部位	合併症	有効性評価：MRI による体積評価（変化率、%）	副作用(CTCAE Grade)
1	1 歳	リンパ管腫	頚部、舌	嚥下困難、構語障害、リンパ漏、気道閉塞	PR（−28.1）	上気道炎(3)
2	2 歳	リンパ管腫	右頚部、腋窩、胴、腹腔	貧血、凝固異常、出血	PR（−27.9）	無
3	3 歳	リンパ管腫	左眼窩	眼球偏位	PR（−24.3）	無
4	10 歳	リンパ管腫	頚部、縦隔	気道閉塞、嚥下困難	PR（−23.4）	蜂窩織炎(3)
5	11 歳	リンパ管腫	頚部、縦隔	気道閉塞、嚥下困難	SD（−15.0）	口内炎(1)
6	8 歳	カポジ型リンパ管腫症	全身骨、胸部、縦隔	胸水、凝固異常	PR（−55.4）	肺炎(3)
7	8 歳	カポジ型リンパ管腫症	全身骨、胸部、縦隔	側弯、胸水、凝固異常	SD（−8.3）	口内炎(1)
8	20 歳	カポジ型リンパ管腫症	全身骨、胸部、右胸壁	消化管出血、凝固異常	PR（−48.4	口内炎(1)
9	32 歳	リンパ管腫症	腹腔、皮膚	腹水、凝固異常、リンパ漏	PR（−76.5）	無
10	13 歳	リンパ管腫症	左上肢、脾臓、皮膚	リンパ漏、出血、蜂窩織炎	SD（−0.1）	口内炎(1)
11	35 歳	リンパ管腫症	腹腔、皮膚	リンパ漏、疼痛、蜂窩織炎	SD（−1.0）	口内炎(1)
12	20 歳	ゴーハム病	右大腿骨	病的骨折、疼痛	PR（−59.9）	口内炎(1)
13	9 歳	ゴーハム病	頭蓋底	聴力障害、髄液漏	SD（−19.1）	倦怠感(1)
14	20 歳	ゴーハム病	右下肢	リンパ漏、脊髄麻痺	PR（−20.6）	蜂窩織炎(3)
15	39 歳	ゴーハム病	副鼻腔	顔面神経麻痺、疼痛、脳梗塞、頭蓋底骨髄炎、延髄外側症候群	SD（−7.1）	口内炎(1)
16	22 歳	ゴーハム病	右下顎骨	髄液漏、疼痛、嵌合不良	PR（−52.3）	無
17	18 歳	ゴーハム病	右大腿、下肢	リンパ漏、疼痛	SD（−2.9）	口内炎(1)
18	3 歳	リンパ管拡張症	胸部、縦隔	虫垂リンパ浮腫、呼吸器障害、呼吸困難、喘鳴	SD（+2.3）	肺炎(2)
19	3 歳	リンパ管拡張症	胸部、縦隔	急性膵炎、胸水、凝固異常	SD（−0.1）	高脂血症(2)
20	55 歳	リンパ管拡張症	腹腔、腸管	貧血、腸管リンパ管拡張症、蛋白喪失性腸症	SD（−2.0）	口内炎(1)

PR：partial response、SD：stable disease
PR は 20%以上の縮小率

体表面積が 1 ㎡以上の患者は 1 日 1 回 2 mg（2 錠）、1 ㎡未満の場合は 1 日 1 回 1 mg（1 錠）投与した。錠剤を飲めない場合は、錠剤を砕き、1 日 1 回 1.6 mg/㎡を服用した。平均投与期間は 12.5 ヵ月（6-30 ヵ月）であった。

主要評価項目は MRI に基づく腫瘍縮小率を指標とした奏効率とし、治験薬投与 6 ヵ月後において完全奏効もしくは部分奏効を認めた患者の割合とした。表 2.7.3-14 に基づき標的病変の治療効果を判定した。個々の患者の MRI による体積評価（変化率、%）を図 2.7.3-2 に示した。また、代表的な症例（症例番号 2）の写真と MRI 画像、体積測定画像を図 2.7.3-3 に示した。2 週

齢の女児で、右首、腋窩、体幹、及び腹腔に巨大な嚢胞性リンパ管腫病変を有していたが、3～6ヵ月の本剤（錠剤の粉砕）投与で著明に病変の縮小が認められた。

表 2.7.3-14 標的病変の治療効果判定

評価	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で、かつ PD とするには治療開始以降の最小の体積に比して腫瘍の増大が不十分
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

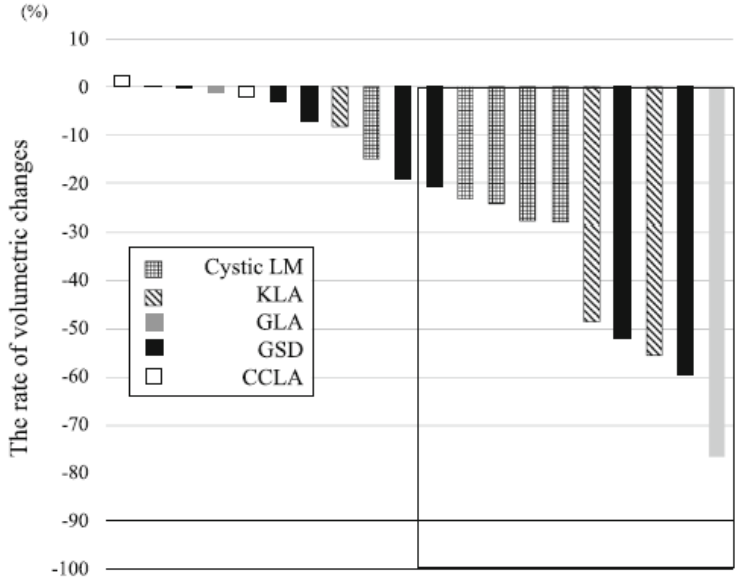


図 2.7.3-2 6ヵ月投与時における腫瘍縮小率の Waterfall Plot

Cystic LM：嚢胞性リンパ管腫、KLA：カポジ型リンパ管腫症、
GLA：リンパ管腫症、GSD：ゴーハム病、CCLA：リンパ管拡張症

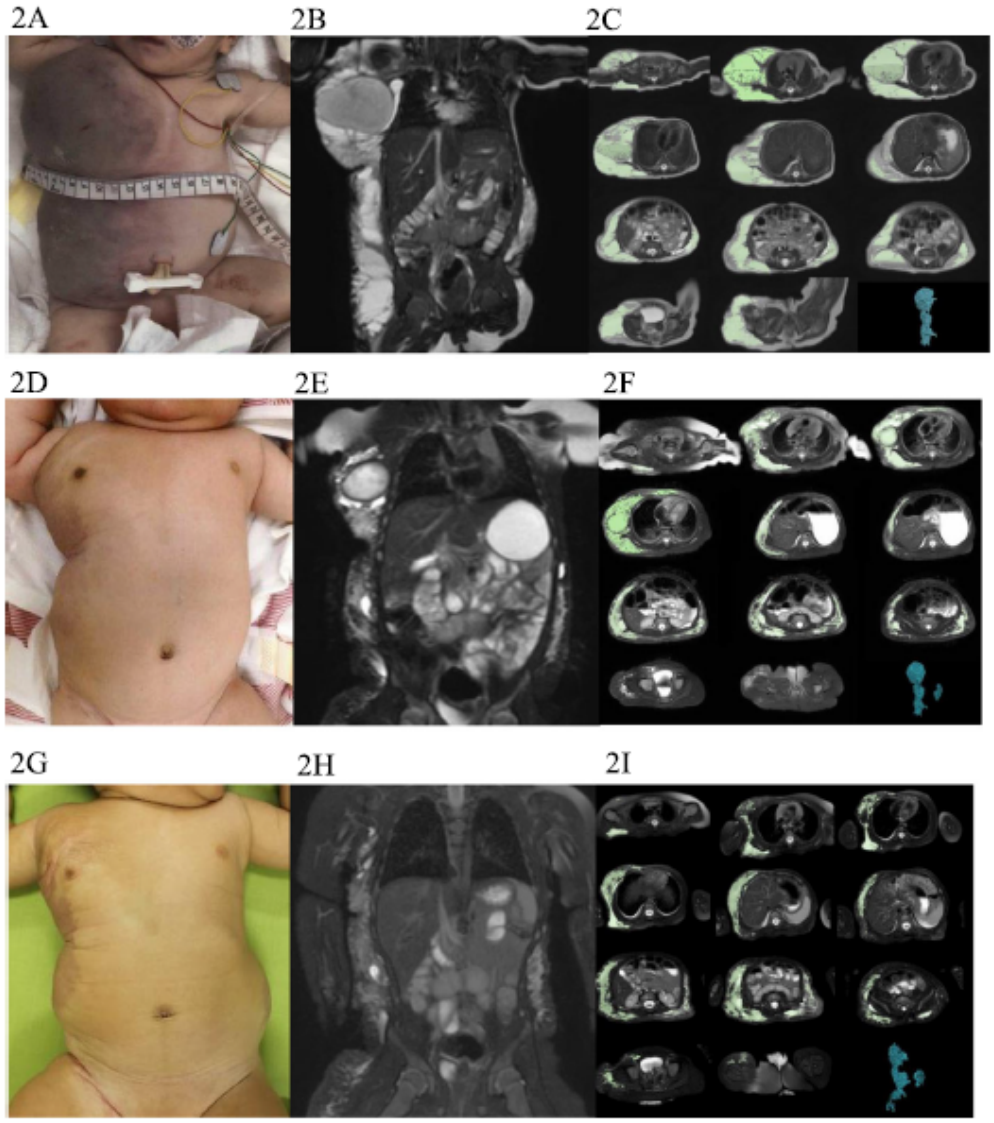


図 2.7.3-3 症例 2 の臨床写真、MRI、及び体積測定 [1)]

2 週齢の女児で、右首、腋窩、体幹、及び腹腔に巨大な嚢胞性リンパ管腫病変を有していた。
A～C：投与前、D～F：本剤投与 3 ヵ月後。 G～I：本剤投与 6 ヵ月後。
C, F, I は、Digital Imaging and Communications in Medicine viewer (OsiriX) を使用して評価された体積測定画像を示した.

副次評価項目は 3 ヵ月時点の奏効率、6 ヵ月時点の臨床症状の改善、QOL スコア、副作用とした。QOL 評価には、PedsQL[15)]（25 歳以下の場合）又は FACT-G[16)]（26 歳以上の場合）を用いた。

重度の副作用は認められなかった。50%の患者は 6 ヵ月時点で PR であった。3 ヵ月時点で、35%は PR を示し、病変の体積は時間の経過とともに減少した。CR の患者はいなかった。病変サイズが 20%以上増大した患者は認めなかったが、ゴーハム病の患者（症例番号 15）とリンパ管拡張症の患者（症例番号 20）の症状は悪化し、両患者ともに疾患の進行により死亡した。

総重症度スコアと QOL スコアにおいて投与前に対し有意な改善を示した(それぞれ P=0.0029、P=0.0129)。身体的な QOL スコア、心理的な QOL スコアのいずれにおいても改善を示した。PR の患者は総重症度スコアと QOL スコアにおいて顕著な改善を示した。しかし、病変サイズの縮小を

認めなかったSDの患者10例の総重症度スコア、QOLスコアは改善を示さなかった。リンパ管腫の1例（症例番号5)、リンパ管腫症の1例（症例番号10)、リンパ管拡張症の2例（症例番号18、19）の4例では、病変サイズはSDであったが、総重症度スコアとQOLスコアは改善を示した。治療前に症状のあった患者のいくつかの重症度スコアは改善の傾向を示した（シロリムス治療後の重症度スコアの平均変化量：低リスク器官（皮膚と粘膜）からの出血（8例）：-1.125、呼吸器（9例）：-1.0、腹部病変（6例）：-1.0、皮膚病変（12例）：-0.6667)。リンパ管拡張症の患者2例について、症例番号18の患者では腹部病変の重症度スコアが投与前4から投与6ヵ月後2に低下、症例番号19の患者では胸部病変の重症度スコアが投与前4から投与6ヵ月後3に低下した。

20例中、55%（11例）は治療を継続中だが、症状の改善もしくは悪化（症例番号11）のため30%（6例）は治療を中止した。GSDの患者（症例番号12）の症状はシロリムス中止と同時に再発したため、治療を再開した。患者の80%（16例）で副作用が認められた。口内炎、感染症、高脂血症などである。また、副作用としてGrade 3の感染症は（上気道炎、蜂窩織炎、肺炎）は3例に認められたが、治療をやめた患者はおらず、全般的に忍容性が確認された。

以上より、本剤は難治性リンパ管疾患の腫瘍病変を減少させ、臨床症状及びQOLを改善することが示唆された。

2.7.3.2.3.2 米国における難治性血管・リンパ管疾患を対象にした第Ⅱ相試験

米国5施設において、難治性脈管腫瘍・脈管奇形における本剤の有効性と安全性の検討を目的として、多施設共同、非盲検での第Ⅱ相試験[2)]が実施された。投与期間は28日を1コース（1ヵ月）として、最大12コース（12ヵ月）であった。

対象患者は難治性脈管腫瘍・脈管奇形0～29歳の60例で、登録された疾患の内訳は、リンパ管腫5例、リンパ管腫症14例（Generalized lymphatic anomaly 7例、Kaposiform lymphangiomatosis 7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）であった。

本剤を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。本剤のトラフ濃度は10～15 ng/mLの間で維持された。安定した症例では12コースを超えて、継続投与が認められた。有害事象のCTCAE分類でGrade 3又は4の毒性が発現した症例において、本剤の投与量を減量しても軽快しない場合には、試験を中止した。12コースの治験終了後は、医療機関の判断で投与を継続し、5年間の期間、疾患状態や薬剤関連毒性を評価した。

6コースの投与を終了した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。KMPを伴うKHE、リンパ管腫症、リンパ又は静脈の毛細血管奇形（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）に対してはそれぞれ6及び12コース時点のPR率は100%であった。ゴーハム病に対しては6コース時点のみPR率は100%であった。リンパ管拡張症の3例はいずれもPDであった。結果の概略を表2.7.3-15に示した。

安全性に関して、本剤に起因するとされたGrade 3以上のカテゴリーは、血液/骨髄27%、代謝/臨床検査3%、胃腸3%、感染2%、リンパ管2%、肺/上気道2%であった。具体的な症状、疾患名は不明であった。

以上より、本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の大部分の患者に効果があり、良好な忍容性を示したと結論された。

表 2.7.3-15 6及び12ヵ月投与時における本剤の効果

疾患名（ISSVA分類の疾患名）		6コース時点 n=57	12コース時点 n=53
リンパ管腫　n=5 （Microcystic lymphatic malformation）		PR 2（50%） PD 2（50%） NE 1[a]	PR 2（50%） PD 2（50%） NE 1[a]
リンパ管腫症　n=14 （Generalized lymphatic anomaly n=7、Kaposiform lymphangiomatosis n=7）		PR 12（85.7%） SD 1（7.1%） PD 1（7.1%）	PR 13（92.8%） PD 1（7.1%）
ゴーハム病　n=3		PR 3（100%）	PR 1（50%） PD 1（50%）
KMPを伴うKHE　n=10		PR 10（100%）	PR 10（100%）
KMPを伴わないKHE　n=3		PR 1（33%） SD 1（33%） PD 1（33%）	PR 2（66%） PD 1（33%）
その他の血管・リンパ管疾患 n=25	リンパ又は静脈の毛細血管奇形（混合型脈管奇形）　n=12（Capillary lymphatico/venous malformation）	PR 11（100%） NE 1	PR 11（100%） NE 1
	リンパ管拡張症 n=3（Abnormalities of the central conducting lymphatic channels）	PD 3（100%）	PD 3（100%）
	PTEN/動静脈奇形 n=2（PTEN/arteriovenous malformation）	PR 2（100%）	PR 1（100%） LTFU 1[b]
	PTEN/異常増殖/血管異常 n=4 （PTEN/ overgrowth/vascular anomalies）	PR 3（75%） SD 1（25%）	PR 3（100%） NE 1
	静脈リンパ管奇形（混合型脈管奇形）　n=3 （Venous lymphatic malformation）	PR 3（100%）	PR 2（100%）
全体		PR 47（82%） SD 3（5%） PD 7（12%）	PR 45（85%） PD 8（15%）

a：悪化以外の理由での研究治療から除外

b：12コース終了時の来院なし

PR：partial response（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））

SD：stable disease、PD：progressive disease、NE：not evaluable、LTFU：lost of follow-up

2.7.3.2.3.3 ベルギーにおける難治性血管・リンパ管疾患を対象にした第Ⅱ相試験

2012年より、非盲検非対照試験[3)]が開始され、終了している。対象患者は、手術又は硬化療法が無効、又は重大な合併症により高リスクの以下の①～③のいずれかの疾患とされた。

①microcystic lymphatic malformations

②general lymphatic abnormalities (GLA)

③complex vascular malformations

用法・用量は、12 歳未満には本剤を 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 歳以上には本剤 2 mg/日を 1 日 1 回経口投与で開始した。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。3～64 歳の難治性血管・リンパ管疾患患者 19 例が組み入れられた。このうち、16 例について、12 ヵ月の観察が行われ、MRI を用いた画像評価において、ほとんどの症例は、病変の体積が縮小した。

2.7.3.2.3.4 米国におけるレトロスペクティブ評価を含む報告

本剤で治療されたリンパ管腫症（GLA）13 例及びゴーハム病（GSD）5 例の計 18 例の小児又は若年成人をレトロスペクティブに収集及び Adams らの臨床試験[2)]から収集して併合し、これら患者の放射線画像、生活の質（QOL）及び臨床症状を評価した[4)]。その結果、15 例（83%）は、疾患の 1 つ以上の側面に改善が認められた（QOL 78%、臨床状態 72%、画像診断 28%）。骨病変のある患者は骨疾患の進行がなく、大多数は本剤により症状又は機能改善が認められた。胸膜及び心嚢液貯留に対して、本剤の治療によりそれぞれ 72%、50%の症例で改善が認められ、悪化した胸水はなかった。以上の結果から本剤は、GLA 及び GSD の患者の症状を安定化又は軽減する効果を有することが示唆された。機能障害又は QOL は、本剤の治療を受けた患者の大多数で改善した。

2.7.3.2.3.5 スペインにおけるレトロスペクティブ評価

本剤が投与された難治性血管・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の有効性及び安全性を検討した[5)]。本剤の用法・用量は、0.8 mg/m^2 を 1 日 2 回 12 時間間隔経口投与で開始した。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）が組み入れられた。80.4%の症例において、有効性（画像の改善、症状の改善）が認められた。動静脈奇形 4 例、ゴーハム病 1 例、静脈奇形 1 例、カポジ型リンパ管腫症 1 例、不明 1 例においては、有効性が認められなかった。また、本剤は、忍容性があり、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.3.2.3.6 症例報告等

リンパ管腫については、2014 年に Akyüz ら[11)]が舌リンパ管腫 1 例に使用し、3 ヵ月で縮小したと報告した。Lackner[6)]は 3 例についてまとめ、全例が 6 ヵ月ないし 9 ヵ月で縮小、消失したと報告した。Vlahovic[7)]、Yesil[8)]はそれぞれ 1 例の有効例を報告した。

リンパ管腫症に関しては、2011 年に Reinglas ら[9)]が初めて有効性を認めたとして 1 例を報告した。Wang[10)]は 1 例について 8 ヵ月で、胸水の減少、全身状態改善、皮膚病変改善、凝固障害正常化を報告した。

リンパ管拡張症に関して、Pollack[17)]は腸管病変のあるリンパ管拡張症 1 例に使用し、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と報告した。Nishino[18)]は 2 例についてまとめ、1 例は 3 ヵ月で乳び便の消失、6 ヵ月でリンパ球

減少症、低タンパク血症及び低アルブミン血症が寛解、また、2年後の骨盤MRIにおいて、骨盤リンパ管平滑筋腫の著しい縮小及び内部腋貯留の消失を報告した。もう1例は6ヵ月後の腹部MRIにおいて、リンパ管平滑筋腫のサイズの著しい減少および十二指腸壁肥厚の消失と内部液貯留の消失を報告した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 NPC-12T-LM 試験及び SRL-CVA-01 試験

（1）患者の内訳

LM 試験の患者の内訳を図 2.7.3-4 に示した。

本試験には 12 例が登録された。登録例 12 例のうち、1 例（症例番号 ■）が対象不適格であったことから、適格例は 11 例であった。不適格例となった理由は、「MRI の画像評価に影響を及ぼす可能性がある歯列矯正具、人工内耳等を持つ患者」であった。適格例 11 例全例に本剤が投与され、このうち 9 例が治験を完了し、残り 2 例が治験を中止した。中止例の一覧表を表 2.7.3-16 に示した。中止理由は、被験者より治験薬投与中止の申し出があった症例及び連続して 28 日以上、休薬をした症例が各 1 例であった。

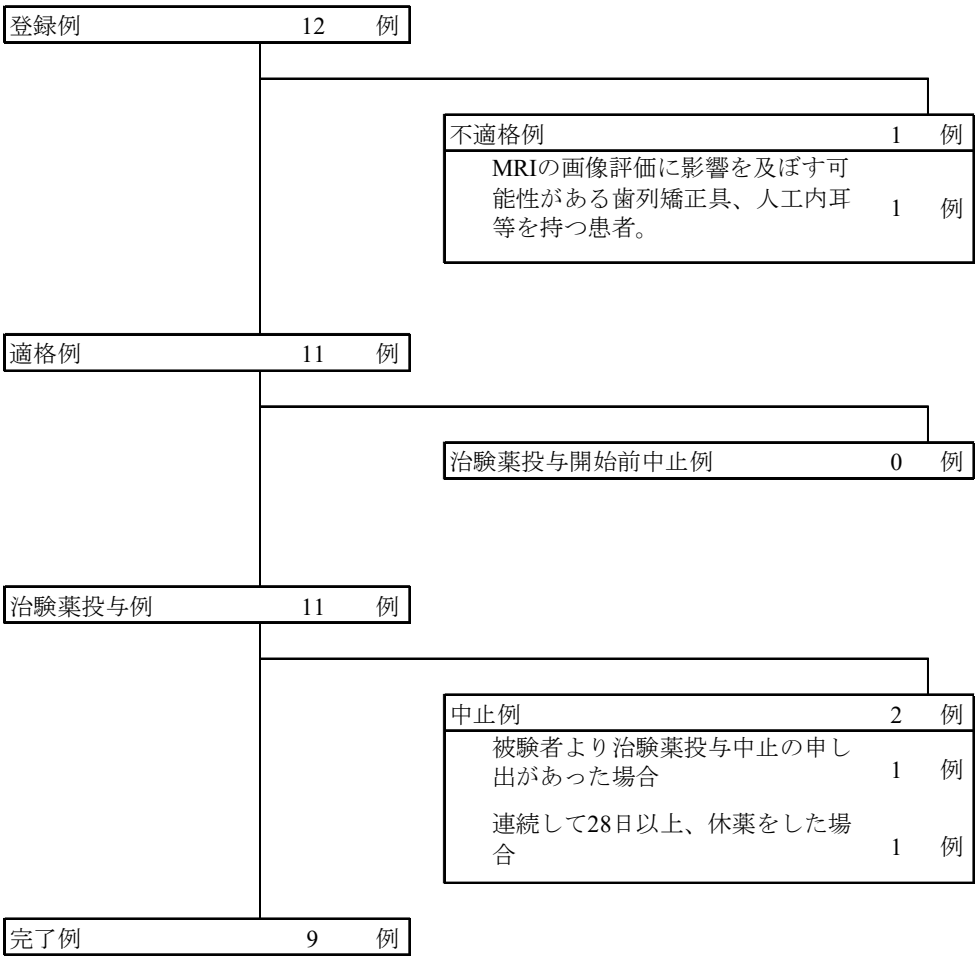


図 2.7.3-4 患者の内訳：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 図 10.1-1

表 2.7.3-16 中止例一覧表：NPC-12T-LM 試験

症例番号	性別	年齢	対象疾患	投与開始後日数*1	中止理由
[redacted]	男性	[redacted]	ゴーハム病	287	連続して 28 日以上休薬
[redacted]	男性	2[redacted]	リンパ管腫症	274	被験者より治験薬投与中止の申し出

*1：投与開始後日数=中止日−投与開始日+1
引用元：5.3.5.2-1 表 10.1-1 改変

CVA 試験の患者の内訳を図 2.7.3-5 に示した。CVA 試験は、2020 年 10 月現在で継続中であるため、20[redacted] 年 3 月 31 日をデータカットオフ日としてデータを抽出した。なお、CVA 試験には LM 試験の 52 週間投与が終了し、更なる継続投与が必要な患者（5 例）が含まれる。

77 例が登録され、全例が適格例であった。全 77 例に本剤が投与され、24 週、52 週、2 年完了例は各 54 例、32 例、9 例であり、2 年を超えてデータカットオフ日時点で継続中の患者は 9 例であった。77 例中 15 例（19.5%）が中止した。中止例一覧を表 2.7.3-17 に示した。中止理由は、被験者より試験薬投与中止の申し出があった症例 5 例、その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された症例 4 例、代諾者より試験薬投与中止の申し出があった症例 3 例、被験者の試験が中止となった症例 2 例、試験薬投与継続困難と判断した症例 1 例であった。中止例のうち、有害事象によって死亡したのは 3 例であった。敗血症による死亡が 1 例（症例番号 [redacted]）、腸炎及び敗血症による死亡が 1 例（症例番号 [redacted]）認められ、いずれも因果関係は否定できないと判定された。心不全による死亡の 1 例（症例番号 [redacted]）は本剤との因果関係が否定された（5.3.5.4-1 参 一覧 16.2.8.2）。死亡例、重篤例の詳細については、2.7.4.2 で詳述した。

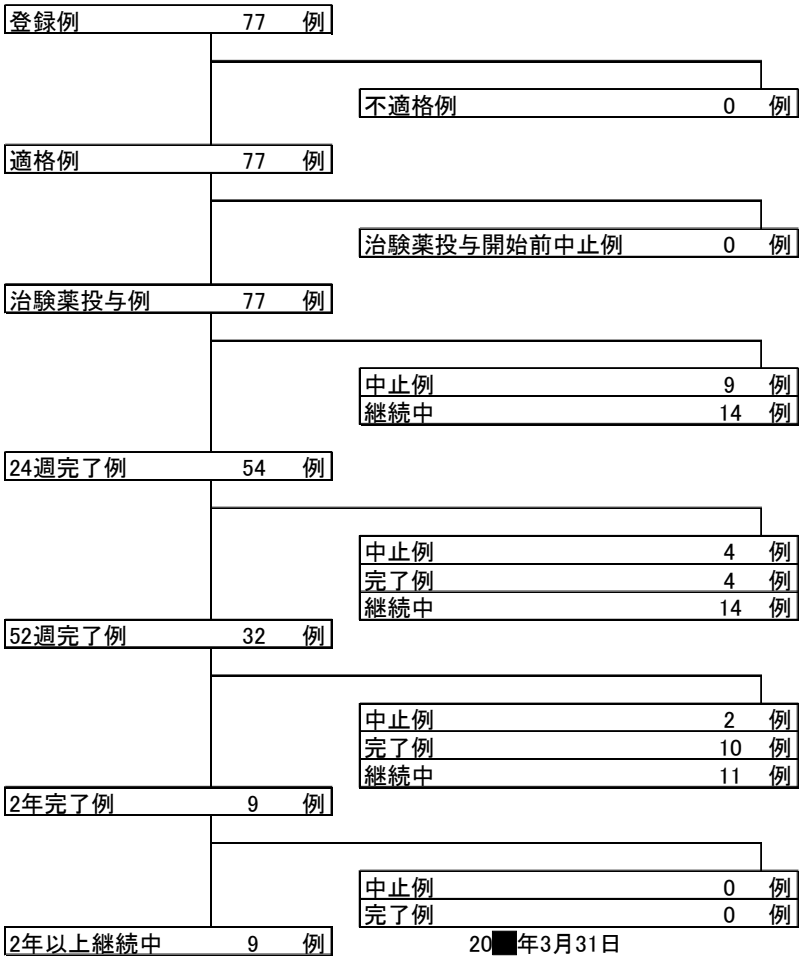


図 2.7.3-5 患者の内訳：SRL-CVA-01 試験

中止例：中止基準に該当し、投与を中止した症例
完了例：本剤による治療を完了した症例
継続中：20■年3月31日データカットオフ時点で投与を継続している症例
引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.1.2

表 2.7.3-17 中止例一覧：SRL-CVA-01 試験

症例番号	性別	年齢	対象疾患	投与開始後日数*1	中止理由
[redacted]	女性	[redacted]	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	78 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	女性	5[redacted]	腸管リンパ管拡張症	146 日目	被験者の試験が中止
[redacted]	女性	[redacted]	混合型脈管奇形	100 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断
[redacted]	男性	[redacted]	KMP を伴う房状血管腫	295 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断
[redacted]	男性	1[redacted]	ゴーハム病	292 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	男性	[redacted]	リンパ管腫	408 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	男性	2[redacted]	ゴーハム病	153 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	男性	1[redacted]	静脈奇形	423 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	男性	[redacted]	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	230 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	男性	1[redacted]	リンパ管腫症	210 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	男性	7[redacted]	リンパ管腫症	147 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出
[redacted]	女性	1[redacted]	リンパ管腫症	53 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断
[redacted]	男性	[redacted]	リンパ管腫症	56 日目	上記に準ずる状態となり、試験薬投与継続困難と判断（敗血症のため死亡）
[redacted]	男性	1[redacted]	静脈奇形	85 日目	被験者の試験が中止（腸炎及び敗血症のため死亡）
[redacted]	女性	[redacted]	リンパ管腫症	160 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断（心不全のため死亡）

*1：投与開始後日数=中止日−投与開始日+1
引用元：5.3.5.4-1 参 一覧 16.2.1 改変

(2) 人口統計学的特性及びベースライン値

LM 試験の人口統計学的その他の基準値の特性を表 2.7.3-18 に示した。

性別は、男性が 4 例（36.4%）、女性が 7 例（63.6%）であった。同意取得時年齢の平均値±SD は 17.5±9.6 歳であり、12 歳未満が 4 例（36.4%）、12 歳以上 19 歳以下が 1 例（9.1%）、20 歳以上が 6 例（54.5%）であった。体重の平均値±SD は 42.33±22.36 kg、BMI は 19.19±5.56 kg/m^2 であった。体表面積の平均値±SD は 1.275±0.442 m^2 であり、1.0 m^2 未満が 3 例（27.3%）、1.0 m^2 以上が 8 例（72.7%）であった。

対象疾患は、リンパ管腫症が 9 例（81.8%）、リンパ管腫及びゴーハム病が各 1 例（9.1%）であった。対象疾患の罹病期間（診断日と同意取得日から算出）の平均値±SD は 10.2±7.6 年であった。

11 例全例が何らかの合併症を有していた（5.3.5.2-1 表 16.2.4-1）。合併症は、アレルギー性鼻炎が 4 例（36.4%）と最も多く、次いで出血、食物アレルギー、側弯症、貧血及び便秘が各 2 例（18.2%）であった。

Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上の 8 例）の平均値±SD は 86.3±5.2 であり、範囲は 80～90 であった。Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 3 例）の平均値±SD は 96.7±5.8 であり、範囲は 90～100 であった。

表 2.7.3-18 人口統計学的その他の基準値の特性：NPC-12T-LM 試験

項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)
FAS		11	
性別	男性	4	(36.4)
	女性	7	(63.6)
年齢(歳) *1		11	17.5±9.6
	<12	4	(36.4)
	12-19	1	(9.1)
	≧20	6	(54.5)
身長(cm)		11	143.1±26.1
体重(kg)		11	42.33±22.36
BMI(kg/m^2)		11	19.19±5.56
	<25	10	(90.9)
	≧25	1	(9.1)
体表面積(m^2)		11	1.275±0.442
	<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)
	ゴーハム病	1	(9.1)
対象疾患の罹病期間(年)*2		11	10.2±7.6
Karnofsky PS スコア		8	86.3±5.2
Lansky play-performance scale		3	96.7±5.8

*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

CVA 試験の人口統計学的その他の基準値の特性を表 2.7.3-19 に示した。

適格例 77 例のうち 1 例を除いた 76 例を FAS とした。76 例の特性は以下のとおりであった。なお、データカットオフ日までに投与前後の評価がない 1 例（症例番号 [redacted]）は FAS から除外した。

性別は、男性が 32 例（42.1%）、女性が 44 例（57.9%）であった。同意取得時年齢の平均値±SD は 11.5±11.9 歳であり、12 歳未満が 46 例（60.5%）、12 歳以上 19 歳以下が 18 例（23.7%）、20 歳以上が 12 例（15.8%）であった。体重の平均値±SD は 29.84±19.97 kg、BMI は 18.067±4.076 kg/m^2 であった。体表面積の平均値±SD は 0.962±0.469 m^2 であり、1.0 m^2 未満が 43 例（56.6%）、1.0 m^2 以上が 33 例（43.4%）であった。

対象疾患は、リンパ管疾患が 51 例（67.1%）、脈管腫瘍が 11 例（14.5%）、混合型脈管奇形が 9 例（11.8%）、静脈奇形が 5 例（6.6%）であった。このうち、リンパ管疾患の内訳はリンパ管

腫 23 例（30.3%）、リンパ管腫症 20 例（26.3%）、ゴーハム病 6 例（7.9%）、リンパ管拡張症 2 例（2.6%）であった。LM 試験の 52 週間投与が終了し、更なる継続投与が必要な患者（5 例）も含まれており、その内訳は、リンパ管腫症 3 例、リンパ管腫 1 例、混合型脈管奇形 1 例であった。対象疾患の罹病期間（診断日と同意取得日から算出）の平均値±SD は 7.5±7.8 年であった。剤形の種類の内訳は、錠剤 40 例（52.6%）、顆粒剤 12 例（15.8%）、粉砕・懸濁・分割 24 例（31.6%）であった。Karnofsky PS スコアの平均値±SD は 76.6±18.1 であった。Lansky play-PS の平均値±SD は 81.1±19.0 であった。

表 2.7.3-19 人口統計学的その他の基準値の特性（全体）：SRL-CVA-01 試験

項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)
FAS		76	
性別	男性	32	(42.1)
	女性	44	(57.9)
年齢(歳) *1		76	11.5±11.9
	<12	46	(60.5)
	12-19	18	(23.7)
	≧20	12	(15.8)
身長(cm)		76	120.4±35
体重(kg)		76	29.84±19.97
BMI(kg/m^2)		76	18.067±4.076
	<25	72	(94.7)
	≧25	4	(5.3)
体表面積(m^2)		76	0.962±0.469
	<1.0	43	(56.6)
	≧1.0	33	(43.4)
対象疾患	リンパ管疾患	51	(67.1)
	・リンパ管腫	23	
	・リンパ管腫症	20	
	・ゴーハム病	6	
	・リンパ管拡張症	2	
	脈管腫瘍	11	(14.5)
	・カポジ型血管内皮腫	6	
	・房状血管腫	3	
	・Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia	1	
	・Psuedomyogenic hemangioendothelioma	1	
	静脈奇形	5	(6.6)
	・静脈奇形	4	
	・青色ゴムまり様母斑症候群	1	
	混合型脈管奇形	9	(11.8)
	・混合型脈管奇形	6	
	・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	3	
対象疾患の罹病期間(年)*2		76	7.5±7.8
剤形	錠剤	40	(52.6)
	顆粒剤	12	(15.8)
	粉砕・懸濁・分割	24	(31.6)

Karnofsky PS スコア	37	76.6±18.1
Lansky play-performance scale	39	81.1±19.0

*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：5.3.5.4-1 参 表 14.1.4_2 改変

CVA 試験のリンパ管疾患 51 例を対象に、人口統計学的その他の基準値の特性を表 2.7.3-20 に示した。

性別は、男性が 22 例（43.1%）、女性が 29 例（56.9%）であった。同意取得時年齢の平均値±SD は 13.9±13.3 歳であり、12 歳未満が 26 例（51.0%）、12 歳以上 19 歳以下が 14 例（27.5%）、20 歳以上が 11 例（21.6%）であった。体重の平均値±SD は 33.54±20.79 kg、BMI は 18.593±4.633 kg/m^2 であった。体表面積の平均値±SD は 1.047±0.473 m^2 であり、1.0 m^2 未満が 24 例（47.1%）、1.0 m^2 以上が 27 例（52.9%）であった。対象疾患の罹病期間（診断日と同意取得日から算出）の平均値±SD は 8.9±8.7 年であった。剤形の種類の内訳は、錠剤 28 例（54.9%）、顆粒剤 9 例（17.6%）、ミックス（粉砕・懸濁・分割との組合せなど）14 例（27.5%）であった。Karnofsky PS スコアの平均値±SD は 75.7±18.7 であり、Lansky play-PS の平均値±SD は 81.0±20.0 であった。

表 2.7.3-20 人口統計学的その他の基準値の特性（リンパ管疾患）：SRL-CVA-01 試験

項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)
FAS		51	
性別	男性	22	(43.1)
	女性	29	(56.9)
年齢(歳) *1		51	13.9±13.3
	<12	26	(51.0)
	12-19	14	(27.5)
	≧20	11	(21.6)
身長(cm)		51	126.6±33.4
体重(kg)		51	33.54±20.79
BMI(kg/m^2)		51	18.593±4.633
	<25	47	(92.2)
	≧25	4	(7.8)
体表面積(m^2)		51	1.047±0.473
	<1.0	24	(47.1)
	≧1.0	27	(52.9)
対象疾患の罹病期間(年)*2		51	8.9±8.7
剤形	錠剤	28	(54.9)
	顆粒剤	9	(17.6)
	粉砕・懸濁・分割	14	(27.5)
Karnofsky PS スコア		30	75.7±18.7
Lansky play-performance scale		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

（3）曝露量

LM 試験の本剤投与状況を表 2.7.3-21 に示した。

治験薬の服薬率の平均値±SD は 97.3±5.2%であった。服薬率 90%以上の患者は 10 例（90.9%）と大部分を占め、残りの 1 例は服薬率 84%であった。

治験薬投与期間の平均値±SD は 345.5±43.0 日であり、337 日以上の患者が 9 例（81.8%）と大部分を占めた。

治療期 52 週又は中止時の治験薬 1 日投与量の平均値±SD は 2.7±1.0 mg であり、1 mg が 1 例（9.1%）、2 mg が 4 例（36.4%）、3 mg が 3 例（27.3%）、4 mg が 3 例（27.3%）であった。

症例ごとの治験薬投与状況を一覧にした（5.3.5.2-1 表 16.2.5-1）。

表 2.7.3-21 本剤投与状況（安全性解析対象集団）：NPC-12T-LM 試験

項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)
安全性解析対象集団		11	
投与期間（日）		11	345.5±43.0
	253-336	2	(18.2)
	≧337	9	(81.8)
服薬率（%）*1		11	97.3±5.2
	≧75, <90	1	(9.1)
	≧90	10	(90.9)
治験薬投与量*2		11	2.7±1.0
	1 mg	1	(9.1)
	2 mg	4	(36.4)
	3 mg	3	(27.3)
	4 mg	3	(27.3)

*1：服薬率=本剤を服薬した日数/服薬期間(日)*100

*2：治療期 52 週又は中止時の治験薬投与量

引用元：5.3.5.2-1 表 11.3-1 改変

CVA 試験の本剤投与状況を表 2.7.3-22 に示した。

試験薬の服薬率は 96.83±10.58%であった。服薬率 90%以上の患者は 70 例（90.9%）と大部分を占めた。

試験薬投与期間は 345.43±236.20 日であり、337 日以上の患者が 33 例（42.9%）であった。

治療期 52 週又は中止時の試験薬投与量は 1.48±1.11 mg であり、1 mg 未満/日が 18 例（23.4%）、1～2 mg 未満/日が 15 例（19.5%）、2～3 mg 未満/日が 17 例（22.1%）、3～4 mg 未満/日が 4 例（5.2%）、4 mg/日が 2 例（2.6%）、4 mg/日超が 1 例（1.3%）であった。

症例ごとの試験薬投与状況を一覧にした（5.3.5.4-1 参 表 16.2.4）。

表 2.7.3-22 本剤投与状況（安全性解析対象集団）：SRL-CVA-01 試験

項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)
安全性解析対象集団		77	
投与期間（日）		77	345.43±236.20
	<85	5	6.5
	>=85, <169	18	23.4
	>=169, <253	13	16.9
	>=253, <337	8	10.4
	>=337	33	42.9
服薬率（%）*1		77	96.83±10.58
	<50	2	2.6
	>=50, <75	1	1.3
	>=75, <90	4	5.2
	>=90	70	90.9
投与量*2		57	1.48±1.11
	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

*1：服薬率=試験薬を服薬した日数/試験薬服薬期間(日)*100

*2：治療期 52 週又は中止時の試験薬投与量

引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.1.5 改変

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目（投与開始 52 週後の標的病変の奏効率）

LM 試験の主要評価項目は、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」において完全奏効 CR もしくは部分奏効 PR を認めた患者を奏効例とし、中央判定委員会が判定を行った。標的病変は、MRI で測定可能なリンパ管腫又はリンパ浮腫等とした。標的病変を 2 箇所以上有する場合、いずれか 1 箇所に決めることとした。標的病変は中央判定委員会が決定した。中止基準に抵触した症例はすべて非奏効例として扱った。

一方、CVA 試験の主要評価項目は有害事象及び副作用であるが、副次評価項目として、投与開始 24、52 週後における「標的病変の治療効果判定」において完全奏効 CR もしくは部分奏効 PR を認めた患者の割合を評価したため、この結果は本項に記載した。LM 試験では中央判定委員会が判定したが、CVA 試験では担当医師が「標的病変の治療効果判定」（表 2.7.3-5）に従い、判定を行った。

(1) NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

投与開始 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率を表 2.7.3-23 に示す。投与開始 52 週後又は中止時に標的病変の CR を認めた患者はなく、PR を認めた患者は 7 例であった。このうち 1 例（症例番号 ■：表 2.7.3-16）は中止時に PR を認めたが中止例であったため、非奏効例とされた。従って、投与開始 52 週後又は中止時の標的病変の奏効例は 6 例、奏効率は 54.5%（両側

95%信頼区間：23.4%～83.3%）であった。この結果は、事前に定めた閾値（≦5%）との検定の結果、有意に高い奏効率であった（片側 P<0.001）。

表 2.7.3-23 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：NPC-12T-LM 試験

	例数	(%)
対象例数	11	
CR	0	0.0
PR	7	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：中止例は含めない
*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

本剤を投与した 11 例の疾患の内訳は、リンパ管腫症が 9 例（81.8%）、リンパ管腫及びゴーハム病が各 1 例（9.1%）であった。

リンパ管腫症の患者において、投与開始 52 週後又は中止時の奏効率は 55.6%（5/9 例）（95%信頼区間：21.2%～86.3%）であった。リンパ管腫 1 例は投与開始 52 週後に PR であった。ゴーハム病の 1 例は中止例のため、投与開始 52 週後の評価はなかった（中止時の評価は PR であった）（5.3.5.2-1 表 16.2.6-1）。

本剤を投与した 11 例の投与開始 52 週後又は中止時の標的病変の体積変化率を図 2.7.3-6 に示した。標的病変のベースラインの体積と比較して 11 例中 7 例が 20%以上の減少（PR）を示し、最大-86.2%（症例番号■）であった（5.3.5.2-1 表 16.2.4-1、表 16.2.6-1）。また、体積変化率（縮小率）の経時推移を図 2.7.3-7 に示した。投与開始 52 週後又は中止時に PR と判定された患者（実線）は投与開始 12、24 週後時点で既に縮小が認められた。一方で、投与開始 52 週後又は中止時に SD と判定された患者（破線）は投与開始 12、24 週後の縮小率は小さく、症例番号■（リンパ管腫症）においては、投与開始 12、24 週後において-24.4%（PR）、-24.0%（PR）であったが、中止時において 1.0%（SD）であった。

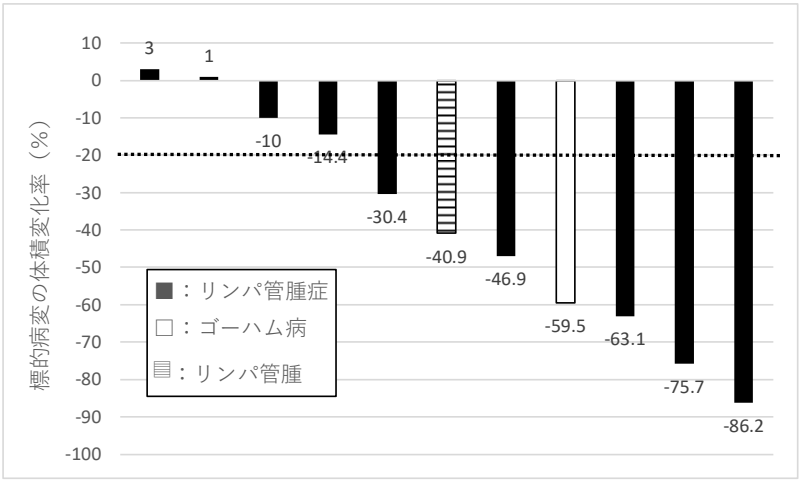


図 2.7.3-6 投与開始 52 週後又は中止時における標的病変の体積変化率（縮小率）：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 表 16.2.4-1、表 16.2.6-1

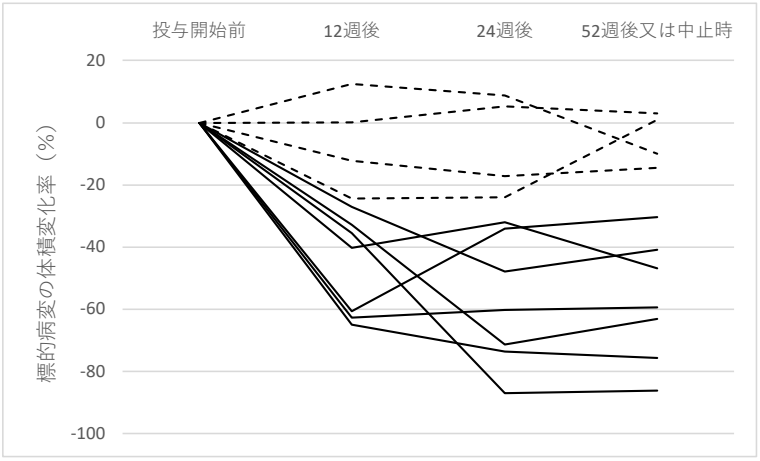


図 2.7.3-7 標的病変の体積変化率（縮小率）の経時推移：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 表 16.2.6-1

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 2.7.3-8 に提示した。当該症例では、3■歳、女性で、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。また、症例番号■は、2■歳、女性の胸部リンパ管腫症の症例で、前縦隔腫瘤・両側胸水に貯留を認めた。投与開始 24 週後の画像所見にて病変の縮小を認め（図 2.7.3-9）、体積変化率は投与開始 12 週後に-60.6%、投与開始 24 週後に-34.0%、投与開始 52 週後に-30.4%であった。

なお、他の症例の MRI 画像は症例経過表＜5.3.5.2-1 症例経過表＞に添付した。

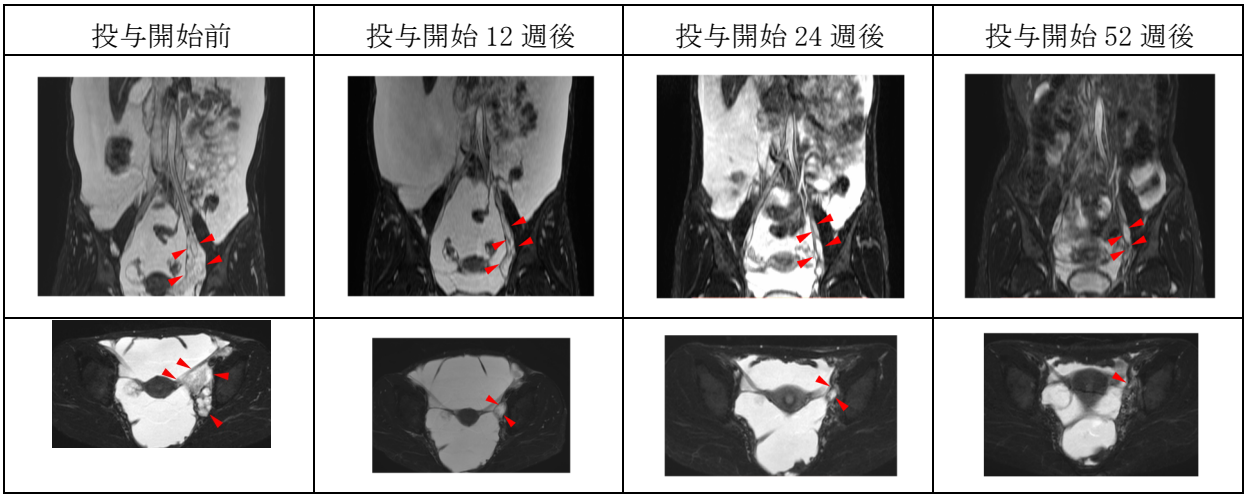


図 2.7.3-8 病変縮小の様子（症例番号 ■）：NPC-12T-LM 試験

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）

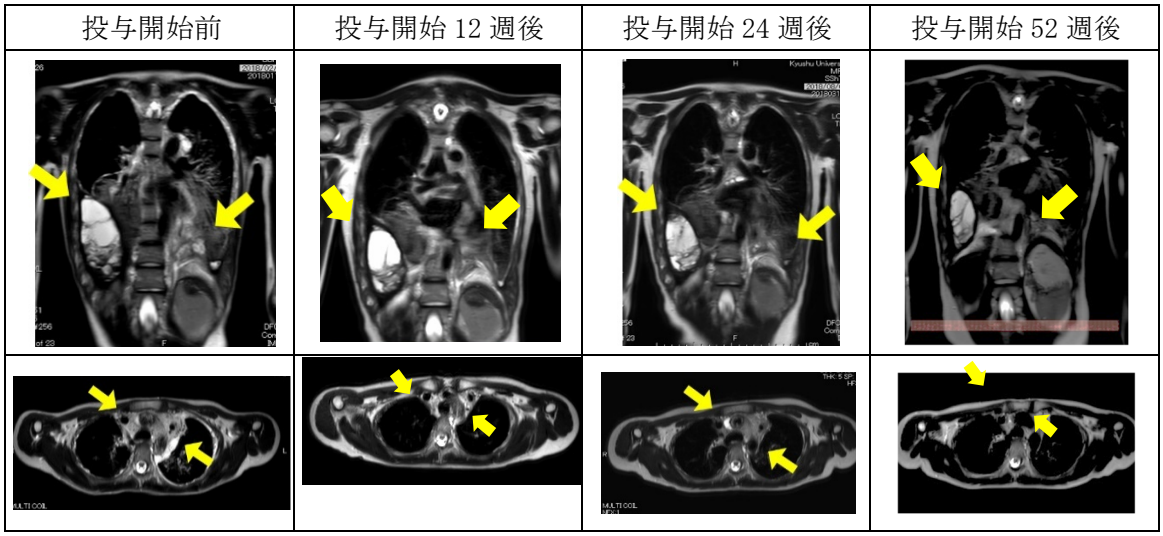


図 2.7.3-9 病変縮小の様子（症例番号 ■）：NPC-12T-LM 試験

2■歳女性で、胸部リンパ管腫症の症例。前縦隔腫瘤・両側胸水に貯留を認める。
MRI 画像では、投与開始 24 週後に腫瘤の縮小と胸水がやや減少した。（矢印は病変を示す）

（2）SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

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 週後における完全奏効 CR もしくは部分奏効 PR を認めた患者の割合を表 2.7.3-24 に示した。

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（表 2.7.3-25）。

表 2.7.3-24 投与開始 52 週後の標的病変の奏効率（全体）：SRL-CVA-01 試験

	投与開始 52 週後	
	例数	(%)
対象例数*	23	
CR	0	0.0
PR	14	60.9
SD	9	39.1
PD	0	0.0
奏効率(CR+PR)	14	60.9
95%CI		[38.5 , 80.3]

*リンパ管疾患、脈管腫瘍、静脈奇形、混合型脈管奇形の併合
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行
引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.1 改変

表 2.7.3-25 投与開始 52 週後の標的病変の奏効率（リンパ管疾患）：SRL-CVA-01 試験

	投与開始 52 週後	
	例数	(%)
対象例数	14	
CR	0	0.0
PR	7	50.0
SD	7	50.0
PD	0	0.0
奏効率(CR+PR)	7	50.0
95%CI		[23.0 , 77.0]

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行
引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.1_4 改変

リンパ管疾患の患者のうち、リンパ管腫の奏効率は投与開始 52 週後で 55.6%（5/9 例）であった。また、リンパ管腫症は 50.0%（2/4 例）、ゴーハム病 1 例は SD であった。

リンパ管拡張症 2 例中、1 例（症例番号 [redacted]）は投与開始後 146 日目で試験中止（効果判定なし）、もう 1 例（症例番号 [redacted]）は投与開始 24 週後で SD であった。

(3) 試験結果の比較

LM 試験において、投与開始 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率は 54.5%（6/11 例）であり、本剤がリンパ管疾患に対し有効であることが示された。

CVA 試験のリンパ管疾患でも、投与開始 52 週後の標的病変の奏効率は 50.0%（7/14 例）であり、両試験は同程度の結果が得られた。図 2.7.3-10、図 2.7.3-11 に示したとおり、リンパ管疾患を細分類した場合の投与開始 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。

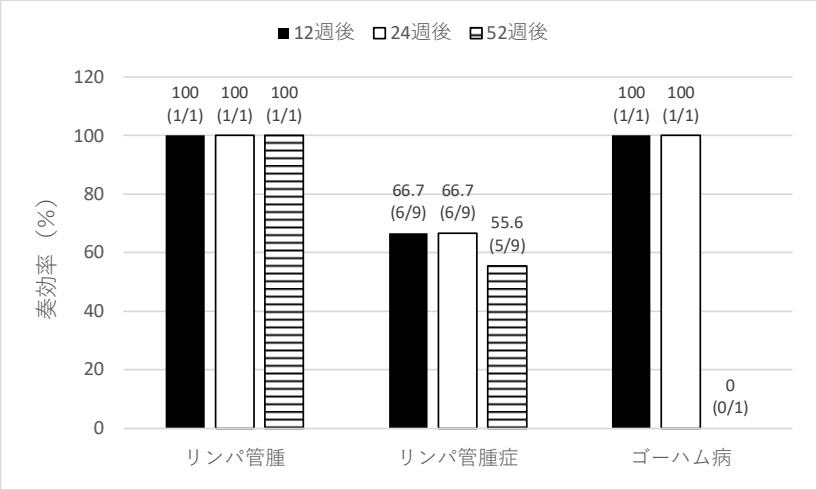


図 2.7.3-10 リンパ管疾患の奏効率の比較：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 表 16.2.6-1

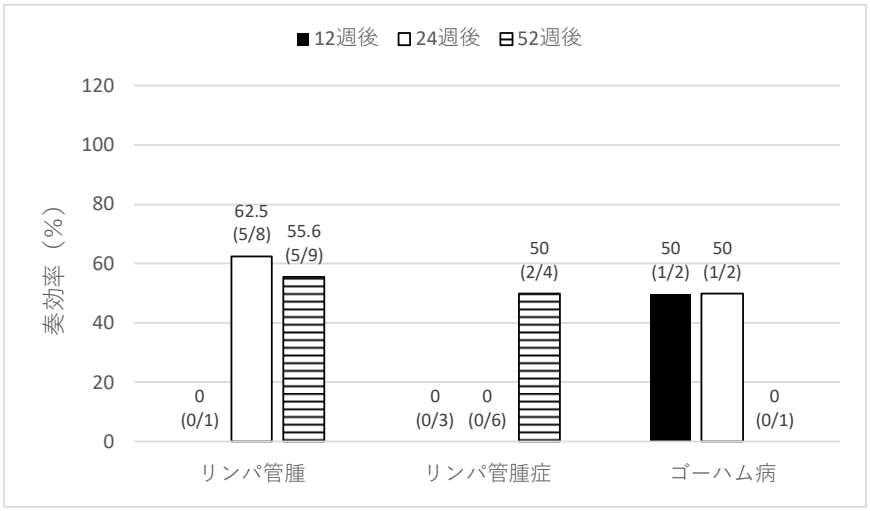


図 2.7.3-11 リンパ管疾患の奏効率の比較：SRL-CVA-01 試験

引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.1_6、7、9

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1 投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率を表 2.7.3-26 に示した。

投与開始 12 週後に標的病変の CR を認めた患者はなく、PR を認めた患者は 8/11 例であった。また、投与開始 24 週後の標的病変の治療効果判定結果は、すべての患者で投与開始 12 週後の結果と同じであった（5.3.5.2-1 表 16.2.6-1）。従って、投与開始 12、24 週後の標的病変はいずれも奏効率が 72.7%（8/11 例、両側 95%信頼区間：39.0%～94.0%）であった。

なお、本剤の投与中止となった 2 例（表 2.7.3-16、症例番号 ■ 及び ■）は、投与開始 12、24 週後の標的病変の治療効果判定が PR であった（5.3.5.2-1 表 16.2.6-1）。

表 2.7.3-26 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：NPC-12T-LM 試験

	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

リンパ管腫症の患者 9 例では、投与開始 12 週後及び 24 週後ともに奏効率は 66.7%（6/9 例）であった（5.3.5.2-1 表 16.2.6-1）。リンパ管腫の患者 1 例の投与開始 12 週後、24 週後の治療効果判定はいずれも PR であった。

ゴーハム病の患者 1 例は中止例であるが、投与開始 12 週後、24 週後の治療効果判定結果はいずれも PR であった。

(2) SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

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を表 2.7.3-27 に示した。投与開始 24 週後で既に半数の症例に奏功例が認められた。また、このうちリンパ管疾患の奏効率は 37.5%（6/16 例）であった（表 2.7.3-28）。

表 2.7.3-27 投与開始 24 週後の標的病変の奏効率（全体）：SRL-CVA-01 試験

	投与開始 24 週後	
	例数	(%)
対象例数*	31	
CR	0	0.0
PR	16	51.6
SD	15	48.4
PD	0	0.0
奏効率(CR+PR)	16	51.6
95%CI		[33.1 , 69.8]

*リンパ管疾患、脈管腫瘍、静脈奇形、混合型脈管奇形の併合
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行
引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.1 改変

表 2.7.3-28 投与開始 24 週後の標的病変の奏効率（リンパ管疾患）：SRL-CVA-01 試験

	投与開始 24 週後	
	例数	(%)
対象例数	16	
CR	0	0.0
PR	6	37.5
SD	10	62.5
PD	0	0.0
奏効率(CR+PR)	6	37.5
95%CI		[15.2 , 64.6]

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行
引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.1_4 改変

2.7.3.3.2.2.2 呼吸機能に対する効果

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

呼吸機能の解析を表 2.7.3-29 に示した。

投与開始前の努力性肺活量の平均値±SD は、2.433±1.113 L であった。投与開始 52 週後の努力性肺活量の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.009 L（95%信頼区間：-0.156%～0.138%；P=0.887）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前の 1 秒率の平均値±SD は、88.016±5.406%であった。投与開始 52 週後の 1 秒率の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、3.071%（95%信頼区間：-3.397%～9.538%；P=0.304）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前の経皮的酸素飽和度の平均値±SD は、98.0±1.0%であった。投与開始 52 週後の経皮的酸素飽和度の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.2%（95%信頼区間：-0.9%～0.5%；P=0.460）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-29 呼吸機能の解析：NPC-12T-LM 試験

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
					例数	平均値	標準偏差	調整済平均値*1	調整済平均値の95%信頼区間*1	P 値*1
努力性肺活量(L)	投与開始前	9	2.433	1.113						
	12 週後	9	2.386	1.065	9	-0.048	0.163	-0.048	-0.173 , 0.077	
	24 週後	9	2.409	1.116	9	-0.024	0.191	-0.024	-0.171 , 0.122	
	52 週後	8	2.228	1.006	8	0.004	0.188	-0.009	-0.156 , 0.138	0.887
	52 週後又は中止時	9	2.440	1.136	9	0.007	0.176			
1 秒率(%)	投与開始前	9	88.016	5.406						
	12 週後	9	89.511	4.979	9	1.496	3.044	1.496	-0.844 , 3.835	
	24 週後	9	88.146	6.104	9	0.130	4.492	0.130	-3.323 , 3.583	
	52 週後	8	91.053	8.195	8	2.551	7.98	3.071	-3.397 , 9.538	0.304
	52 週後又は中止時	9	90.529	7.825	9	2.513	7.466			
経皮的酸素飽和度(%)	投与開始前	11	98.0	1.0						
	12 週後	11	98.1	0.9	11	0.1	1.2	0.1	-0.7 , 0.9	
	24 週後	11	98.0	0.8	11	0.0	1.2	0.0	-0.8 , 0.8	
	52 週後	9	97.9	0.3	9	-0.1	1.1	-0.2	-0.9 , 0.5	0.460
	52 週後又は中止時	11	97.9	0.5	11	-0.1	1.3			

*1：時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-4 改変

（2）SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

呼吸機能の解析を表 2.7.3-30 に示した。

投与開始前の努力性肺活量の平均値±SD は、1.622±1.014 L であった。投与開始 52 週後の努力性肺活量の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、0.060 L（95%信頼区間：-0.561%～0.680%；P=0.701）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前の 1 秒率の平均値±SD は、83.772±27.842%であった。投与開始 52 週後の 1 秒率の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、1.935%（95%信頼区間：-15.585%～19.455%；P=0.773）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前の経皮的酸素飽和度の平均値±SD は、98.5±1.1%であった。投与開始 52 週後の経皮的酸素飽和度の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.7%（95%信頼区間：-1.6%～0.2%；P=0.122）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-30 呼吸機能の解析：SRL-CVA-01 試験

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
					例数	平均値	標準偏差	調整済平均値	調整済平均値の95%信頼区間	P 値
努力性肺活量（L）	投与開始前	12	1.622	1.014						
	12 週後	1	3.100	-	0	-	-	-	-	
	24 週後	5	1.560	0.974	5	-0.016	0.209	-0.016	-0.275 , 0.243	
	36 週後	0	-	-	0	-	-	-	-	
	52 週後	4	1.773	1.159	4	0.113	0.219	0.060	-0.561 , 0.680	0.701
	52 週後又は中止時	4	1.773	1.159	4	0.113	0.219			
一秒率（%）	投与開始前	12	83.772	27.842						
	12 週後	1	93.800	-	0	-	-	-	-	
	24 週後	5	93.378	6.294	5	-1.792	12.105	-1.792	-16.822 , 13.238	
	36 週後	0	-	-	0	-	-	-	-	
	52 週後	4	95.633	6.440	4	-1.905	12.705	1.935	-15.585 , 19.455	0.773
	52 週後又は中止時	4	95.633	6.440	4	-1.905	12.705			
経皮的酸素飽和度（%）	投与開始前	49	98.5	1.1						
	12 週後	1	99.0	-	0	-	-	-	-	
	24 週後	25	98.1	1.3	19	-0.7	1.6	-0.8	-1.5 , 0.0	
	36 週後	0	-	-	0	-	-	-	-	
	52 週後	18	98.0	1.1	15	-1.0	1.8	-0.7	-1.6 , 0.2	0.122
	52 週後又は中止時	18	98.0	1.1	15	-1.0	1.8			

引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.2 改変

2.7.3.3.2.2.3 胸水に対する効果

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

胸水の集計を表 2.7.3-31 に示した。ドレーンが留置されていない患者では、胸部 X 線写真を用いて胸水の評価を行った。

「胸水あり」の患者の割合は、投与開始前4例から投与開始52週後では1例、投与開始52週後又は中止時では2例であった。

表 2.7.3-31 胸水の集計：NPC-12T-LM試験

観察時点	評価例数	胸水あり		
		例数	(%)	95%信頼区間
投与開始前	11	4	36.4	10.9 , 69.2
12週後	11	4	36.4	10.9 , 69.2
24週後	11	2	18.2	2.3 , 51.8
52週後	9	1	11.1	0.3 , 48.2
52週後又は中止時	11	2	18.2	2.3 , 51.8

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-5改変

LM試験では、ドレーンが留置されている患者では、投与開始12、24、52週後までの1週間における胸水の排液総量の変化を解析することとしたが、胸水の排液総量が測定された患者はいなかった（5.3.5.2-1 表14.2-2）。

なお、標的病変の治療効果判定がSDであった症例1例（症例番号■）において、投与開始前は「胸水あり」であったが、投与開始52週後には「胸水なし」となり、投与開始前のVASは64から投与開始52週後には23に改善した。

(2) SRL-CVA-01試験＜5.3.5.4-1 参＞

胸水の集計を表 2.7.3-32に示した。ドレーンが留置されていない患者では、胸部X線写真を用いて胸水の評価を行った。

「胸水あり」の患者の割合は、投与開始前の15.8%（12/76例）から、投与開始52週後では12.9%（4/31例）、投与開始52週後又は中止時では15.2%（7/46例）であった。

ドレーンが留置されていた1例の胸水の排液総量は、投与開始前2000.0 mLから投与36週後に1000.0 mLに減少した（5.3.5.4-1 参 表14.2.4）。

ドレーンが留置されていない患者における、胸水が消失した患者の割合は、投与開始24週後において7.7%、投与開始52週後、投与開始52週後又は中止時において各21.4%で、経時的に胸水が消失した患者の割合は増加傾向にあった。

表 2.7.3-32 胸水の集計：SRL-CVA-01試験

観察時点	評価例数	胸水あり			消失（胸水ありの中で消失した症例）			
		例数	(%)	95%信頼区間	評価例数	例数	(%)	95%信頼区間
投与開始前	76	12	15.8	8.4 , 26.0	-	-	-	-
12週後	5	1	20.0	0.5 , 71.6	13	0	0.0	0.0 , 24.7
24週後	45	8	17.8	8.0 , 32.1	13	1	7.7	0.2 , 36.0
36週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7	13	0	0.0	0.0 , 24.7
52週後	31	4	12.9	3.6 , 29.8	14	3	21.4	4.7 , 50.8
52週後又は中止時	46	7	15.2	6.3 , 28.9	14	3	21.4	4.7 , 50.8

引用元：5.3.5.4-1 参 表14.2.3改変

2.7.3.3.2.2.4 腹水に対する効果

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

腹水の集計を表 2.7.3-33 に示した。ドレーンが留置されていない患者では、腹部超音波検査を用いて腹水の評価を行った。

「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。

表 2.7.3-33 腹水の集計：NPC-12T-LM 試験

観察時点	評価例数	腹水あり		
		例数	(%)	95%信頼区間
投与開始前	10	1	10.0	0.3 , 44.5
12 週後	9	0	0.0	0.0 , 33.6
24 週後	11	1	9.1	0.2 , 41.3
52 週後	9	2	22.2	2.8 , 60.0
52 週後又は中止時	10	2	20.0	2.5 , 55.6

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-6 改変

ドレーンが留置されている患者では、投与開始 12、24、52 週後までの 1 週間における腹水の排液総量の変化を解析することとしたが、腹水の排液総量が測定された患者はいなかった（5.3.5.2-1 表 14.2-3）。

（2）SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

腹水の集計を表 2.7.3-34 に示した。

「腹水あり」の患者は、投与開始前 5 例から投与開始 52 週後 4 例、投与開始 52 週後又は中止時 6 例であった。ドレーンが留置されている患者では、各評価時点までの 1 週間における腹水の排液総量の変化を解析することとしたが、測定された患者はいなかった。

ドレーンが留置されていない患者における、投与開始 52 週後又は中止時において腹水が消失した患者の割合は 14.3%であった。

表 2.7.3-34 腹水の集計：SRL-CVA-01 試験

観察時点	評価例数	腹水あり			消失（腹水ありの中で消失した症例）			
		例数	(%)	95%信頼区間	評価例数	例数	(%)	95%信頼区間
投与開始前	76	5	6.6	2.2 , 14.7	-	-	-	-
12 週後	6	0	-	0.0 , 45.9	5	0	0.0	0.0 , 52.2
24 週後	44	3	6.8	1.4 , 18.7	6	0	0.0	0.0 , 45.9
36 週後	2	0	-	0.0 , 84.2	6	0	0.0	0.0 , 45.9
52 週後	31	4	12.9	3.6 , 29.8	7	1	14.3	0.4 , 57.9
52 週後又は中止時	46	6	13.0	4.9 , 26.3	7	1	14.3	0.4 , 57.9

引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.3_2 改変

2.7.3.3.2.2.5 血液凝固パラメータに対する効果

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

各項目の投与開始前値が異常であった患者（投与開始前値異常例）を対象に、血液凝固パラメータの解析（PT-INR、APTT、血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビン III、D-ダイマー）を表 2.7.3-35 に示した。

投与開始前の PT-INR（対象例数 2 例）の平均値±SD は 1.240±0.099 であった。投与開始 52 週後の PT-INR（対象例数 1 例）の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.100（両側 95%信頼区間：-0.473%～0.273%；P=0.368）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

APTT の投与開始前値異常例 1 例では、投与開始前の APTT は 39.90 秒であり、投与開始 52 週後の APTT の投与開始前からの変化量は-3.30 秒であった。

投与開始前の血小板数（対象例数 3 例）の平均値±SD は 21.67±24.05 万/μL であった。投与開始 52 週後の血小板数（対象例数 2 例）の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-10.29 万/μL（両側 95%信頼区間：-48.11%～27.54%；P=0.541）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前のフィブリノゲン（対象例数 7 例）の平均値±SD は、188.1±107.3 mg/dL であった。投与開始 52 週後のフィブリノゲン（対象例数 5 例）の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、77.9 mg/dL（両側 95%信頼区間：-29.0%～184.9%；P=0.144）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前のアンチトロンビン III（対象例数 3 例）の平均値±SD は 91.00±28.58%であった。投与開始 52 週後のアンチトロンビン III（対象例数 1 例）の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、4.35%（両側 95%信頼区間：-40.01%～48.72%；P=0.807）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前の D-ダイマー（対象例数 10 例）の平均値±SD は 24.40±29.62 μg/mL であった。投与開始 52 週後の D-ダイマー（対象例数 8 例）の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-13.28 μg/mL（両側 95%信頼区間：-26.92%～0.36%；P=0.055）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

血液凝固パラメータの解析（PT-INR、APTT、血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビン III、D-ダイマー）を 5.3.5.2-1 表 14.2-4 に示した。

表 2.7.3-35 血液凝固パラメータの解析（PT-INR、APTT、血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビン III、D-ダイマー）〔投与開始前値異常例〕：NPC-12T-LM 試験

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
					例数	平均値	標準偏差	調整済平均値*1	調整済平均値の95%信頼区間*1	P 値*1
PT-INR	投与開始前	2	1.240	0.099						
	12 週後	2	1.090	0.014	2	-0.150	0.113	-0.150	-0.658 , 0.358	
	24 週後	1	1.090	-	1	-0.080	-	-0.150	-0.523 , 0.223	
	52 週後	1	1.140	-	1	-0.170	-	-0.100	-0.473 , 0.273	0.368
	52 週後又は中止時	2	1.120	0.028	2	-0.120	0.071			
APTT（秒）	投与開始前	1	39.90	-						
	12 週後	1	41.90	-	1	2.00	-	-	- , -	
	24 週後	0	-	-	0	-	-	-	- , -	
	52 週後	1	36.60	-	1	-3.30	-	-	- , -	-
	52 週後又は中止時	1	36.60	-	1	-3.30	-			
血小板数（万/μL）	投与開始前	3	21.67	24.05						
	12 週後	3	15.50	14.64	3	-6.17	9.47	-6.17	-28.23 , 15.90	
	24 週後	3	9.07	2.40	3	-12.60	22.70	-12.60	-40.17 , 14.97	
	52 週後	2	11.05	6.43	2	-16.90	23.90	-10.29	-48.11 , 27.54	0.541
	52 週後又は中止時	3	10.10	4.84	3	-11.57	19.26			
フィブリノゲン（mg/dL）	投与開始前	7	188.1	107.3						
	12 週後	7	285.1	115.4	7	97.0	76.3	97.0	40.5 , 153.5	
	24 週後	6	263.5	80.3	6	56.3	36.9	50.1	-27.6 , 127.8	
	52 週後	5	266.6	91.1	5	70.2	101.2	77.9	-29.0 , 184.9	0.144
	52 週後又は中止時	7	239.9	87.8	7	51.7	88.9			
アンチトロンビン III（%）	投与開始前	3	91.00	28.58						
	12 週後	3	99.33	28.92	3	8.33	1.15	8.33	-7.53 , 24.19	
	24 週後	3	97.00	19.31	3	6.00	9.54	6.00	-15.90 , 27.90	
	52 週後	1	80.00	-	1	12.00	-	4.35	-40.01 , 48.72	0.807
	52 週後又は中止時	3	93.33	18.15	3	2.33	10.60			
D-ダイマー（μg/mL）	投与開始前	10	24.40	29.62						
	12 週後	10	13.73	18.26	10	-10.67	17.33	-10.67	-23.07 , 1.73	
	24 週後	9	11.36	16.71	9	-4.52	20.56	-1.77	-18.38 , 14.83	
	52 週後	8	12.94	17.95	8	-11.40	18.00	-13.28	-26.92 , 0.36	0.055
	52 週後又は中止時	10	13.58	16.38	10	-10.82	16.32			

*1：時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。
引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-7 改変

投与開始前値異常例を対象に、血液凝固パラメータ異常の集計を表 2.7.3-36 に示した。

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、血小板数が 3 例中正常化なし、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。

血液凝固パラメータ異常の集計を 5.3.5.2-1 表 14.2-5 に示した。

表 2.7.3-36 血液凝固パラメータ異常の集計：NPC-12T-LM 試験

項目	観察時点	評価例数	異常あり		
			例数	(%)	95%信頼区間
PT-INR	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
	24 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	52 週後又は中止時	2	1	50.0	1.3 , 98.7
APTT	投与開始前	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	12 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	24 週後	0	0	-	- , -
	52 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後又は中止時	1	0	0.0	0.0 , 97.5
血小板数	投与開始前	3	3	100.0	29.2 , 100.0
	12 週後	3	2	66.7	9.4 , 99.2
	24 週後	3	3	100.0	29.2 , 100.0
	52 週後	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	52 週後又は中止時	3	3	100.0	29.2 , 100.0
フィブリノゲン	投与開始前	7	7	100.0	59.0 , 100.0
	12 週後	7	2	28.6	3.7 , 71.0
	24 週後	6	1	16.7	0.4 , 64.1
	52 週後	5	1	20.0	0.5 , 71.6
	52 週後又は中止時	7	3	42.9	9.9 , 81.6
アンチトロンビン III	投与開始前	3	3	100.0	29.2 , 100.0
	12 週後	3	2	66.7	9.4 , 99.2
	24 週後	3	0	0.0	0.0 , 70.8
	52 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後又は中止時	3	0	0.0	0.0 , 70.8
D-ダイマー	投与開始前	10	10	100.0	69.2 , 100.0
	12 週後	10	10	100.0	69.2 , 100.0
	24 週後	9	6	66.7	29.9 , 92.5
	52 週後	8	6	75.0	34.9 , 96.8
	52 週後又は中止時	10	8	80.0	44.4 , 97.5

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-8 改変

なお、標的病変の治療効果判定が SD であった症例 1 例（症例番号 ■）において、血液凝固パラメータのうち、フィブリノゲン（投与開始前 74 mg/dL→投与開始 52 週後 137 mg/dL）及び D-ダイマー（投与開始前 101.1 μg/mL→投与開始 52 週後 53.4 μg/mL）で改善が認められた。また、標的病変の体積変化率は-17.1%～-12.2%であり、標的病変の治療効果判定は PR にならなかったものの、縮小傾向が認められた。

(2) SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

各項目の投与開始前値が異常であった患者（投与開始前値異常例）を対象に、血液凝固パラメータの解析（血小板数、フィブリノゲン、D-ダイマー）を表 2.7.3-37 に示した。

投与開始前の血小板数（対象例数 2 例）の平均値±SD は 15.40±19.66 万/μL であった。投与開始 52 週後の血小板数（対象例数 1 例）の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、19.66

万/μL（両側 95%信頼区間：-51.66%～90.97%；P=0.427）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

投与開始前のフィブリノゲン（対象例数 2 例）の平均値±SD は、180.5±2.1 mg/dL であった。投与開始 52 週後に対象となる患者はいなかった。

投与開始前の D-ダイマー（対象例数 8 例）の平均値±SD は 16.95±18.09 μg/mL であった。投与開始 52 週後の D-ダイマー（対象例数 2 例）の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-13.47 μg/mL（両側 95%信頼区間：-33.33%～6.39%；P=0.171）であり、投与開始前に対して有意な変化は認められなかった。

血液凝固パラメータの解析（血小板数、フィブリノゲン、D-ダイマー）を 5.3.5.4-1 参 表 14.2.2_3 に示した。

表 2.7.3-37 血液凝固パラメータの解析（血小板数、フィブリノゲン、D-ダイマー）
[投与開始前値異常例]：SRL-CVA-01 試験

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
					例数	平均値	標準偏差	調整済平均値	調整済平均値の95%信頼区間	P 値
血小板数	投与開始前	2	15.40	19.66						
(万/μL)	12 週後	2	29.75	9.26	2	14.35	10.39	14.35	-24.86 , 53.56	
	24 週後	2	39.10	9.19	2	23.70	10.47	23.70	-24.64 , 72.04	
	36 週後	1	27.50	-	1	26.00	-	17.79	-45.58 , 81.15	
	52 週後	1	30.30	-	1	28.80	-	19.66	-51.66 , 90.97	0.427
	52 週後又は中止時	1	30.30	-	1	28.80	-			
フィブリノゲン	投与開始前	2	180.5	2.1						
(mg/dL)	12 週後	1	214.0	-	1	35.0	-	40.2	-445.8 , 526.2	
	24 週後	2	229.5	24.7	2	49.0	22.6	49.0	-376.9 , 474.9	
	36 週後	0	-	-	0	-	-	-	-	
	52 週後	0	-	-	0	-	-	-	-	-
	52 週後又は中止時	0	-	-	0	-	-			
D-ダイマー	投与開始前	8	16.95	18.09						
(μg/mL)	12 週後	6	2.23	2.85	6	-18.95	17.81	-15.59	-30.95 , -0.22	
	24 週後	4	1.70	2.27	4	-19.95	17.19	-15.34	-32.18 , 1.49	
	36 週後	3	1.73	1.72	3	-16.57	19.78	-15.12	-32.63 , 2.38	
	52 週後	2	3.35	4.03	2	-21.80	16.69	-13.47	-33.33 , 6.39	0.171
	52 週後又は中止時	3	3.93	3.02	3	-28.53	16.59			

引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.2_2 改変

投与開始前値異常例を対象に、血液凝固パラメータ異常の集計を表 2.7.3-38 に示した。

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、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。

表 2.7.3-38 血液凝固パラメータ異常の集計：SRL-CVA-01 試験

項目	観察時点	評価例数	異常あり		
			例数	(%)	95%信頼区間
血小板数	投与開始前	74	2	2.7	0.3 , 9.4
	12 週後	57	0	0.0	0.0 , 6.3
	24 週後	49	0	0.0	0.0 , 7.3
	36 週後	37	0	0.0	0.0 , 9.5
	52 週後	30	0	0.0	0.0 , 11.6
	52 週後又は中止時	45	0	0.0	0.0 , 7.9
フィブリノゲン	投与開始前	72	2	2.8	0.3 , 9.7
	12 週後	54	0	0.0	0.0 , 6.6
	24 週後	45	0	0.0	0.0 , 7.9
	36 週後	33	0	0.0	0.0 , 10.6
	52 週後	29	0	0.0	0.0 , 11.9
	52 週後又は中止時	40	0	0.0	0.0 , 8.8
D-ダイマー	投与開始前	72	8	11.1	4.9 , 20.7
	12 週後	54	4	7.4	2.1 , 17.9
	24 週後	45	1	2.2	0.1 , 11.8
	36 週後	34	0	0.0	0.0 , 10.3
	52 週後	30	0	0.0	0.0 , 11.6
	52 週後又は中止時	41	1	2.4	0.1 , 12.9

引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.5 改変

2.7.3.3.2.2.6 出血に対する効果

(1) NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

WHO 出血スケールを用いた出血の集計及び出血の投与開始前値からの変化の集計を、それぞれ表に示した（5.3.5.2-1 表 14.2-6～23）。

「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」の出血が認められた患者は、投与開始前では 4/11 例〔Grade 1 が 2 例（18.2%）、Grade 2 が 2 例（18.2%）〕、投与開始 52 週後又は中止時では 1/11 例〔Grade 2 が 1 例（9.1%）〕であり、出血を認めた患者の割合は減少した。

「泌尿生殖器」の出血が認められた患者は、投与開始前では 2/11 例〔Grade 1 が 2 例（18.2%）〕、投与開始 52 週後又は中止時では 3/11 例〔Grade 1 が 3 例（27.3%）〕であり、出血を認めた患者の割合はやや増加した。

「肺」の出血が認められた患者は、投与開始前では 1/11 例〔Grade 2 が 1 例（9.1%）〕であり、投与開始 52 週後又は中止時でも 1/11 例〔Grade 2 が 1 例（9.1%）〕であった。（5.3.5.2-1 表 16.2.6-2）。

患者ごとの WHO 出血スケールを用いた出血の評価を表に示した（5.3.5.2-1 表 16.2.6-2）。FAS 採用例 11 例中 5 例に治験期間を通して出血は認められず、出血を認めた 6 例について改善例、不変例、悪化例に分けて以下に示した（表 2.7.3-39、表 2.7.3-40）。治験期間中に出血を認めた患者 6 例のうち 3 例において、投与後の改善を認めた。

表 2.7.3-39 出血に対する効果：NPC-12T-LM 試験

FAS 採用	11 例
治験期間中に出血を認めなかった患者	5 例
治験期間中に出血を認めた患者	6 例
投与後に改善を認めた患者（改善例）	3 例
投与後も不変の患者（不変例）	2 例
投与後に出血を認めた患者（悪化例）	1 例

投与開始前と投与 52 週後又は中止時を比較し Grade が低くなった場合を改善、Grade が高くなった場合を悪化、Grade が変わらない場合を不変とした。複数部位に出血を認め、部位ごとに改善、不変を認めた症例番号■は改善例とした。

表 2.7.3-40 出血を認めた患者一覧：NPC-12T-LM 試験

分類	症例番号	状況
改善例	■	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認めたが、12 週後に出血は認められず、52 週後まで出血は認められなかった。
改善例	■	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 2 を認めたが、12 週後に出血は認められず、52 週後まで出血は認められなかった。一方、投与開始前に認めた出血（泌尿生殖器）Grade 1 は 52 週後まで変わらなかった。
改善例	■	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認めたが、12 週後に出血は認められず、52 週後まで出血は認められなかった。
不変例	■	投与開始前に出血（肺）Grade 2 を認め、12 週後にはいったん消失したが、52 週後まで出血（肺）Grade 2 を認めた。
不変例	■	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 2 及び出血（泌尿生殖器）Grade 1 を認め、12 週後、24 週後、中止時において変わらなかった。
悪化例	■	投与開始前に出血は認められなかったが、12 週後に出血（泌尿生殖器）Grade1 を認めた。24 週後に出血は認められなかったが、52 週後に再度、出血（泌尿生殖器）Grade 1 を認めた。

(2) SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

WHO 出血スケールを用いた出血の集計及び出血の投与開始前値からの変化の集計を、それぞれ表に示した（5.3.5.4-1 参 表 14.2.6_1、3、5、7、9、11、13、15、17 及び表 14.2.7_2、4、6、8、10、12、14、16、18）。

「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」の出血が認められた患者は、投与開始前では 11/75 例〔Grade 1 が 5 例（6.7%）、Grade 2 が 5 例（6.7%）、Grade 3 が 1 例（1.3%）〕、投与開始 52 週後又は中止時では 3/46 例〔Grade 1 が 1 例（2.2%）、Grade 2 が 1 例（2.2%）、Grade 3 が 1 例（2.2%）〕であった。

「口腔、鼻腔」の出血が認められた患者は、投与開始前では 11/75 例〔Grade 1 が 7 例（9.3%）、Grade 2 が 4 例（5.3%）〕、投与開始 52 週後又は中止時では 1/46 例〔Grade 1 が 1 例（2.2%）〕であった。

「消化器」の出血が認められた患者は、投与開始前では2/75例〔Grade 1が1例（1.3%）、Grade 3が1例（1.3%）〕、投与開始52週後又は中止時では2/46例〔Grade 3が1例（2.2%）、Grade 4が1例（2.2%）〕であった。

「体腔」の出血が認められた患者は、投与開始前では2/75例〔Grade 2が2例（2.7%）〕、投与開始52週後又は中止時では1/46例〔Grade 3が1例（2.2%）〕であった。

「泌尿生殖器」の出血が認められた患者は、投与開始前では2/75例〔Grade 1が1例（1.3%）、Grade 2が1例（1.3%）〕、投与開始52週後又は中止時では0/46例であった。

「侵襲部位」の出血が認められた患者は、投与開始前では2/75例〔Grade 2が1例（1.3%）、Grade 3が1例（1.3%）〕、投与開始52週後又は中止時では0/46例であった。

「肺」の出血が認められた患者は、投与開始前では0/75例、投与開始52週後又は中止時では1/46例〔Grade 2が1例（2.2%）〕であった。

「血行動態」の出血が認められた患者は、投与開始前では0/75例、投与開始52週後又は中止時では1/46例〔Grade 3が1例（2.2%）〕であった。

患者ごとのWHO出血スケールを用いた出血の評価を表に示した（5.3.5.4-1参 一覧16.2.6）。試験期間中に出血を認めた患者のうち、投与前後に出血の評価を行った24例を改善例、不変例及び悪化例に分けて以下に示した（表 2.7.3-41、表 2.7.3-42）。改善した13例において、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。投与前後で評価が変わらない患者は7例、悪化した患者は4例だった。

表 2.7.3-41 出血に対する効果：SRL-CVA-01試験

FAS採用	76例
投与後評価なし	7例
試験期間中に出血を認めなかった患者	45例
試験期間中に出血を認めた患者	24例
投与後に改善を認めた患者（改善例）	13例
投与後も不変の患者（不変例）	7例
投与後に出血認めた患者（悪化例）	4例

投与開始前と投与後評価を比較しGradeが低くなった場合を改善、Gradeが高くなった場合を悪化、Gradeが変わらない場合を不変とした。複数部位に出血を認め、部位ごとに改善、不変を認めた症例番号 [redacted] は改善例、部位ごとに改善、不変、悪化を認めた症例番号 [redacted]、部位ごとに改善、悪化を認めた症例番号 [redacted] は悪化例とした。

表 2.7.3-42 試験期間中に出血を認めた患者一覧：SRL-CVA-01 試験

分類	症例番号	状況
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 1 を認めたが、24 週後に出血は認められず、100 週後まで出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 2 を認めたが、24 週後に出血は認められず、100 週後まで出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 2 を認めたが、12 週後に出血は認められず、36 週後まで出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（消化器）Grade 1 を認めたが、24 週後に出血は認められず、76 週後まで出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 1、出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 2 及び出血（侵襲部位）Grade 2 を認めたが、いずれも 24 週後に出血は認められず、52 週後まで出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 2、出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 3 及び出血（侵襲部位）Grade 3 を認めたが、いずれも 12 週後に出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認めたが、24 週後に出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認めたが、24 週後に出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（泌尿生殖器）Grade 1 を認めたが、中止時に出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 1 を認め、中止時まで変わらなかった。一方、投与開始前に認めた出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 2 は、24 週後及び中止時に Grade 1 となった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（泌尿生殖器）Grade 2 を認めたが、24 週後に出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 2 を認めたが、24 週後に出血は認められなかった。
改善例	[redacted]	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認めたが、24 週後に出血は認められず、52 週後（中止時）まで出血は認められなかった。
不変例	[redacted]	投与開始前に出血（消化器）Grade3 を認め、中止時まで変わらなかった。
不変例	[redacted]	投与開始前に出血は認められなかったが、36 週後に出血（肺）Grade 2 を認めた。52 週後、中止時において出血は認められなかった。
不変例	[redacted]	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認め、24 週後（中止時）において変わらなかった。
不変例	[redacted]	投与開始前に出血は認められなかったが、24 週後に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認めた。52 週後において出血は認められなかった。
不変例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 1 を認め、24 週後に出血を認めなかったが、52 週後（中止時）において Grade 1 となった。
不変例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 1 を認め、24 週後及び 52 週後に出血を認めなかったが、中止時において Grade 1 となった。
不変例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 1 を認め、24 週後まで変わらなかった。
悪化例	[redacted]	投与開始前に出血は認められなかったが、24 週後に出血（皮膚、軟部組織、筋

分類	症例番号	状況
		肉、骨）Grade 1 を認めた。
悪化例	[redacted]	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 2 及び出血（体腔）Grade 2 を認め、中止時に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）は変わらなかったが、出血（体腔）は認められなかった。一方、投与開始前に認められなかった出血（肺）において、中止時に出血（肺）Grade 2 を認めた。
悪化例	[redacted]	投与開始前に出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 2 及び出血（体腔）Grade 2 を認め、中止時にいずれも Grade 3 となった。また、中止時において投与開始前に認められなかった出血（消化器）Grade4 及び出血（血行動態）Grade3 を認めた。
悪化例	[redacted]	投与開始前に出血（口腔、鼻腔）Grade 2 を認め、24 週後に出血（口腔、鼻腔）Grade 1 となった。一方、24 週後において投与開始前に認められなかった出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）Grade 1 を認めた。

2.7.3.3.2.2.7 痛みに対する効果

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

痛み（VAS）の解析を表 2.7.3-43 に示した。

投与開始前の痛み（VAS）の平均値±SD は、28.9±31.8 であった。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（95%信頼区間：-33.4%～8.9%；P=0.222）であり、投与開始前に比べて有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-43 痛み（VAS）の解析：NPC-12T-LM 試験

観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
				例数	平均値	標準偏差	調整済平均値*1	調整済平均値の95%信頼区間*1	P 値*1
投与開始前	10	28.9	31.8						
12 週後	10	17.2	23.8	10	-11.7	21.7	-11.7	-27.2 , 3.8	
24 週後	10	28.5	27.9	10	-0.4	28.7	-0.4	-20.9 , 20.1	
52 週後	8	18.5	18.7	8	-16.8	28.2	-12.2	-33.4 , 8.9	0.222
52 週後又は中止時	10	21.7	17.9	10	-7.2	32.2			

*1：時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-9 改変

なお、標的病変の治療効果判定が SD であった症例 1 例（症例番号 [redacted]）において、投与開始前の VAS は 76 であったが、投与開始 52 週後には 24 に改善した。投与開始前は、Grade 2 の出血（皮膚、軟部組織、筋肉、骨）が認められたが、投与開始後の評価ではこの出血は認められず、改善した。

（2）SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

痛み（VAS）の解析を表 2.7.3-44 に示した。

投与開始前の痛み（VAS）の平均値±SD は、19.9±25.1 であった。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。

表 2.7.3-44 痛み(VAS)の解析：SRL-CVA-01 試験

観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
				例数	平均値	標準偏差	調整済平均値	調整済平均値の95%信頼区間	P 値
投与開始前	57	19.9	25.1						
12 週後	1	0.0	-	1	-59.0	-	-20.0	-29.0 , -10.9	
24 週後	30	9.2	19.7	26	-13.2	22.7	-11.3	-19.1 , -3.5	
36 週後	1	0.0	-	1	-59.0	-	-20.0	-29.0 , -10.9	
52 週後	23	3.0	8.2	19	-12.9	23.9	-12.6	-20.6 , -4.7	0.003
52 週後又は中止時	30	9.1	21.8	25	-10.2	23.8			

引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.4_3 改変

2.7.3.3.2.2.8 QOL 改善度

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

QOL（PedsQL）の解析（総合得点、身体機能、感情的機能、社会的機能、学校に関する機能）を表 2.7.3-45 に、QOL（FACT-G）の解析（総合得点、身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態、活動状況）を表 2.7.3-46 に示した。

投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下の 6 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値は、総合得点が-1.8（95%信頼区間：-61.7%～58.1%；P=0.771）であり、投与開始前に比し有意な変化は認められなかった。その他の項目でも投与開始前からの変化量は有意ではなかった。

投与開始 52 週後の FACT-G（26 歳以上の 2 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値は、総合得点が 1.3（95%信頼区間：-8.8%～11.3%；P=0.747）であり、投与開始前に比し有意な変化は認められなかった。その他の項目でも投与開始前からの変化量は有意ではなかった。

表 2.7.3-45 QOL（PedsQL）の解析（総合得点、身体機能、感情的機能、社会的機能、学校に関する機能）：NPC-12T-LM 試験

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
					例数	平均値	標準偏差	調整済平均値[*1]	調整済平均値の95%信頼区間[*1]	P 値[*1]
総合得点	投与開始前	9	90.2	6.4						
	12 週後	7	86.7	10.3	7	-2.2	7.0	-0.5	-10.7 , 9.7	
	24 週後	8	83.2	9.3	8	-6.6	11.7	-7.0	-16.4 , 2.3	
	52 週後	6	91.2	7.6	6	1.0	4.6	-1.8	-61.7 , 58.1	0.771
	52 週後又は中止時	8	86.6	16.2	8	-3.6	14.0			
身体機能	投与開始前	9	86.1	13.2						
	12 週後	7	87.1	12.8	7	3.1	5.1	3.2	-0.7 , 7.1	
	24 週後	8	84.4	12.0	8	-0.8	17.5	-1.7	-15.3 , 12.0	
	52 週後	6	91.1	8.7	6	3.1	7.1	-5.9	-21.8 , 10.0	0.398
	52 週後又は中止時	8	85.5	18.4	8	-0.8	11.5			
感情的機能	投与開始前	9	90.6	8.8						
	12 週後	7	90.0	8.7	7	0.0	10.4	1.2	-7.2 , 9.5	
	24 週後	8	80.0	17.3	8	-10.6	19.4	-10.6	-26.4 , 5.2	
	52 週後	6	90.0	10.0	6	0.8	9.2	-3.3	-15.6 , 8.9	0.514
	52 週後又は中止時	8	87.5	11.0	8	-3.1	13.3			
社会的機能	投与開始前	9	93.3	9.7						
	12 週後	7	85.7	12.4	7	-6.4	7.5	-6.4	-11.4 , -1.4	
	24 週後	8	86.9	11.3	8	-6.3	10.6	-6.3	-12.8 , 0.2	
	52 週後	6	90.8	12.8	6	-1.7	4.1	-5.2	-14.6 , 4.3	0.270
	52 週後又は中止時	8	88.1	16.0	8	-5.6	14.5			
学校に関する機能	投与開始前	9	93.1	4.7						
	12 週後	7	84.6	15.0	7	-8.0	16.9	-7.7	-20.7 , 5.2	
	24 週後	8	80.8	15.1	8	-12.1	17.6	-12.6	-26.6 , 1.5	
	52 週後	6	93.6	5.9	6	1.4	5.6	-2.6	-9.9 , 4.8	0.432
	52 週後又は中止時	7	94.5	5.9	7	1.9	5.3			

QOL（PedsQL）の得点：高得点ほど QOL が高い

*1：時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-10 改変

表 2.7.3-46 QOL（FACT-G）の解析（総合得点、身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態、活動状況）：NPC-12T-LM 試験

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
					例数	平均値	標準偏差	調整済平均値[*1]	調整済平均値の95%信頼区間[*1]	P 値[*1]
総合得点	投与開始前	2	71.5	4.9						
	12 週後	2	68.3	0.5	2	-3.2	5.4	-3.2	-315.8 , 309.4	
	24 週後	2	68.5	4.9	2	-3.0	9.9	-3.0	-15.4 , 9.4	
	52 週後	2	72.8	1.8	2	1.3	3.2	1.3	-8.8 , 11.3	0.747
	52 週後又は中止時	2	72.8	1.8	2	1.3	3.2			
身体症状	投与開始前	2	18.5	3.5						
	12 週後	2	19.0	0.0	2	0.5	3.5	0.5	-412.5 , 413.5	
	24 週後	2	19.5	7.8	2	1.0	4.2	1.0	-15.3 , 17.3	
	52 週後	2	21.0	2.8	2	2.5	0.7	2.5	-10.0 , 15.0	0.608
	52 週後又は中止時	2	21.0	2.8	2	2.5	0.7			
社会的・家族との関係	投与開始前	2	18.5	2.1						
	12 週後	2	15.8	4.0	2	-2.7	6.1	-2.7	-10.3 , 4.9	
	24 週後	2	15.5	2.1	2	-3.0	0.0	-3.0	-10.0 , 4.0	
	52 週後	2	17.8	0.4	2	-0.8	1.8	-0.8	-7.7 , 6.2	0.780
	52 週後又は中止時	2	17.8	0.4	2	-0.8	1.8			
精神的状態	投与開始前	2	16.0	4.2						
	12 週後	2	17.0	0.0	2	1.0	4.2	1.0	-206.0 , 208.0	
	24 週後	2	17.0	1.4	2	1.0	5.7	1.0	-6.7 , 8.7	
	52 週後	2	17.5	0.7	2	1.5	3.5	1.5	-4.8 , 7.8	0.544
	52 週後又は中止時	2	17.5	0.7	2	1.5	3.5			
活動状況	投与開始前	2	18.5	2.1						
	12 週後	2	16.5	3.5	2	-2.0	1.4	-2.0	-6.6 , 2.6	
	24 週後	2	16.5	2.1	2	-2.0	0.0	-2.0	-8.1 , 4.1	
	52 週後	2	16.5	3.5	2	-2.0	1.4	-2.0	-9.9 , 5.9	0.509
	52 週後又は中止時	2	16.5	3.5	2	-2.0	1.4			

QOL（FACT-G）の得点：高得点ほど QOL が高い

*1：時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始 52 週後では検定を行った。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-11 改変

（2）SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

投与開始 24、52 週後の各時点における PedsQL（25 歳以下）、FACT-G（26 歳以上）の開始前からの改善度を評価するが、20■年 3 月 31 日データ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。

2.7.3.3.2.2.9 ADL 改善度

（1）NPC-12T-LM 試験＜5.3.5.2-1＞

ADL 改善度の集計を表 2.7.3-47 に示した。

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 歳以上の 8 例）は、投与開始前からの変化量が 5 例で 0（スコア 90 を維持）、3 例で 10（スコアが 80 から 90 へ改善）であり、投与開始前に比し有意な変化は認められなかった（P=0.250；Wilcoxon の符号付順位検定）（5.3.5.2-1 表 11.4-13）。

投与開始 52 週後又は中止時の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 3 例）は、いずれの患者でも投与開始前からの変化が認められなかった（5.3.5.2-1 表 11.4-13）。

表 2.7.3-47 ADL 改善度の集計：NPC-12T-LM 試験

項目	観察時点	評価 n	0 n	10 n	20 n	30 n	40 n	50 n	60 n	70 n	80 n	90 n	100 n
Karnofsky PS スコア													
	投与開始前	8	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	0
	12 週後	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0
	24 週後	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	0
	52 週後	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
	52 週後又は中止時	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0
Lansky play-performance scale													
	投与開始前	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	12 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	24 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	52 週後	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	52 週後又は中止時	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

n：例数
ADL 改善度のスコア：高スコアほど患者の状態が良い
引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-12 改変

（2）SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞

ADL 改善度の集計を表 2.7.3-48 に示した。

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 歳以上の 23 例）は、投与開始前からの変化量が 1 例で-10、15 例で 0、5 例で 10、1 例で 20、1 例で 40 であり、投与開始前に比し有意な変化は認められなかった（P=0.055；Wilcoxon の符号付順位検定）（5.3.5.4-1 参 表 14.2.9）。

投与開始 52 週後又は中止時の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 22 例）は、投与開始前からの変化量が 1 例で-20、11 例で 0、4 例で 10、4 例で 20、1 例で 30、1 例で 60 であ

り、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）（5.3.5.4-1 参 表 14.2.9）。

表 2.7.3-48 ADL 改善度の集計：SRL-CVA-01 試験

項目	観察時点	評価 n	0 n	10 n	20 n	30 n	40 n	50 n	60 n	70 n	80 n	90 n	100 n
Karnofsky PS スコア													
	投与開始前	35	0	0	1	0	1	2	5	4	6	14	2
	12 週後	32	0	0	1	0	0	0	4	2	9	15	1
	24 週後	24	0	0	0	0	0	0	3	1	6	13	1
	36 週後	20	0	0	0	0	0	0	2	2	3	12	1
	52 週後	16	0	0	0	0	0	0	0	1	2	11	2
	52 週後又は中止時	24	0	0	1	0	1	0	3	2	4	11	2
Lansky play-performance scale													
	投与開始前	38	0	0	2	0	0	2	1	3	8	17	5
	12 週後	25	0	0	0	0	0	1	0	0	1	13	10
	24 週後	25	0	0	0	0	0	0	0	2	2	14	7
	36 週後	18	0	0	0	0	0	0	1	1	1	10	5
	52 週後	15	0	0	0	0	0	0	0	1	1	8	5
	52 週後又は中止時*	22	1	0	0	0	0	0	0	2	2	11	6

＊ 投与開始前 vs 52 週後又は中止時:P=0.016；Wilcoxon の符号付順位検定
n：例数
ADL 改善度のスコア：高スコアほど患者の状態が良い
引用元：5.3.5.4-1 参 表 14.2.8 改変

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

LM 試験の奏効率について男女別、年齢別、体重別、体表面積別に比較した結果を以下に示した。

（1）男女別の奏効率

LM 試験及び CVA 試験の奏効率を男女別にそれぞれ図 2.7.3-12、図 2.7.3-13 に示した。

LM 試験において投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた男性患者は 3/4 例で、奏効率は 75.0%（両側 95%信頼区間：19.4%～99.4%）であった。一方、女性患者は 4/7 例、奏効率は 57.1%（両側 95%信頼区間：18.4%～90.1%）であった。

CVA 試験において投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた男性患者は 6/12 例で、奏効率は 50.0%（両側 95%信頼区間：21.1%～78.9%）であった。一方、女性患者は 8/11 例で、奏効率は 72.7%（両側 95%信頼区間：39.0%～94.0%）であった。

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。

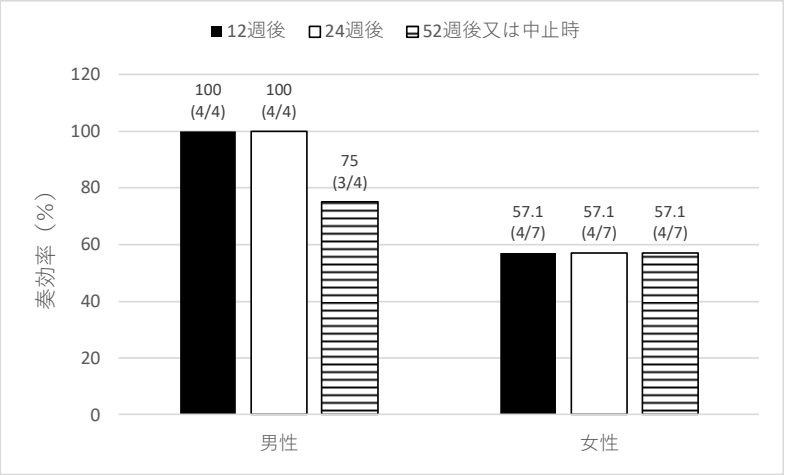


図 2.7.3-12 男女別の奏効率：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 表 16.2.6-1

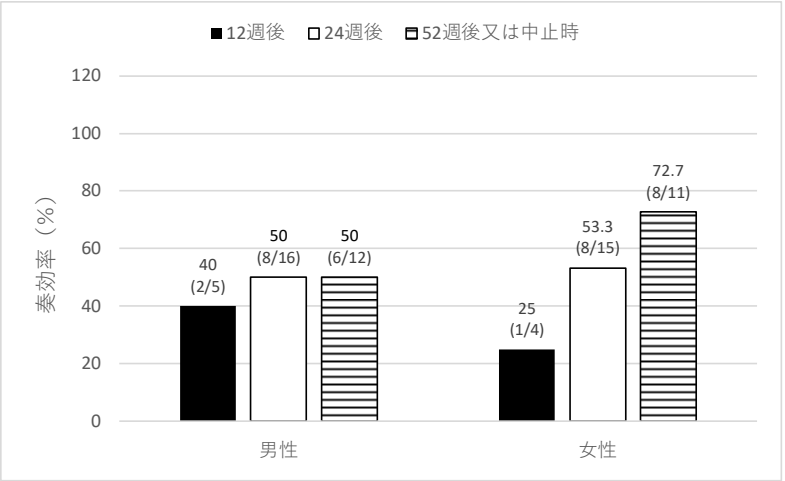


図 2.7.3-13 男女別の奏効率：SRL-CVA-01 試験

引用元：5.3.5.4-1 参 一覧 16.2.7

(2) 年齢別の奏効率

LM 試験及び CVA 試験の奏効率を年齢別にそれぞれ図 2.7.3-14、図 2.7.3-15 に示した。

LM 試験において投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた 11 歳以下の患者は 4/4 例で、奏効率は 100.0%（両側 95%信頼区間：39.8%～100%）、12 歳以上 19 歳以下の患者はおらず、20 歳以上の患者は 3/6 例で、奏効率は 50.0%（両側 95%信頼区間：11.8%～88.2%）であった。

CVA 試験において投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた 11 歳以下の患者は 11/14 例で、奏効率は 78.6%（両側 95%信頼区間：49.2%～95.3%）、12 歳以上 19 歳以下の患者は 2/7 例、奏効率は 28.6%（両側 95%信頼区間：3.7%～71.0%）、20 歳以上の患者は 1/2 例で、奏効率は 50.0%（両側 95%信頼区間：1.3%～98.7%）であった。

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。

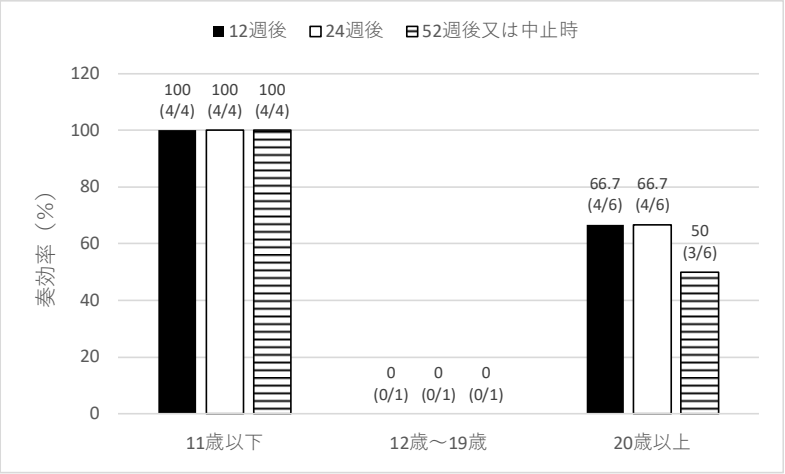


図 2.7.3-14 年齢別の奏効率：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 表 16.2.6-1

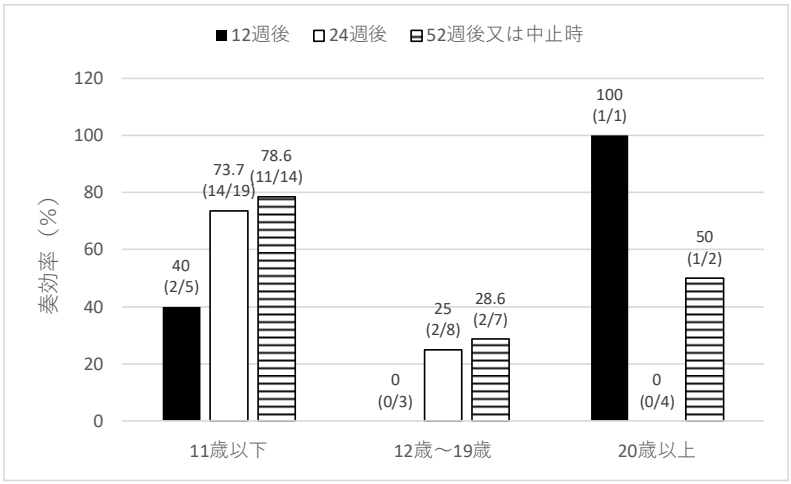


図 2.7.3-15 年齢別の奏効率：SRL-CVA-01 試験

引用元：5.3.5.4-1 参 一覧 16.2.7

(3) 体重別の奏効率

LM 試験及び CVA 試験の奏効率を体重別にそれぞれ図 2.7.3-16、図 2.7.3-17 に示した。

LM 試験において 10 kg 未満の患者はいなかった。投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた 10 kg 以上 30 kg 未満の患者は 3/3 例で、奏効率は 100.0%（両側 95%信頼区間：29.2%～100%）、30 kg 以上 50 kg 未満の患者は 3/4 例、奏効率は 75.0%（両側 95%信頼区間：19.4%～99.4%）、50 kg 以上の患者は 1/4 例で、奏効率は 25.0%（両側 95%信頼区間：0.6%～80.6%）であった。

CVA 試験において投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた 10 kg 未満の患者は 3/4 例で、奏効率は 75.0%（両側 95%信頼区間：19.4%～99.4%）、10 kg 以上 30 kg 未満の患者は 8/10 例で、奏効率は 80.0%（両側 95%信頼区間：44.4%～97.5%）、30 kg 以上 50 kg 未満の患者は

1/5 例、奏効率は 20.0%（両側 95%信頼区間：0.5%～71.6%）、50 kg 以上の患者は 2/4 例で、奏効率は 50.0%（両側 95%信頼区間：6.8%～93.2%）であった。

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高い傾向が認められ、さらに前述の低年齢において奏効率が高い傾向があったが、一般的に小児であることと体重が軽いこととは関連するため、体重が軽い患者の奏効率が高いことは矛盾しない結果と考える。

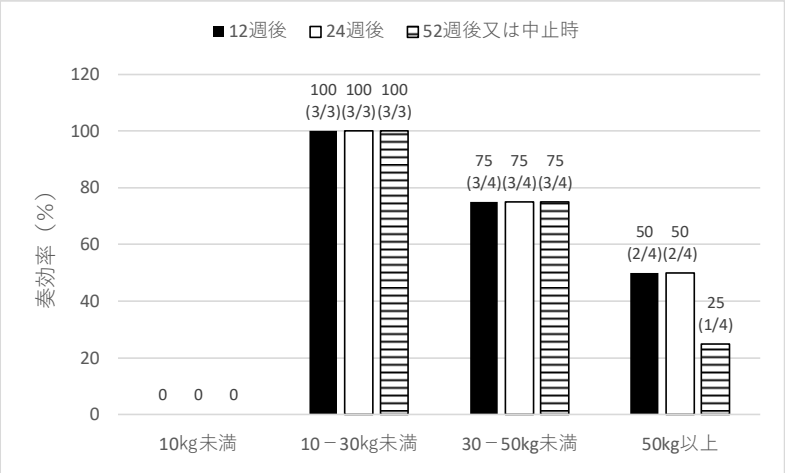


図 2.7.3-16 体重別の奏効率：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 表 16.2.4-1、表 16.2.6-1

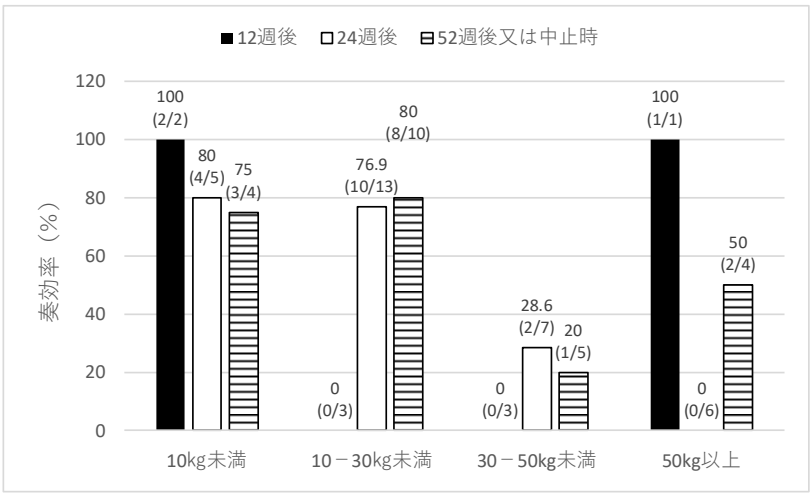


図 2.7.3-17 体重別の奏効率：SRL-CVA-01 試験

引用元：5.3.5.4-1 参 一覧 16.2.2、一覧 16.2.7

（4）体表面積別の奏効率

LM 試験及び CVA 試験の奏効率を体表面積別にそれぞれ図 2.7.3-18、図 2.7.3-19 に示した。

LM 試験において投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた 0.6～1.0 m^2 未満の患者は 3/3 例で、奏効率は 100.0%（両側 95%信頼区間：29.2%～100%）、1.0 m^2 以上の患者は 4/8 例、奏効率は 50.0%（両側 95%信頼区間：15.7%～84.3%）、0.6 m^2 未満の患者はいなかった。

CVA 試験において投与開始 52 週後又は中止時に PR を認めた 0.6 m^2 未満の患者は 6/7 例で、奏効率は 85.7%（両側 95%信頼区間：42.1%～99.6%）、0.6～1.0 m^2 未満の患者は 5/7 例で、奏効率は 71.4%（両側 95%信頼区間：29.0%～96.3%）、1.0 m^2 以上の患者は 3/9 例で、奏効率は 33.3%（両側 95%信頼区間：7.5%～70.1%）であった。

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。

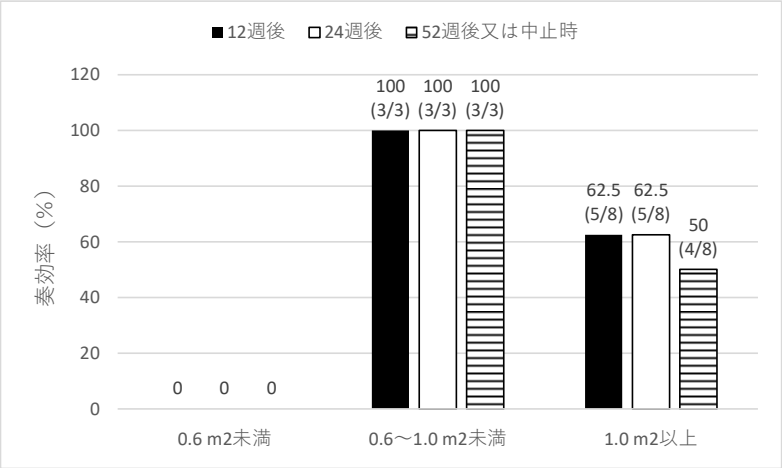


図 2.7.3-18 体表面積別の奏効率：NPC-12T-LM 試験

引用元：5.3.5.2-1 表 16.2.4-1、表 16.2.6-1

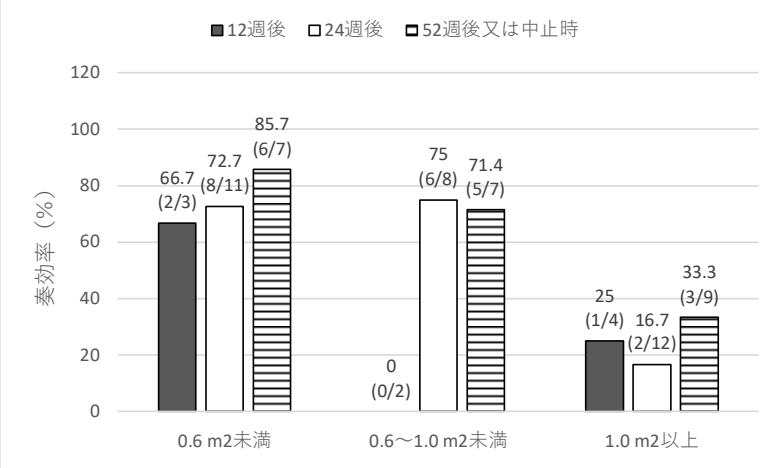


図 2.7.3-19 体表面積別の奏効率：SRL-CVA-01 試験

引用元：5.3.5.4-1 参 一覧 16.2.2、一覧 16.2.7

2.7.3.3.4 有効性結果の要約

（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≦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ハ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）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

（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・用量及び関連する注意を設定する。

【用法及び用量】

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。

すなわち、LM 試験計画時の用法・用量は 2.7.3.1.5 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 5～15 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 とした。また、体表面積の下限については、0.6 m^2 として設定した。これは、国内外の臨床試験で安全性及び有効性が確認又は示唆された開始用量が 1.0 m^2 あたり 1.6 mg/日であったことから、最小用量である本剤 1 錠（1 mg）では 0.6 m^2 と計算されたことに基づいたものであった。

目標とするトラフ濃度は、米国[2)]、ベルギー[3)]で実施された難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象の臨床試験では 10～15 ng/mL と設定されていたが、以下の点を考慮して、当該試験における目標トラフ濃度は、5～15 ng/mL と設定した。

①　国内の臨床研究（0403 試験）＜5.4.2-3 参＞において、リンパ管疾患を対象に投与された試験では目標トラフ濃度が 5～15 ng/mL と設定され、有効性及び安全性が示唆されたこと

② 日本で既承認のリンパ脈管筋腫症を対象とした試験において、目標トラフ濃度は5～15 ng/mLとされ、有効性及び安全性が確認されていること

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%～83.3%）となり、本剤がリンパ管疾患に対して有効であることが示された（奏効率の閾値5%に対する片側検定：P<0.001）。体表面積別にみると、[0.6～1.0 m^2未満]の患者の奏効率は100.0%（3/3例）、[1.0 m^2以上]の患者の奏効率は50.0%（4/8例）と、症例数は少ないがいずれも有効性を示す結果であった。なお、[0.6 m^2未満]の患者はいなかった。一方、安全性については、LM試験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）などであったが、本剤との因果関係が否定できず、中止に至った有害事象は1例（ざ瘡様皮膚炎）のみで中止後速やかに軽快した。高率（40%以上）で認められた体表面積別の有害事象は、[0.6～1.0 m^2未満]では、気管支炎、皮膚感染及び口内炎で、[1.0 m^2以上]では、下痢、口内炎、ざ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。また、参考としたCVA試験では、全77例中本剤投与中止に至った有害事象は5例6件に発現し、その内訳は蜂巣炎、腹膜炎、腹腔内出血、敗血症、腸炎及び心不全で、死亡に至った有害事象は2例2件（敗血症、腸炎）に認められたが、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。有害事象発現率に体表面積の違いによる特有の有害事象は認められなかった。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、本剤のリンパ管疾患に対する治療域トラフ濃度を5～15 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（5～15 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、定常状態におけるトラフ濃度の中央値は、[0.6～1.0 m^2未満]の被験者では、1 mg/日投与で5 ng/mLを超え、2 mg/日投与で11 ng/mL付近まで上昇した。治療域トラフ濃度（5～15 ng/mL）に達する被験者の割合は1 mg/日投与が45.7%であった。同様に[1.0～1.5 m^2未満]の被験者では、2 mg/日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]の被験者でも、2 mg/日投与で5 ng/mLに達したが、3 mg/日投与で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被験者の割合は、3 mg/日投与が48.6%と高かったが、2 mg/日投与でも44.0%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。また、3 mg/日投与でSD（不変）であった症例に4 mg/日まで増量した症例はいたが、血中濃度は10 ng/mLを超えるもののいずれもPRに

は至らず、増量の恩恵は得られていなかった。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。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。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、投与量の調整はトラフ濃度を指標とし、上限を 15 ng/mL と設定していることから、最大投与量の設定は必要としないとも考えられるが、投与から血中濃度の結果が判明するまでの期間が、定常状態への移行期間と検査機関での測定期間を合せて 4 週間以上を要することもあるため、その間、患者は増量時のトラフ濃度が不明な状態で服用し続けることとなる。したがって、最大投与量を 4 mg/日に設定しておくことは、高濃度の曝露期間を少しでも回避するには必要な規定と考える。

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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

(1) 効果の持続、耐薬性

LM 試験の投与期間は 52 週間であった。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%（表 2.7.3-23、表 2.7.3-26）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い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%）（5.3.5.4-1 参 一覧 16.2.7）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。

2.7.3.6 付録

該当なし。

2.7.3.7 参考文献

1 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
2 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
3 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
4 Ricci et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. Pediatr Blood Cancer 2019 May;66(5)
5 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
6 Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. Eur J Pediatr 2015;174:1579-1584
7 Vlahovic AM, Vlahovic NS, Haxhija EQ. Sirolimus for the Treatment of a Massive Capillary-Lymphatico-Venous Malformation: A Case Report.Pediatrics 2015 Aug;136(2): e513-e516
8 Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Candir MO, Toprak S, et al. Successful Treatment of Macroglossia Due to Lymphatic Malformation With Sirolimus. Ann Otol Rhinol Laryngol 2015 Oct;124(10):820-3
9 Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. Laryngoscope 2011; 121(9):1851-1854
10 Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Successful treatment of kaposiform lymphangiomatosis with sirolimus. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jul;62(7):1291-3
11 Akyüz C, Ataş E, Varan A. Treatment of a tongue lymphangioma with sirolimus after failure of surgical resection and propranolol. Pediatr Blood Cancer 2014;61(5): 931-932
12 Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, et al. Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review. Acta Derm Venereol 2016 May;96(4):448-52
13 [redacted]
14 [redacted]
15 Varni JW, Seid M, Kurtin P. PedsQL™ 4.0: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory™ version 4.0 generic Core scales in healthy and patient populations. Med Care 2001;39:800-12
16 Fairclough DL, Cella DF. Functional assessment of Cancer therapy (FACT-G): non-response to individual questions. Qual Life Res 1996;5:321-9
17 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
18 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 Lymphangioleiomyomatosis: A Report of Two Cases. Intern Med. 2017;56(8):943-948

目次

略語・略号一覧 2
2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 45
2.7.4.3 臨床検査値の評価 46
2.7.4.3.1 血液学的検査項目 46
2.7.4.3.2 血液生化学的検査項目 51
2.7.4.3.3 尿検査 56
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 58
2.7.4.4.1 バイタルサイン 58
2.7.4.4.2 心電図 60
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.7.4.5.1 内因性要因 61
2.7.4.5.2 外因性要因 72
2.7.4.5.3 薬物相互作用 79
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 79
2.7.4.5.5 過量投与 80
2.7.4.5.6 薬物乱用 80
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 80
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 80
2.7.4.6 市販後データ 81
2.7.4.6.1 世界における使用経験の程度 81
2.7.4.6.2 CIOMS などにより申請者が報告を受けた重篤な有害事象 81
2.7.4.6.3 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 82
2.7.4.7 安全性結果の要約 86
2.7.4.8 付録 87
2.7.4.8.1 重症度別の副作用 87
2.7.4.8.2 発現時期別の副作用 89
2.7.4.8.3 投与量別の副作用 91
2.7.4.9 参考文献 94

略語・略号一覧

略号	用語又は定義	
Alb	Albumin	アルブミン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMY	Amylase	アミラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BUN	Urea nitrogen	尿素窒素
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CRE	Creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CsA	cyclosporine A	シクロスポリンA
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポタンパク
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IP	Inorganic phosphorus	無機リン
KHE	Kaposiform Hemangioendothelioma	カポジ型血管内皮腫
KMP	Kasabach-Merritt Phenomenon	カサバッハ・メリット現象
LAM	Lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
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
PS	Performance Status	－
PT	Preferred Term	基本語
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 国際標準比
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
SBP	Systolic Blood Pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oximetry	経皮的動脈血酸素飽和度
T.bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
UA	Uric acid	尿酸

2.7.4 臨床的安全性

シロリムスは、免疫抑制剤として腎移植に伴う拒絶反応の予防の効能・効果で 1999 年 9 月、米国で承認され、現在、米国を含め海外 80 の国・地域で販売されている。日本では免疫抑制剤としての効能・効果を有していないが、2014 年 7 月にリンパ脈管筋腫症の効能・効果で承認を取得している。

本申請は、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]を対象とする効能追加である。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る。頚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などを示す難治性かつ時に致死的な症例が「難治性の脈管腫瘍・脈管奇形」とされ、[1),2),3),4),5),6),7),8)]、本疾患自体又は随伴する症状が重度の障害、致死的な症状を有する患者群である。

本概要では、このような病態を背景に有する難治性リンパ管疾患を対象とした医師主導治験（NPC-12T-LM、以下「LM 試験」）＜5.3.5.2-1＞を概観するとともに、難治性血管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした特定臨床研究（SRL-CVA-01、以下「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）をまとめ、参考とした。

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 2.7.4.6 に示した。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

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試験を安全性の「評価資料」として、また難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象としたCVA試験については、安全性の「参考資料」として中間結果を評価した。LM試験及びCVA試験の要約を表 2.7.4-1 に示した。

LM試験は、多施設共同、非盲検、非対照で、治験薬投与期52週間と後観察期4週間の計56週間の観察期間で実施された。対象は、錠剤が内服可能な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）患者で、測定可能な標的病変（リンパ管腫、リンパ浮腫など）を有し、重度の障害、致死的な症状を有する患者とした。安全性の評価項目として、有害事象、副作用、臨床検査値及びバイタルサインを評価した。

CVA試験では、難治性脈管腫瘍・脈管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMPを伴うKHE又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形）を対象に多施設共同、非盲検、非対照の特定臨床研究として実施した。本剤は、実臨床において、1年以上の長期投与が必要であると想定されることから、CVA試験は、LM試験終了後に本剤を必要とする患者の継続投与試験の位置づけとして、またLM試験の対象外（血管疾患など本申請の効能外）で本剤の有効性が期待される疾患の瀬踏み試験としての位置づけも加えて計画した。投与完了の具体的な期間は設けていないが、1年以上を想定し、他に治療法がない疾患であることから倫理的配慮のもと本剤の承認までの期間、継続投与できることとした。このため、CVA試験は現在も進行中であり、本概要ではその中間報告としてまとめた。対象の選択基準には、計画当初（2017年11月）、LM試験と同様に「重度の障害、致死的な症状を有する患者」としたが、20■年11月、20■年1月にそれぞれ1件の本剤との因果関係が否定できない死亡例（詳細は2.7.4.2.1.2参照）が相次いで発生したため、認定臨床研究審査委員会より組入れ基準の見直しを助言された。その結果、20■年2月以降の計画書では、「重度の障害、難治性の症状を有する患者」に選択基準を改めるなど改訂が行われた。ただし、本概要では20■年3月31日をカットオフ日として得られた情報をまとめたため、いずれの症例も「重度の障害、致死的な症状を有する患者」を満たす77例であり、これらの有害事象、副作用及び臨床検査値を評価した。なお、CVA試験にはLM試験から移行した5例が含まれる（症例番号■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■）。

表 2.7.4-1 LM試験及びCVA試験の要約

試験番号	NPC-12T-LM	SRL-CVA-01
試験の種類	第Ⅲ相 医師主導治験	特定臨床研究
デザイン	多施設共同、非盲検、非対照	多施設共同、非盲検、非対照
目的	有効性及び安全性の検討	安全性及び有効性の検討
対象疾患	難治性リンパ管疾患〔リンパ管腫（頭頚部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症、ゴーハム病〕	難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMPを伴うKHE又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>NPC-12T-LM</td><td>SRL-CVA-01</td></tr>
<tr><td>安全性評価例数</td><td>計 11 例
12 歳未満：4 例
12－19 歳：1 例
20 歳以上：6 例</td><td>計 77 例
12 歳未満：47 例
12－19 歳：18 例
20 歳以上：12 例</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン</td><td>有害事象、副作用、臨床検査値</td></tr>
<tr><td>製剤</td><td>1 mg 錠</td><td>1 mg 錠又は 0.2%顆粒</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>52 週間</td><td>52 週間以上（最大で承認時まで投与継続予定）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜登録時の体表面積 1.0 m^2 以上＞
開始用量 2 mg とし、1 mg 錠剤を 1 日 1 回 2 錠、食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。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。

＜登録時の体表面積 1.0 m^2 未満＞
開始用量 1 mg とし、1 mg 錠剤を 1 日 1 回、食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。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。</td><td>＜投与開始時、シロリムス投与を継続中である場合＞
継続中の用量で開始し、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する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。

＜投与開始時、シロリムスを投与していない場合（シロリムスを休薬中の症例を含む）＞
・錠剤を投与する場合
【体表面積 1.0 m^2 以上】
開始用量 2 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）に投与する。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する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。
【体表面積 1.0 m^2 未満】
開始用量 1 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）に投与する。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 となるように投与量を増減する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。
・顆粒剤を投与する場合
1 日 1 回朝夕食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）、下表の用量で投与開始する。開始用量は 1 日 0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）を超えないこととする。
<table>
<tr><td>年齢</td><td>1 日あたり開始用量(シロリムス量)</td><td>1 日あたり開始用量(顆粒剤の量)</td></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月以上～[redacted]ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月以上～[redacted]ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月以上</td><td>[redacted]mg/kg（最大 1.4 mg）</td><td>[redacted]g/kg（最大 0.7 g）</td></tr>
</table>
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 となるように投与量を増減、当該用量を維持する。増減の用量は、開始用量の 30%とする。効果が不十分な場合、トラフ濃度が 15 ng/mL を超</td></tr>
</table>

試験番号	NPC-12T-LM	SRL-CVA-01
		えない範囲で増量を可能とする。有害事象等が発現した場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも可とする。
選択基準	（1）登録時の体表面積が0.6 m^2以上で錠剤が内服可能な患者。 （2）リンパ管腫（頭頚部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症、ゴーハム病の診断基準に従い、各治験実施施設において確定診断されている患者。 （3）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）を有すると各治験実施施設において判定された患者。 （4）対象疾患により、重度の障害又は致死的な症状を有する患者。 （5）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている患者。（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く） ・血清T.bil値：年齢別基準値上限値の3倍未満 ・血清CRE値：年齢別基準値上限値の3倍未満 （6）本治験への参加について、患者本人又は代諾者（同意取得時の年齢20歳未満の場合）からの同意が文書で得られている患者。	1）難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMPを伴うKHE又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）と各試験実施施設において確定診断されている。 2）本試験において、シロリムスの投与を開始する被験者の場合、対象疾患により、重度の障害、難治性の症状#を有する。 3）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている。（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く） ・血清T.bil値：年齢別基準値上限の3倍未満 ・血清CRE値：年齢別基準値上限の3倍未満 4）本試験への参加について、被験者本人又は代諾者（同意取得時の年齢20歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。 #：本研究における重度の障害、難治性の症状とは、血管・リンパ管疾患によって、全身あるいは局所に病変による明らかな臨床症状があり、何らかの治療を必要とするものを指す。重度、難治性の厳密な定義はないが、無治療の場合、日常生活に明らかな支障をきたし、手術や硬化療法などの既存治療のみでは、改善、治癒する見込みが低い場合に該当することとする。
除外基準	（1）シロリムス、他のmTOR阻害剤（エベロリムス等）、チロシンキナーゼ阻害剤（ベバシズマブ、ソラフェニブ等）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。 （2）全身的治療の必要性のある感染症を有する患者。 （3）脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky PSスコアが30以下（10歳以上）又はLansky play-PSが30以下（10歳未満）である患者。 （4）以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・コントロール不良の高脂血症 ・慢性の肝疾患 ・慢性の腎疾患 （5）登録時、免疫抑制剤（シクロス	1）全身的治療が必要な感染症を有する。 2）以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・コントロール不良の高脂血症 ・Hb値7 g/dL以上を維持するために、頻回（週に1回以上）の輸血を必要とする失血 3）シロリムス及び試験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある。 4）原発性免疫不全症や何らかの原因による続発性免疫不全を合併し、シロリムス投与によって明らかに感染症のリスクが増大するおそれのある症例*。 5）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。 6）以下のいずれか一つでも該当する。 ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である

試験番号	NPC-12T-LM	SRL-CVA-01
	ポリン、タクロリムス等）又はステロイドを長期投与中（4週以上）の患者。ただし、局所注射、吸入ステロイド、ステロイド外用剤、生理的維持量のステロイドは全身的影響が少ないため、可とする。 （6）シロリムス及び治験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある患者。 （7）治験薬投与開始前1週間以降、CYP3A4活性に影響を与える薬剤の投与が必要である患者。 （8）HIV、原発性免疫不全症等の免疫不全のある患者。 （9）B型肝炎ウイルスのキャリアー又は/及びC型肝炎ウイルスのキャリアーである患者。 （10）シロリムスの吸収障害を起こす可能性のある患者。 （11）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。 （12）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、越婢加朮湯、黄耆建中湯、インターフェロン製剤、オクトレオチド、ビスフォスフォネート、デノスマブ等）が投与された患者。 （13）登録前4週間以内に、骨髄抑制を起こす化学療法、生物学的製剤、保険適用外の薬剤等の投与を受けた患者。 （14）同意取得前24週間以内に、標的病変に対する放射線治療を受けた患者。 （15）同意取得前4週間以内に他の治験に参加している患者。 （16）MRIの画像評価に影響を及ぼす可能性がある歯列矯正具、人工内耳等を持つ患者。 （17）以下のいずれか一つでも該当する患者。 ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である ・本治験期間中の避妊に同意しない （18）治験責任医師／分担医師が本治験への参加は不適当と判断する患者。	・本試験期間中の避妊に同意しない 7）研究責任者又は研究分担者が本研究の対象として不適当と判断する場合⁺。 8）PS（10歳以上はKarnofsky Performance Status、10歳未満はLansky play-performance scaleを使用）が20以下の場合。 *:本試験において除外されるべき免疫不全とは、先天性、続発性に免疫能低下状態があり、シロリムス投与によって悪化、あるいは明らかに感染症等のリスクが増大するおそれのある状態を指す。具体的には、治療開始時点で低栄養、免疫抑制療法、蛋白漏出などによって、白血球数や免疫グロブリン数が低下している場合（目安は、年齢基準値下限未満）、あるいは過去に敗血症や感染症を繰り返したことがある等の既往がある場合を指す。 ⁺:除外基準には抵触しないが、全身状態が不良である、あるいは治療適応の判断が困難な症例は、研究代表者、各施設の研究責任者、研究分担者によって、この試験の適格性を協議する。
添付資料番号	5.3.5.2-1	5.3.5.4-1 参

2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述

LM 試験及び CVA 試験における有害事象は、「本剤を投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）」と定義した。LM 試験及び CVA 試験において要約する際の有害事象名については、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の version 22.1 及び version 23.0 をそれぞれ使用し、MedDRA-PT（Preferred Term）として表記した。本剤との因果関係は、「因果関係が否定できる」又は「因果関係が否定できない」の 2 区分で判定した。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）による有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 4.0 版を用いて有害事象の重症度を評価した。なお、同一の被験者で同一事象が同一のカテゴリ区分で複数発現した場合、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上することとした。また、同一被験者で同一事象が複数のカテゴリ区分にまたがって発現した場合、最高重症度で発現例数を 1 例として計上することとした。

本剤の投与により発現した重篤な有害事象（死に至るものを含む）については、表 2.7.4-2 に示すように定義した。

表 2.7.4-2 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、以下に該当するのものをいう。 1. 死亡 2. 死亡のおそれ 3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4. 障害 5. 障害のおそれ 6. その他、1.～5.に準じて重篤であるもの 7. 後世代における先天性の疾病又は異常

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 2.7.4-3）。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 2.7.4-3 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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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 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。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 2.7.4-4 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 2.7.4-4 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）
[redacted]ヵ月未満	[redacted]mg/kg	[redacted]g/kg
[redacted]ヵ月～[redacted]ヵ月未満	[redacted]mg/kg	[redacted]g/kg
[redacted]ヵ月～[redacted]ヵ月未満	[redacted]mg/kg	[redacted]g/kg
[redacted]ヵ月以上	[redacted]mg/kg（最大 1.4 mg）	[redacted]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 2.7.4-5 及び表 2.7.4-6 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、両試験とも目標トラフ濃度が 5～15 ng/mL に達するように用量が調節された。

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。服薬率の平均は 97.3%、1 例で 75～90%未満の服薬率であったが、その他の 10 例の服薬率は 90%以上であった。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。服薬率の平均は 96.83%、服薬率 50%未満が 2 例、50～75%未満が 1 例、90%以上が 70 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 2.7.4-8）。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 2.7.4-5 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)	-
服薬率（%）*1		11	97.3±5.2（84-100）
	<50	0	-
	≧50, <75	0	-
	≧75, <90	1(9.1)	-
	≧90	10(90.9)	-
治験薬投与量*2		11	2.7±1.0（1-4）
	1mg(隔日)	0	-
	1mg	1(9.1)	-
	2mg	4(36.4)	-
	3mg	3(27.3)	-
	4mg	3(27.3)	-

*1：服薬率=治験薬を服薬した日数/治験薬服薬期間(日)*100
*2：投与開始 52 週又は中止時の治験薬投与量
Source：＜5.3.5.2-1＞表 11.3 - 1 改変

表 2.7.4-6 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)	-
服薬率（%）*1		77	96.83±10.58（41.51-100）
	<50	2(2.6)	-
	≧50, <75	1(1.3)	-
	≧75, <90	4(5.2)	-
	≧90	70(90.9)	-
本剤投与量*2		57	1.48±1.11（0.16-6）
	1mg 未満/日	18(23.4)	-
	1－2mg 未満/日	15(19.5)	-
	2－3mg 未満/日	17(22.1)	-
	3－4mg 未満/日	4(5.2)	-
	4mg/日	2(2.6)	-
	4mg/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：服薬率=本剤を服薬した日数/本剤服薬期間(日)*100
*2：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

2.7.4.1.3 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 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 に示した。

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 m^2 未満が 3 例（27.3%）、1.0 m^2 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 m^2 未満が 44 例（57.1%）、1.0 m^2 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%）、ゴーハム病 6 例（7.8%）及びリンパ管拡張症 2 例（2.6%）であった。

LM 試験及び CVA 試験の患者の背景因子を比較すると、LM 試験における 20 歳未満の割合が CVA 試験よりも少なく、平均体重及び体表面積 1.0 m^2 未満の割合も少なかった。また、患者の状態を示す Karnofsky PS スコア及び Lansky play-performance scale の平均は、LM 試験のほうが 10 ポイント前後高く、より状態が良好な患者が組み入れられた。

表 2.7.4-7 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)
BMI(kg/m^2)		11	19.19±5.56 (14.9-33.3)
	<25	10(90.9)	-
	≧25	1(9.1)	-
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)	
	ゴーハム病	1(9.1)	
対象疾患の罹病期間(年)[*2]		11	10.2±7.6 (2-25)
合併症	アレルギー性鼻炎	4(36.4)	-

項目		例数(割合)	平均値±SD(最小値-最大値)
	出血	2(18.2)	-
	食物アレルギー	2(18.2)	-
	側弯症	2(18.2)	-
	貧血	2(18.2)	-
	便秘	2(18.2)	-
	アトピー性皮膚炎	1(9.1)	-
	クリッペル・トレノーネイ症候群	1(9.1)	-
	胃食道逆流性疾患	1(9.1)	-
	乾皮症	1(9.1)	-
	季節性アレルギー	1(9.1)	-
	胸水	1(9.1)	-
	凝固因子欠乏症	1(9.1)	-
	屈折弱視	1(9.1)	-
	結膜炎	1(9.1)	-
	血小板減少症	1(9.1)	-
	骨新生物	1(9.1)	-
	左上大静脈遺残	1(9.1)	-
	耳新生物	1(9.1)	-
	斜視	1(9.1)	-
	腎奇形	1(9.1)	-
	脊椎靱帯骨化症	1(9.1)	-
	多嚢胞性卵巣	1(9.1)	-
	胆石症	1(9.1)	-
	蛋白尿	1(9.1)	-
	低フィブリノゲン血症	1(9.1)	-
	低身長症	1(9.1)	-
	肺出血	1(9.1)	-
	肋骨骨折	1(9.1)	-
	蕁麻疹	1(9.1)	-
	褥瘡性潰瘍	1(9.1)	-
Karnofsky PS スコア		8	86.3±5.2 (80-90)
Lansky play-performance scale		3	96.7±5.8 (90-100)

*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 2.7.4-8 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）
BMI(kg/m^2)		77	18.031±4.061（10.81-37.38）
	<25	73(94.8)	
	≧25	4(5.2)	
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)	-
	ゴーハム病	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)	-
	Psuedomyogenic 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)	-
	粉砕・懸濁・分割	24(31.2)	-
Karnofsky PS スコア		37	76.6±18.1（20-100）
Lansky play-performance scale		40	81.0±18.7（20-100）

*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

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

LM 試験及び CVA 試験における全体の有害事象発現例数（発現率）、全体の副作用発現例数（発現率）、発現時期別の有害事象発現例数（発現率）、重症度別の有害事象発現例数（発現率）及び投与量別の有害事象発現例数（発現率）を示した。

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、その後に肺炎であったことが判明し、肺炎 1 例 1 件に変更した。

2.7.4.2.1.1.1 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 2.7.4-9 及び表 2.7.4-10 に示した。

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 2.7.4-9 LM 試験の有害事象発現例数（発現率）

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

有害事象名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
胃腸障害	11	100.0
口内炎	9	81.8
下痢	6	54.5
腹痛	3	27.3
腹部膨満	1	9.1
上腹部痛	1	9.1
便秘	1	9.1
齲歯	1	9.1
消化不良	1	9.1
胃食道逆流性疾患	1	9.1
口腔内痛	1	9.1
歯周病	1	9.1
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
皮膚炎	1	9.1
皮下出血	1	9.1
皮膚疼痛	1	9.1
丘疹	1	9.1
そう痒症	1	9.1
皮膚びらん	1	9.1
皮膚潰瘍	1	9.1
蕁麻疹	1	9.1
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
結膜炎	1	9.1
喉頭炎	1	9.1
鼻炎	1	9.1
唾液腺炎	1	9.1
感染性腸炎	1	9.1
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
倦怠感	1	9.1
浮腫	1	9.1
非心臓性胸痛	1	9.1
代謝および栄養障害	5	45.5
脱水	2	18.2
高トリグリセリド血症	1	9.1
低亜鉛血症	1	9.1
食欲減退	1	9.1
高脂血症	1	9.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	45.5

有害事象名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
咳嗽	2	18.2
鼻出血	1	9.1
アレルギー性鼻炎	1	9.1
鼻漏	1	9.1
口腔咽頭痛	1	9.1
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
骨折	1	9.1
挫傷	1	9.1
熱傷	1	9.1
筋骨格系および結合組織障害	4	36.4
筋肉痛	2	18.2
関節痛	1	9.1
背部痛	1	9.1
筋骨格系胸痛	1	9.1
神経系障害	3	27.3
頭痛	2	18.2
浮動性めまい	1	9.1
生殖系および乳房障害	3	27.3
月経過多	2	18.2
不規則月経	1	9.1
臨床検査	3	27.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	9.1
血中コレステロール増加	1	9.1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	9.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	9.1
低比重リポ蛋白増加	1	9.1
白血球数減少	1	9.1
血液およびリンパ系障害	1	9.1
貧血	1	9.1
免疫系障害	1	9.1
過敏症	1	9.1
血管障害	1	9.1
高血圧	1	9.1
肝胆道系障害	1	9.1
急性肝炎	1	9.1
腎および尿路障害	1	9.1
血尿	1	9.1
蛋白尿	1	9.1

MedDRA/J Ver.22.1

Source：＜5.3.5.2-1＞表 12.2-1 改変

表 2.7.4-10 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

有害事象名（SOC、PT）事象名	例数	発現率(%)
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
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

2.7.4.2.1.1.2 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 2.7.4-11 及び表 2.7.4-12 に示した。

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 2.7.4-11 LM 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	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
腹部膨満	1	9.1

副作用名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
消化不良	1	9.1
胃食道逆流性疾患	1	9.1
口腔内痛	1	9.1
歯周病	1	9.1
皮膚および皮下組織障害	9	81.8
ざ瘡様皮膚炎	8	72.7
皮膚炎	1	9.1
湿疹	1	9.1
皮下出血	1	9.1
皮膚びらん	1	9.1
皮膚潰瘍	1	9.1
蕁麻疹	1	9.1
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
結膜炎	1	9.1
喉頭炎	1	9.1
肺炎	1	9.1
唾液腺炎	1	9.1
感染性腸炎	1	9.1
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
倦怠感	1	9.1
浮腫	1	9.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	36.4
咳嗽	2	18.2
鼻出血	1	9.1
鼻漏	1	9.1
口腔咽頭痛	1	9.1
生殖系および乳房障害	3	27.3
月経過多	2	18.2
不規則月経	1	9.1
臨床検査	3	27.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	9.1
血中コレステロール増加	1	9.1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	9.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	9.1
低比重リポ蛋白増加	1	9.1
白血球数減少	1	9.1
代謝および栄養障害	2	18.2
食欲減退	1	9.1
高脂血症	1	9.1
筋骨格系および結合組織障害	2	18.2
関節痛	1	9.1
筋肉痛	1	9.1

副作用名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
血液およびリンパ系障害	1	9.1
貧血	1	9.1
神経系障害	1	9.1
頭痛	1	9.1
腎および尿路障害	1	9.1
血尿	1	9.1
蛋白尿	1	9.1

MedDRA/J Ver.22.1

Source：＜5.3.5.2-1＞表 12.2-2 改変

表 2.7.4-12 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

2.7.4.2.1.1.3 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 2.7.4-13 及び表 2.7.4-14 に示した。なお、Grade 別の副作用発現例数（発現率）については、付録 2.7.4.8 に示した。

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。Grade 5 の有害事象は、敗血症、心不全、呼吸不全及び腸炎で、そのうち呼吸不全と心不全は本剤との因果関係が否定された。また、Grade 4 の有害事象は肺炎及び腹腔内出血で、いずれも本剤との因果関係はありと判定された。Grade 5 及び Grade 4 の有害事象については、2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.1.3 の項に詳細をそれぞれ記述した。

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 2.7.4-13 LM 試験の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
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	11				
有害事象	0	4(36.4)	7(63.6)	0	0
感染症および寄生虫症	0	5(45.5)	3(27.3)	0	0
気管支炎	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
結膜炎	0	1(9.1)	0	0	0
喉頭炎	0	1(9.1)	0	0	0
咽頭炎	0	3(27.3)	0	0	0
肺炎	0	1(9.1)	1(9.1)	0	0
鼻炎	0	1(9.1)	0	0	0
唾液腺炎	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚感染	1(9.1)	0	2(18.2)	0	0
上気道感染	0	4(36.4)	0	0	0
感染性腸炎	0	1(9.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1(9.1)	0	0
貧血	0	0	1(9.1)	0	0
免疫系障害	1(9.1)	0	0	0	0
過敏症	1(9.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1(9.1)	3(27.3)	1(9.1)	0	0
脱水	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1(9.1)	0	0
低亜鉛血症	0	1(9.1)	0	0	0
食欲減退	0	1(9.1)	0	0	0
高脂血症	0	1(9.1)	0	0	0
神経系障害	2(18.2)	1(9.1)	0	0	0
浮動性めまい	1(9.1)	0	0	0	0
頭痛	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
血管障害	0	1(9.1)	0	0	0
高血圧	0	1(9.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5(45.5)	0	0	0
咳嗽	0	2(18.2)	0	0	0
鼻出血	1(9.1)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1(9.1)	0	0	0
鼻漏	0	1(9.1)	0	0	0

重症度区分	G1	G2	G3	G4	G5
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔咽頭痛	0	1(9.1)	0	0	0
胃腸障害	3(27.3)	6(54.5)	2(18.2)	0	0
腹部膨満	0	0	1(9.1)	0	0
腹痛	3(27.3)	0	0	0	0
上腹部痛	1(9.1)	0	0	0	0
便秘	1(9.1)	0	0	0	0
齲歯	0	1(9.1)	0	0	0
下痢	4(36.4)	2(18.2)	0	0	0
消化不良	0	1(9.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1(9.1)	0	0	0	0
口腔内痛	1(9.1)	0	0	0	0
歯周病	0	1(9.1)	0	0	0
口内炎	4(36.4)	4(36.4)	1(9.1)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1(9.1)	0	0
急性肝炎	0	0	1(9.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4(36.4)	5(45.5)	1(9.1)	0	0
皮膚炎	0	1(9.1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4(36.4)	3(27.3)	1(9.1)	0	0
湿疹	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
皮下出血	1(9.1)	0	0	0	0
皮膚疼痛	1(9.1)	0	0	0	0
丘疹	1(9.1)	0	0	0	0
そう痒症	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚びらん	1(9.1)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1(9.1)	0	0	0
蕁麻疹	0	1(9.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3(27.3)	1(9.1)	0	0	0
関節痛	0	1(9.1)	0	0	0
背部痛	1(9.1)	0	0	0	0
筋肉痛	2(18.2)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1(9.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1(9.1)	0	0	0
血尿	1(9.1)	0	0	0	0
蛋白尿	0	1(9.1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2(18.2)	1(9.1)	0	0	0
月経過多	2(18.2)	0	0	0	0
不規則月経	0	1(9.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3(27.3)	4(36.4)	1(9.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	2(18.2)	0	0	0
倦怠感	1(9.1)	0	0	0	0
浮腫	1(9.1)	0	0	0	0
疼痛	1(9.1)	1(9.1)	1(9.1)	0	0
発熱	4(36.4)	2(18.2)	0	0	0
非心臓性胸痛	1(9.1)	0	0	0	0
臨床検査	1(9.1)	1(9.1)	1(9.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(9.1)	0	0	0

重症度区分	G1	G2	G3	G4	G5
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中コレステロール増加	1(9.1)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1(9.1)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1(9.1)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1(9.1)	0	0	0	0
白血球数減少	0	1(9.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3(27.3)	2(18.2)	0	0	0
節足動物刺傷	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
骨折	0	1(9.1)	0	0	0
挫傷	1(9.1)	0	0	0	0
熱傷	1(9.1)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2(18.2)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.22.1
Source：＜5.3.5.2-1＞表 14.3.1-3

表 2.7.4-14 CVA 試験の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
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	77				
有害事象	2(2.6)	4(5.2)	3(3.9)	1(1.3)	4(5.2)
感染症および寄生虫症	0	0	3(3.9)	1(1.3)	2(2.6)
蜂巣炎	0	0	1(1.3)	0	0
腹膜炎	0	0	1(1.3)	0	0
肺炎	0	0	0	1(1.3)	0
敗血症	0	0	0	0	2(2.6)
軟部組織感染	0	0	1(1.3)	0	0
代謝および栄養障害	1(1.3)	0	0	0	0
肥満	1(1.3)	0	0	0	0
神経系障害	0	1(1.3)	0	0	0
神経痛	0	1(1.3)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1(1.3)
心不全	0	0	0	0	1(1.3)
血管障害	1(1.3)	0	0	0	0
内出血	1(1.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1(1.3)
呼吸不全	0	0	0	0	1(1.3)
胃腸障害	2(2.6)	2(2.6)	1(1.3)	1(1.3)	1(1.3)
腸炎	0	0	0	0	1(1.3)
口内炎	3(3.9)	2(2.6)	0	0	0
嘔吐	0	0	1(1.3)	0	0
腹腔内出血	0	0	0	1(1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	3(3.9)	1(1.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3(3.9)	1(1.3)	0	0	0

MedDRA/J Ver.23.0
Source：＜5.3.5.4-1 参＞表 14.3.2 改変

2.7.4.2.1.1.4 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 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16 に示した。なお、発現時期別の副作用発現例数（発現率）については、付録 2.7.4.8 に示した。

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、次いでざ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 ヵ月）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 ヵ月）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 日以上の投与 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 2.7.4-15 LM 試験の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～
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	11	11	11	11	8
全ての有害事象	4(36.4)	11(100.0)	10(90.9)	10(90.9)	4(50.0)
感染症および寄生虫症	2(18.2)	2(18.2)	1(9.1)	6(54.5)	1(12.5)
気管支炎	0	0	0	2(18.2)	0
結膜炎	0	0	0	1(9.1)	0
喉頭炎	0	1(9.1)	0	0	0
咽頭炎	1(9.1)	0	0	2(18.2)	0
肺炎	0	0	0	2(18.2)	0
鼻炎	0	0	1(9.1)	0	0
唾液腺炎	0	0	0	1(9.1)	0
皮膚感染	0	1(9.1)	0	2(18.2)	0
上気道感染	1(9.1)	0	0	2(18.2)	1(12.5)
感染性腸炎	0	0	0	1(9.1)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1(9.1)	0
貧血	0	0	0	1(9.1)	0
免疫系障害	0	0	0	1(9.1)	0
過敏症	0	0	0	1(9.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	1(9.1)	5(45.5)	0
脱水	0	0	0	2(18.2)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1(9.1)	0
低亜鉛血症	0	0	0	1(9.1)	0

有害事象発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
食欲減退	0	0	1(9.1)	0	0
高脂血症	0	0	0	1(9.1)	0
神経系障害	1(9.1)	0	1(9.1)	1(9.1)	0
浮動性めまい	0	0	0	1(9.1)	0
頭痛	1(9.1)	0	1(9.1)	0	0
血管障害	0	0	0	1(9.1)	0
高血圧	0	0	0	1(9.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2(18.2)	3(27.3)	0
咳嗽	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0
鼻出血	0	0	0	1(9.1)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1(9.1)	0
鼻漏	0	0	1(9.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1(9.1)	0
胃腸障害	2(18.2)	5(45.5)	5(45.5)	5(45.5)	0
腹部膨満	0	0	0	1(9.1)	0
腹痛	0	0	1(9.1)	2(18.2)	0
上腹部痛	0	1(9.1)	0	0	0
便秘	0	1(9.1)	0	0	0
齲歯	0	0	1(9.1)	0	0
下痢	1(9.1)	0	2(18.2)	3(27.3)	0
消化不良	0	0	0	1(9.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1(9.1)	0
口腔内痛	0	0	0	1(9.1)	0
歯周病	0	0	1(9.1)	0	0
口内炎	1(9.1)	5(45.5)	2(18.2)	1(9.1)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1(9.1)	0
急性肝炎	0	0	0	1(9.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	6(54.5)	2(18.2)	6(54.5)	0
皮膚炎	0	0	0	1(9.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	4(36.4)	1(9.1)	3(27.3)	0
湿疹	0	1(9.1)	1(9.1)	0	0
皮下出血	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1(9.1)	0
丘疹	0	0	0	1(9.1)	0
そう痒症	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚びらん	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1(9.1)	0
蕁麻疹	0	0	0	1(9.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(18.2)	0	2(18.2)	0
関節痛	0	0	0	1(9.1)	0
背部痛	0	1(9.1)	0	0	0
筋肉痛	0	1(9.1)	0	1(9.1)	0
筋骨格系胸痛	0	1(9.1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0
血尿	0	0	1(9.1)	0	0
蛋白尿	0	0	0	1(9.1)	0
生殖系および乳房障害	1(9.1)	0	1(9.1)	1(9.1)	0
月経過多	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0
不規則月経	1(9.1)	0	0	0	0

有害事象発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(9.1)	2(18.2)	2(18.2)	5(45.5)	3(37.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	2(18.2)	0
倦怠感	0	0	1(9.1)	0	0
浮腫	0	0	0	0	1(12.5)
疼痛	0	1(9.1)	0	1(9.1)	1(12.5)
発熱	1(9.1)	2(18.2)	1(9.1)	2(18.2)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1(12.5)
臨床検査	0	1(9.1)	2(18.2)	1(9.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(9.1)	0
血中コレステロール増加	0	1(9.1)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1(9.1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1(9.1)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1(9.1)	0	0	0
白血球数減少	0	0	1(9.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1(9.1)	2(18.2)	1(9.1)	3(27.3)	0
節足動物刺傷	0	1(9.1)	1(9.1)	0	0
骨折	0	1(9.1)	0	0	0
挫傷	0	0	0	1(9.1)	0
熱傷	0	0	0	1(9.1)	0
皮膚擦過傷	1(9.1)	0	0	1(9.1)	0

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-16 CVA 試験の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～
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	77	77	77	72	30
全ての有害事象	2(2.6)	6(7.8)	4(5.2)	6(8.3)	1(3.3)
感染症および寄生虫症	0	0	2(2.6)	4(5.6)	0
蜂巣炎	0	0	0	1(1.4)	0
腹膜炎	0	0	1(1.3)	0	0
肺炎	0	0	0	1(1.4)	0
敗血症	0	0	1(1.3)	1(1.4)	0
軟部組織感染	0	0	0	1(1.4)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1(1.4)	0
肥満	0	0	0	1(1.4)	0
神経系障害	0	1(1.3)	0	0	0
神経痛	0	1(1.3)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1(1.4)	0
心不全	0	0	0	1(1.4)	0
血管障害	0	0	1(1.3)	0	0
内出血	0	0	1(1.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1(3.3)
呼吸不全	0	0	0	0	1(3.3)
胃腸障害	1(1.3)	4(5.2)	1(1.3)	2(2.8)	0
腸炎	0	0	0	1(1.4)	0
口内炎	1(1.3)	3(3.9)	1(1.3)	0	0
嘔吐	0	0	0	1(1.4)	0
腹腔内出血	0	1(1.3)	0	0	0

有害事象発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	1(1.3)	2(2.6)	0	1(1.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	1(1.3)	2(2.6)	0	1(1.4)	0

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.2.1.1.5 本剤の投与量別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験において、有害事象発現時における本剤の投与量別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.7.4-17 及び表 2.7.4-18 に示した。なお、副作用発現時における投与量別の副作用発現例数（発現率）については、付録 2.7.4.8 に示した。

LM 試験における本剤の投与量別の有害事象発現率は、1 mg 日、2 mg/日、3 mg/日及び 4 mg/日でいずれも 100%であった。なお、1 mg 未満/日の投与例は 0 例であった。

CVA 試験における本剤の投与量別の有害事象発現率は、1 mg 未満/日で 15.6%（5/32 例）、1～2 mg 未満/日で 13.9%（5/36 例）、2～3 mg 未満/日で 11.8%（4/34 例）、3～4 mg 未満/日で 0%（0/7 例）及び 4 mg/日以上で 0%（0/3 例）であった。

LM 試験の投与量別で高率（40%以上）に認められた有害事象は、2 mg 未満/日では口内炎 81.8%（9/11 例）及びざ瘡様皮膚炎 63.6%（7/11 例）、3 mg 未満/日では口内炎 62.5%（5/8 例）、4 mg/日では下痢 75.0%（3/5 例）、腹痛、ざ瘡様皮膚炎、月経過多及び発熱がそれぞれ 50.0%（2/4 例）であった。

CVA 試験の投与量別で高率に認められた有害事象はみられなかった。

以上より、有害事象発現時における本剤の投与量と有害事象発現率に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-17 LM 試験の投与量別の有害事象発現例数（発現率）

投与量	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日	4 mg/日	投与終了後
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	3	11	8	4	11
全ての有害事象	3(100.0)	11(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	3(27.3)
感染症および寄生虫症	1(33.3)	6(54.5)	3(37.5)	3(75.0)	1(9.1)
気管支炎	0	2(18.2)	0	0	0
結膜炎	0	1(9.1)	0	0	0
喉頭炎	0	1(9.1)	0	0	0
咽頭炎	0	2(18.2)	1(12.5)	0	0
肺炎	0	1(9.1)	0	1(25.0)	0
鼻炎	0	0	1(12.5)	0	0
唾液腺炎	0	0	0	1(25.0)	0
皮膚感染	1(33.3)	1(9.1)	0	1(25.0)	0
上気道感染	1(33.3)	2(18.2)	1(12.5)	1(25.0)	1(9.1)
感染性腸炎	0	1(9.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1(12.5)	0	0
貧血	0	0	1(12.5)	0	0
免疫系障害	0	1(9.1)	0	0	0
過敏症	0	1(9.1)	0	0	0

投与量	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日	4 mg/日	投与終了後
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	0	2(18.2)	1(12.5)	2(50.0)	0
脱水	0	1(9.1)	0	1(25.0)	0
高トリグリセリド血症	0	1(9.1)	0	0	0
低亜鉛血症	0	0	1(12.5)	0	0
食欲減退	0	0	1(12.5)	0	0
高脂血症	0	0	0	1(25.0)	0
神経系障害	0	2(18.2)	2(25.0)	0	0
浮動性めまい	0	0	1(12.5)	0	0
頭痛	0	2(18.2)	1(12.5)	0	0
血管障害	0	0	1(12.5)	0	0
高血圧	0	0	1(12.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2(18.2)	1(12.5)	3(75.0)	0
咳嗽	0	0	1(12.5)	1(25.0)	0
鼻出血	0	1(9.1)	0	1(25.0)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1(25.0)	0
鼻漏	0	1(9.1)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1(25.0)	0
胃腸障害	1(33.3)	9(81.8)	7(87.5)	3(75.0)	0
腹部膨満	0	0	0	1(25.0)	0
腹痛	0	0	1(12.5)	2(50.0)	0
上腹部痛	0	1(9.1)	0	0	0
便秘	0	1(9.1)	0	0	0
齲歯	0	1(9.1)	0	0	0
下痢	0	2(18.2)	2(25.0)	3(75.0)	0
消化不良	0	0	0	1(25.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	1(9.1)	0	0	0
口腔内痛	0	0	1(12.5)	0	0
歯周病	0	0	1(12.5)	0	0
口内炎	1(33.3)	9(81.8)	5(62.5)	1(25.0)	0
肝胆道系障害	0	1(9.1)	0	0	0
急性肝炎	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(33.3)	9(81.8)	4(50.0)	3(75.0)	0
皮膚炎	0	1(9.1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	7(63.6)	3(37.5)	2(50.0)	0
湿疹	0	1(9.1)	1(12.5)	0	0
皮下出血	1(33.3)	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1(25.0)	0
丘疹	0	1(9.1)	0	0	0
そう痒症	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚びらん	1(33.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1(9.1)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1(25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(18.2)	0	2(50.0)	0
関節痛	0	0	0	1(25.0)	0
背部痛	0	1(9.1)	0	0	0
筋肉痛	0	1(9.1)	0	1(25.0)	0
筋骨格系胸痛	0	1(9.1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1(12.5)	0	0

投与量	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日	4 mg/日	投与終了後
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血尿	0	0	1(12.5)	0	0
蛋白尿	0	0	1(12.5)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2(18.2)	1(12.5)	2(50.0)	0
月経過多	0	1(9.1)	1(12.5)	2(50.0)	0
不規則月経	0	1(9.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(33.3)	5(45.5)	2(25.0)	2(50.0)	3(27.3)
インフルエンザ様疾患	0	1(9.1)	1(12.5)	0	0
倦怠感	0	1(9.1)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	1(9.1)
疼痛	0	1(9.1)	1(12.5)	0	1(9.1)
発熱	1(33.3)	3(27.3)	1(12.5)	2(50.0)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1(9.1)
臨床検査	1(33.3)	1(9.1)	2(25.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(12.5)	0	0
血中コレステロール増加	1(33.3)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1(12.5)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(9.1)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1(33.3)	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	1(12.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1(33.3)	3(27.3)	1(12.5)	1(25.0)	0
節足動物刺傷	0	2(18.2)	0	0	0
骨折	1(33.3)	0	0	0	0
挫傷	0	1(9.1)	0	0	0
熱傷	0	0	1(12.5)	0	0
皮膚擦過傷	0	1(9.1)	0	1(25.0)	0

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-18 CVA 試験の投与量別の有害事象発現例数（発現率）

投与量	1mg/日未満	1～2mg/日未満	2～3mg/日未満	3～4mg/日未満	4mg/日以上
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	32	36	34	7	3
全ての有害事象	5(15.6)	5(13.9)	4(11.8)	0	0
感染症および寄生虫症	3(9.4)	1(2.8)	2(5.9)	0	0
蜂巣炎	1(3.1)	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	1(2.9)	0	0
肺炎	1(3.1)	0	0	0	0
敗血症	1(3.1)	0	1(2.9)	0	0
軟部組織感染	0	1(2.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1(2.9)	0	0
肥満	0	0	1(2.9)	0	0
神経系障害	0	0	1(2.9)	0	0
神経痛	0	0	1(2.9)	0	0
心臓障害	1(3.1)	0	0	0	0
心不全	1(3.1)	0	0	0	0
血管障害	0	1(2.8)	0	0	0
内出血	0	1(2.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(3.1)	0	0	0	0

投与量	1mg/日 未満	1～2mg/日 未満	2～3mg/日 未満	3～4mg/日 未満	4mg/日 以上
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸不全	1(3.1)	0	0	0	0
胃腸障害	2(6.3)	3(8.3)	2(5.9)	0	0
腸炎	0	0	1(2.9)	0	0
口内炎	0	3(8.3)	2(5.9)	0	0
嘔吐	1(3.1)	0	0	0	0
腹腔内出血	1(3.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2(5.6)	2(5.9)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	2(5.6)	2(5.9)	0	0

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.2.1.2 死亡

LM 試験において死亡例は認められなかった。CVA 試験における死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4-19 に示した。

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 [redacted] 及び [redacted]）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。死亡例 4 例の詳細及び治験医師の見解を示す。

症例番号 [redacted]報告時有害事象名：胸水、死亡に至った有害事象名：呼吸不全）

- [redacted]歳女性でリンパ管腫症を有する患者で、RS ウイルス感染症に伴い、急性肺炎を起こし、その後回復した。回復後から肺炎の炎症の影響によって、原疾患が悪化し、胸水が出現した。胸水が徐々に増加し、コントロール困難となったため入院。その後、呼吸状態改善せず、本剤投与 450 日目に死亡。今回の有害事象は RS ウイルス肺炎が引き金になっていると考えられ、本剤との因果関係はなしと判断した。その他の併用薬などに関しても、胸水を誘発する可能性は低いと考えた。
- 剖検で確定した死因：
  胸水、リンパ管腫症病変による呼吸不全

症例番号 [redacted]（報告時有害事象名：腹腔内出血、死亡に至った有害事象名：敗血症）

- [redacted]歳男性でリンパ管腫症を有する患者で、本剤投与後、明らかな消化管出血（吐血、下血）や皮下出血の増悪はなく無症候であったが、貧血の進行速度が速くなり、輸血需要が増加し、腹腔ドレナージにて腹腔内出血を認め、本剤の投与を中止。その後、全身状態も改善傾向となったため一般病棟に転棟した。病棟では状態は安定したが、その後、尿量増加により脱水と低カリウム血症が進行し、本剤投与中止後 6 日目に不整脈を認め ICU に入室。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。活動性の腹腔内出血と本剤との因果関係は否定できないと考えた。本剤投与中止により止血が得られ、循環動態は安定した。腹腔内出血そのものは直接の死因ではないと考えた。脱水と低カリウム血症が進行したことは原疾患に伴う腎機能障害が主因であり、本剤との因果関係はないと判断した。敗血症について、複数の血液培養からグラム陰性桿菌が分離され、起因菌であると判断できる。感染門戸について、腹水及び血液培養からグラム陰性桿菌が分離され

ており（尿中白血球増多なく、尿路感染の可能性は低いと判断）、腹腔内からの感染であった可能性が高いと考えた。腹腔内出血の発症及び腹腔ドレナージを行ったこととの因果関係はあると判断した。

- 臨床研究に用いた医薬品以外の疾病等の発生要因：
  腹腔内出血が原疾患であるリンパ管疾患の進行に伴う合併症であった可能性がある。
- 剖検で確定した死因：
  剖検での確定は困難である。ただし、回盲部を中心に腸管壁及び腸管膜に出血が疑われる変化を認め、今回の腹腔内出血の出血的であった可能性がある。出血が疑われた部位並びに、その部位以外にも、縦隔や腹腔及び腹壁に血液混入を伴う異常リンパ管が多数認められ、リンパうっ滞並びに出血の原因となっていた可能性がある。この変化そのものは原疾患の経過に伴うものであったと推察される。このため、出血をきたした背景に原疾患の進行があったことが推察される。出血をきたしたことにどの程度本剤が関与したかは、判断は困難である。

症例番号 [redacted]〔報告時有害事象名：敗血症（劇症型溶血性レンサ球菌感染症）、死亡に至った有害事象名：敗血症、胃腸障害（胃腸炎）、死亡に至った有害事象名：腸炎〕：

- 1[redacted]歳男性で静脈奇形を有する患者で、咽頭部からの出血を数日認めた 4 日後に咽頭炎疑いの発熱を発症。その 4 日目に胃腸炎症状発症。血液データ上の大きな変化はなかったが、念のため入院。その数時間後に急速に悪化し、上気道閉塞により呼吸停止、心停止に至った。入院時の血液培養が陽性であり、胃腸炎から敗血症を続発した可能性がある。上気道閉塞はもともと咽頭部の病変により高度の狭窄を来しており、いつ閉塞してもおかしくない状況であった。本剤と胃腸炎及び敗血症との因果関係は否定できないが、気道閉塞とは直接関係はないと考えられる。
- 臨床研究に用いた医薬品以外の疾病等の発生要因：
  劇症型溶血性レンサ球菌感染症による敗血症に罹患し、その症状のひとつの胃腸障害（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。
  元々高度の気道狭窄を来していたため呼吸障害も急速に悪化したと考えられる。
- 剖検で確定した死因：
  未確定

症例番号 [redacted]（報告時有害事象名：心不全、死亡に至った有害事象名：心不全）：

- [redacted]歳女性でリンパ管腫症を有する患者で、本剤投与後、四肢浮腫が発現し入院。入院 3 日後に心不全を発症した。本剤の投与を中止した。一旦心不全徴候は改善し、一般病棟への転棟するまで回復した。四肢浮腫及び心不全の本剤との因果関係は否定できないと判断された。その後、本剤の投与中止から 3 ヵ月後より、全身状態の増悪を認め、最終的には死亡となった。原疾患に起因する肺出血、心不全を発症し死亡に至っているが、本剤の投与は中止の状態であることから、本剤との因果関係は否定できると判断された。
- 臨床研究に用いた医薬品以外の疾病等の発生要因：

原疾患

・　剖検で確定した死因：
肺出血に伴う循環呼吸不全

表 2.7.4-19 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(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	11.9	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	5	435 日目	死亡	450 日目	該当せず	なし	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	感染症および寄生虫症	敗血症	5	32 日目	死亡	34 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	胃腸障害	腸炎	5	85 日目	死亡	86 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	敗血症	5	86 日目	死亡	86 日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心臓障害	心不全	5	255 日目	死亡	269 日目	該当せず	あり	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

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 LM 試験における重篤な有害事象及び重篤な副作用

LM 試験における重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現例数（発現率）について表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-22 に示した。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 であった。

症例番号 ■ の急性肝炎に対し、治験薬の投与は中止されたが、その他の処置は実施されず、転帰は中止時には軽快であったが、「重篤な有害事象に関する報告書」で報告された最終転帰（20■ 年 1 月 15 日時点）は回復であった。その後、臨床研究にてシロリムスを再開したが、肝機能の悪化はみられないことから、本剤との因果関係は否定された。

症例番号 ■ の肺炎及び症例番号 ■ の皮膚感染（2 件）に対しては、治験薬の投与は変更されなかったが、その他の処置が実施された。肺炎及び皮膚感染（2 件）の転帰は回復であった。いずれの事象も本剤との因果関係は否定できなかった。

表 2.7.4-20 LM 試験における重篤な有害事象発現例数（発現率）

有害事象名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	11	
全ての重篤な有害事象	3	27.3
感染症および寄生虫症	2	18.2
肺炎	1	9.1
皮膚感染	1	9.1
肝胆道系障害	1	9.1
急性肝炎	1	9.1

MedDRA/J Ver.22.1

Source：＜5.3.5.2-1＞表 12.3-1 改変

表 2.7.4-21 LM 試験における重篤な副作用発現例数（発現率）

副作用名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	11	
全ての重篤な副作用	2	18.2
感染症および寄生虫症	2	18.2
肺炎	1	9.1
皮膚感染	1	9.1

MedDRA/J Ver.22.1

Source：＜5.3.5.2-1＞表 14.3.1-2 改変

表 2.7.4-22 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(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	男性	14.6	肝胆道系障害	急性肝炎	3	259 日目	軽快	296 日目	中止した	なし	否定できる
[redacted]	2[redacted]	女性	60.1	感染症および寄生虫症	肺炎	3	299 日目	回復	302 日目	変更せず	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	24	感染症および寄生虫症	皮膚感染	3	151 日目	回復	183 日目	変更せず	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	皮膚感染	3	215 日目	回復	232 日目	変更せず	あり	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

2.7.4.2.1.3.2 CVA 試験における重篤な有害事象及び重篤な副作用

CVA 試験における重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現例数（発現率）について表 2.7.4-23 及び表 2.7.4-24 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-25 に示した。CVA 試験における重篤な有害事象は 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。重篤な有害事象 6 例の詳細を以下に示す。なお、症例番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] の詳細は 2.7.4.2.1.2 死亡の項を参照。

症例番号 [redacted] は、[redacted]歳男性でクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を有する患者で、本剤投与開始 230 日目に蜂巣炎を発症し、本剤の投与を中止した。発症 9 日目に回復。重症度は Grade 3、本剤との因果関係は完全には否定できないが、もともと患部の傷や湿疹の細菌感染のために軽症の蜂窩織炎を繰り返していたため、疾患特異的である可能性が高い。

症例番号 [redacted] は、[redacted]歳女性でリンパ管腫を有する患者で、本剤投与開始 128 日目に嘔吐（重症度 Grade 3）のため入院し、本剤の投与を中断した。その後、回復し投与を再開した。投与開始 155 日目に肺炎（重症度 Grade 4）を発症し入院、本剤の投与を中断した。その後、回復し投与を再開。本剤投与開始後の事象であり、本剤との因果関係はいずれも否定できない。

表 2.7.4-23 CVA 試験における重篤な有害事象発現例数（発現率）

有害事象名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	77	
全ての重篤な有害事象	6	7.8
感染症および寄生虫症	4	5.2
蜂巣炎	1	1.3
肺炎	1	1.3
敗血症	2	2.6
心臓障害	1	1.3
心不全	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	3	3.9
腸炎	1	1.3
嘔吐	1	1.3
腹腔内出血	1	1.3

MedDRA/J Ver.23.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞表 14.3.1.3 改変

表 2.7.4-24 CVA 試験における重篤な副作用発現例数（発現率）

副作用名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	77	
全ての重篤な副作用	5	6.5
感染症および寄生虫症	4	5.2
蜂巣炎	1	1.3

副作用名（SOC、PT）	例数	発現率(%)
肺炎	1	1.3
敗血症	2	2.6
心臓障害	1	1.3
心不全	1	1.3
胃腸障害	3	3.9
腸炎	1	1.3
嘔吐	1	1.3
腹腔内出血	1	1.3

MedDRA/J Ver.23.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞表 14.3.1.4 改変

表 2.7.4-25 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(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	11.9	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	5	435 日目	死亡	450 日目	該当せず	なし	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	4.5	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	230 日目	回復	239 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	胃腸障害	腹腔内出血	4	25 日目	未回復	27 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	敗血症	5	32 日目	死亡	34 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	胃腸障害	腸炎	5	85 日目	死亡	86 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	敗血症	5	86 日目	死亡	86 日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心臓障害	心不全	4	158 日目	回復	181 日目	中止した	あり	否定できない
				心臓障害	心不全	5	255 日目	死亡	269 日目	該当せず	あり	否定できる
[redacted]	[redacted]	女性	8.9	胃腸障害	嘔吐	3	128 日目	回復	141 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	肺炎	4	155 日目	回復	181 日目	中断した	あり	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

2.7.4.2.1.4 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、投与の中止、中断及び減量に至った有害事象について評価した。また LAM 患者固有のリスクも含まれているが、LAM 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（表 2.7.4-26）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、LM 試験及び CVA 試験における有害事象を評価した。さらに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。

表 2.7.4-26 ラパリムス錠 1 mgに係る医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項

重要な特定されたリスク	間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治療不良、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
重要な潜在的リスク	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

2.7.4.2.1.4.1 投与の中止、中断及び減量に至った有害事象

LM 試験及び CVA 試験において、有害事象のために本剤の投与が中止、中断又は減量に至った有害事象について検討した。

LM 試験において本剤の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-27 に示した。本剤投与中止に至った有害事象は 2 例に 2 件発現し、その内訳は急性肝炎及びざ瘡様皮膚炎（各 1 例）であった。急性肝炎は、重篤で、治験薬との因果関係は否定できると判断された。ざ瘡様皮膚炎は、非重篤で、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度はいずれも Grade 3 であった。転帰はいずれも軽快であった。

CVA 試験において本剤の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-28 に示した。本剤投与中止に至った有害事象は 5 例に 6 件発現し、その内訳は蜂巣炎、腹膜炎、腹腔内出血、敗血症、腸炎及び心不全であった。腹膜炎以外の有害事象は重篤で、死亡に至った有害事象は 2 例 2 件、またいずれの有害事象も因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 3 が 2 件、Grade 4 が 2 件、Grade 5 が 2 件であった。

また、LM 試験及び CVA 試験で投与中断及び減量に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-30 に示した。LM 試験では 3 例に 3 件、CVA 試験では 4 例 6 件で有害事象のために投与が中断又は減量が行われた。

表 2.7.4-27 LM 試験における治験薬投与中止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(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	男性	14.6	肝胆道系障害	急性肝炎	3	重篤	259 日目	軽快	296 日目	中止した	なし	否定できる
[redacted]	2[redacted]	男性	68.6	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎	3	非重篤	9 日目	軽快	281 日目	中止した	あり	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 12.3-3 改変

表 2.7.4-28 CVA 試験における治験薬投与中止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(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	男性	4.5	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	230 日目	回復	239 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	46.8	感染症および寄生虫症	腹膜炎	3	非重篤	53 日目	軽快	92 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	胃腸障害	腹腔内出血	4	重篤	25 日目	未回復	27 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	敗血症	5	重篤	32 日目	死亡	34 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	胃腸障害	腸炎	5	重篤	85 日目	死亡	86 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心臓障害	心不全	4	重篤	158 日目	回復	181 日目	中止した	あり	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 16.2.8.3 改変

表 2.7.4-29 LM 試験における治験薬投与中断・減量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(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	1[redacted]	女性	34.3	胃腸障害	腹部膨満	3	非重篤	185 日目	軽快	398 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	35.3	血液およびリンパ系障害	貧血	3	非重篤	95 日目	回復	207 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	2[redacted]	男性	68.6	胃腸障害	口内炎	3	非重篤	26 日目	回復	232 日目	中断した	あり	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 16.2.7-1 改変

表 2.7.4-30 CVA 試験における本剤投与中断・減量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(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	感染症および寄生虫症	敗血症	5	重篤	86 日目	死亡	86 日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	21.4	感染症および寄生虫症	軟部組織感染	3	非重篤	87 日目	軽快	105 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	軟部組織感染	3	非重篤	109 日目	軽快	139 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	2[redacted]	女性	55.6	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎	2	非重篤	8 日目	未回復	150 日目	減量した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	8.9	胃腸障害	嘔吐	3	重篤	128 日目	回復	141 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	肺炎	4	重篤	155 日目	回復	181 日目	中断した	あり	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 改変

2.7.4.2.1.4.2 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。なお、症例の詳細は、2.7.4.2.1.3.1 及び 2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（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。なお、重篤な呼吸不全の症例の詳細は、2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（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 試験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。なお、重篤な有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（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。

2.7.4.2.1.4.3 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。

2.7.4.2.1.4.4 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[9)]。症例 1（23 歳）は、移植後、2 年間シロリムス（平均投与量 9.5 mg/日、平均トラフ濃度 26.3 ng/mL）が投与され、左上肢のリンパ浮腫が発現。症例 2（53 歳）は、移植後 18 ヵ月で右上肢と右下肢の両方にリンパ浮腫が発現（平均投与量 3.2 mg/日、平均トラフ濃度 8.8 ng/mL）。症例 1 は、シロリムスの減量とリンパドレナージマッサージ療法により、症例 2 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[10)]。年齢 26～46 歳、シロリムスの投与期間 7～30 ヵ月、それぞれ左上肢のリンパ浮腫（平均投与量 3 mg/日、トラフ濃度 10～18 ng/mL）、左下肢のリンパ浮腫（平均投与量 3 mg/日、トラフ濃度 10～15 ng/mL）、左上肢のリンパ浮腫（平均投与量 2 mg/日、トラフ濃度 6～15 ng/mL）、右上肢のリンパ浮腫（平均投与量 6 mg/日、トラフ濃度 10～16 ng/mL）が発現した。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、いずれも発現したリンパ浮腫は改善がみられた。

（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[11)]。年齢は 23～62 歳で、それぞれ右下肢リンパ浮腫（平均投与量 2 mg/日、投与期間 36 週間）、両側下肢と左乳房リンパ浮腫（投与量 2～4 mg/日、投与期間 24 週間）、両側下肢および生殖器リンパ浮腫（投与量 2 mg/日、投与期間 12 週間）、両側下肢の腫れ（投与量 2～4 mg/日、投与期間 40 週間）、広範囲の重度の右下肢リンパ浮腫（投与期間 12 週間）、左脚リンパ浮腫（投与量 2～4 mg/日、投与期間 12 週間）、左上肢と左乳房のリンパ浮腫（平均投与量 3 mg/日、投与期間 28 週間）、右上肢、右乳房および右脇腹

のリンパ浮腫（投与期間 20 週間）が発現した。シロリムスは全例中止され、発現したリンパ浮腫の改善は、1 例を除いてみられなかった。

(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[12)]。症例（32 歳）は、8 年前に右腎移植を受け、腎臓生検と 4 ヵ月前のシクロスポリンからシロリムスへの変更後に呼吸困難と胸痛を訴え、検査の結果、移植された腎臓を覆う腹壁の局所的な腫れと右胸水を合併していた。シロリムスの中止後、症状は 3 ヵ月以内に回復した。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

LM 試験及び CVA 試験で発現した有害事象については、表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-10 でその詳細を示したが、器官別大分類別での有害事象の発現状況を検討するため、MedDRA SOC 別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.7.4-31 及び表 2.7.4-32 に示した。

LM 試験において最も高い発現率を示した有害事象は、胃腸障害の 100%、次いで、皮膚および皮下組織障害（90.9%）、感染症および寄生虫症及び一般・全身障害および投与部位の状態（72.7%）の順であった。

CVA 試験では、胃腸障害の 9.1%、次いで、感染症および寄生虫症（7.8%）、皮膚および皮下組織障害（5.2%）の順であった。

MedDRA SOC 別の有害事象発現率が高率であった胃腸障害、皮膚および皮下組織障害、感染症および寄生虫症、一般・全身障害および投与部位の状態は、LAM を対象とした試験においてもいずれも 70%以上の発現率を示していた。

表 2.7.4-31 LM 試験の SOC 別の有害事象発現例数（発現率）

有害事象名(SOC)	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
皮膚および皮下組織障害	10	90.9
感染症および寄生虫症	8	72.7
一般・全身障害および投与部位の状態	8	72.7
代謝および栄養障害	5	45.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	45.5
傷害、中毒および処置合併症	5	45.5
筋骨格系および結合組織障害	4	36.4
神経系障害	3	27.3
生殖系および乳房障害	3	27.3
臨床検査	3	27.3
血液およびリンパ系障害	1	9.1
免疫系障害	1	9.1
血管障害	1	9.1
肝胆道系障害	1	9.1
腎および尿路障害	1	9.1

MedDRA/J Ver.22.1

Source：＜5.3.5.2-1＞表 12.2-1 改変

表 2.7.4-32 CVA 試験の SOC 別の有害事象発現例数（発現率）

有害事象名(SOC)	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
胃腸障害	7	9.1
感染症および寄生虫症	6	7.8
皮膚および皮下組織障害	4	5.2
代謝および栄養障害	1	1.3
神経系障害	1	1.3
心臓障害	1	1.3
血管障害	1	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.3

MedDRA/J Ver.23.0
Source：＜5.3.5.4-1 参＞表 14.3.1 改変

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験で発現した死亡、その他の重篤な有害事象の詳細は、＜5.3.5.2-1＞及び＜5.3.5.4-1 参＞に提示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

LM 試験及び CVA 試験の臨床検査値の推移を示す。これら臨床検査値について、臨床的に意味のある変動であると治験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。

2.7.4.3.1 血液学的検査項目

LM 試験の臨床検査値（血液学的検査）の推移を図 2.7.4-1、臨床検査値（白血球分画）の推移を図 2.7.4-2、臨床検査値（凝固）の推移を図 2.7.4-3 に示した。

また CVA 試験の臨床検査値（血液学的検査及び凝固）の推移を図 2.7.4-4 に示した。なお、CVA 試験では白血球分画の測定は実施していない。

LM 試験において臨床検査値（血液学的検査、白血球分画及び凝固）の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号 [redacted]：APTT 減少
症例番号 [redacted]：赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び血小板数減少
症例番号 [redacted]：フィブリノゲン上昇
症例番号 [redacted]：リンパ球数の割合増加

これらの検査値の変動について、治験医師はいずれも意味のある変動とは判断されなかった。また、その他臨床検査値（血液学的検査、白血球分画及び凝固）に関連する有害事象は、いずれも非重篤の貧血（Grade 3）及び白血球数減少（Grade 2）が各 1 例（9.1%）に発現した（表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-13）。

CVA 試験において臨床検査値（血液学的検査及び凝固）の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号 [redacted]：D-ダイマー上昇
症例番号 [redacted]：白血球数上昇
症例番号 [redacted]：フィブリノゲン上昇
症例番号 [redacted]：白血球数上昇
症例番号 [redacted]：フィブリノゲン上昇

これらの検査値の変動について、治験医師はいずれも意味のある変動とは判断されなかった。また、その他臨床検査値（血液学的検査及び凝固）に関連する有害事象は、認められなかった。

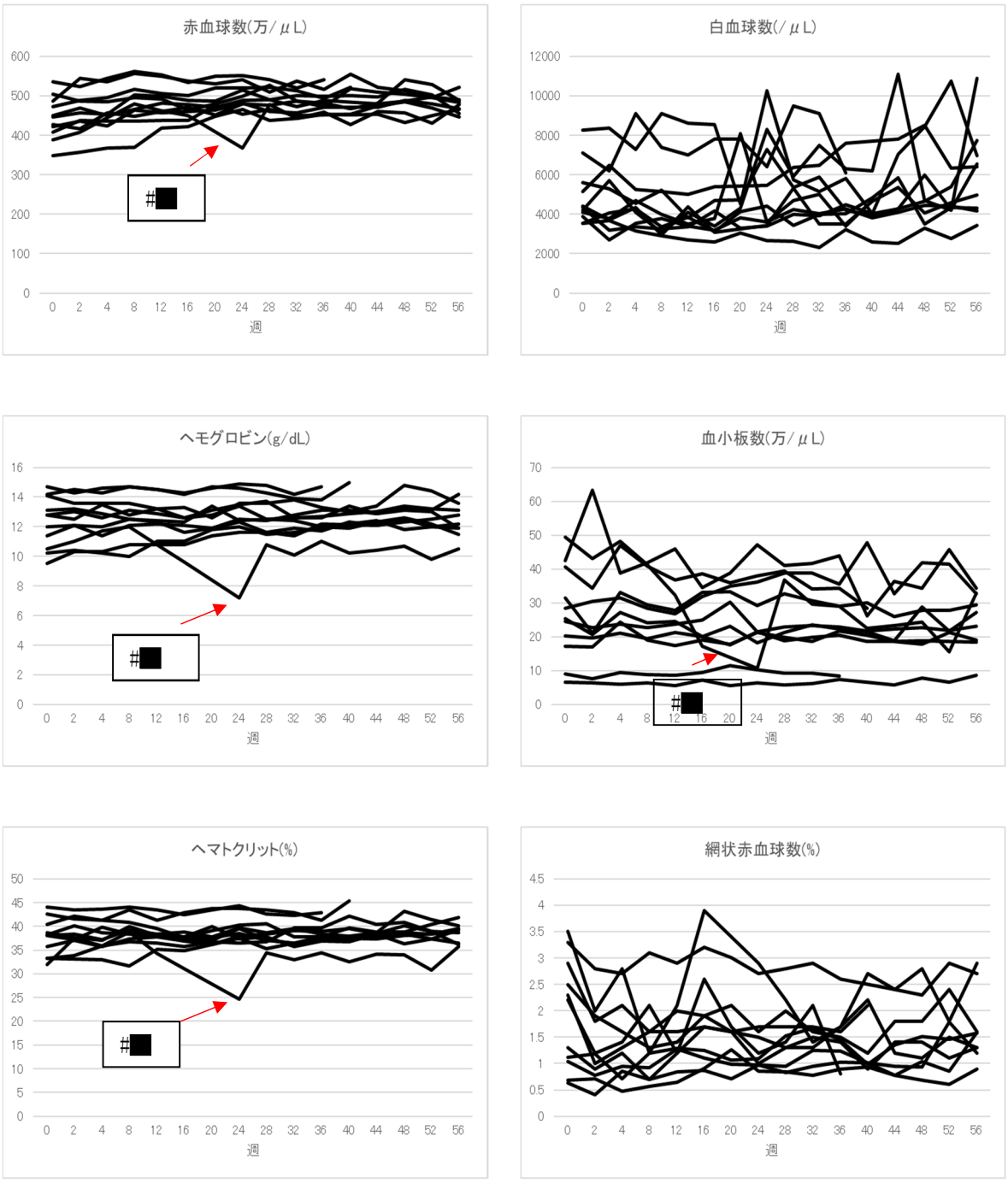


図 2.7.4-1 LM 試験の臨床検査値の推移（血液学的検査）

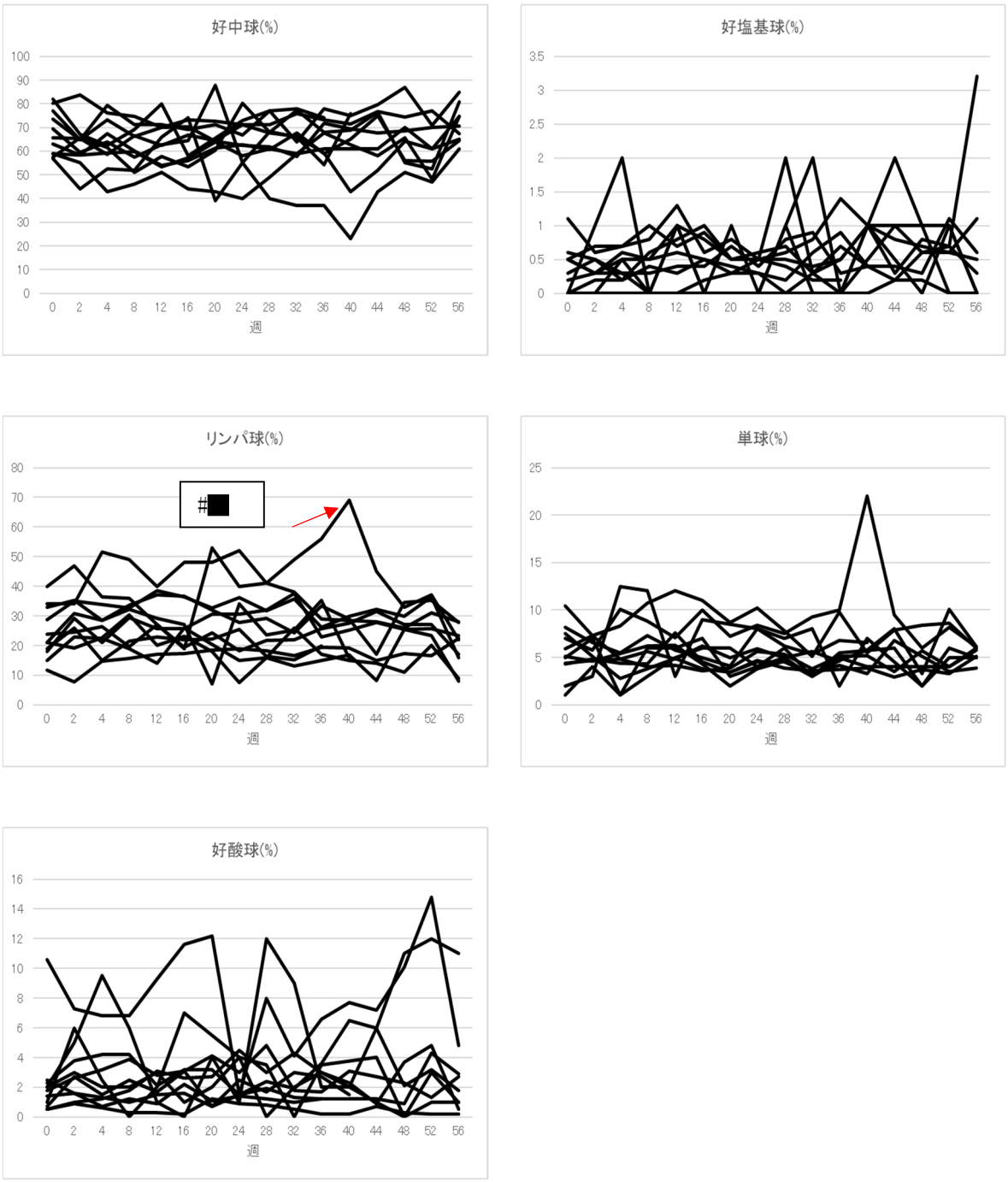


図 2.7.4-2 LM 試験の臨床検査値の推移（白血球分画）

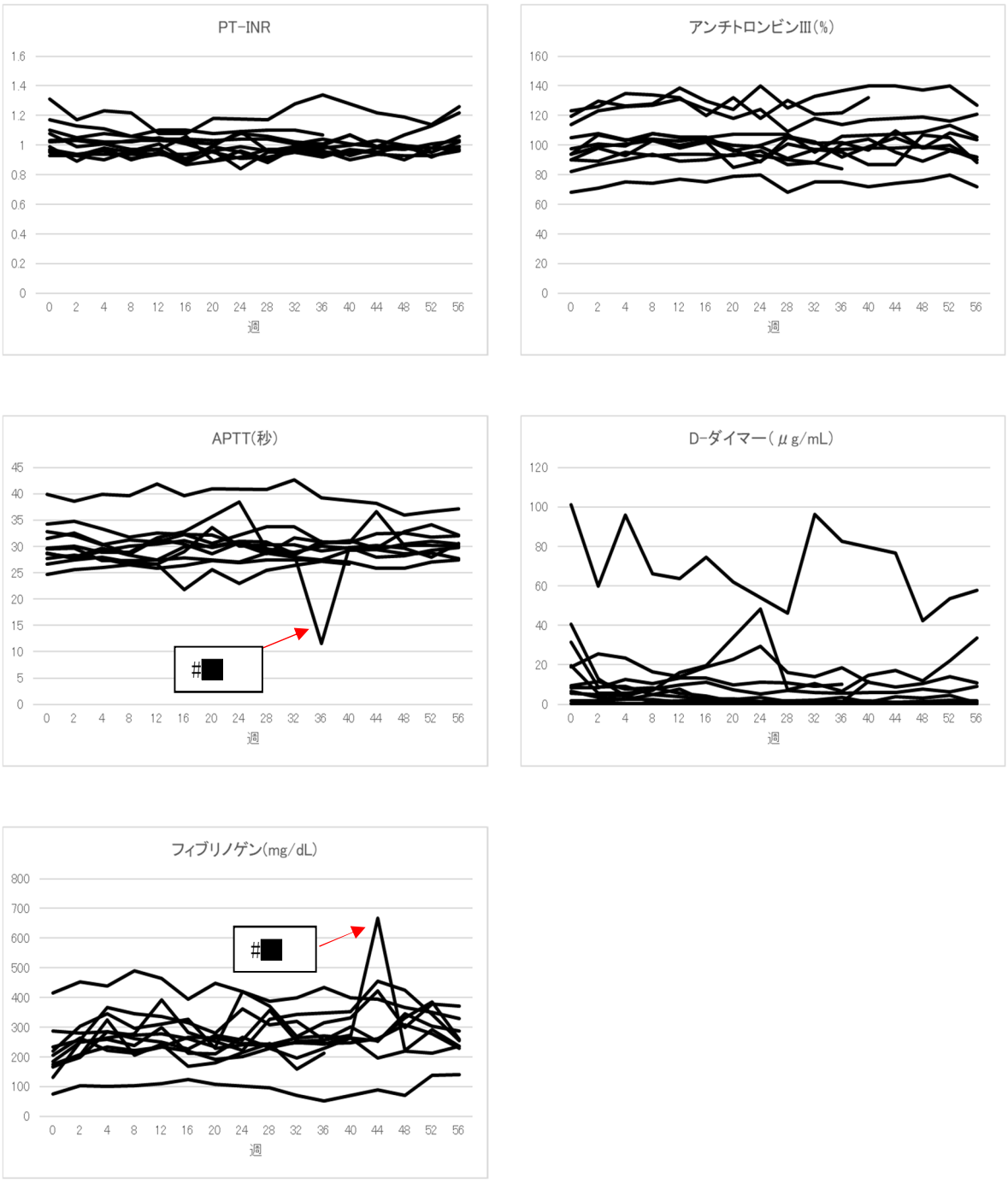


図 2.7.4-3 LM 試験の臨床検査値の推移（凝固）

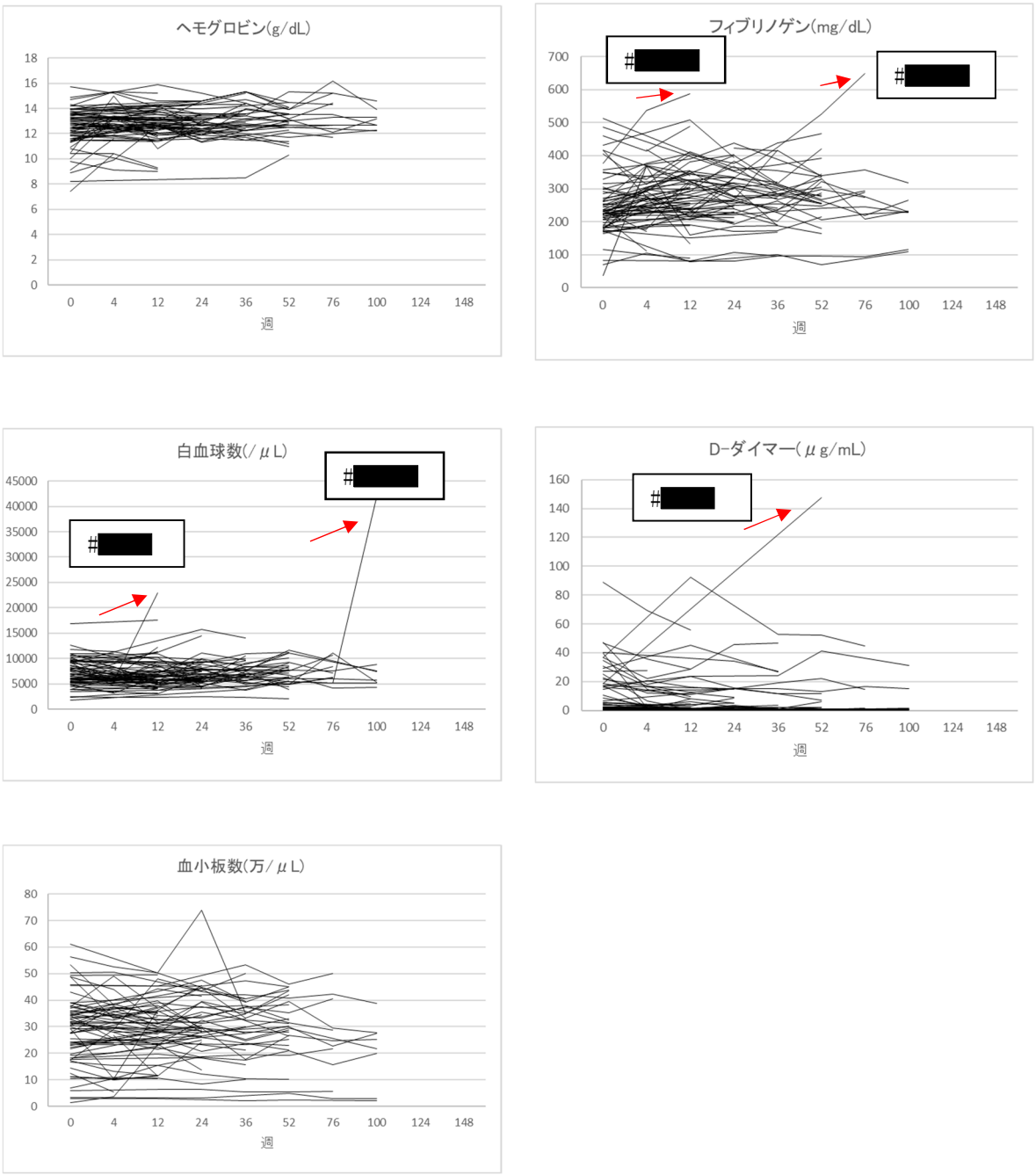


図 2.7.4-4 CVA 試験の臨床検査値の推移（血液学的検査及び凝固）

2.7.4.3.2 血液生化学的検査項目

LM 試験及び CVA 試験の臨床検査値（血液生化学的検査）の推移を図 2.7.4-5 及び図 2.7.4-6 に示した。

LM 試験において臨床検査値（血液生化学的検査）の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号 [redacted]：ALT 上昇、AST 上昇、γ―GTP 上昇。

〔有害事象：急性肝炎（重篤、Grade 3)、高トリグリセリド血症（非重篤、Grade 3)〕

症例番号 [redacted]：AST 上昇、γ―GTP 上昇、中性脂肪上昇

〔有害事象：AST 上昇（非重篤、Grade 2)、γ―GTP 上昇（非重篤、Grade 3)、高脂血症（非重篤、Grade 2)〕

症例番号 [redacted]：CRP 上昇

〔有害事象：CRP 上昇（非重篤、Grade 2)〕

症例番号 [redacted]：CRP 上昇

症例番号 [redacted]：中性脂肪上昇

また、その他臨床検査値（血液生化学的検査）に関連する有害事象は、いずれも非重篤の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%）に発現した（表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-13)。

CVA 試験において臨床検査値（血液生化学的検査）の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号 [redacted]：アルブミン上昇

症例番号 [redacted]：中性脂肪上昇

これらの検査値の変動について、治験医師はいずれも意味のある変動とは判断されなかった。また、その他臨床検査値（血液生化学的検査）に関連する有害事象は、認められなかった。

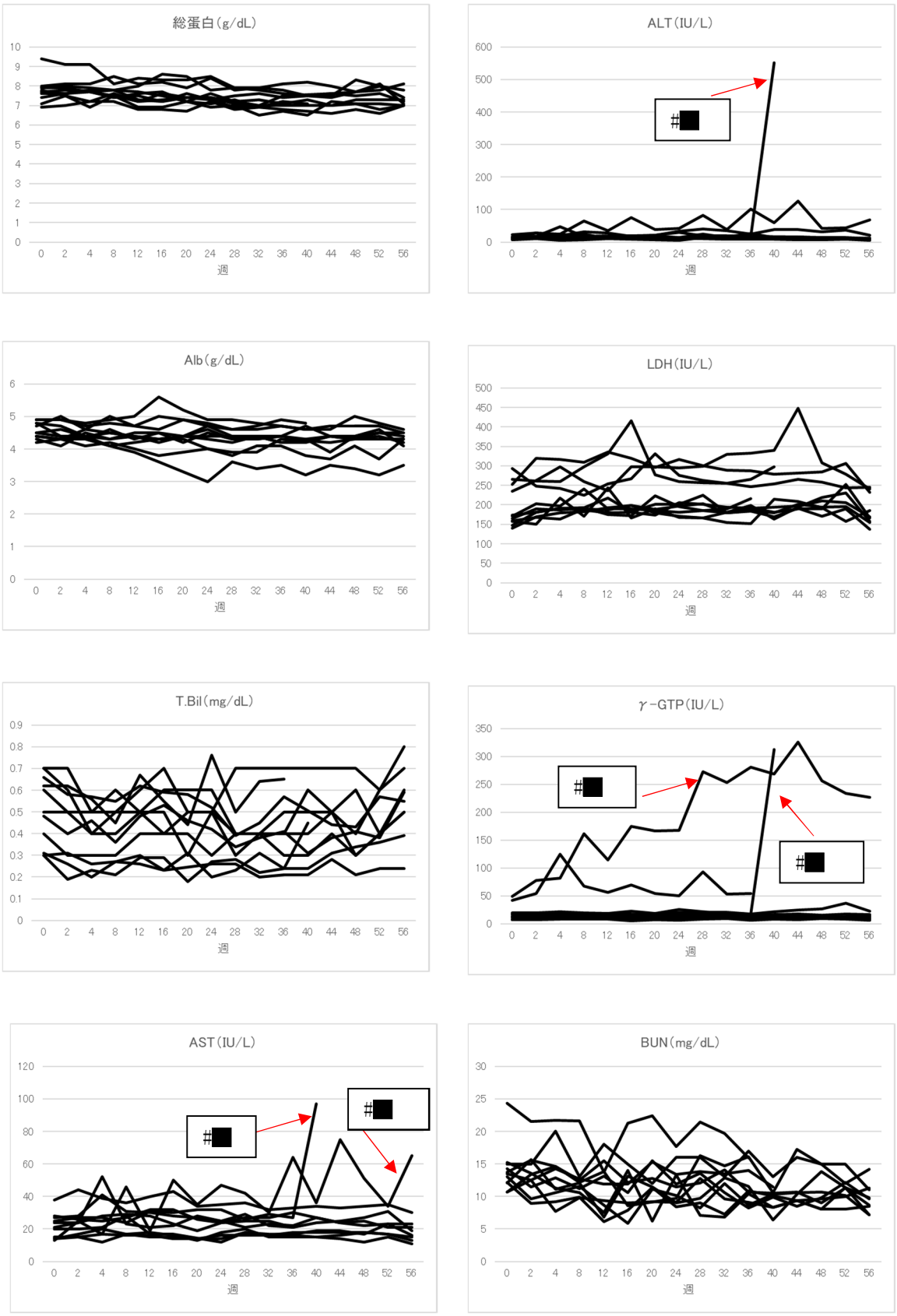


図 2.7.4-5 LM 試験の臨床検査値の推移（血液生化学的検査）

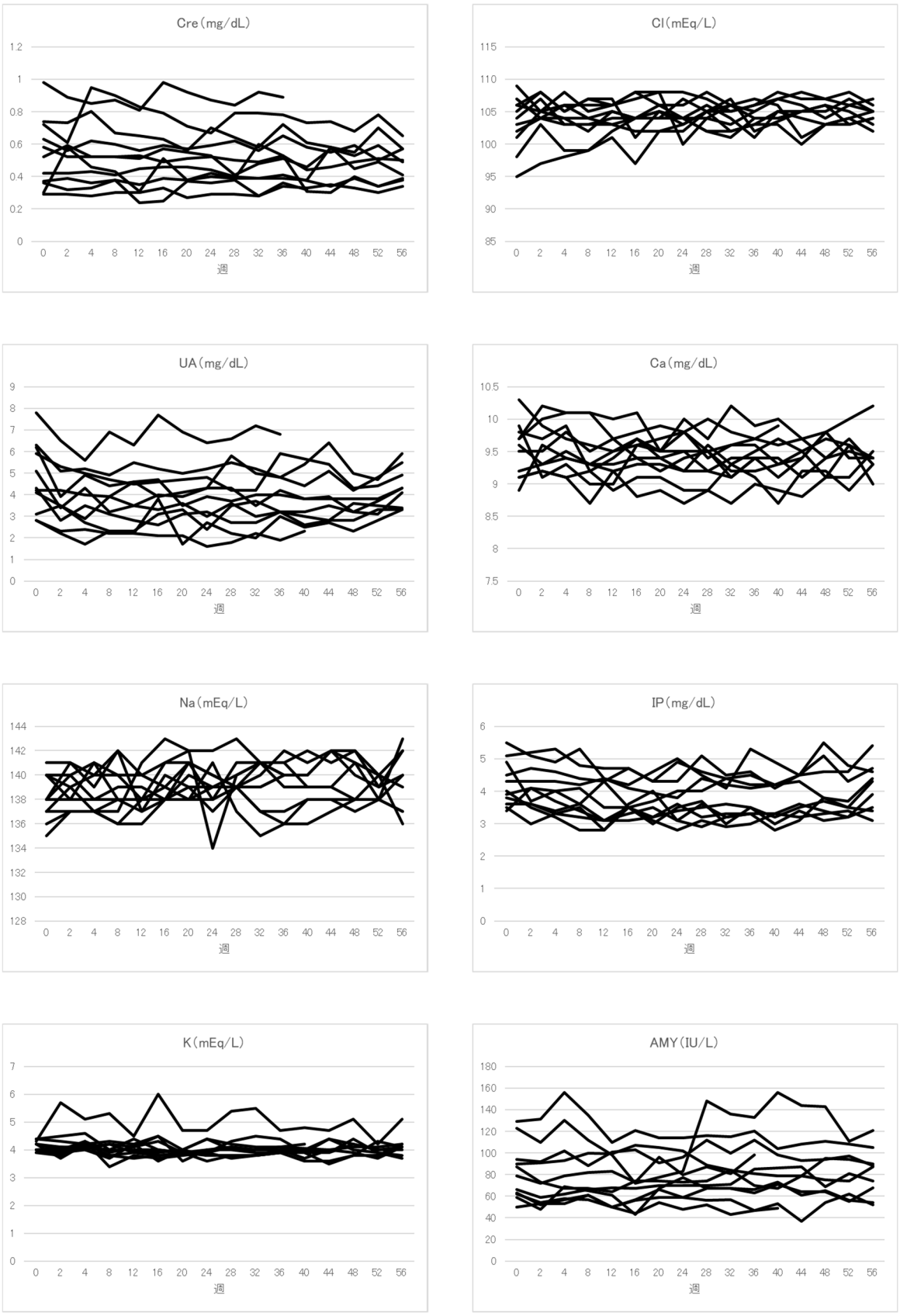


図 2.7.4-5 LM 試験の臨床検査値の推移（血液生化学的検査）（**続き**）

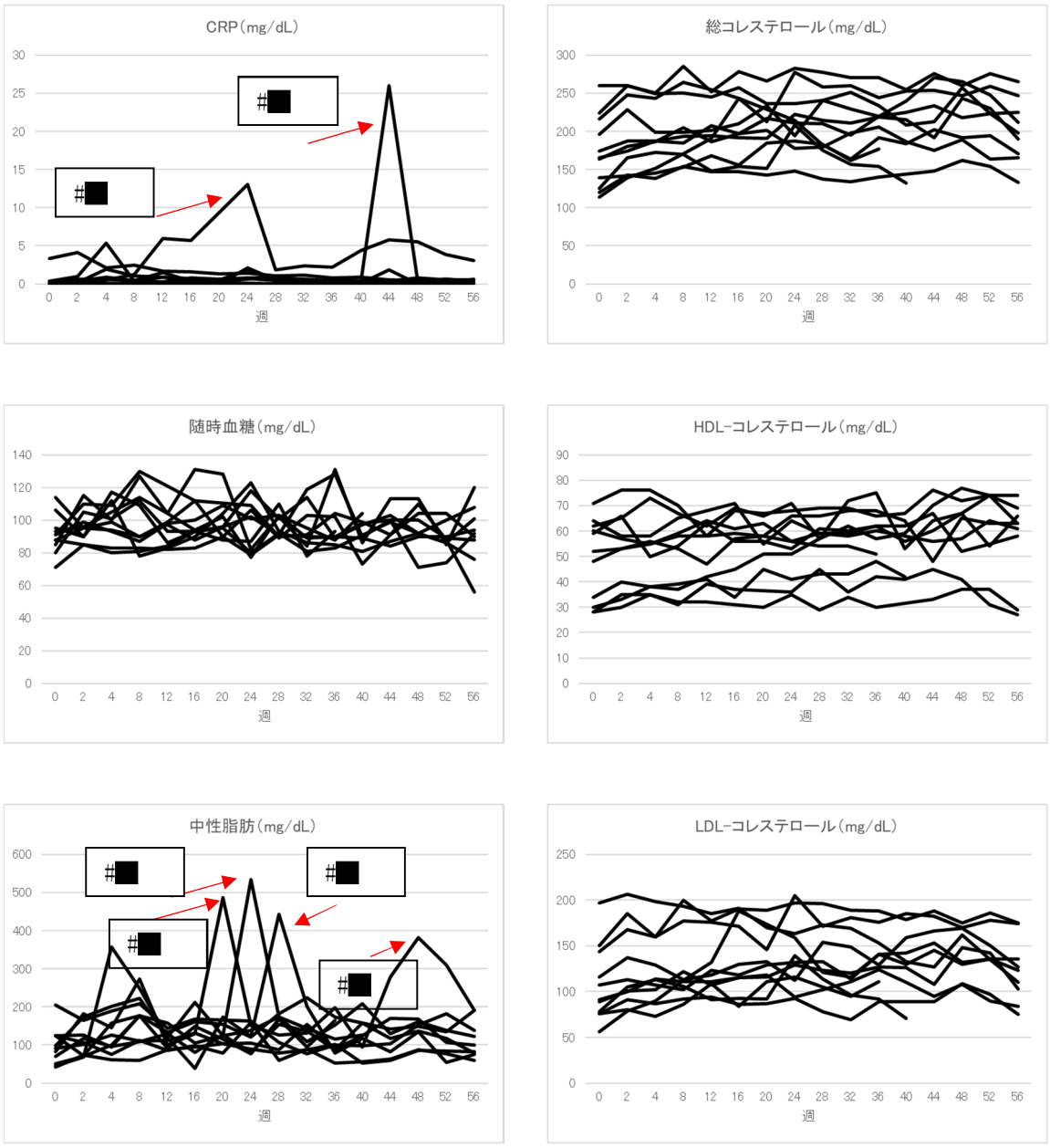


図 2.7.4-5 LM 試験の臨床検査値の推移（血液生化学的検査）（**続き**）

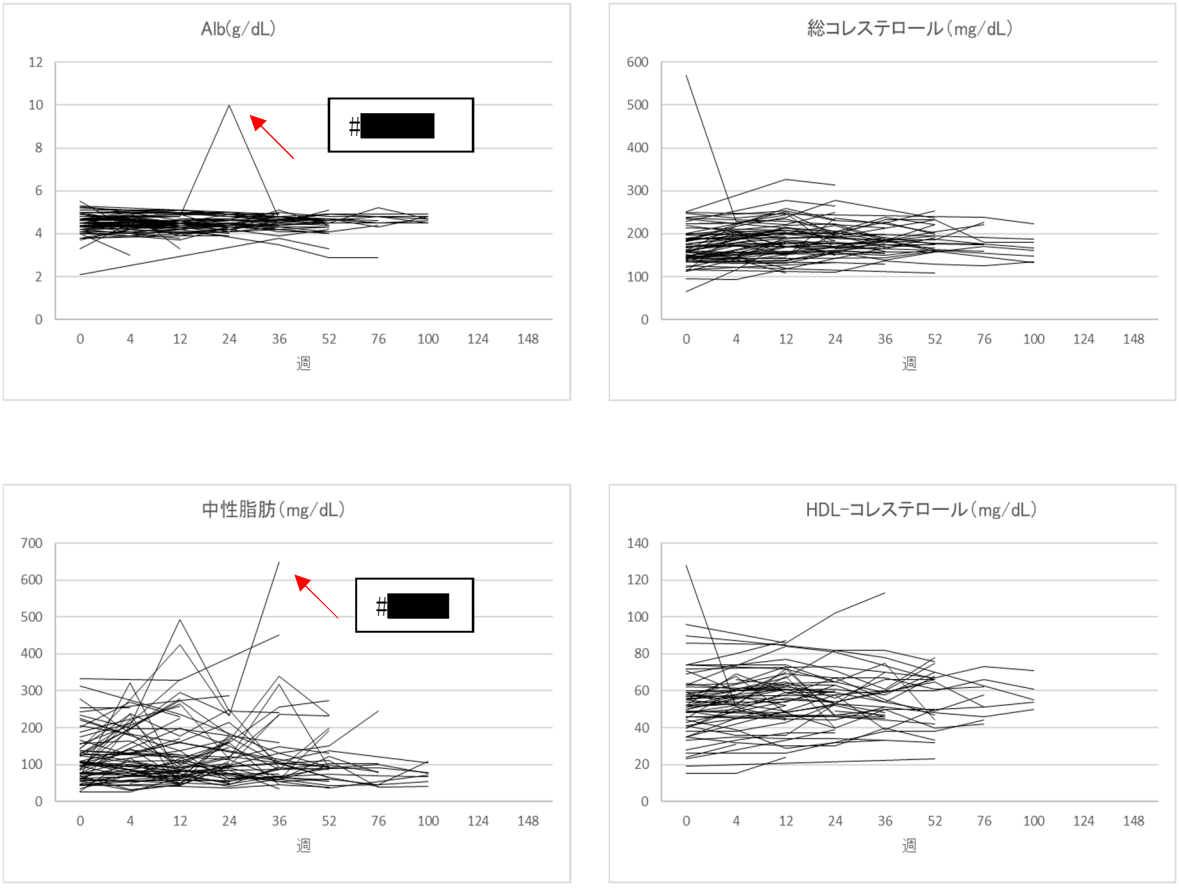


図 2.7.4-6 CVA 試験の臨床検査値の推移（血液生化学的検査）

2.7.4.3.3 尿検査

LM 試験の臨床検査値〔尿検査（定性）〕の集計を表 2.7.4-33 に示した。なお、CVA 試験では尿検査（定性）は実施していない。

LM 試験において臨床検査値〔尿検査（定性）〕の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号■：尿潜血 3＋

症例番号■：尿潜血 3＋、尿蛋白 3＋

症例番号■：尿潜血 3＋

症例番号■：尿潜血 3＋

症例番号■：尿潜血 3＋、尿蛋白 4＋

〔有害事象：血尿（非重篤、Grade 1）、蛋白尿（非重篤、Grade 2）〕

症例番号■：尿潜血 3＋

その他臨床検査値〔尿検査（定性）〕に関連する有害事象は、認められなかった。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。

表 2.7.4-33 LM 試験の臨床検査値の集計〔尿検査（定性）〕

臨床検査項目名	週	開始前	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止時	後観察
糖	評価例数	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	8	9	9	9	2	9
	－	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	7	9	9	9	2	9
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	+3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白	評価例数	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	8	9	9	9	2	9
	－	7	6	6	6	7	6	6	5	6	5	4	3	4	5	5	1	6
	±	2	1	3	2	0	2	3	2	2	3	2	2	2	2	1	0	1
	+1	2	3	2	1	4	2	0	2	1	3	2	1	1	0	1	1	1
	+2	0	1	0	2	0	1	1	1	2	0	3	2	1	0	0	0	1
	+3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
潜血	評価例数	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	8	9	9	9	2	9
	－	7	9	9	7	7	7	7	4	5	7	7	4	5	6	5	1	6
	±	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	+1	1	1	0	0	0	1	1	0	2	1	0	1	1	0	0	0	2
	+2	1	0	0	0	2	2	1	3	2	2	2	2	0	1	1	0	0
	+3	2	1	1	3	2	1	1	3	1	1	2	1	2	2	3	1	1
	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：＜5.3.5.2-1＞表 14.3.5-5

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

LM 試験のバイタルサインの要約を図 2.7.4-7 に、CVA 試験のバイタルサインの要約を図 2.7.4-8 に示した。これらバイタルサインの異常変動のうち、臨床的に意味のある変動であると治験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。

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、SpO_2）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（SpO_2）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。

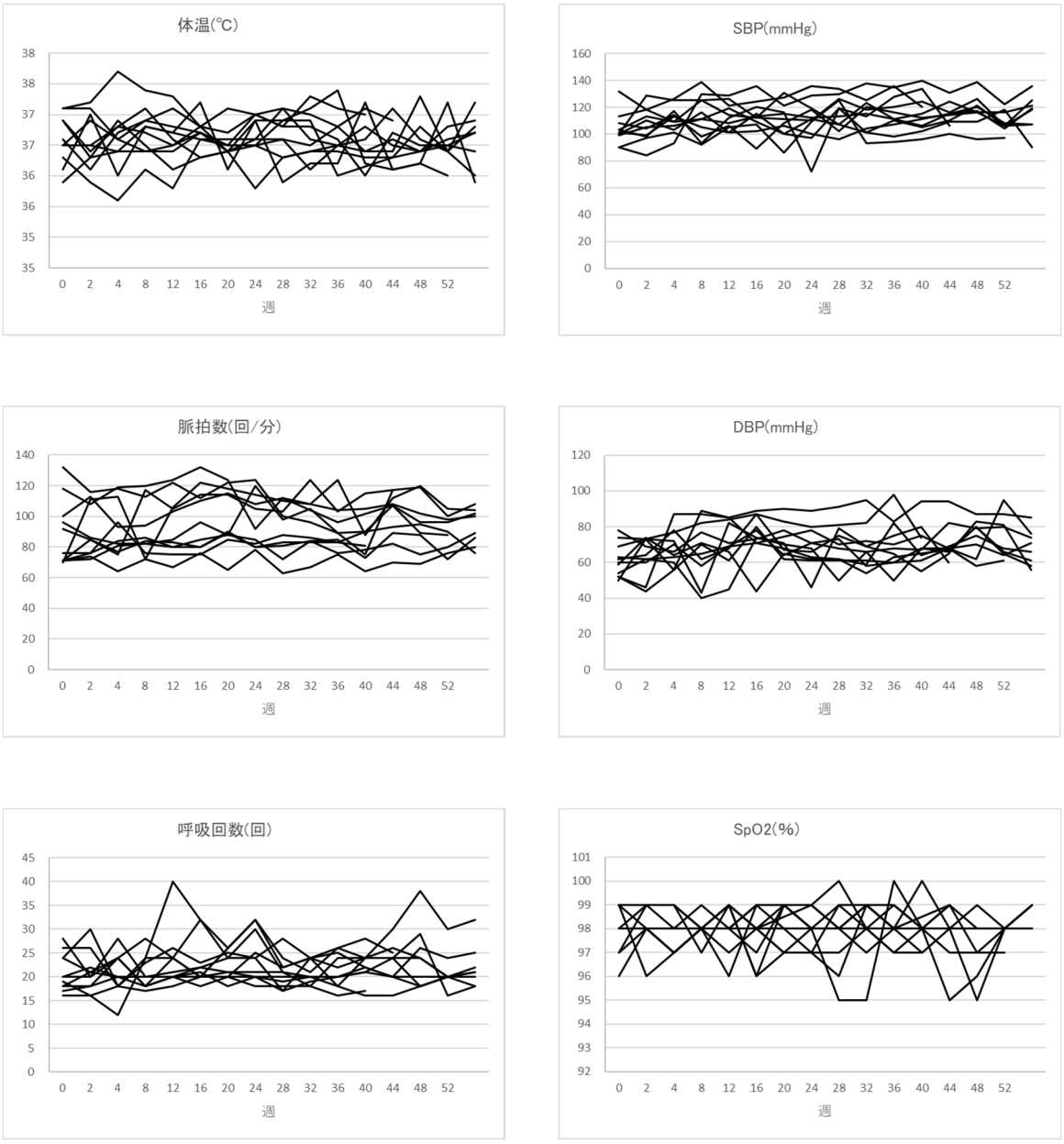


図 2.7.4-7 LM 試験のバイタルサインの要約

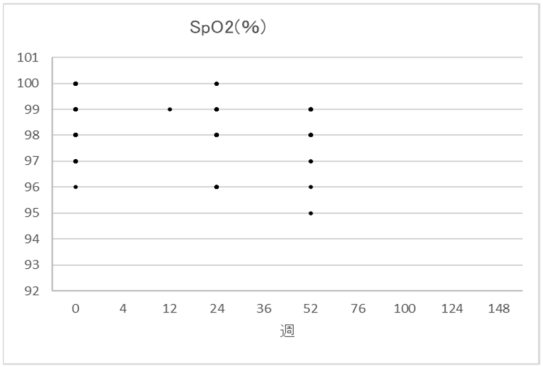


図 2.7.4-8 CVA 試験のバイタルサインの要約

2.7.4.4.2 心電図

LM 試験では心電図検査を投与前及び投与 52 週後又は中止時に実施した。CVA 試験では心電図検査の実施を必須としていなかった。いずれの試験においても、有害事象としてみられた心電図異常は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

LM 試験及び CVA 試験において、本剤を投与した際の内因性要因の影響を検討するため有害事象の発現状況を、年齢、性別、体重及び体表面積別について集計した。

2.7.4.5.1.1 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 2.7.4-34 及び表 2.7.4-35 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。

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 2.7.4-34 LM 試験の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
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	0	4	1	6
全ての有害事象	0	4(100.0)	1(100.0)	6(100.0)
感染症および寄生虫症	0	2(50.0)	1(100.0)	5(83.3)
気管支炎	0	2(50.0)	0	0
結膜炎	0	1(25.0)	0	0
喉頭炎	0	0	0	1(16.7)
咽頭炎	0	0	1(100.0)	2(33.3)
肺炎	0	1(25.0)	0	1(16.7)
鼻炎	0	0	0	1(16.7)
唾液腺炎	0	0	0	1(16.7)
皮膚感染	0	2(50.0)	0	1(16.7)
上気道感染	0	1(25.0)	1(100.0)	2(33.3)
感染性腸炎	0	1(25.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1(25.0)	0	0
貧血	0	1(25.0)	0	0
免疫系障害	0	1(25.0)	0	0
過敏症	0	1(25.0)	0	0
代謝および栄養障害	0	3(75.0)	1(100.0)	1(16.7)
脱水	0	1(25.0)	1(100.0)	0
高トリグリセリド血症	0	1(25.0)	0	0
低亜鉛血症	0	1(25.0)	0	0
食欲減退	0	1(25.0)	0	0
高脂血症	0	0	0	1(16.7)
神経系障害	0	1(25.0)	0	2(33.3)
浮動性めまい	0	0	0	1(16.7)

年齢区分	2歳未満	2～11歳	12～18歳	19歳以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	0	1(25.0)	0	1(16.7)
血管障害	0	0	0	1(16.7)
高血圧	0	0	0	1(16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2(50.0)	0	3(50.0)
咳嗽	0	1(25.0)	0	1(16.7)
鼻出血	0	0	0	1(16.7)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1(16.7)
鼻漏	0	1(25.0)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1(16.7)
胃腸障害	0	4(100.0)	1(100.0)	6(100.0)
腹部膨満	0	0	1(100.0)	0
腹痛	0	0	1(100.0)	2(33.3)
上腹部痛	0	0	0	1(16.7)
便秘	0	0	0	1(16.7)
齲歯	0	1(25.0)	0	0
下痢	0	1(25.0)	1(100.0)	4(66.7)
消化不良	0	0	0	1(16.7)
胃食道逆流性疾患	0	1(25.0)	0	0
口腔内痛	0	0	0	1(16.7)
歯周病	0	0	0	1(16.7)
口内炎	0	4(100.0)	0	5(83.3)
肝胆道系障害	0	1(25.0)	0	0
急性肝炎	0	1(25.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3(75.0)	1(100.0)	6(100.0)
皮膚炎	0	1(25.0)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	2(50.0)	0	6(100.0)
湿疹	0	0	1(100.0)	1(16.7)
皮下出血	0	1(25.0)	0	0
皮膚疼痛	0	0	1(100.0)	0
丘疹	0	1(25.0)	0	0
そう痒症	0	0	0	1(16.7)
皮膚びらん	0	1(25.0)	0	0
皮膚潰瘍	0	1(25.0)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1(16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1(100.0)	3(50.0)
関節痛	0	0	0	1(16.7)
背部痛	0	0	0	1(16.7)
筋肉痛	0	0	1(100.0)	1(16.7)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1(16.7)
腎および尿路障害	0	1(25.0)	0	0
血尿	0	1(25.0)	0	0
蛋白尿	0	1(25.0)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	3(50.0)
月経過多	0	0	0	2(33.3)
不規則月経	0	0	0	1(16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2(50.0)	1(100.0)	5(83.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	2(33.3)
倦怠感	0	0	0	1(16.7)
浮腫	0	0	0	1(16.7)

年齢区分	2歳未満	2～11歳	12～18歳	19歳以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	0	1(25.0)	1(100.0)	1(16.7)
発熱	0	2(50.0)	1(100.0)	3(50.0)
非心臓性胸痛	0	0	0	1(16.7)
臨床検査	0	2(50.0)	0	1(16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(16.7)
血中コレステロール増加	0	1(25.0)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1(25.0)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(16.7)
低比重リポ蛋白増加	0	1(25.0)	0	0
白血球数減少	0	1(25.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	3(75.0)	1(100.0)	1(16.7)
節足動物刺傷	0	2(50.0)	0	0
骨折	0	1(25.0)	0	0
挫傷	0	1(25.0)	0	0
熱傷	0	0	0	1(16.7)
皮膚擦過傷	0	1(25.0)	1(100.0)	0

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-35 CVA 試験の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
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	14	33	17	13
全ての有害事象	2(14.3)	6(18.2)	4(23.5)	2(15.4)
感染症および寄生虫症	2(14.3)	2(6.1)	2(11.8)	0
蜂巣炎	1(7.1)	0	0	0
腹膜炎	0	0	1(5.9)	0
肺炎	1(7.1)	0	0	0
敗血症	0	1(3.0)	1(5.9)	0
軟部組織感染	0	1(3.0)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1(5.9)	0
肥満	0	0	1(5.9)	0
神経系障害	0	0	1(5.9)	0
神経痛	0	0	1(5.9)	0
心臓障害	0	1(3.0)	0	0
心不全	0	1(3.0)	0	0
血管障害	0	0	1(5.9)	0
内出血	0	0	1(5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(3.0)	0	0
呼吸不全	0	1(3.0)	0	0
胃腸障害	1(7.1)	3(9.1)	2(11.8)	1(7.7)
腸炎	0	0	1(5.9)	0
口内炎	0	2(6.1)	2(11.8)	1(7.7)
嘔吐	1(7.1)	0	0	0
腹腔内出血	0	1(3.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2(11.8)	2(15.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2(11.8)	2(15.4)

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.5.1.2 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 2.7.4-36 及び表 2.7.4-37 に示した。

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、ざ瘡様皮膚炎、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、ざ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 2.7.4-36 LM 試験の性別の有害事象発現例数（発現率）

性別		男性	女性
有害事象名(SOC、PT)		n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		4	7
全ての有害事象		4(100.0)	7(100.0)
感染症および寄生虫症		1(25.0)	7(100.0)
	気管支炎	1(25.0)	1(14.3)
	結膜炎	1(25.0)	0
	喉頭炎	0	1(14.3)
	咽頭炎	0	3(42.9)
	肺炎	0	2(28.6)
	鼻炎	0	1(14.3)
	唾液腺炎	0	1(14.3)
	皮膚感染	1(25.0)	2(28.6)
	上気道感染	1(25.0)	3(42.9)
	感染性腸炎	1(25.0)	0
血液およびリンパ系障害		1(25.0)	0
	貧血	1(25.0)	0
免疫系障害		0	1(14.3)
	過敏症	0	1(14.3)
代謝および栄養障害		2(50.0)	3(42.9)
	脱水	0	2(28.6)
	高トリグリセリド血症	1(25.0)	0
	低亜鉛血症	1(25.0)	0
	食欲減退	1(25.0)	0
	高脂血症	0	1(14.3)
神経系障害		1(25.0)	2(28.6)
	浮動性めまい	0	1(14.3)
	頭痛	1(25.0)	1(14.3)
血管障害		0	1(14.3)
	高血圧	0	1(14.3)

性別		男性	女性
有害事象名(SOC、PT)		n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2(50.0)	3(42.9)
	咳嗽	1(25.0)	1(14.3)
	鼻出血	0	1(14.3)
	アレルギー性鼻炎	0	1(14.3)
	鼻漏	1(25.0)	0
	口腔咽頭痛	0	1(14.3)
胃腸障害		4(100.0)	7(100.0)
	腹部膨満	0	1(14.3)
	腹痛	0	3(42.9)
	上腹部痛	0	1(14.3)
	便秘	0	1(14.3)
	齲歯	0	1(14.3)
	下痢	0	6(85.7)
	消化不良	0	1(14.3)
	胃食道逆流性疾患	1(25.0)	0
	口腔内痛	0	1(14.3)
	歯周病	1(25.0)	0
	口内炎	4(100.0)	5(71.4)
肝胆道系障害		1(25.0)	0
	急性肝炎	1(25.0)	0
皮膚および皮下組織障害		3(75.0)	7(100.0)
	皮膚炎	1(25.0)	0
	ざ瘡様皮膚炎	2(50.0)	6(85.7)
	湿疹	0	2(28.6)
	皮下出血	0	1(14.3)
	皮膚疼痛	0	1(14.3)
	丘疹	1(25.0)	0
	そう痒症	0	1(14.3)
	皮膚びらん	0	1(14.3)
	皮膚潰瘍	1(25.0)	0
	蕁麻疹	0	1(14.3)
筋骨格系および結合組織障害		0	4(57.1)
	関節痛	0	1(14.3)
	背部痛	0	1(14.3)
	筋肉痛	0	2(28.6)
	筋骨格系胸痛	0	1(14.3)
腎および尿路障害		1(25.0)	0
	血尿	1(25.0)	0
	蛋白尿	1(25.0)	0
生殖系および乳房障害		0	3(42.9)
	月経過多	0	2(28.6)
	不規則月経	0	1(14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		2(50.0)	6(85.7)
	インフルエンザ様疾患	0	2(28.6)
	倦怠感	0	1(14.3)
	浮腫	0	1(14.3)
	疼痛	1(25.0)	2(28.6)
	発熱	2(50.0)	4(57.1)
	非心臓性胸痛	0	1(14.3)

性別		男性	女性
有害事象名(SOC、PT)		n (%)	n (%)
臨床検査		2(50.0)	1(14.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(14.3)
	血中コレステロール増加	1(25.0)	0
	Ｃ－反応性蛋白増加	1(25.0)	0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(14.3)
	低比重リポ蛋白増加	1(25.0)	0
	白血球数減少	1(25.0)	0
傷害、中毒および処置合併症		3(75.0)	2(28.6)
	節足動物刺傷	2(50.0)	0
	骨折	1(25.0)	0
	挫傷	1(25.0)	0
	熱傷	0	1(14.3)
	皮膚擦過傷	1(25.0)	1(14.3)

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-37 CVA 試験の性別の有害事象発現例数（発現率）

性別		男性	女性
有害事象の種類(SOC、PT)		n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		33	44
全ての有害事象		4(12.1)	10(22.7)
感染症および寄生虫症		3(9.1)	3(6.8)
	蜂巣炎	1(3.0)	0
	腹膜炎	0	1(2.3)
	肺炎	0	1(2.3)
	敗血症	2(6.1)	0
	軟部組織感染	0	1(2.3)
代謝および栄養障害		0	1(2.3)
	肥満	0	1(2.3)
神経系障害		0	1(2.3)
	神経痛	0	1(2.3)
心臓障害		0	1(2.3)
	心不全	0	1(2.3)
血管障害		0	1(2.3)
	内出血	0	1(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	1(2.3)
	呼吸不全	0	1(2.3)
胃腸障害		2(6.1)	5(11.4)
	腸炎	1(3.0)	0
	口内炎	1(3.0)	4(9.1)
	嘔吐	0	1(2.3)
	腹腔内出血	1(3.0)	0
皮膚および皮下組織障害		1(3.0)	3(6.8)
	ざ瘡様皮膚炎	1(3.0)	3(6.8)

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.5.1.3 体重別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験の体重別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.7.4-38 及び表 2.7.4-39 に示した。体重区分は 10 kg 未満、10～30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上とした。

LM 試験における体重別の有害事象発現率は、10～30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上でいずれも 100%であった。なお、体重 10 kg 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、10～30 kg 未満では、気管支炎、皮膚感染及び口内炎で、30～50 kg 未満では、咽頭炎、上気道感染、頭痛、下痢、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、疼痛、発熱及び皮膚擦過傷で、50 kg 以上では、腹痛、下痢、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、月経過多及び発熱であった。いずれの体重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 試験における体重別の有害事象発現率は、10 kg 未満 15.4%、10～30 kg 未満 18.8%、30～50 kg 未満 29.4%、50 kg 以上 6.7%であった。いずれの体重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重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 2.7.4-38 LM 試験の体重別の有害事象発現例数（発現率）

体重区分	10kg 未満	10～30kg 未満	30～50kg 未満	50kg 以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	0	3	4	4
全ての有害事象	0	3(100.0)	4(100.0)	4(100.0)
感染症および寄生虫症	0	2(66.7)	3(75.0)	3(75.0)
気管支炎	0	2(66.7)	0	0
結膜炎	0	1(33.3)	0	0
喉頭炎	0	0	0	1(25.0)
咽頭炎	0	0	2(50.0)	1(25.0)
肺炎	0	1(33.3)	0	1(25.0)
鼻炎	0	0	1(25.0)	0
唾液腺炎	0	0	0	1(25.0)
皮膚感染	0	2(66.7)	0	1(25.0)
上気道感染	0	1(33.3)	2(50.0)	1(25.0)
感染性腸炎	0	1(33.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1(25.0)	0
貧血	0	0	1(25.0)	0
免疫系障害	0	1(33.3)	0	0
過敏症	0	1(33.3)	0	0
代謝および栄養障害	0	2(66.7)	2(50.0)	1(25.0)
脱水	0	1(33.3)	1(25.0)	0
高トリグリセリド血症	0	1(33.3)	0	0
低亜鉛血症	0	0	1(25.0)	0
食欲減退	0	0	1(25.0)	0
高脂血症	0	0	0	1(25.0)
神経系障害	0	0	3(75.0)	0
浮動性めまい	0	0	1(25.0)	0
頭痛	0	0	2(50.0)	0
血管障害	0	0	1(25.0)	0
高血圧	0	0	1(25.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(33.3)	2(50.0)	2(50.0)

体重区分	10kg 未満	10～30kg 未満	30～50kg 未満	50kg 以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	0	0	1(25.0)	1(25.0)
鼻出血	0	0	0	1(25.0)
アレルギー性鼻炎	0	0	1(25.0)	0
鼻漏	0	1(33.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1(25.0)
胃腸障害	0	3(100.0)	4(100.0)	4(100.0)
腹部膨満	0	0	1(25.0)	0
腹痛	0	0	1(25.0)	2(50.0)
上腹部痛	0	0	1(25.0)	0
便秘	0	0	1(25.0)	0
齲歯	0	1(33.3)	0	0
下痢	0	1(33.3)	2(50.0)	3(75.0)
消化不良	0	0	0	1(25.0)
胃食道逆流性疾患	0	1(33.3)	0	0
口腔内痛	0	0	1(25.0)	0
歯周病	0	0	0	1(25.0)
口内炎	0	3(100.0)	2(50.0)	4(100.0)
肝胆道系障害	0	1(33.3)	0	0
急性肝炎	0	1(33.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2(66.7)	4(100.0)	4(100.0)
皮膚炎	0	1(33.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1(33.3)	3(75.0)	4(100.0)
湿疹	0	0	1(25.0)	1(25.0)
皮下出血	0	1(33.3)	0	0
皮膚疼痛	0	0	1(25.0)	0
丘疹	0	1(33.3)	0	0
そう痒症	0	0	1(25.0)	0
皮膚びらん	0	1(33.3)	0	0
皮膚潰瘍	0	1(33.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1(25.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2(50.0)	2(50.0)
関節痛	0	0	0	1(25.0)
背部痛	0	0	1(25.0)	0
筋肉痛	0	0	1(25.0)	1(25.0)
筋骨格系胸痛	0	0	1(25.0)	0
腎および尿路障害	0	0	1(25.0)	0
血尿	0	0	1(25.0)	0
蛋白尿	0	0	1(25.0)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1(25.0)	2(50.0)
月経過多	0	0	0	2(50.0)
不規則月経	0	0	1(25.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(33.3)	4(100.0)	3(75.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	1(25.0)	1(25.0)
倦怠感	0	0	0	1(25.0)
浮腫	0	0	0	1(25.0)
疼痛	0	0	2(50.0)	1(25.0)
発熱	0	1(33.3)	3(75.0)	2(50.0)
非心臓性胸痛	0	0	0	1(25.0)
臨床検査	0	1(33.3)	1(25.0)	1(25.0)

体重区分	10kg 未満	10～30kg 未満	30～50kg 未満	50kg 以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(25.0)
血中コレステロール増加	0	1(33.3)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1(25.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(25.0)
低比重リポ蛋白増加	0	1(33.3)	0	0
白血球数減少	0	0	1(25.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2(66.7)	3(75.0)	0
節足動物刺傷	0	1(33.3)	1(25.0)	0
骨折	0	1(33.3)	0	0
挫傷	0	1(33.3)	0	0
熱傷	0	0	1(25.0)	0
皮膚擦過傷	0	0	2(50.0)	0

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-39 CVA 試験の体重別の有害事象発現例数（発現率）

体重区分	10kg 未満	10～30kg 未満	30～50kg 未満	50kg 以上
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	13	32	17	15
全ての有害事象	2(15.4)	6(18.8)	5(29.4)	1(6.7)
感染症および寄生虫症	2(15.4)	2(6.3)	2(11.8)	0
蜂巣炎	1(7.7)	0	0	0
腹膜炎	0	0	1(5.9)	0
肺炎	1(7.7)	0	0	0
敗血症	0	1(3.1)	1(5.9)	0
軟部組織感染	0	1(3.1)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1(5.9)	0
肥満	0	0	1(5.9)	0
神経系障害	0	0	1(5.9)	0
神経痛	0	0	1(5.9)	0
心臓障害	0	1(3.1)	0	0
心不全	0	1(3.1)	0	0
血管障害	0	0	1(5.9)	0
内出血	0	0	1(5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(3.1)	0	0
呼吸不全	0	1(3.1)	0	0
胃腸障害	1(7.7)	3(9.4)	2(11.8)	1(6.7)
腸炎	0	0	1(5.9)	0
口内炎	0	2(6.3)	2(11.8)	1(6.7)
嘔吐	1(7.7)	0	0	0
腹腔内出血	0	1(3.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	3(17.6)	1(6.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	3(17.6)	1(6.7)

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.5.1.4 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 2.7.4-40 及び表 2.7.4-41 に示した。体表面積区分は[0.6 ㎡未満]、[0.6～1 ㎡未満]及び[1 ㎡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 ㎡未満]及び[1 ㎡以上]でいずれも100%であった。なお、体表面積[0.6 ㎡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 ㎡未満]では、気管支炎、皮膚感染及び口内炎で、[1 ㎡以上]では、下痢、口内炎、ざ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 ㎡未満]13.0%、[0.6～1 ㎡未満]23.8%、[1 ㎡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 2.7.4-40 LM 試験の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 ㎡未満	0.6～1 ㎡未満	1 ㎡以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	0	3	8
全ての有害事象	0	3(100.0)	8(100.0)
感染症および寄生虫症	0	2(66.7)	6(75.0)
気管支炎	0	2(66.7)	0
結膜炎	0	1(33.3)	0
喉頭炎	0	0	1(12.5)
咽頭炎	0	0	3(37.5)
肺炎	0	1(33.3)	1(12.5)
鼻炎	0	0	1(12.5)
唾液腺炎	0	0	1(12.5)
皮膚感染	0	2(66.7)	1(12.5)
上気道感染	0	1(33.3)	3(37.5)
感染性腸炎	0	1(33.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1(12.5)
貧血	0	0	1(12.5)
免疫系障害	0	1(33.3)	0
過敏症	0	1(33.3)	0
代謝および栄養障害	0	2(66.7)	3(37.5)
脱水	0	1(33.3)	1(12.5)
高トリグリセリド血症	0	1(33.3)	0
低亜鉛血症	0	0	1(12.5)
食欲減退	0	0	1(12.5)
高脂血症	0	0	1(12.5)
神経系障害	0	0	3(37.5)
浮動性めまい	0	0	1(12.5)
頭痛	0	0	2(25.0)
血管障害	0	0	1(12.5)
高血圧	0	0	1(12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(33.3)	4(50.0)
咳嗽	0	0	2(25.0)
鼻出血	0	0	1(12.5)

体表面積区分	0.6 ㎡未満	0.6～1 ㎡未満	1 ㎡以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1(12.5)
鼻漏	0	1(33.3)	0
口腔咽頭痛	0	0	1(12.5)
胃腸障害	0	3(100.0)	8(100.0)
腹部膨満	0	0	1(12.5)
腹痛	0	0	3(37.5)
上腹部痛	0	0	1(12.5)
便秘	0	0	1(12.5)
齲歯	0	1(33.3)	0
下痢	0	1(33.3)	5(62.5)
消化不良	0	0	1(12.5)
胃食道逆流性疾患	0	1(33.3)	0
口腔内痛	0	0	1(12.5)
歯周病	0	0	1(12.5)
口内炎	0	3(100.0)	6(75.0)
肝胆道系障害	0	1(33.3)	0
急性肝炎	0	1(33.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2(66.7)	8(100.0)
皮膚炎	0	1(33.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1(33.3)	7(87.5)
湿疹	0	0	2(25.0)
皮下出血	0	1(33.3)	0
皮膚疼痛	0	0	1(12.5)
丘疹	0	1(33.3)	0
そう痒症	0	0	1(12.5)
皮膚びらん	0	1(33.3)	0
皮膚潰瘍	0	1(33.3)	0
蕁麻疹	0	0	1(12.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4(50.0)
関節痛	0	0	1(12.5)
背部痛	0	0	1(12.5)
筋肉痛	0	0	2(25.0)
筋骨格系胸痛	0	0	1(12.5)
腎および尿路障害	0	0	1(12.5)
血尿	0	0	1(12.5)
蛋白尿	0	0	1(12.5)
生殖系および乳房障害	0	0	3(37.5)
月経過多	0	0	2(25.0)
不規則月経	0	0	1(12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(33.3)	7(87.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	2(25.0)
倦怠感	0	0	1(12.5)
浮腫	0	0	1(12.5)
疼痛	0	0	3(37.5)
発熱	0	1(33.3)	5(62.5)
非心臓性胸痛	0	0	1(12.5)
臨床検査	0	1(33.3)	2(25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(12.5)
血中コレステロール増加	0	1(33.3)	0

体表面積区分	0.6 ㎡未満	0.6～1 ㎡未満	1 ㎡以上
有害事象名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1(12.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1(12.5)
低比重リポ蛋白増加	0	1(33.3)	0
白血球数減少	0	0	1(12.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	2(66.7)	3(37.5)
節足動物刺傷	0	1(33.3)	1(12.5)
骨折	0	1(33.3)	0
挫傷	0	1(33.3)	0
熱傷	0	0	1(12.5)
皮膚擦過傷	0	0	2(25.0)

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-41 CVA 試験の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 ㎡未満	0.6～1 ㎡未満	1 ㎡以上
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	23	21	33
全ての有害事象	3(13.0)	5(23.8)	6(18.2)
感染症および寄生虫症	2(8.7)	2(9.5)	2(6.1)
蜂巣炎	1(4.3)	0	0
腹膜炎	0	0	1(3.0)
肺炎	1(4.3)	0	0
敗血症	0	1(4.8)	1(3.0)
軟部組織感染	0	1(4.8)	0
代謝および栄養障害	0	0	1(3.0)
肥満	0	0	1(3.0)
神経系障害	0	0	1(3.0)
神経痛	0	0	1(3.0)
心臓障害	0	1(4.8)	0
心不全	0	1(4.8)	0
血管障害	0	0	1(3.0)
内出血	0	0	1(3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(4.3)	0	0
呼吸不全	1(4.3)	0	0
胃腸障害	1(4.3)	3(14.3)	3(9.1)
腸炎	0	0	1(3.0)
口内炎	0	2(9.5)	3(9.1)
嘔吐	1(4.3)	0	0
腹腔内出血	0	1(4.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	4(12.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	4(12.1)

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.5.2 外因性要因

LM 試験及び CVA 試験において、本剤を投与した際の外因性要因の影響を検討するため有害事象の発現状況を前治療薬（mTOR 阻害剤）の有無別及び前治療（手術）の有無別に集計した。また、CVA 試験では対象疾患別の有害事象の発現状況も集計した。

2.7.4.5.2.1 前治療薬の有無別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験の前治療薬（mTOR 阻害剤）有無別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.7.4-42 及び表 2.7.4-43 に示した。

LM 試験における前治療薬（mTOR 阻害剤）有無別の有害事象発現率は、前治療薬（mTOR 阻害剤）有り及び無しのどちらも 100%であった。前治療薬（mTOR 阻害剤）有りの対象症例が 2 例と少ないが、感染症、口内炎及びざ瘡様皮膚炎の有害事象の発現が前治療薬（mTOR 阻害剤）無しと比較して少なかった。

CVA 試験では、前治療薬（mTOR 阻害剤）有りの有害事象発現率は 10.0%（3/30 例）で、前治療薬（mTOR 阻害剤）無しの 23.4%（11/47 例）と比べて発現率は低く、また感染症や胃腸障害に関連した有害事象の発現が少なかった。

表 2.7.4-42 LM 試験の前治療薬（mTOR 阻害剤）有無別の有害事象発現例数（発現率）

	mTOR 阻害剤有	mTOR 阻害剤無
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	2	9
全ての有害事象	2(100.0)	9(100.0)
感染症および寄生虫症	1(50.0)	7(77.8)
気管支炎	0	2(22.2)
結膜炎	0	1(11.1)
喉頭炎	0	1(11.1)
咽頭炎	1(50.0)	2(22.2)
肺炎	0	2(22.2)
鼻炎	0	1(11.1)
唾液腺炎	0	1(11.1)
皮膚感染	0	3(33.3)
上気道感染	1(50.0)	3(33.3)
感染性腸炎	0	1(11.1)
血液およびリンパ系障害	0	1(11.1)
貧血	0	1(11.1)
免疫系障害	0	1(11.1)
過敏症	0	1(11.1)
代謝および栄養障害	2(100.0)	3(33.3)
脱水	1(50.0)	1(11.1)
高トリグリセリド血症	1(50.0)	0
低亜鉛血症	0	1(11.1)
食欲減退	0	1(11.1)
高脂血症	0	1(11.1)
神経系障害	0	3(33.3)
浮動性めまい	0	1(11.1)
頭痛	0	2(22.2)
血管障害	0	1(11.1)
高血圧	0	1(11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5(55.6)
咳嗽	0	2(22.2)
鼻出血	0	1(11.1)
アレルギー性鼻炎	0	1(11.1)
鼻漏	0	1(11.1)

	mTOR 阻害剤有	mTOR 阻害剤無
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)
口腔咽頭痛	0	1(11.1)
胃腸障害	2(100.0)	9(100.0)
腹部膨満	1(50.0)	0
腹痛	1(50.0)	2(22.2)
上腹部痛	0	1(11.1)
便秘	0	1(11.1)
齲歯	0	1(11.1)
下痢	1(50.0)	5(55.6)
消化不良	0	1(11.1)
胃食道逆流性疾患	1(50.0)	0
口腔内痛	0	1(11.1)
歯周病	0	1(11.1)
口内炎	1(50.0)	8(88.9)
肝胆道系障害	1(50.0)	0
急性肝炎	1(50.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1(50.0)	9(100.0)
皮膚炎	0	1(11.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	8(88.9)
湿疹	1(50.0)	1(11.1)
皮下出血	0	1(11.1)
皮膚疼痛	1(50.0)	0
丘疹	0	1(11.1)
そう痒症	0	1(11.1)
皮膚びらん	0	1(11.1)
皮膚潰瘍	0	1(11.1)
蕁麻疹	0	1(11.1)
筋骨格系および結合組織障害	1(50.0)	3(33.3)
関節痛	0	1(11.1)
背部痛	0	1(11.1)
筋肉痛	1(50.0)	1(11.1)
筋骨格系胸痛	0	1(11.1)
腎および尿路障害	0	1(11.1)
血尿	0	1(11.1)
蛋白尿	0	1(11.1)
生殖系および乳房障害	0	3(33.3)
月経過多	0	2(22.2)
不規則月経	0	1(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(50.0)	7(77.8)
インフルエンザ様疾患	0	2(22.2)
倦怠感	0	1(11.1)
浮腫	0	1(11.1)
疼痛	1(50.0)	2(22.2)
発熱	1(50.0)	5(55.6)
非心臓性胸痛	0	1(11.1)
臨床検査	0	3(33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(11.1)
血中コレステロール増加	0	1(11.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1(11.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(11.1)

	mTOR 阻害剤有	mTOR 阻害剤無
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)
低比重リポ蛋白増加	0	1(11.1)
白血球数減少	0	1(11.1)
傷害、中毒および処置合併症	2(100.0)	3(33.3)
節足動物刺傷	0	2(22.2)
骨折	1(50.0)	0
挫傷	1(50.0)	0
熱傷	0	1(11.1)
皮膚擦過傷	1(50.0)	1(11.1)

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-43 CVA 試験の前治療薬（mTOR 阻害剤）有無別の有害事象発現例数（発現率）

	mTOR 阻害剤有	mTOR 阻害剤無
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	30	47
全ての有害事象	3(10.0)	11(23.4)
感染症および寄生虫症	0	6(12.8)
蜂巣炎	0	1(2.1)
腹膜炎	0	1(2.1)
肺炎	0	1(2.1)
敗血症	0	2(4.3)
軟部組織感染	0	1(2.1)
代謝および栄養障害	1(3.3)	0
肥満	1(3.3)	0
神経系障害	1(3.3)	0
神経痛	1(3.3)	0
心臓障害	0	1(2.1)
心不全	0	1(2.1)
血管障害	0	1(2.1)
内出血	0	1(2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(3.3)	0
呼吸不全	1(3.3)	0
胃腸障害	1(3.3)	6(12.8)
腸炎	0	1(2.1)
口内炎	1(3.3)	4(8.5)
嘔吐	0	1(2.1)
腹腔内出血	0	1(2.1)
皮膚および皮下組織障害	1(3.3)	3(6.4)
ざ瘡様皮膚炎	1(3.3)	3(6.4)

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.5.2.2 前治療の有無別の有害事象

LM 試験及び CVA 試験の前治療（手術）有無別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.7.4-44 及び表 2.7.4-45 に示した。

LM 試験における前治療（手術）有無別の有害事象発現率は、前治療（手術）有り及び無しのどちらも 100%であった。前治療（手術）無しの対象症例が 3 例と少ないが、呼吸器、胸郭およ

び縦隔障害や臨床検査に関連した有害事象及びざ瘡様皮膚炎の発現が前治療（手術）有りと比較して少なかった一方で、咽頭炎及び上気道感染の発現が多かった。

CVA 試験では、前治療（手術）有りの有害事象発現率は 23.1%（9/39 例）で、前治療（手術）無しの 13.2%（5/38 例）と比べて高かったが、発現した有害事象の種類に差異はみられなかった。

表 2.7.4-44 LM 試験の前治療（手術）有無別の有害事象発現例数（発現率）

	手術有	手術無
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	8	3
全ての有害事象	8(100.0)	3(100.0)
感染症および寄生虫症	6(75.0)	2(66.7)
気管支炎	2(25.0)	0
結膜炎	1(12.5)	0
喉頭炎	1(12.5)	0
咽頭炎	1(12.5)	2(66.7)
肺炎	2(25.0)	0
鼻炎	1(12.5)	0
唾液腺炎	1(12.5)	0
皮膚感染	3(37.5)	0
上気道感染	2(25.0)	2(66.7)
感染性腸炎	1(12.5)	0
血液およびリンパ系障害	1(12.5)	0
貧血	1(12.5)	0
免疫系障害	1(12.5)	0
過敏症	1(12.5)	0
代謝および栄養障害	3(37.5)	2(66.7)
脱水	1(12.5)	1(33.3)
高トリグリセリド血症	0	1(33.3)
低亜鉛血症	1(12.5)	0
食欲減退	1(12.5)	0
高脂血症	1(12.5)	0
神経系障害	2(25.0)	1(33.3)
浮動性めまい	1(12.5)	0
頭痛	1(12.5)	1(33.3)
血管障害	1(12.5)	0
高血圧	1(12.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(62.5)	0
咳嗽	2(25.0)	0
鼻出血	1(12.5)	0
アレルギー性鼻炎	1(12.5)	0
鼻漏	1(12.5)	0
口腔咽頭痛	1(12.5)	0
胃腸障害	8(100.0)	3(100.0)
腹部膨満	0	1(33.3)
腹痛	2(25.0)	1(33.3)
上腹部痛	0	1(33.3)
便秘	0	1(33.3)
齲歯	1(12.5)	0
下痢	5(62.5)	1(33.3)
消化不良	1(12.5)	0

	手術有	手術無
有害事象の種類(SOC、PT)	n（%）	n（%）
胃食道逆流性疾患	0	1(33.3)
口腔内痛	1(12.5)	0
歯周病	1(12.5)	0
口内炎	7(87.5)	2(66.7)
肝胆道系障害	0	1(33.3)
急性肝炎	0	1(33.3)
皮膚および皮下組織障害	8(100.0)	2(66.7)
皮膚炎	1(12.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	7(87.5)	1(33.3)
湿疹	1(12.5)	1(33.3)
皮下出血	1(12.5)	0
皮膚疼痛	0	1(33.3)
丘疹	1(12.5)	0
そう痒症	1(12.5)	0
皮膚びらん	1(12.5)	0
皮膚潰瘍	1(12.5)	0
蕁麻疹	1(12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	3(37.5)	1(33.3)
関節痛	1(12.5)	0
背部痛	1(12.5)	0
筋肉痛	1(12.5)	1(33.3)
筋骨格系胸痛	1(12.5)	0
腎および尿路障害	1(12.5)	0
血尿	1(12.5)	0
蛋白尿	1(12.5)	0
生殖系および乳房障害	2(25.0)	1(33.3)
月経過多	2(25.0)	0
不規則月経	0	1(33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(75.0)	2(66.7)
インフルエンザ様疾患	1(12.5)	1(33.3)
倦怠感	1(12.5)	0
浮腫	1(12.5)	0
疼痛	2(25.0)	1(33.3)
発熱	5(62.5)	1(33.3)
非心臓性胸痛	1(12.5)	0
臨床検査	3(37.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(12.5)	0
血中コレステロール増加	1(12.5)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1(12.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(12.5)	0
低比重リポ蛋白増加	1(12.5)	0
白血球数減少	1(12.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(37.5)	2(66.7)
節足動物刺傷	2(25.0)	0
骨折	0	1(33.3)
挫傷	0	1(33.3)
熱傷	1(12.5)	0
皮膚擦過傷	1(12.5)	1(33.3)

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-45 CVA 試験の前治療（手術）有無別の有害事象発現例数（発現率）

	手術有	手術無
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	39	38
全ての有害事象	9(23.1)	5(13.2)
感染症および寄生虫症	3(7.7)	3(7.9)
蜂巣炎	0	1(2.6)
腹膜炎	1(2.6)	0
肺炎	1(2.6)	0
敗血症	0	2(5.3)
軟部組織感染	1(2.6)	0
代謝および栄養障害	0	1(2.6)
肥満	0	1(2.6)
神経系障害	0	1(2.6)
神経痛	0	1(2.6)
心臓障害	1(2.6)	0
心不全	1(2.6)	0
血管障害	0	1(2.6)
内出血	0	1(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.6)	0
呼吸不全	1(2.6)	0
胃腸障害	4(10.3)	3(7.9)
腸炎	0	1(2.6)
口内炎	3(7.7)	2(5.3)
嘔吐	1(2.6)	0
腹腔内出血	0	1(2.6)
皮膚および皮下組織障害	2(5.1)	2(5.3)
ざ瘡様皮膚炎	2(5.1)	2(5.3)

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.5.2.3 CVA 試験における対象疾患別の有害事象

CVA 試験の対象疾患別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.7.4-46 に示した。

対象疾患別の有害事象の発現率は、リンパ管疾患が 19.2%（10/52 例）、脈管腫瘍が 0%（0/11 例）、静脈奇形が 20.0%（1/5 例）及び混合型脈管奇形が 33.3%（3/9 例）で、脈管腫瘍を除いていずれの対象疾患においても有害事象発現率は同程度であった。なお、リンパ管疾患で多種の有害事象が認められたが、対象症例数が 52 例と他の対象疾患よりも多いことが要因と考えられた。

表 2.7.4-46 CVA 試験の対象疾患別の有害事象発現例数（発現率）

対象疾患	リンパ管奇形	脈管腫瘍	静脈奇形	混合型脈管奇形
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	52	11	5	9
全ての有害事象	10(19.2)	0	1(20.0)	3(33.3)
感染症および寄生虫症	4(7.7)	0	1(20.0)	1(11.1)
蜂巣炎	0	0	0	1(11.1)

対象疾患	リンパ管奇形	脈管腫瘍	静脈奇形	混合型脈管奇形
有害事象の種類(SOC、PT)	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
腹膜炎	1(1.9)	0	0	0
肺炎	1(1.9)	0	0	0
敗血症	1(1.9)	0	1(20.0)	0
軟部組織感染	1(1.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	1(1.9)	0	0	0
肥満	1(1.9)	0	0	0
神経系障害	1(1.9)	0	0	0
神経痛	1(1.9)	0	0	0
心臓障害	1(1.9)	0	0	0
心不全	1(1.9)	0	0	0
血管障害	1(1.9)	0	0	0
内出血	1(1.9)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.9)	0	0	0
呼吸不全	1(1.9)	0	0	0
胃腸障害	4(7.7)	0	1(20.0)	2(22.2)
腸炎	0	0	1(20.0)	0
口内炎	2(3.8)	0	1(20.0)	2(22.2)
嘔吐	1(1.9)	0	0	0
腹腔内出血	1(1.9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4(7.7)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4(7.7)	0	0	0

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.5.3 薬物相互作用

LM 試験及び CVA 試験では、CYP3A 阻害薬又は誘導薬などシロリムスの血中濃度に影響を及ぼす薬剤との併用を禁止していたため、これらとの併用例はなく、現行のラパリムス錠 1 mg の添付文書に追加するべき新たな薬物相互作用に関する情報は得られなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦への本剤の使用を検討した試験はないため、本剤の添付文書（2020 年 7 月改訂）の情報に基づいて以下に要約した。

2.7.4.5.4.1 妊娠時

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物試験（ラット）で胚・胎児毒性が認められている。〕

LM 試験及び CVA 試験では、妊娠又は妊娠を希望する患者は除外していたため、妊娠時の情報は得られていない。なお、国内製造販売後調査にて、本剤投与期間中に妊娠が 2 例確認された。この詳細は、2.7.4.6.3.2.3 にて記載した。

2.7.4.5.4.2 授乳時

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

LM 試験及び CVA 試験では、授乳中の患者は除外されている。授乳中の患者に本剤を投与した評価は行っていない。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与の経験は限られている。シロリムスは水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかないと考えられる。マウス及びラットでは、経口での 50%致死量は 800 mg/kg を超えていた。

予後は不明であるが、外国で本剤 150 mg 投与後に心房細動を生じた（1 例）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

シロリムスの薬物乱用の可能性を示唆する所見はみられていない。また、薬物依存に関するエビデンスもみられていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に対する影響についての試験は実施していないが、本剤休薬中又は中止例において、離脱症状、反跳現象が認められたとする報告は得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響について試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 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ヵ国に及ぶ。また、LAMを適応として本邦を含む19ヵ国（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。

20■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。

2.7.4.6.2 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。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のうち、50件以上でみられた事象を年齢別に表2.7.4-47に示した。

外国市販後において、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。

表 2.7.4-47 CIOMSによる外国の重篤な有害事象（50件以上）

年齢区分	2歳未満	2～11歳	12～18歳	19歳以上	不明	全年齢
発現例数	75	134	94	1593	551	2447
発現件数	179	321	226	4526	797	6049
感染症および寄生虫症	36	56	27	464	119	702
感染	1	2	1	31	16	51
肺炎	4	5	2	117	29	157
敗血症	5	4	3	30	21	63
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	12	4	169	38	229
血液およびリンパ系障害	10	23	20	116	89	258
血小板減少症	2	2	4	12	33	53
血栓性微小血管症	0	7	6	17	22	52
免疫系障害	1	15	9	133	32	190
移植拒絶反応	0	7	4	35	15	61
代謝および栄養障害	6	4	6	148	26	190
精神障害	2	1	3	58	9	73
神経系障害	3	9	5	196	44	257
眼障害	1	3	1	60	9	74
心臓障害	2	6	2	151	10	171
血管障害	3	8	7	109	18	145

年齢区分	2歳未満	2～11歳	12～18歳	19歳以上	不明	全年齢
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	19	12	274	38	353
呼吸困難	0	1	1	48	5	55
胃腸障害	13	20	17	227	43	320
下痢	3	6	4	61	2	76
肝胆道系障害	7	12	4	40	14	77
皮膚および皮下組織障害	4	10	3	88	11	116
筋骨格系および結合組織障害	3	3	4	101	7	118
腎および尿路障害	2	6	8	186	31	233
腎不全	1	2	2	49	5	59
一般・全身障害および投与部位の状態	11	22	24	487	87	631
状態悪化	1	1	5	53	3	63
死亡	1	1	0	109	33	144
発熱	2	4	4	61	4	75
臨床検査	14	19	14	242	29	318
傷害、中毒および処置合併症	4	1	4	126	21	156

MedDRA/J Ver.24.0
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.6.3 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について掲載した。

2.7.4.6.3.1 重篤な副作用

重篤な副作用の発現状況を表 2.7.4-48に示した。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。

表 2.7.4-48 重篤な副作用の発現状況

	製造販売後調査等の状況（重篤な副作用）
安全性解析対象症例数	388
副作用等の発現症例数	40
副作用等の発現割合	10.31%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）
感染症および寄生虫症	21（5.41%）
菌血症	1（0.26%）
カンピロバクター胃腸炎	1（0.26%）
蜂巣炎	1（0.26%）
胃腸炎	1（0.26%）
感染	1（0.26%）
腹膜炎	1（0.26%）

	肺炎	3 (0.77%)
	肺真菌症	1 (0.26%)
	腎盂腎炎	1 (0.26%)
	敗血症	2 (0.52%)
	敗血症性ショック	2 (0.52%)
	尿路感染	1 (0.26%)
	肛門膿瘍	1 (0.26%)
	細菌性肺炎	4 (1.03%)
	非定型マイコバクテリア感染	2 (0.52%)
	感染性胸水	1 (0.26%)
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.26%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		3 (0.77%)
	慢性骨髄性白血病	1 (0.26%)
	腎癌	1 (0.26%)
	境界悪性卵巣漿液性腫瘍	1 (0.26%)
血液およびリンパ系障害		1 (0.26%)
	播種性血管内凝固	1 (0.26%)
免疫系障害		3 (0.77%)
	低γグロブリン血症	3 (0.77%)
代謝および栄養障害		2 (0.52%)
	低カリウム血症	1 (0.26%)
	高脂血症	1 (0.26%)
心臓障害		1 (0.26%)
	心不全	1 (0.26%)
血管障害		1 (0.26%)
	血腫	1 (0.26%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		10 (2.58%)
	窒息	1 (0.26%)
	間質性肺疾患	5 (1.29%)
	胸水	1 (0.26%)
	気胸	3 (0.77%)
胃腸障害		5 (1.29%)
	腹痛	1 (0.26%)
	異常便	1 (0.26%)
	腹水	1 (0.26%)
	巨大結腸	1 (0.26%)
	悪心	1 (0.26%)
	肛門周囲痛	1 (0.26%)
	口内炎	1 (0.26%)
	嘔吐	2 (0.52%)
皮膚および皮下組織障害		1 (0.26%)
	剥脱性発疹	1 (0.26%)
腎および尿路障害		1 (0.26%)
	蛋白尿	1 (0.26%)
生殖系および乳房障害		1 (0.26%)
	卵巣嚢胞	1 (0.26%)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (0.52%)
	薬物相互作用	1 (0.26%)
	発熱	1 (0.26%)
臨床検査		3 (0.77%)
	薬物濃度増加	1 (0.26%)
	血小板数減少	1 (0.26%)
	白血球数減少	1 (0.26%)
外科および内科処置		1 (0.26%)
	人工流産	1 (0.26%)

MedDRA/J Ver.23.1

Source：＜ラパリムス錠第11ラパリムスゲル第5安定報_PMDA提出版_20210610＞表1.1.1-4

2.7.4.6.3.2 特別な背景を有する患者

2.7.4.6.3.2.1 小児

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。

2.7.4.6.3.2.2 高齢者

安全性解析対象症例388例のうち、高齢者（65歳以上）の症例は2.32%（9/388例）であった。

高齢者における副作用発現割合は88.89%（8/9例）で、65歳未満の非高齢者の74.41%（282/379例）と比較して明らかな差は認められなかった。高齢者9例において、副作用は8例に発現し、発現割合が5%以上の副作用（基本語）は、口内炎が88.89%（8/9例）、口角口唇炎、発疹が各22.22%（2/9例）、肺炎、細菌性肺炎、口腔ヘルペス、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、ざ瘡様皮膚炎、末梢性浮腫、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加が各11.11%（1/9例）であった。重篤な副作用は1例に発現し、細菌性肺炎が11.11%（1/9例）であった。

2.7.4.6.3.2.3 妊産婦

本剤投与期間中に妊娠が確認された症例は、2例収集された（登録番号(症例番号)：[redacted]、[redacted]）。この2症例の概要を以下に示す。

症例番号[redacted]：当該患者はシロリムスを20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から服薬開始、本剤（ラパリムス®錠1 mg）を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より服薬開始し、投与量は1 mg/日であった。 ㋐660 *に妊娠を疑い、妊娠反応検査を行ったところ陽性を確認。 ㋐672 * に同施設の婦人科受診。婦人科の諸検査で妊娠が確認されたため、 5 * の人工中絶術が予定され、同日、子宮内容除去術（妊娠6週）施行。本剤は ㋐673 * から中止された。この間、有害事象の発現は認められなかった。 ㋐ﾇ 34 *より2 mg/日で投与が再開され、観察期間終了まで、継続投与された。担当医より「「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には

ﾋｮ ｰ

投与しないこと」と添付文書に記載されている。患者には内服中は妊娠しないよう指導していたが妊娠してしまった。患者はそのため胎児への毒性、催奇形性を懸念し、中絶を選択した。」と報告されている。

症例番号 [redacted]：本剤を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より開始し、投与量は 2 mg/日であった。妊娠が判明したため、本剤は [redacted] 376 * から中止された。その後 [redacted] 219 *に分娩があり、当該症例及び出生児に有害事象などの発現は認められなかった。

2.7.4.6.3.2.4 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 388 例のうち、腎機能障害を有する症例は 2.84%（11/388 例）であった。

腎機能障害を有する症例における副作用発現割合が 63.64%（7/11 例）で、腎機能障害を有さない症例の 75.07%（283/377 例）と比較して明らかな差は認められなかった。

腎機能障害を有する 11 例において、副作用は 7 例に発現し、発現割合が 5%以上の副作用（基本語）は、口内炎が 27.27%（3/11 例）、頭痛、薬物濃度増加が 18.18%（2/11 例）、敗血症性ショック、味覚障害、鼻出血、間質性肺疾患、非感染性歯肉炎、肝機能異常、円形脱毛症、そう痒症、発疹、剥脱性発疹、蛋白尿、薬物相互作用、粘膜障害、細胞マーカー増加が各 9.09%（1/11 例）であった。重篤な副作用は、2 例に発現し、敗血症性ショック、間質性肺疾患、口内炎、剥脱性発疹、薬物濃度増加が各 1 例であった。

2.7.4.6.3.2.5 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 388 例のうち、肝機能障害を有する症例は 5.93%（23/388 例）であった。

肝機能障害を有する症例における副作用発現割合が 73.91%（17/23 例）で、肝機能障害を合併していない症例の 74.79%（273/365 例）と比較して明らかな差は認められなかった。

肝機能障害を有する 23 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、口内炎が 39.13%（9/23 例）、肝機能異常が 17.39%（4/23 例）、高脂血症、発疹、細胞マーカー増加が各 8.70%（2/23 例）であった。重篤な副作用は、4 例に発現し、敗血症、低 γ グロブリン血症、低カリウム血症、高脂血症、蛋白尿、発熱が各 1 例であった。

2.7.4.7 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 m^2 未満]、[0.6～1 m^2 未満]及び[1 m^2 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。

2.7.4.8 付録

2.7.4.8.1 重症度別の副作用

2.7.4.2.1.1.3 項の付録として、LM 試験及び CVA 試験における Grade 別の副作用発現例数（発現率）を表 2.7.4-49 及び表 2.7.4-50 に示した。

表 2.7.4-49 LM 試験の最高重症度別の副作用発現例数（発現率）

重症度区分	G1	G2	G3	G4	G5
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	11				
副作用	2(18.2)	3(27.3)	6(54.5)	0	0
感染症および寄生虫症	0	4(36.4)	3(27.3)	0	0
気管支炎	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
結膜炎	0	1(9.1)	0	0	0
喉頭炎	0	1(9.1)	0	0	0
咽頭炎	0	3(27.3)	0	0	0
肺炎	0	0	1(9.1)	0	0
唾液腺炎	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚感染	0	0	2(18.2)	0	0
上気道感染	0	4(36.4)	0	0	0
感染性腸炎	0	1(9.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1(9.1)	0	0
貧血	0	0	1(9.1)	0	0
代謝および栄養障害	0	2(18.2)	0	0	0
食欲減退	0	1(9.1)	0	0	0
高脂血症	0	1(9.1)	0	0	0
神経系障害	0	1(9.1)	0	0	0
頭痛	0	1(9.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4(36.4)	0	0	0
咳嗽	0	2(18.2)	0	0	0
鼻出血	1(9.1)	0	0	0	0
鼻漏	0	1(9.1)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1(9.1)	0	0	0
胃腸障害	5(45.5)	4(36.4)	2(18.2)	0	0
腹部膨満	0	0	1(9.1)	0	0
腹痛	3(27.3)	0	0	0	0
下痢	4(36.4)	1(9.1)	0	0	0
消化不良	0	1(9.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1(9.1)	0	0	0	0
口腔内痛	1(9.1)	0	0	0	0
歯周病	0	1(9.1)	0	0	0
口内炎	4(36.4)	4(36.4)	1(9.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4(36.4)	4(36.4)	1(9.1)	0	0
皮膚炎	0	1(9.1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4(36.4)	3(27.3)	1(9.1)	0	0
湿疹	0	1(9.1)	0	0	0
皮下出血	1(9.1)	0	0	0	0
皮膚びらん	1(9.1)	0	0	0	0

重症度区分	G1	G2	G3	G4	G5
有害事象の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚潰瘍	0	1(9.1)	0	0	0
蕁麻疹	0	1(9.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
関節痛	0	1(9.1)	0	0	0
筋肉痛	1(9.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1(9.1)	0	0	0
血尿	1(9.1)	0	0	0	0
蛋白尿	0	1(9.1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2(18.2)	1(9.1)	0	0	0
月経過多	2(18.2)	0	0	0	0
不規則月経	0	1(9.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4(36.4)	1(9.1)	0	0	0
倦怠感	1(9.1)	0	0	0	0
浮腫	1(9.1)	0	0	0	0
疼痛	1(9.1)	1(9.1)	0	0	0
発熱	2(18.2)	1(9.1)	0	0	0
臨床検査	1(9.1)	1(9.1)	1(9.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(9.1)	0	0	0
血中コレステロール増加	1(9.1)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1(9.1)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1(9.1)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1(9.1)	0	0	0	0
白血球数減少	0	1(9.1)	0	0	0

MedDRA/J Ver.22.1

Source：＜5.3.5.2-1＞表 14.3.1-4 改変

表 2.7.4-50 CVA 試験の最高重症度別の副作用発現例数（発現率）

重症度区分	G1	G2	G3	G4	G5
副作用の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	77				
副作用	3(3.9)	3(3.9)	3(3.9)	2(2.6)	2(2.6)
感染症および寄生虫症	0	0	3(3.9)	1(1.3)	2(2.6)
蜂巣炎	0	0	1(1.3)	0	0
腹膜炎	0	0	1(1.3)	0	0
肺炎	0	0	0	1(1.3)	0
敗血症	0	0	0	0	2(2.6)
軟部組織感染	0	0	1(1.3)	0	0
心臓障害	0	0	0	1(1.3)	0
心不全	0	0	0	1(1.3)	0
血管障害	1(1.3)	0	0	0	0
内出血	1(1.3)	0	0	0	0
胃腸障害	2(2.6)	2(2.6)	1(1.3)	1(1.3)	1(1.3)
腸炎	0	0	0	0	1(1.3)
口内炎	3(3.9)	2(2.6)	0	0	0
嘔吐	0	0	1(1.3)	0	0

腹腔内出血	0	0	0	1(1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	3(3.9)	1(1.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3(3.9)	1(1.3)	0	0	0

MedDRA/J Ver.23.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞表 14.3.3 改変

2.7.4.8.2 発現時期別の副作用

2.7.4.2.1.1.4 項の付録として、LM 試験及び CVA 試験における発現時期別の副作用発現例数（発現率）を表 2.7.4-51 及び表 2.7.4-52 に示した。

表 2.7.4-51 LM 試験の発現時期別の副作用発現例数（発現率）

副作用発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
副作用名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	11	11	11	11	8
全ての副作用	4(36.4)	7(63.6)	8(72.7)	9(81.8)	2(25.0)
感染症および寄生虫症	2(18.2)	1(9.1)	0	6(54.5)	1(12.5)
気管支炎	0	0	0	2(18.2)	0
結膜炎	0	0	0	1(9.1)	0
喉頭炎	0	1(9.1)	0	0	0
咽頭炎	1(9.1)	0	0	2(18.2)	0
肺炎	0	0	0	1(9.1)	0
唾液腺炎	0	0	0	1(9.1)	0
皮膚感染	0	0	0	2(18.2)	0
上気道感染	1(9.1)	0	0	2(18.2)	1(12.5)
感染性腸炎	0	0	0	1(9.1)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1(9.1)	0
貧血	0	0	0	1(9.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0
食欲減退	0	0	1(9.1)	0	0
高脂血症	0	0	0	1(9.1)	0
神経系障害	0	0	1(9.1)	0	0
頭痛	0	0	1(9.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2(18.2)	2(18.2)	0
咳嗽	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0
鼻出血	0	0	0	1(9.1)	0
鼻漏	0	0	1(9.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1(9.1)	0
胃腸障害	2(18.2)	5(45.5)	4(36.4)	4(36.4)	0
腹部膨満	0	0	0	1(9.1)	0
腹痛	0	0	1(9.1)	2(18.2)	0
下痢	1(9.1)	0	1(9.1)	3(27.3)	0
消化不良	0	0	0	1(9.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1(9.1)	0
口腔内痛	0	0	0	1(9.1)	0
歯周病	0	0	1(9.1)	0	0
口内炎	1(9.1)	5(45.5)	2(18.2)	1(9.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	5(45.5)	1(9.1)	5(45.5)	0
皮膚炎	0	0	0	1(9.1)	0

副作用発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
副作用名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡様皮膚炎	0	4(36.4)	1(9.1)	3(27.3)	0
湿疹	0	1(9.1)	0	0	0
皮下出血	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚びらん	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1(9.1)	0
蕁麻疹	0	0	0	1(9.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2(18.2)	0
関節痛	0	0	0	1(9.1)	0
筋肉痛	0	0	0	1(9.1)	0
腎および尿路障害	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0
血尿	0	0	1(9.1)	0	0
蛋白尿	0	0	0	1(9.1)	0
生殖系および乳房障害	1(9.1)	0	1(9.1)	1(9.1)	0
月経過多	0	0	1(9.1)	1(9.1)	0
不規則月経	1(9.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(9.1)	1(9.1)	2(18.2)	2(18.2)	1(12.5)
倦怠感	0	0	1(9.1)	0	0
浮腫	0	0	0	0	1(12.5)
疼痛	0	1(9.1)	0	1(9.1)	0
発熱	1(9.1)	0	1(9.1)	1(9.1)	0
臨床検査	0	1(9.1)	2(18.2)	1(9.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(9.1)	0
血中コレステロール増加	0	1(9.1)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1(9.1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1(9.1)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1(9.1)	0	0	0
白血球数減少	0	0	1(9.1)	0	0

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-52 CVA 試験の発現時期別の副作用発現例数（発現率）

副作用発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
副作用の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	77	77	77	72	30
全ての副作用	2(2.6)	5(6.5)	4(5.2)	6(8.3)	0
感染症および寄生虫症	0	0	2(2.6)	4(5.6)	0
蜂巣炎	0	0	0	1(1.4)	0
腹膜炎	0	0	1(1.3)	0	0
肺炎	0	0	0	1(1.4)	0
敗血症	0	0	1(1.3)	1(1.4)	0
軟部組織感染	0	0	0	1(1.4)	0
心臓障害	0	0	0	1(1.4)	0
心不全	0	0	0	1(1.4)	0
血管障害	0	0	1(1.3)	0	0
内出血	0	0	1(1.3)	0	0
胃腸障害	1(1.3)	4(5.2)	1(1.3)	2(2.8)	0
腸炎	0	0	0	1(1.4)	0
口内炎	1(1.3)	3(3.9)	1(1.3)	0	0
嘔吐	0	0	0	1(1.4)	0

副作用発現時期	～7 日	8～28 日	29～84 日	85～364 日	365 日～
副作用の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹腔内出血	0	1(1.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(1.3)	2(2.6)	0	1(1.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	1(1.3)	2(2.6)	0	1(1.4)	0

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.8.3 投与量別の副作用

2.7.4.2.1.1.5 項の付録として、LM 試験及び CVA 試験における副作用発現時の投与量別の副作用発現例数（発現率）を表 2.7.4-53 及び表 2.7.4-54 に示した。

表 2.7.4-53 LM 試験の投与量別の副作用発現例数（発現率）

投与量	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日	4 mg/日	投与終了後
副作用名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	3	11	8	4	11
全ての副作用	3(100.0)	10(90.9)	7(87.5)	4(100.0)	1(9.1)
感染症および寄生虫症	1(33.3)	6(54.5)	2(25.0)	3(75.0)	0
気管支炎	0	2(18.2)	0	0	0
結膜炎	0	1(9.1)	0	0	0
喉頭炎	0	1(9.1)	0	0	0
咽頭炎	0	2(18.2)	1(12.5)	0	0
肺炎	0	0	0	1(25.0)	0
唾液腺炎	0	0	0	1(25.0)	0
皮膚感染	0	1(9.1)	0	1(25.0)	0
上気道感染	1(33.3)	2(18.2)	1(12.5)	1(25.0)	0
感染性腸炎	0	1(9.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1(12.5)	0	0
貧血	0	0	1(12.5)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1(12.5)	1(25.0)	0
食欲減退	0	0	1(12.5)	0	0
高脂血症	0	0	0	1(25.0)	0
神経系障害	0	1(9.1)	1(12.5)	0	0
頭痛	0	1(9.1)	1(12.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(9.1)	1(12.5)	2(50.0)	0
咳嗽	0	0	1(12.5)	1(25.0)	0
鼻出血	0	0	0	1(25.0)	0
鼻漏	0	1(9.1)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1(25.0)	0
胃腸障害	1(33.3)	9(81.8)	7(87.5)	3(75.0)	0
腹部膨満	0	0	0	1(25.0)	0
腹痛	0	0	1(12.5)	2(50.0)	0
下痢	0	1(9.1)	2(25.0)	3(75.0)	0
消化不良	0	0	0	1(25.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	1(9.1)	0	0	0
口腔内痛	0	0	1(12.5)	0	0
歯周病	0	0	1(12.5)	0	0
口内炎	1(33.3)	9(81.8)	5(62.5)	1(25.0)	0

投与量	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日	4 mg/日	投与終了後
副作用名(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	1(33.3)	8(72.7)	3(37.5)	2(50.0)	0
皮膚炎	0	1(9.1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	7(63.6)	3(37.5)	2(50.0)	0
湿疹	0	1(9.1)	0	0	0
皮下出血	1(33.3)	0	0	0	0
皮膚びらん	1(33.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1(9.1)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1(25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2(50.0)	0
関節痛	0	0	0	1(25.0)	0
筋肉痛	0	0	0	1(25.0)	0
腎および尿路障害	0	0	1(12.5)	0	0
血尿	0	0	1(12.5)	0	0
蛋白尿	0	0	1(12.5)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2(18.2)	1(12.5)	2(50.0)	0
月経過多	0	1(9.1)	1(12.5)	2(50.0)	0
不規則月経	0	1(9.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(33.3)	3(27.3)	1(12.5)	1(25.0)	1(9.1)
倦怠感	0	1(9.1)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	1(9.1)
疼痛	0	1(9.1)	1(12.5)	0	0
発熱	1(33.3)	1(9.1)	1(12.5)	1(25.0)	0
臨床検査	1(33.3)	1(9.1)	2(25.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(12.5)	0	0
血中コレステロール増加	1(33.3)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1(12.5)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(9.1)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1(33.3)	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	1(12.5)	0	0

MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.4-54 CVA 試験の投与量別の副作用発現例数（発現率）

投与量	1mg/日未満	1～2mg/日未満	2～3mg/日未満	3～4mg/日未満	4mg/日以上
副作用の種類(SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	32	36	34	7	3
全ての副作用	4(12.5)	5(13.9)	4(11.8)	0	0
感染症および寄生虫症	3(9.4)	1(2.8)	2(5.9)	0	0
蜂巣炎	1(3.1)	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	1(2.9)	0	0
肺炎	1(3.1)	0	0	0	0
敗血症	1(3.1)	0	1(2.9)	0	0
軟部組織感染	0	1(2.8)	0	0	0
心臓障害	1(3.1)	0	0	0	0
心不全	1(3.1)	0	0	0	0
血管障害	0	1(2.8)	0	0	0

投与量		1mg/日 未満	1～2mg/日 未満	2～3mg/日 未満	3～4mg/日 未満	4mg/日 以上
副作用の種類(SOC、PT)		n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
	内出血	0	1(2.8)	0	0	0
胃腸障害		2(6.3)	3(8.3)	2(5.9)	0	0
	腸炎	0	0	1(2.9)	0	0
	口内炎	0	3(8.3)	2(5.9)	0	0
	嘔吐	1(3.1)	0	0	0	0
	腹腔内出血	1(3.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		0	2(5.6)	2(5.9)	0	0
	ざ瘡様皮膚炎	0	2(5.6)	2(5.9)	0	0

MedDRA/J Ver.23.0

2.7.4.9 参考文献

1 小児慢性特定疾病情報センター カサバッハ・メリット現象（症候群）
（https://www.shouman.jp/disease/details/16_03_009/）
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 難病情報センター 巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）（指定難病 278）
（http://www.nanbyou.or.jp/entry/4893）
4 難病情報センター リンパ管腫症/ゴーハム病（指定難病 277）
（http://www.nanbyou.or.jp/entry/4637）
5 Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer. 2016;63: 832-838
6 難病情報センター 巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）（指定難病 279）
（http://www.nanbyou.or.jp/entry/4757）
7 小児慢性特定疾病情報センター 青色ゴムまり様母斑症候群
（https://www.shouman.jp/disease/html/detail/16_01_001.html）
8 難病情報センター クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（指定難病 281）
（https://www.nanbyou.or.jp/entry/4601）
9 J. Romagnoli, F. Citterio, G. Nanni, V. Tondolo, and M. Castagneto. Severe Limb Lymphedema in Sirolimus-Treated Patients. Transplantation Proceedings, 2005;37: 834-836
10 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
11 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
12 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

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.1＞
1. Bioanalytical Method Validation for Determination of Sirolimus and Tacrolimus in Human Whole Blood

2.7.5.2 「2.7.2 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.2＞
1. FDA. Draft Guidance for industry: population pharmacokinetics. 2019. https://www.fda.gov/media/128793/download Accessed 13 July 2020
2. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses, Doc. Ref. CHMP/EWP/185990/06, London, 21 June 2007 https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf. Accessed 13 July 2020
3. Ozeki M, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. (0403 試験) Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:141
4. リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同治験（MLSTS 試験総括報告書 12 ヵ月中間報告）
5. NPC-12 の顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（NPC-12T-1）
6. Holford N, et al. A pharmacokinetic standard for babies and adults. J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-2952
7. Mizuno T, et al. Model-based Precision Dosing of Sirolimus in Pediatric Patients With Vascular Anomalies. Eur J Pharm Sci. 2017;109S:S124-S131
8. Yafune A, et al. Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. I: a use of bootstrap standard error. Statist Med. 1999;18:581-99
9. 国民健康・栄養調査 / 平成 30 年国民健康・栄養調査 https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=%E8%BA%AB%E9%95%B7%E3%83%BB%E4%BD%93%E9%87%8D%E3%81%AE%E5%B9%B3%E5%9D%87%E5%80%A4%E5%8F%8A%E3%81%B3%E6%A8%99%E6%BA%96%E5%81%8F%E5%B7%AE%20&sort=year_month%20desc&layout=dataset&stat_infid=000031934466&metadata=1&data=1 Accessed : Aug 22, 2020
10. Costeff H. A simple empirical formula for calculating approximate surface area in children. Arch Dis Child. 1966;41(220):681-683

2.7.5.3 「2.7.3 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.3＞
1. Ozeki M, 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
2. Adams DM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. Pediatrics 2016 Feb;137(2):e20153257
3. Hammer J, et.al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018;13:191
4. Ricci KW, et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. Pediatr Blood Cancer 2019 May;66(5):e27614
5. Triana P, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. Eur J Pediatr Surg 2017 Feb;27(1):86-90
6. Lackner H, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. Eur J Pediatr 2015;174:1579-1584
7. Vlahovic AM, et al. Sirolimus for the Treatment of a Massive Capillary-Lymphatico-Venous Malformation: A Case Report. Pediatrics 2015 Aug;136(2):e513-e516
8. Yesil S, et al. Successful Treatment of Macroglossia Due to Lymphatic Malformation With Sirolimus. Ann Otol Rhinol Laryngol 2015 Oct;124(10):820-3
9. Reinglas J, et al. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. Laryngoscope 2011;121(9):1851-1854
10. Wang Z, et al. Successful treatment of kaposiform lymphangiomatosis with sirolimus. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jul;62(7):1291-3
11. Akyüz C, et al. Treatment of a tongue lymphangioma with sirolimus after failure of surgical resection and propranolol. Pediatr Blood Cancer 2014;61(5):931-932
12. Nadal M, et al. Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review. Acta Derm Venereol 2016 May;96(4):448-52
13. [redacted]
14. [redacted]
15. Varni JW, et al. PedsQL™ 4.0: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory™ version 4.0 generic Core scales in healthy and patient populations. Med Care 2001;39:800-12
16. Fairclough DL, et al. Functional assessment of Cancer therapy (FACT-G): non-response to individual questions. Qual Life Res 1996;5:321-9

17. Pollack SF, et al. 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
18. Nishino K, et al. Protein-losing Enteropathy Caused by Intestinal or Colonic Lymphangiectasia Complicated by Sporadic Lymphangioleiomyomatosis: A Report of Two Cases. Intern Med. 2017;56(8):943-948

2.7.5.4 「2.7.4 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.4＞
1. カサバッハ・メリット現象（症候群）　小児慢性特定疾病情報センター
2. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017　「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
3. 巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）　難病情報センター
4. リンパ管腫症／ゴーハム病　難病情報センター
5. Ozeki M, et al. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer. 2016;63:832-838
6. 巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）　難病情報センター
7. 青色ゴムまり様母斑症候群　小児慢性特定疾病情報センター
8. クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群　難病情報センター
9. Romagnoli J, et al. Severe Limb Lymphedema in Sirolimus-Treated Patients. Transplantation Proceedings, 2005;37:834-836
10. Al-Otaibi T, et al. Lymphedema, An Unusual Complication of Sirolimus Therapy. Transplantation Proceedings, 2007;39:1207-1210
11. Desai N, et al. Sirolimus-associated lymphoedema, eight new cases and a proposed mechanism. British Journal of Dermatology, 2009;160:1322-1326
12. Rashid-Farokhi F, et al. 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

目次

略語・略号一覧 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 NPC-12T-LM 試験 4
2.7.6.1.1 試験方法の概略 4
2.7.6.1.2 試験結果の要約 7
2.7.6.1.2.1 有効性の結果 7
2.7.6.1.2.2 安全性の結果 9
2.7.6.1.3 結論 10
2.7.6.2 SRL-CVA-01 試験 10
2.7.6.2.1 試験方法の概略 10
2.7.6.2.2 試験結果の要約 14
2.7.6.2.2.1 有効性の結果 14
2.7.6.2.2.2 安全性の結果 14
2.7.6.2.3 結論 15

略語・略号一覧

略語･略号	用語又は定義	
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
CR	Complete response	完全奏効
CRE	Creatinine	クレアチニン
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
Karnofsky PS	Karnofsky Performance Status	－
KHE	Kaposiform Hemangioendothelioma	カポジ型血管内皮腫
KMP	Kasabach-Merritt Phenomenon	カサバッハ・メリット現象
Lansky play-PS	Lansky play-Performance Scale	－
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
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-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
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oxymetry	経皮的動脈血酸素飽和度
T.bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
VAS	Visual Analogue Scale	－

2.7.6 個々の試験のまとめ

難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの有効性を評価した臨床試験は、「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第Ⅲ相医師主導治験（NPC-12T-LM)」＜5.3.5.2-1＞である。試験名、課題名、対象疾患（例数)、デザイン及び被験薬を表 2.7.6-1 に示した。また、小関らが実施中の安全性の検討を主目的とした「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)」＜5.3.5.4-1 参＞についても表 2.7.6-1 に示した。SRL-CVA-01 試験は継続中であるため参考扱いとした。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験名	課題名	対象疾患（例数）	デザイン	被験薬	添付資料番号
NPC-12T-LM（医師主導治験）	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	リンパ管疾患（11 例）	非盲検 非対照	NPC-12T 錠 1mg	5.3.5.2-1
SRL-CVA-01（特定臨床研究）	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	リンパ管疾患（52 例） 脈管腫瘍(11 例) 静脈奇形(5 例) 混合型脈管奇形(9 例)	非盲検 非対照	NPC-12T 錠 1mg NPC-12K 顆粒 0.2%	5.3.5.4-1 参

2.7.6.1 NPC-12T-LM 試験

添付資料番号＜5.3.5.2-1＞

2.7.6.1.1 試験方法の概略

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）患者を対象として、本剤を52 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。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。試験方法の概略を表 2.7.6-2 に示した。

表 2.7.6-2 試験方法の概略

試験番号	NPC-12T-LM
標題	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
目的	難治性リンパ管疾患を対象として、mTOR 阻害剤であるシロリムスの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	難治性リンパ管疾患
選択基準	（1）登録時の体表面積が 0.6 m^2 以上で錠剤が内服可能な患者。 （2）リンパ管腫（頭頚部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症、ゴーハム病の診断基準に従い、各治験実施施設において確定診断されている患者。 （3）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）を有すると各治験実施施設において判定された患者。 （4）対象疾患により、重度の障害又は致死的な症状を有する患者。 （5）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている患者。（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く） ・血清 T.bil 値：年齢別基準値の上限値の 3 倍未満 ・血清 CRE 値：年齢別基準値上限値の 3 倍未満 （6）本治験への参加について、患者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている患者。
除外基準	（1）シロリムス、他の mTOR 阻害剤（エベロリムス等）、チロシンキナーゼ阻害剤（ベバシズマブ、ソラフェニブ等）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。 （2）全身的治療の必要性のある感染症を有する患者。 （3）脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky PS スコアが 30 以下（10 歳以上）又は Lansky play-PS が 30 以下（10 歳未満）である患者。 （4）以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・コントロール不良の高脂血症 ・慢性の肝疾患 ・慢性の腎疾患 （5）登録時、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）又はステロイドを長期投与中（4 週以上）の患者。ただし、局所注射、吸入ステロイド、ステロイド外用剤、生理的維持量のステロイドは全身的影響が少ないため、可とする。 （6）シロリムス及び治験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある患者。 （7）治験薬投与開始前 1 週間以降、CYP3A4 活性に影響を与える薬剤の投与が必要である患者。 （8）HIV、原発性免疫不全症等の免疫不全のある患者。 （9）B 型肝炎ウイルスのキャリアー又は/及び C 型肝炎ウイルスのキャリアーである患者。 （10）シロリムスの吸収障害を起こす可能性のある患者。

	（11）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。 （12）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、越婢加朮湯、黄耆建中湯、インターフェロン製剤、オクトレオチド、ビスフォスフォネート、デノスマブ等）が投与された患者。 （13）登録前4週間以内に、骨髄抑制を起こす化学療法、生物学的製剤、保険適用外の薬剤等の投与を受けた患者。 （14）同意取得前24週間以内に、標的病変に対する放射線治療を受けた患者。 （15）同意取得前4週間以内に他の治験に参加している患者。 （16）MRIの画像評価に影響を及ぼす可能性がある歯列矯正具、人工内耳等を持つ患者。 （17）以下のいずれか一つでも該当する患者。 ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である ・本治験期間中の避妊に同意しない （18）治験責任医師／分担医師が本治験への参加は不適当と判断する患者。
治験薬	（1）治験成分記号：NPC-12T （2）一般名：シロリムス （3）成分・含量：1錠中にシロリムス1 mgを含有する錠剤。
投与量	＜登録時の体表面積1.0 m^2以上＞ 開始用量2 mgとし、1 mg錠剤を1日1回2錠、食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。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。 ＜登録時の体表面積1.0 m^2未満＞ 開始用量1 mgとし、1 mg錠剤を1日1回、食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。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。
投与期間	52週間（投与後の後観察期間4週間）
試験スケジュール	表 2.7.6-3を参照
症例数（解析対象例数）	計画時：10例以上 解析時：最大の解析対象集団（FAS）11例、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）11例、安全性解析対象集団11例、薬物動態解析対象集団11例
有効性評価項目	（1）主要評価項目 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（CR+PR） （2）副次評価項目 ・投与開始12、24週後の標的病変の奏効率（CR+PR） ・投与開始12、24、52週後の呼吸機能 ・投与開始12、24、52週後の胸水 ・投与開始12、24、52週後の腹水 ・投与開始12、24、52週後の血液凝固パラメータ ・投与開始12、24、52週後の出血 ・投与開始12、24、52週後の痛み ・投与開始後のQuality of life（QOL）改善度 ・投与開始後のActivities of daily living（ADL）改善度
安全性評価項目	・有害事象及び副作用 ・臨床検査値 ・バイタルサイン
有効性評価項目に関する解析方法	本治験の有効性評価はFASを対象に解析を行った。ただし、主要評価項目については感度解析の観点からPPSを対象にした解析も行った。 （1）主要評価項目の解析 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。また、二項分布に基づく正確な検定を行った。検定においては、片側P値を報告した。 （2）副次評価項目の解析 1）標的病変の奏効率 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。 2）呼吸機能 努力性肺活量、1秒率及び経皮的酸素飽和度について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）の測定値並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。 3）胸水 投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）の胸水を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。 4）腹水 投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）の腹水を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。 5）血液凝固パラメータ FASのうち各項目の投与開始前値が異常であった症例（投与開始前値異常例）を対象として、PT-INR、APTT、血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビンIII及びD-ダイマーについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）の測定値並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。投与開始前値及び投与開始後各時点の異常を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出した。 FAS採用例に対しても上記の解析を行った。 6）出血 WHO出血スケールについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始52週後又は中止時における投与開始前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。 7）痛み VASについて、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。 8）QOL改善度 PedsQL（25歳以下）及びFACT-G（26歳以上）の総合得点と下位尺度得点について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与開始後各時点における投与開始前からの変化量を推定し、投与開始52週後では検定を行った。 9）ADL改善度 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）について、投与開始前値及び投与開始後各時点（投与開始12、24、52週後）並びに投与開始前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始52週後又は中止時における投与開始前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。 （3）有意水準及び信頼係数 検定の有意水準は、主要評価項目では片側2.5%、その他の評価項目では両側5%とした。推定の信頼係数は95%とした。
実施施設	5施設（日本）
実施期間	2017年10月～2019年9月

表 2.7.6-3 治験スケジュール

		スクリーニング期			治験薬投与期								後観察期
		同意	登録前[#1]	投与前[#2]	1週目	2週目	3週目	5週目	9-49週目（4週毎）	13/25週目	53週目	中止時	治験薬最終投与後4週
						投与開始1週後	投与開始2週後	投与開始4週後	投与開始8-48週後	投与開始12/24週後	投与開始52週後		
日					1[#3]	8	15	29	57-337	85/169	365		392
許容範囲（日）						±2	±2	±10	±14	±14	±14	＋28	±14
文書同意		○											
治験薬投与					<----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->		
基本情報 疾患情報			○										
身体所見	PS		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
	体重・身長		○								○		
	バイタルサイン		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	心機能		○								○	○	○
臨床検査			○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
血中濃度						○	○	○	○	○	○		
画像	MRI検査		○[#5]							○	○	○	
	胸部X線		○[#5]							○	○	○	
QOL調査				○						○	○	○	
呼吸機能検査			○							○	○	○	
胸水・腹水[#6]			○							○	○	○	
疼痛評価				○						○	○	○	
出血評価				○						○	○	○	
併用薬・療法[#4]					<----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->	
有害事象[#4]					<----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->	

＃1：登録前7日以内に実施

＃2：治験薬投与前日又は当日の治験薬投与前までに実施

＃3：治験薬投与後、バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、SpO_2）、臨床症状について、検査・観察する。

＃4：治験薬投与最終日より4週間以内に新たに発生したものは全て取得する。

＃5：画像検査について、登録前28日以内に撮影され、条件を満たしている場合、同意取得前に実施された検査の結果を採用することができる。

＃6：：腹腔ドレーンが留置されていない症例においては、腹部超音波検査を行う。

2.7.6.1.2 試験結果の要約

2.7.6.1.2.1 有効性の結果

主要評価項目

(1) 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（主要解析）

投与開始52週後の標的病変の奏効率は54.5%（6/11例；95%信頼区間：23.4%～83.3%）であり、本剤が有効であることが示された（帰無仮説「奏効率≦5%」に対する片側検定、$p<0.001$）。

副次評価項目

(1) 投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率

投与開始 12、24 週後の標的病変の奏効率はいずれも 72.7%（8/11 例；95%信頼区間：39.0%～94.0%）であった。

(2) 投与開始 12、24、52 週後の呼吸機能

投与開始 52 週後の呼吸機能（努力性肺活量、1 秒率及び経皮的酸素飽和度）について、いずれの項目も投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（それぞれ P=0.887、P=0.304 及び P=0.460）。

(3) 投与開始 12、24、52 週後の胸水

「胸水あり」の被験者の割合は、投与開始前の 36.4%（4/11 例）から投与開始後に減少し、投与開始 52 週後では 11.1%（1/9 例）、投与開始 52 週後又は中止時では 18.2%（2/11 例）であった。

(4) 投与開始 12、24、52 週後の腹水

「腹水あり」の被験者の割合は、投与開始前の 10.0%（1/10 例）から投与開始後に増加し、投与開始 52 週後では 22.2%（2/9 例）、投与開始 52 週後又は中止時では 20.0%（2/10 例）であった。

(5) 投与開始 12、24、52 週後の血液凝固パラメータ

血液凝固パラメータの投与開始前値が異常で 52 週後又は中止時に正常化を認めた被験者の割合は、PT-INR が 50.0%（1/2 例）、APTT が 100.0%（1/1 例）、血小板数が 0.0%（0/3 例）、フィブリノゲンが 57.1%（4/7 例）、アンチトロンビン III が 100.0%（3/3 例）、D-ダイマーが 20.0%（2/10 例）であった。

(6) 投与開始 12、24、52 週後の出血

「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」及び「泌尿生殖器」の出血について、投与開始 52 週後又は中止時の WHO 出血スケールの投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（それぞれ P=0.250 及び P=1.000）。「肺」の出血が認められた被験者 1 例では、投与開始前と投与開始 52 週後又は中止時で WHO 出血スケールは同じであった。

「口腔、鼻腔」、「消化器」、「体腔」、「中枢神経系」、「侵襲部位」、「血行動態」の出血が認められた被験者はいなかった。

また、治験期間中に出血を認めた被験者 6 例のうち 3 例（50.0%）において、投与後の改善を認めた。

(7) 投与開始 12、24、52 週後の痛み

投与開始 52 週後の痛み（VAS）について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.222）。

(8) 投与開始後の QOL 改善度

投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下の 6 例）の総合得点について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.771）。その他の項目でも投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった。投与開始 52 週後の FACT-G（26 歳以上の 2 例）の総合得点について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.747）。その他の項目でも投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった。

(9) 投与開始後の ADL 改善度

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 歳以上の 8 例）

について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった（P=0.250）。
投与開始52週後又は中止時のLansky play-PS（同意取得時年齢が10歳未満の3例）は、いずれの被験者でも投与開始前からの変化が認められなかった。

2.7.6.1.2.2 安全性の結果

(1) 有害事象

本治験では、安全性解析対象集団11例全例に有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象は口内炎（9例、81.8%）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎（8例、72.7%）、下痢及び発熱（各6例、54.5%）、上気道感染（4例、36.4%）、腹痛、咽頭炎、皮膚感染及び疼痛（各3例、27.3%）、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2例、18.2%）の順であった。本治験ではGrade 4以上の有害事象は発現しなかった。重症度がGrade 3の有害事象は、皮膚感染（2例、18.2%）、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（各1例、9.1%）であった。

(2) 副作用

本治験では、安全性解析対象集団11例全例に副作用が発現した。最もよくみられた副作用は口内炎（9例、81.8%）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎（8例、72.7%）、下痢（5例、45.5%）、上気道感染（4例、36.4%）、腹痛、咽頭炎及び発熱（各3例、27.3%）、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及び月経過多（各2例、18.2%）の順であった。本治験ではGrade 4以上の副作用は発現しなかった。重症度がGrade 3の副作用は、皮膚感染（2例、18.2%）、肺炎、貧血、腹部膨満、口内炎、ざ瘡様皮膚炎及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各1例、9.1%）であった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡例は認められなかった。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、皮膚感染が同一被験者に2件）であり、このうち肺炎及び皮膚感染（2件）は副作用であった。重症度はいずれもGrade 3であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。治験薬投与中止に至った有害事象は2例に2件発現し、その内訳は急性肝炎及びざ瘡様皮膚炎（各1例）であった。急性肝炎は、重篤で、治験薬との因果関係は否定できると判断された。ざ瘡様皮膚炎は、非重篤で、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度はいずれもGrade 3であった。転帰はいずれも軽快であった。

(4) 臨床検査値

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。臨床検査値に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬投与中止に至った事象はなかった。

(5) バイタルサイン

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、SpO_2）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。

2.7.6.1.3 結論

難治でかつ致死的な難治性リンパ管疾患の 3～32 歳の患者 11 例を対象に、本剤を 52 週間投与した結果、投与開始 52 週後の標的病変の奏効率は 54.5%（95%信頼区間：23.4%～83.3%）であり、本剤が有効であることが示された。最もよくみられた有害事象は口内炎、次いで、ざ瘡様皮膚炎、下痢及び発熱、上気道感染の順であり、重篤な有害事象には肺炎、皮膚感染及び急性肝炎が認められたが、良好な忍容性と安全性を示した。以上の結果から、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治療薬であると考えられた。

2.7.6.2 SRL-CVA-01 試験

添付資料番号＜5.3.5.4-1 参＞

2.7.6.2.1 試験方法の概略

難治でかつ致死的な難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管疾患、脈管腫瘍、静脈奇形及び混合型脈管奇形）患者を対象として、本剤錠剤及び顆粒剤の安全性を検討することを主目的に実施した。対象には NPC-12T-LM 試験（2.7.6.1）で治験薬投与期 52 週を完了した患者も含まれた。試験方法の概略を表 2.7.6-4 に示した。

表 2.7.6-4 試験方法の概略

試験番号	SRL-CVA-01
標題	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
目的	難治性血管・リンパ管疾患を対象として、mTOR 阻害剤であるシロリムスの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	難治性血管・リンパ管疾患
選択基準	1）難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、KMP を伴う KHE 又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）と各試験実施施設において確定診断されている。 2）本試験において、シロリムスの投与を開始する被験者の場合、対象疾患により、重度の障害、難治性の症状#を有する。 3）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている。（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く） 血清 T.bil 値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 血清 CRE 値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 4）本試験への参加について、被験者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。 #：本研究における重度の障害、難治性の症状とは、血管・リンパ管疾患によって、全身あるいは局所に病変による明らかな臨床症状があり、何らかの治療を必要とするものを指す。重度、難治性の厳密な定義はないが、無治療の

	場合、日常生活に明らかな支障をきたし、手術や硬化療法などの既存治療のみでは、改善、治癒する見込みが低い場合に該当することとする。
除外基準	1）全身的治療が必要な感染症を有する。 2）以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・　コントロール不良の糖尿病 ・　コントロール不良の高血圧 ・　コントロール不良の高脂血症 ・　Hb 値 7 g/dL 以上を維持するために、頻回（週に 1 回以上）の輸血を必要とする失血 3）シロリムス及び試験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある。 4）原発性免疫不全症や何らかの原因による続発性免疫不全を合併し、シロリムス投与によって明らかに感染症のリスクが増大するおそれのある症例*。 5）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。 6）以下のいずれか一つでも該当する。 ・　妊娠中又は妊娠している可能性がある ・　授乳中である ・　本試験期間中の避妊に同意しない 7）研究責任者又は研究分担者が本研究の対象として不適当と判断する場合+。 8）PS（10 歳以上は Karnofsky Performance Status、10 歳未満は Lansky play-performance scale を使用）が 20 以下の場合。 *:本試験において除外されるべき免疫不全とは、先天性、続発性に免疫能低下状態があり、シロリムス投与によって悪化、あるいは明らかに感染症等のリスクが増大するおそれのある状態を指す。具体的には、治療開始時点で低栄養、免疫抑制療法、蛋白漏出などによって、白血球数や免疫グロブリン数が低下している場合（目安は、年齢基準値下限未満）、あるいは過去に敗血症や感染症を繰り返したことがある等の既往がある場合を指す。 +:除外基準には抵触しないが、全身状態が不良である、あるいは治療適応の判断が困難な症例は、研究代表者、各施設の研究責任者、研究分担者によって、この試験の適格性を協議する。
試験薬	一般名：シロリムス 成分・含量：1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する錠剤。 1 g 中にシロリムス 2 mg を含有する顆粒剤（0.2%製剤）。
投与量	＜本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムス投与を継続中である場合＞ 継続中の用量で開始し、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する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。 ＜本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムスを投与していない場合（シロリムスを休薬中の症例を含む）＞ 錠剤を投与する場合 【体表面積 1.0 m^2 以上】 開始用量 2 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）に投与する。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する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。 【体表面積 1.0 m^2 未満】 開始用量 1 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）に投与する。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 となるように投与量を増減する。なお、1 日の最大投与量は、4 mg とする。 顆粒剤を投与する場合

<table>
<tr><td></td><td>1日1回朝夕食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）、下表の用量で投与開始する。開始用量は1日0.7 g（シロリムスとして1.4 mg）を超えないこととする。

<table>
<tr><th>年齢</th><th>1日あたり開始用量
（シロリムス量）</th><th>1日あたり開始用量
（顆粒剤の量）</th></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月～[redacted]ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月以上～[redacted]ヵ月未満</td><td>[redacted]mg/kg</td><td>[redacted]g/kg</td></tr>
<tr><td>[redacted]ヵ月以上</td><td>[redacted]mg/kg
（最大1.4mg）</td><td>[redacted]g/kg
（最大0.7g）</td></tr>
</table>

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となるように投与量を増減、当該用量を維持する。増減の用量は、開始用量の30%とする。効果が不十分な場合、トラフ濃度が15 ng/mLを超えない範囲で増量を可能とする。有害事象等が発現した場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも可とする。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>投与開始後52週以上</td></tr>
<tr><td>症例数
（解析対象例数）</td><td>100例</td></tr>
<tr><td>試験スケジュール</td><td>表 2.7.6-5を参照</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>投与開始24、52週後の標的病変の奏効率
投与開始24、52週後の呼吸機能
投与開始24、52週後の胸水
投与開始24、52週後の腹水
投与開始4、12、24、52週後の貧血、血液凝固パラメータ（ヘモグロビン、血小板数、D-ダイマー）
投与開始24、52週後の出血
投与開始24、52週後の痛み
投与開始後のQOL改善度
投与開始後のADL改善度
貧血、血液凝固パラメータ（ヘモグロビン、血小板数、D-ダイマー）正常化までの期間</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象及び副作用</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目に関する解析方法</td><td>1）標的病変の奏効率
奏効率の点推定値とその信頼区間を算出する。
2）呼吸機能
変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。
3）胸水
胸水量の変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。
胸水の消失を認めた症例の割合とその信頼区間を算出する。
4）腹水
腹水量の変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。
腹水の消失を認めた症例の割合とその信頼区間を算出する。
5）貧血、血液凝固パラメータ
変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。
正常化を認めた症例の割合とその信頼区間を算出する。
6）出血</td></tr>
</table>

	変化の頻度及び割合を算出する。投与開始後 52 週又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施する。 7）痛み 変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。 8）QOL 改善度 変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。 9）ADL 改善度 変化の頻度及び割合を算出する。投与開始後 52 週又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施する。 10）血液凝固パラメータ（血小板数、D-ダイマー、フィブリノゲン）正常化までの期間 期間（日）の要約統計量を算出する。
実施施設	5 施設（日本）
実施期間	2017 年 11 月～2025 年 3 月

表 2.7.6-5 試験スケジュール

		同意	登録前	試験薬投与						
				5 週目#	13 週目#	25 週目	37 週目	53 週目	53 週目以降 24 週毎	中止時
				投与開始 4 週後	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 36 週後	投与開始 52 週後	投与開始 76 週後以降	
日				29	85	168	252	365	533	
許容範囲（日）				±14	±14	±14	±14	±28	±28	+28
文書同意		○								
試験薬投与				<----------	----------	----------	----------	----------	---------->	
基本情報 疾患情報			○							
身体所見	PS		○	○	○	○	○	○	○	○
	体重・身長		○					○	○##	
臨床検査			○	○	○	○	○	○	○	○
MRI 検査			○			○		○	○	○
QOL 調査			○			○		○		○
呼吸機能検査			○			○		○	○	○
胸水量・腹水量			○			○		○	○	○
疼痛評価			○			○		○	○	○
出血評価			○			○		○	○	○
貧血・血液凝固評価						○				
併用薬・療法				<----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->
有害事象				<----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->

#：投与開始 5 週目、13 週目の検査等は、本試験において、初めてシロリムスを投与した症例（過去にシロリムスの投与経験なし）、4 週以上休薬した症例で実施。

##：53 週目以降、53 週毎

2.7.6.2.2 試験結果の要約

2.7.6.2.2.1 有効性の結果

(1) 標的病変の奏効率

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%であった。また、投与開始24週後で既に半数の症例に奏功例が認められた。

(2) 呼吸機能、胸水、腹水

呼吸機能（努力性肺活量、1秒率、経皮的酸素飽和度)、胸水、腹水に対する本剤の明らかな効果を認めなかった。

(3) 貧血、血液凝固パラメータ

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、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。

(4) 出血

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。また、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

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。

(6) ADL改善度

投与開始52週後又は中止時のKarnofsky PSスコアは、投与開始前に比し有意な変化は認められなかったが、Lansky play-PSは、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)。

2.7.6.2.2.2 安全性の結果

(1) 有害事象

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。

(2) 副作用

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。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例が4例認められ、このうち2例は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

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。また、8 件は本剤との因果関係が否定できないと判断された。治験薬投与中止に至った有害事象は 5 例に 6 件発現し、その内訳は蜂巣炎、腹膜炎、腹腔内出血、敗血症、腸炎及び心不全であった。腹膜炎以外の有害事象は重篤で、死亡に至った有害事象は 2 例 2 件、またいずれの有害事象も因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 3 が 2 件、Grade 4 が 2 件、Grade 5 が 2 件であった。

(4) 臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、凝固及び血液生化学的検査）の有害事象は、認められなかった。

(5) バイタルサイン

バイタルサイン（SpO_2）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。

2.7.6.2.3 結論

難治でかつ致死的な難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管疾患、脈管腫瘍、静脈奇形及び混合型脈管奇形）の 0～71 歳の患者 77 例に対し、本剤錠剤又は顆粒剤を 53～848 日間投与した結果、投与開始 52 週後における奏効率は 60.9%であった。安全性については、全体的には良好な忍容性を示したと考えられたが、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、死亡例を含む重篤な有害事象も少なからず認められたことから、本剤を使用するにあたっては、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と考えられた。