

審議結果報告書

令和 5 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ラパリムス錠 1mg、同顆粒0.2%
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 24 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 12 月 8 日に開催された医薬品第一部会において、ラパリムス錠 1mg の一部変更承認申請及びラパリムス顆粒 0.2%の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

ラパリムス顆粒 0.2%は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、ラパリムス錠 1mg、同顆粒 0.2%の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和5年11月22日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①ラパリムス錠 1 mg、②同顆粒 0.2%
- [一般名] シロリムス
- [申請者] ノーベルファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和5年4月24日
- [剤形・含量] ①1錠中にシロリムス 1 mg を含有する糖衣錠
②1 g 中にシロリムス 2 mg を含有する顆粒剤
- [申請区分] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 491 号、令和 2 年 11 月 25 日付け 薬生薬
審発 1125 第 9 号)
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形（リンパ管腫〈リンパ管奇形〉、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

①ラパリムス錠 1 mg

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

②ラパリムス顆粒 0.2%

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

①ラパリムス錠 1 mg

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、1.0 m² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

②ラパリムス顆粒 0.2%

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、0.6 m² 以上 1.0 m² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

体表面積が 0.6 m² 未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。

<u>月齢</u>	<u>1 日あたり開始用量</u> <u>(最大 1 mg まで)</u>	<u>1 日あたり最大用量</u> <u>(最大 4 mg まで)</u>
<u>3 カ月未満</u>	<u>0.02 mg/kg</u>	<u>0.08 mg/kg</u>
<u>3 カ月以上 6 カ月未満</u>	<u>0.04 mg/kg</u>	<u>0.16 mg/kg</u>
<u>6 カ月以上 12 カ月未満</u>	<u>0.06 mg/kg</u>	<u>0.24 mg/kg</u>
<u>12 カ月以上</u>	<u>0.08 mg/kg</u>	<u>0.32 mg/kg</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和5年10月17日

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

申請品目

- [販売名] ①ラパリムス錠 1 mg、②同顆粒 0.2%
[一般名] シロリムス
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年4月24日
[剤形・含量] ①1錠中にシロリムス 1 mg を含有する糖衣錠
②1 g 中にシロリムス 2 mg を含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]

①ラパリムス錠 1 mg

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

②ラパリムス顆粒 0.2%

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

①ラパリムス錠 1 mg

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、1.0 m² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

②ラパリムス顆粒 0.2%

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

〈成人及び1歳以上の小児〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 1.6 mg、1.0 m² 未満で 1 歳以上の場合は 0.8 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 3.2 mg を超えないこと。

〈1 歳未満の乳児〉

通常、シロリムスとして、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、月齢ごとの開始用量の 4 倍を超えないこと。

<u>月齢</u>	<u>1 日あたり開始用量</u>
<u>3 カ月未満</u>	<u>0.02 mg/kg</u>
<u>3 カ月以上 6 カ月未満</u>	<u>0.04 mg/kg</u>
<u>6 カ月以上 12 カ月未満</u>	<u>0.06 mg/kg</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

脈管腫瘍及び脈管奇形は、主に小児期に発症する血管やリンパ管の形成異常を呈する疾患群で、リンパ管の形成異常を呈する疾患（以下、本報告書では「リンパ管疾患」とする）、血管の形成異常を呈する疾患、形成異常を呈する複数の脈管成分が混在する混合型がある。

脈管腫瘍及び脈管奇形による腫脹、疼痛、潰瘍、機能障害、臓器障害等の様々な症状や整容上の問題に対し、現在、外科的切除、硬化療法、放射線治療等が行われているが、部位や大きさによっては実施困難な場合や、十分な治療効果が得られない場合もある（「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン 2022」令和2年度－4年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性血管腫・脈管奇形・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、以下「診療ガイドライン 2022」）。

シロリムス（本薬）は、米国 Wyeth-Ayerst 社（現ファイザー社）において開発された哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害薬であり、本邦において錠剤（ラパリムス錠 1 mg）が「リンパ管筋腫症」の効能・効果で 2014 年 7 月に承認され、2021 年 9 月に脈管腫瘍及び脈管奇形のうち「難治性リンパ管疾患」である「リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症」の効能・効果が追加承認された。また、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社により開発された虚血性心疾患患者の治療を目的とする医療機器であるシロリムス溶出型ステントが 2004 年に、申請者により開発された本薬の外用剤が「結節性硬化症に伴う皮膚病変」の効能・効果で 2018 年 3 月にそれぞれ承認されている。現在、本邦において、リンパ管疾患以外の脈管腫瘍及び脈管奇形に係る効能・効果で承認されている医薬品はない。

2020 年 6 月から、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形を対象に、本薬錠剤と申請者が新たに開発した本薬顆粒剤（ラパリムス顆粒 0.2%）を用いた臨床試験が、岐阜大学医学部附属病院において、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として実施された。なお、医師主導治験の対象疾患のうち、既承認のリンパ管疾患以外では、巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）（告示番号 279）及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（告示番号 281）は指定難病（平成 27 年 7 月 1 日付け 厚生労働省）である。

今般、申請者は、医師主導治験において難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に対する本薬錠剤及び本薬顆粒剤の有効性及び安全性が確認されたとして、本薬錠剤の製造販売承認事項一部変更承認申請及び本薬顆粒剤の製造販売承認申請を行った。

なお、2023 年 3 月現在、本薬は海外において 110 の国又は地域で承認されているが、脈管腫瘍及び脈管奇形に係る適応で承認されている国又は地域はない。

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

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬顆粒剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められず、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時及び難治性リンパ管疾患の承認時に評価済みであることから（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日及び令和 3 年 8 月 6 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する資料として、本薬顆粒剤及び本薬錠剤の生物学的同等性試験の成績が提出された。

本申請に際して評価資料として提出された国内臨床試験では、本薬顆粒剤は市販予定製剤と同一の製剤が、本薬錠剤は市販製剤がそれぞれ用いられた。

全血中本薬濃度は、LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値は 0.5 又は 1.0 ng/mL¹⁾ であった。

なお、以降の製剤の投与量及び全血中濃度は、シロリムスの濃度として記載する。

6.1.1 生物学的同等性試験（CTD 5.3.4.1-1：試験番号 NPC-12T-1 <2018 年 11 月～12 月>）

日本人健康成人（10 例）を対象に、本薬顆粒剤及び本薬錠剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬顆粒剤 2 mg 又は本薬錠剤 2 mg を、空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 14 日間以上²⁾ と設定された。

本薬の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-last} の本薬顆粒剤の本薬錠剤に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲から外れており、両製剤の生物学的同等性は示されなかった。なお、本薬顆粒剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} は、本薬錠剤投与時と比較して高値を示した。

表 1 本薬の顆粒剤又は錠剤の単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	錠剤に対する幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
						C _{max}	AUC _{0-last}
顆粒剤	10	16.2±5.45	1.8 [1.0, 2.0]	165±39.7	56.8±19.9	2.30 [1.90, 2.78]	1.48 [1.22, 1.80]
錠剤	10	6.89±1.75	2.0 [1.5, 4.0]	111±23.7	46.5±19.9	—	—

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

¹⁾ NPC-12T-1 試験では 0.5 ng/mL、NPC-12T-CVA 試験及び特定臨床研究（SRL-CVA-01）では 1.0 ng/mL。

²⁾ 治験薬投与日を休薬開始日とした。

安全性について、有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 医師主導治験（CVA 試験）（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 NPC-12T-CVA <2020年6月～2022年2月>）

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の患者を対象に、本薬錠剤又は本薬顆粒剤を反復経口投与したときの全血中本薬トラフ濃度が測定された。

用法・用量は、体重 30 kg 以上の患者では本薬錠剤 2 mg 又は本薬顆粒剤 1.4 mg を、体重 30 kg 未満の患者では本薬顆粒剤を月齢に応じ表 2 の用量を開始用量とし、1 日 1 回³⁾ 経口投与するとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように用量調節するとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1 参照）。

表 2 体重 30 kg 未満の患者における本薬顆粒剤の開始用量

月齢	顆粒剤の開始用量
3 カ月未満	0.02 mg/kg
3 カ月以上 6 カ月未満	0.04 mg/kg
6 カ月以上 12 カ月未満	0.06 mg/kg
12 カ月以上	0.08 mg/kg（最大 1.4 mg）

薬物動態について、投与開始 52 週後までの全血中本薬トラフ濃度推移は表 3 のとおりであった。

表 3 全血中本薬トラフ濃度（ng/mL）

製剤	体重・体表面積・年齢	1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後
全体		5.55±2.38 (13 例)	5.71±1.74 (13 例)	5.76±2.05 (13 例)	6.57±3.00 (13 例)	6.64±1.52 (12 例)	7.33±3.08 (12 例)	7.82±3.56 (13 例)
錠剤	30 kg 以上	5.70±1.11 (4 例)	6.23±1.02 (4 例)	6.00±1.13 (4 例)	6.48±1.02 (4 例)	6.63±1.80 (3 例)	8.00±3.08 ^{a)} (4 例)	9.73±5.05 ^{a)} (4 例)
顆粒剤	30 kg 以上	2.90 (1 例)	3.40 (1 例)	4.10 (1 例)	5.30 (1 例)	8.80 (1 例)	9.20 ^{a)} (1 例)	7.70 ^{a)} (1 例)
	体重 30 kg 未満かつ体表面積 0.6 m ² 以上	6.40±4.08 (3 例)	6.20±2.54 (3 例)	6.70±2.82 (3 例)	6.80±4.14 (3 例)	5.73±0.75 (3 例)	7.03±2.29 (3 例)	9.67±2.18 (3 例)
	1 歳以上かつ体表面積 0.6 m ² 未満	5.48±2.69 (4 例)	5.80±1.87 (4 例)	4.75±2.39 (4 例)	7.15±4.67 (4 例)	6.68±1.86 (4 例)	6.70±5.27 (3 例)	5.23±1.50 (4 例)
	1 歳未満	5.30 (1 例)	4.10 (1 例)	7.70 (1 例)	5.20 (1 例)	7.10 (1 例)	5.60 (1 例)	5.10 (1 例)

平均値±標準偏差（例数）

a) 24 週後に剤形の切替えを行った患者（錠剤から顆粒剤への切替え 1 例及び顆粒剤から錠剤への切替え 1 例）は、変更後の剤形で集計した。

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

健康成人を対象とした生物学的同等性試験（NPC-12T-1 試験）、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした医師主導治験（CVA 試験）、難治性リンパ管疾患患者を対象とした医師主導治験（LM 試験⁴⁾）、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした特定臨床研究（SRL-CVA-01⁵⁾）、難治

³⁾ 投与タイミングは空腹時又は食後のいずれでもよいが、同一患者では試験を通していずれかに統一することとされた。

⁴⁾ 体表面積が 0.6 m² 以上の難治性リンパ管疾患患者を対象とした医師主導治験（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈令和 3 年 8 月 6 日〉参照）。本薬錠剤を用いて実施され、体表面積 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、体表面積 1.0 m² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節。

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

性リンパ管疾患患者を対象とした臨床研究（0403⁶⁾）、限局性皮質異形成 II 型患者を対象とした医師主導治験（FCDS-01 試験⁷⁾）、限局性皮質異形成 II 型患者を対象とした特定臨床研究（FCDS-02⁸⁾）並びにリンパ脈管筋腫症患者を対象とした医師主導治験（MLSTS 試験⁹⁾）で得られた全血中本薬濃度（215 例、1,282 点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.4.3）。本薬の薬物動態は、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の共変量¹⁰⁾ 探索の結果、①CL/F、②Vc/F、③Vp/F、④Q/F、⑤Ka 及び⑥F に対する共変量として、それぞれ①体重¹¹⁾、年齢¹²⁾、CYP3A4 誘導剤の併用の有無、薬物濃度測定機関までの検体保存法の違い（冷凍又は冷蔵）及びベースラインのヘモグロビン、②～④体重¹¹⁾、⑤本薬顆粒剤の投与、⑥本薬錠剤の簡易懸濁液の投与及び本薬顆粒剤の投与が選択され、最終モデルに組み込まれた。なお、本薬顆粒剤の定常状態における全血中本薬トラフ濃度及び AUC [90%信頼区間] は、本薬錠剤と比較してそれぞれ 1.23 [1.09, 1.37] 倍及び 1.27 [1.12, 1.41] 倍と推定された。

最終モデルを用いて薬物濃度推移をシミュレーションした結果、本薬顆粒剤及び本薬錠剤のいずれも投与 7～14 日後で定常状態に達した。本薬錠剤及び本薬顆粒剤を体表面積区分ごとの各用量で投与した際の推定全血中本薬トラフ濃度は表 4 のとおりであった。

表 4 各製剤投与後の定常状態における全血中本薬トラフ濃度（推定値）

体表面積	本薬投与量	顆粒剤	錠剤
		全血中本薬トラフ濃度 (ng/mL) ^{a)}	全血中本薬トラフ濃度 (ng/mL) ^{a)}
0.6 m ² 未満	1 mg/日	13.0 [4.75, 68.7]	10.6 [3.98, 55.8]
	2 mg/日	26.1 [9.49, 137]	21.3 [7.95, 112]
0.6 m ² 以上 1.0 m ² 未満	1 mg/日	6.28 [2.72, 13.2]	5.16 [2.26, 10.7]
	2 mg/日	12.6 [5.43, 26.4]	10.3 [4.53, 21.4]
1.0 m ² 以上 1.5 m ² 未満	1 mg/日	3.85 [1.75, 7.50]	3.13 [1.45, 6.07]
	2 mg/日	7.70 [3.50, 15.0]	6.26 [2.89, 12.1]
	3 mg/日	11.5 [5.25, 22.5]	9.39 [4.34, 18.2]
1.5 m ² 以上	1 mg/日	2.81 [1.18, 5.26]	2.29 [0.97, 4.25]
	2 mg/日	5.63 [2.36, 10.5]	4.58 [1.95, 8.50]
	3 mg/日	8.44 [3.54, 15.8]	6.87 [2.92, 12.8]

a) 中央値 [90%予測区間]

- ・本薬錠剤：体表面積 1.0 m² 以上の場合には 2 mg、体表面積 1.0 m² 未満の場合には 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように用量調節。
- ・本薬顆粒剤：月齢 3 カ月未満の場合には 0.02 mg/kg、3 カ月以上 6 カ月未満の場合には 0.04 mg/kg、6 カ月以上 12 カ月未満の場合には 0.06 mg/kg、12 カ月以上の場合には 0.08 mg/kg（ただし 1.4 mg を超えない）を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように用量調節。
- ⁶⁾ 0 歳以上のリンパ管疾患患者を対象とした臨床研究。本薬錠剤を用いて実施され、月齢 6 カ月未満の場合には 0.1 mg/kg、6 カ月以上の場合には 1.6 mg/m²、20 歳以上の場合には 2 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節。
- ⁷⁾ 6 歳以上の限局性皮質異形成 II 型患者を対象とした医師主導治験。本薬錠剤を用いて実施され、体重 40 kg 以上の場合には 2 mg、体重 40 kg 未満の場合には 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）となるように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節。
- ⁸⁾ 2 歳以上の限局性皮質異形成 II 型患者を対象とした特定臨床研究。本薬錠剤を用いて実施され、FCDS-01 試験又は先行臨床研究を終了した時点の投与量（0.5～4 mg）を 1 日 1 回投与することとされた。
- ⁹⁾ 18 歳以上のリンパ脈管筋腫症患者を対象とした医師主導治験（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉参照）。本薬錠剤を用いて実施され、2 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与することとされた。以降は、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように、4 mg/日を超えない範囲で用量調節することとされた。
- ¹⁰⁾ 共変量として、年齢、性、体重、疾患、臨床検査値（ヘモグロビン、赤血球、AST、ALT）、CYP3A4 誘導剤の併用の有無、製剤の違い（錠剤、錠剤の粉碎投与、錠剤の簡易懸濁液又は顆粒剤）、薬物濃度測定機関までの検体保存法の違い（冷凍又は冷蔵）が検討された。
- ¹¹⁾ CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F が体重のべき乗（アロメトリック係数は CL/F 及び Q/F に対して 0.75、Vc/F 及び Vp/F に対して 1）に比例するアロメトリックスケリングが用いられた。時間経過に伴う体重変化が考慮された。
- ¹²⁾ 妊娠 40 週と仮定して導出された月経後年齢。時間経過に伴う年齢変化が考慮された。

また、本薬顆粒剤を月齢区分ごとの各用量で投与した際の推定全血中本薬トラフ濃度は表5のとおりであった。

表5 本薬顆粒剤を月齢区分ごとの各用量で投与した際の定常状態における全血中本薬トラフ濃度（推定値）

月齢	本薬投与量	全血中本薬トラフ濃度 (ng/mL) ^{a)}
3カ月未満	0.02 mg/kg	7.23 [3.68, 12.4]
3カ月以上6カ月未満	0.04 mg/kg	10.1 [5.02, 17.5]
6カ月以上12カ月未満	0.06 mg/kg	10.1 [4.71, 18.9]
12カ月以上 (ただし、体表面積0.6 m ² 未満) ^{b)}	0.08 mg/kg	9.56 [4.01, 18.9]

a) 中央値 [90% 予測区間]

b) 日本人小児の身長と体重の標準値から、体表面積が0.6 m²未満となる範囲（身長70~95 cm、体重8~14 kg）で推定した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬顆粒剤投与時の食事の影響について

申請者は、本薬顆粒剤の薬物動態に食事が及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬橢円錠¹³⁾ 及び本薬液剤投与後の薬物動態に対する高脂肪食の影響を検討した。本薬橢円錠において、空腹時に対する高脂肪食摂取後の本薬の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.65 [1.50, 1.82]、 $AUC_{0-\infty}$: 1.23 [1.14, 1.33]、 t_{max} : 1.32 [1.04, 1.66] であった (172-US 試験¹⁴⁾)。本薬は脂溶性であることから、本薬橢円錠では、高脂肪食摂取により溶出や可溶化が促進され、消化管からの吸収が増加した可能性があると考えた。一方、本薬液剤においては、空腹時に対する高脂肪食摂取後の本薬の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 0.66 [0.61, 0.71]、 $AUC_{0-\infty}$: 1.35 [1.26, 1.45]、 t_{max} : 3.54 [2.97, 4.22] であった (127-US 試験¹⁵⁾)。本薬液剤は既に可溶化された製剤であることから、高脂肪食の摂取により胃内排泄速度が遅延することで、本薬の吸収部位への通過速度が緩徐となり C_{max} は低下し、本薬の吸収部位を通過する速度が遅延したことにより吸収機構の飽和が妨げられ、全身吸収率 ($AUC_{0-\infty}$) は増加した可能性があると考えた。以上より、本薬橢円錠及び本薬液剤のいずれも食事の影響を受けるが、その影響には異なる機序によるものと考えた。

本薬顆粒剤における食事の影響を検討した試験は実施していないものの、本薬橢円錠及び本薬液剤のいずれも食事の影響を受けることを踏まえると、本薬顆粒剤でも食事の影響を受けるものと推定される。また、CVA 試験における本薬の投与タイミングは、空腹時又は食後のいずれでもよいが、同一患者では試験を通していずれかに統一することとされ、本薬顆粒剤投与後の有効性及び安全性が評価された (7.1 参照)。したがって、添付文書において、安定した血中濃度を維持できるよう、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与することを注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬顆粒剤における食事の影響を検討した試験は実施されていないことから、本薬顆粒剤の薬物動態に対する食事の影響の程度を検討することには限界があるものの、本薬橢円錠及び本薬液剤のいずれも食事の影響を受けることを踏まえると、本薬顆粒剤でも食事の影響を受けるものと推定される。CVA 試

¹³⁾ 本薬錠剤の市販製剤及び申請製剤は三角錠である。

¹⁴⁾ 外国人健康成人 (24 例) を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験 (「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書 (平成 26 年 5 月 15 日) 参照)。本薬橢円錠 10 mg を単回経口投与したときの食事 (高脂肪食) の影響が検討された。

¹⁵⁾ 外国人健康成人 (22 例) を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験。本薬液剤 15 mg を単回経口投与したときの食事 (高脂肪食) の影響が検討された。

験において、空腹時又は食後投与のいずれか一定の条件下で本薬顆粒剤が投与され、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように用量調節がなされ、有効性及び安全性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2.1 参照）から、CVA 試験における投与条件に準じて、本薬顆粒剤でも本薬錠剤等と同様に、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与することを添付文書の用法・用量に関連する注意に記載し、食事の影響による血中濃度の個体内変動を抑え、安定した血中濃度を維持できるよう、注意喚起を行うことが適切であると考えられる。

6.R.2 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者に対する本薬の TDM について

申請者は、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者に対する本薬の TDM を難治性リンパ管疾患と同様に設定することの妥当性について、以下のように説明した。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者は、複数の疾患背景を有すること、小児患者も多く存在すること等、本薬の薬物動態に影響を与える要因が多く、個体間変動が大きいことが想定されたことから、CVA 試験では、難治性リンパ管疾患を対象とした LM 試験（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈令和 3 年 8 月 6 日〉参照）等と同様に、目標全血中本薬トラフ濃度（5～15 ng/mL）を維持するように用量調節することとされた。目標全血中本薬トラフ濃度は、投与開始 1 週後及び 2 週後に加え、投与開始 4～24 週後は 4 週ごと、投与開始 28 週～52 週後は 8 週ごとに測定した。その結果、全血中本薬トラフ濃度が 15 ng/mL を超えた症例が 1 例¹⁶⁾ 確認されたが、15 ng/mL を超えた前後で発現した有害事象¹⁷⁾ はいずれも非重篤で、本薬の投与は継続された。また、有効性評価前 1 カ月以内の全血中本薬トラフ濃度が 5 ng/mL 未満であった 4 例のうち 3 例が部分奏効であった。CVA 試験の症例数は極めて限られていることに留意する必要があるが、全血中本薬トラフ濃度は概ね目標濃度（5～15 ng/mL）の範囲内で推移し（6.2.1 参照）、全血中本薬トラフ濃度が目標範囲から外れた症例も含め有効性は期待でき、安全性は大きな問題となるような傾向は認められなかった（7.R.1 及び 7.R.2.1 参照）。

以上を踏まえると、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形においても、難治性リンパ管疾患と同様に、本薬投与時に臨床試験と同様に短い間隔での定期的な全血中本薬トラフ濃度の測定を義務付ける必要はないものの、本薬の薬物動態に影響を与える要因が多く、個体間変動が大きいことが想定されることから、本薬錠剤又は本薬顆粒剤の投与開始後は定常状態に達した時点（投与 7～14 日後）で全血中本薬トラフ濃度を確認し、15 ng/mL 以内を目安に投与量を調節し、以降は、増量時や副作用の発現が疑われる場合の他、本薬の血中濃度に対し影響を及ぼすことが予想される場合（CYP3A4 に影響のある薬剤の長期併用が避けられない場合、肝機能障害のある患者等）には、血中濃度を測定し用量調節するよう、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

CVA 試験の結果及び申請者の説明も踏まえると、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形においても、まずは、難治性リンパ管疾患と同様に、本薬の投与開始から 1～2 週後に全血中本薬トラフ濃度を確認し 15 ng/mL 以内を目安に本薬投与量を調節すること、以降も増量時や副作用の発現が疑われる場合等にも全血中本薬トラフ濃度を測定するよう規定することは適切である。ただし、CVA 試験の症例数は極めて少なかったことを踏まえ、製造販売後に新たな懸念が確認された際には、必要に応じて血中濃度の測定に関する注意喚起の内容を検討することが適切である。

¹⁶⁾ 本薬顆粒剤 4.1 mg から本薬錠剤 6 mg に切り替え、4 週後の全血中本薬トラフ濃度が 16 ng/mL となった。

¹⁷⁾ 発熱（Grade 1）、上腹部痛（Grade 1）及びリンパ球減少症（Grade 3）が発現し、いずれも副作用とされた。

なお、NPC-12T-1 試験において、本薬錠剤と本薬顆粒剤の生物学的同等性は示されなかったことから、本薬錠剤と本薬顆粒剤を切り替えることが必要になった場合にも、切替え後に全血中本薬トラフ濃度を確認するよう注意喚起が必要と考える（7.R.5.3 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、医師主導治験 1 試験が提出された（表 6）。

表 6 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象疾患	試験デザイン	投与期間	例数	有効性主要評価項目
III	NPC-12T-CVA	難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形	非盲検非対照	52 週間	13 例	24 週後の標的病変の奏効率

7.1 医師主導治験（CVA 試験）（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 NPC-12T-CVA <2020 年 6 月～2022 年 2 月>）

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者（表 7）（目標症例数 10 例以上¹⁸⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。

表 7 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・修正月齢^{a)} 1 カ月以上 ・以下のいずれかの疾患と確定診断されている 血管性腫瘍：カボジ型血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形：静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形：混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 リンパ管疾患：リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーム病 ・MRI で 1 つ以上の測定可能な標的病変を有する ・対象疾患により、以下のいずれかに該当する重度の障害又は難治性の症状を有する 出血、慢性疼痛、慢性蜂窩織炎（年 3 回以上）、皮膚潰瘍、臓器浸潤（肺、心臓、肝臓、脾臓等）、骨浸潤、重要器官（眼、気道、耳等）の障害又はその可能性 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・mTOR 阻害剤（エベロリムス等）、mTOR 経路に関連する分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害剤等）を 8 週間以内に投与 ・全身の治療が必要な感染症を有する ・以下のいずれかの合併症を有する コントロール不良の糖尿病、高血圧又は高脂血症 間質性肺疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患 ・登録時に免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）又は全身性ステロイドを 4 週以上投与中

a) 出生予定日（40 週 0 日）より早く産まれた場合、出生予定日と出産日の差（週日）を実際の月齢（週日）から引いて算出

用法・用量は、体重 30 kg 以上の患者では本薬錠剤 2 mg 又は本薬顆粒剤 1.4 mg を、体重 30 kg 未満の患者では本薬顆粒剤を月齢に応じ表 2 の用量を開始用量とし、1 日 1 回³⁾ 経口投与するとされた。以降は、全血中本薬トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるよう用量調節することとされ（表 8）、最長 52 週間まで投与された。

¹⁸⁾ 「難治性血管・リンパ管疾患レジストリ」（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」班及び日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業「難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」）の 72 例について 6 カ月後及び 12 カ月後時点の病変が縮小した症例は認められず、「リンパ管腫レジストリ」（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」班）では 19 例中 1 例で病変縮小が認められた。これらの結果から、奏効率の閾値は保守的に見積もり 5% と設定された。期待奏効率は難治性リンパ管疾患を対象とした LM 試験等から 60% と仮定された。以上の設定に基づく、奏効率の 95% 信頼区間（Clopper-Pearson 法）の下限値が閾値 5% を上回ることを検出力 90% のもとで保証する例数は 7 例と算出され、中止等による評価不能例の可能性と、複数の疾患を登録することを考慮し、目標症例数は 10 例以上とされた。

表 8 用量調節方法

全血中本薬 トラフ濃度の 測定時期 ^{a)}	全血中本薬 トラフ濃度	錠剤		顆粒剤	
		体重 30 kg 以上	体重 30 kg 未満	体重 30 kg 以上	体重 30 kg 未満
投与 1 週後 (6~10 日)	15 ng/mL 以下	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし
	15 ng/mL 超	投与 2 週後に 1 mg に減量 (次の調節は投与 8 週後)	投与 2 週後に 0.7 mg に減量 (次の調節は投与 8 週後)	投与 2 週後に 30%減量 (次の調節は投与 8 週後)	投与 2 週後に 30%減量 (次の調節は投与 8 週後)
投与 2 週後 (13~17 日)	5 ng/mL 未満	4 週後に 1 mg 増量	4 週後に 0.7 mg 増量	4 週後に 30%増量	4 週後に 30%増量
	5~15 ng/mL	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし
	15 ng/mL 超	4 週後に 1 mg 減量	4 週後に 0.7 mg 減量	4 週後に 30%減量	4 週後に 30%減量
3 回目の全血中本薬トラ フ濃度測定以降 ^{b)}	5 ng/mL 未満	次の visit で 1 mg 増量	次の visit で 50%増量	次の visit で 30%増量	次の visit で 30%増量
	5~15 ng/mL	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし
	15 ng/mL 超	次の visit で 1 mg 減量 1 mg まで減量している 場合は隔日投与	次の visit で 50%減量	次の visit で 30%減量	次の visit で 30%減量

効果が不十分な場合、全血中本薬トラフ濃度が 15 ng/mL を超えない範囲で増量可
有害事象等が発現した場合、必要に応じて減量し、全血中本薬トラフ濃度が 5 ng/mL 未満でも可

a) 全血中本薬トラフ濃度の測定及び用量調節は、規定された visit の他、必要に応じて visit 間にも実施することも可能とされた。

b) 投与開始 4~24 週後は 4 週ごと、投与開始 28 週~52 週後は 8 週ごとの visit とされ、visit ごとに全血中本薬トラフ濃度の測定を行うこととされた。

本薬錠剤と本薬顆粒剤間の切替えは、被験者が希望する場合に、25 週目以降に本薬錠剤 1 に対し顆粒剤 0.7 の比で切替えが可能とされた (表 9)。切替え後は、2 週後、4 週後、以降は 8 週間隔でトラフ濃度を確認し、表 8 の「3 回目の全血中本薬トラフ濃度測定以降」に従い用量調節された。

表 9 本薬錠剤と本薬顆粒剤間の切替え時の 1 日投与量

錠剤から顆粒剤		顆粒剤から錠剤	
切替え前の錠剤の投与量	切替え後の顆粒剤の投与量	切替え前の顆粒剤の投与量	切替え後の錠剤の投与量
1 mg	0.7 mg	0.6 mg 以上 1.0 mg 未満	1 mg
2 mg	1.4 mg	1.0 mg 以上 1.6 mg 未満	2 mg
3 mg	2.1 mg	1.6 mg 以上 2.4 mg 未満	3 mg
4 mg	2.8 mg	2.4 mg 以上 3.2 mg 未満	4 mg
5 mg	3.5 mg	3.2 mg 以上 4.0 mg 未満	5 mg
6 mg	4.2 mg	4.0 mg 以上 4.6 mg 未満	6 mg

治験薬が投与された 13 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、治験薬投与開始後の中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である「24 週後の標的病変¹⁹⁾の奏効率 (完全奏効又は部分奏効を認めた被験者の割合)」は表 10 に基づき中央判定された。結果は表 11 のとおりであり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である 5%を上回った ($p < 0.001$ 、二項検定、有意水準片側 2.5%)。

表 10 標的病変の治療効果判定

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

¹⁹⁾ 複数の病変を有する場合は原則として最大病変を選択するが、最大病変全体が 1 つの MRI 撮像範囲におさまらない場合は、撮像された病変の中から中央判定委員会が標的病変をいずれか 1 か所に決めた。

表 11 24 週後の標的病変の結果（中央判定）（FAS）

評価	割合%（例数） （13 例）
CR	0%（0 例）
PR	53.8%（7 例）
SD	30.8%（4 例）
PD	15.4%（2 例）
奏効率 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	53.8 [25.1, 80.8] %（7 例） p<0.001

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) 二項検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象及び副作用はいずれも 13 例全例に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 のとおりであった。

表 12 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	本薬投与例（13 例）		事象名	本薬投与例（13 例）	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
全事象	100（13）	100（13）	頭痛	15.4（2）	15.4（2）
口内炎	76.9（10）	76.9（10）	鼻漏	15.4（2）	15.4（2）
発熱	69.2（9）	61.5（8）	腹痛	15.4（2）	15.4（2）
下痢	30.8（4）	23.1（3）	悪心	15.4（2）	15.4（2）
ざ瘡	23.1（3）	23.1（3）	倦怠感	15.4（2）	15.4（2）
好中球数減少	23.1（3）	23.1（3）	上咽頭炎	23.1（3）	7.7（1）
RS ウイルス感染	23.1（3）	15.4（2）	中耳炎	15.4（2）	0
上気道の炎症	23.1（3）	15.4（2）	咽頭炎	15.4（2）	0
上気道感染	15.4（2）	15.4（2）	皮膚乾燥	15.4（2）	0

発現割合%（発現例数） MedDRA/J ver.25

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 30.8%（4/13 例：RS ウイルス感染・気管支炎・上気道の炎症、RS ウイルス感染、細菌感染及び下部消化管出血、各 1 例）に認められ、下部消化管出血以外は副作用とされた。重篤な有害事象はいずれも転帰は回復で、治験薬は変更なく投与が継続された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした医師主導治験（CVA 試験）の試験デザインと本薬の有効性について、以下のように説明している。

脈管腫瘍及び脈管奇形の病因は明確になっていないものの、PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性により、血管内皮細胞、リンパ管内皮細胞等の異常増殖を起こすことが原因の一つと考えられている（診療ガイドライン 2022）。mTOR 阻害剤である本薬は、細胞の分裂や増殖、生存等を調節する mTOR に結合し、その活性化を抑制することにより、細胞増殖抑制とともに抗血管新生作用、抗リンパ管新生作用を示すことから、脈管腫瘍や脈管奇形の増殖を抑制すると考えられ、本薬が有効かつ良好な忍容性を示したとの多数の報告がある（Pediatrics 2016; 137: e20153257, Orphanet J Rare Dis 2018;13:191 等）。本邦では、難治性リンパ管疾患患者を対象とした医師主導治験（LM 試験）が 2017 年から実施され、本薬錠剤は 2021 年 9 月に難治性リンパ管疾患に係る承認を取得している。CVA 試験の計画時点で、本薬錠剤は難治性リンパ管疾患に関する承認を取得していなかったが、CVA 試験の試験デザインや有効性評価方法は、先行する LM 試験に準じて計画された。

比較対照について、脈管腫瘍及び脈管奇形に係る効能・効果を有する薬剤がなく、対照群となり得る標準的治療法もないこと、対象疾患の国内患者数は限られていること、疾患が難治性かつ比較的重篤であるためプラセボ群の設定が困難であることから、CVA 試験も LM 試験と同様に対照群を設定せず、非

盲検非対照試験とされた。対象患者の年齢について、脈管腫瘍及び脈管奇形は小児が主要な患者集団であることから、CVA 試験では、治験薬として、本薬錠剤に加えて低年齢の小児が服用可能な本薬顆粒剤が用いられ、生後（修正月齢²⁰⁾）1 カ月以上の患者が対象とされた。対象疾患は、国内外の臨床報告等を参考に、mTOR との関連性が示唆されている、カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群及びリンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）とされた。有効性の主要評価項目は、LM 試験と同様に標的病変の奏効率（表 11）とされ、MRI で測定可能な標的病変の体積の変化（表 10）に基づいて中央判定委員会により判定された。奏効（体積が 20%以上減少）の基準は、国内の臨床研究（Orphanet J of Rare Dis 2019; 14: 141）で体積が 20%以上減少した場合は症状が改善しており、臨床的に意義がある変化と考える。主要評価時期について、LM 試験の標的病変の縮小率推移からは 12 週時点でも一定の効果が認められたが、より長期間で評価するため 24 週時点とされた（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈令和 3 年 8 月 6 日〉）。有効性の閾値については、難治性血管・リンパ管疾患レジストリ²¹⁾ 及びリンパ管腫レジストリ²²⁾ において自然経過により病変の縮小が認められた症例は 1.1%（1/91 例）であったことから、保守的に見積もり 5%と設定された。

主要評価項目である「24 週後の標的病変の奏効率（中央判定）」[95%信頼区間] は 53.8 [25.1, 80.8] %（7/13 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である 5%を上回った（表 11）。また、12 及び 52 週後の奏効率はいずれも 61.5%（8/13 例）であり（表 13）、本薬の効果は 12 週後には認められ、52 週後も維持されていた。

表 13 各時点の標的病変の治療効果（中央判定）（FAS）

評価	12 週後 (13 例)	24 週後 (13 例)	52 週後 (13 例 ^{b)})
CR	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)
PR	61.5% (8 例)	53.8% (7 例)	61.5% (8 例)
SD	30.8% (4 例)	30.8% (4 例)	15.4% (2 例)
PD	7.7% (1 例)	15.4% (2 例)	15.4% (2 例)
奏効率 [95%信頼区間] ^{a)}	61.5% (8 例) [31.6, 86.1]	53.8% (7 例) [25.1, 80.8]	61.5% (8 例) [31.6, 86.1]

割合%（例数）

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) 52 週後に MRI 検査が実施できなかった 1 例は、評価なし、非奏効とされた

患者背景別の「24 週後の標的病変の奏効率」は表 14 のとおりであった。各集団の症例数が限られるため十分な検討は困難であるが、奏効例が認められない集団はなかった。

²⁰⁾ 出生予定日（40 週 0 日）より早く産まれた場合、出生予定日と出産日の差（週日）を実際の月齢（週日）から引いて算出

²¹⁾ 「難治性血管・リンパ管疾患レジストリ」（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」班及び日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業「難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」）において、データの不十分な症例等を除き 1 年以上観察がされ画像評価が行われていた 72 例について、6 カ月、12 カ月時点で全例 SD であった。

²²⁾ 「リンパ管腫レジストリ」（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」班）において、未治療の 19 例で病変が縮小した症例は 1 例であった。

表 14 患者背景別の 24 週後の標的病変の奏効率 (FAS)

ベースラインの患者背景		例数	奏効率% (例数)
年齢	1 歳未満	1 ^{a)}	100.0% (1)
	1 歳～3 歳	4	75.0% (3)
	4 歳～11 歳	4	25.0% (1)
	12 歳以上	4	50.0% (2)
体表面積	0.6 m ² 未満	5	60.0% (3)
	0.6 m ² 以上 1.0 m ² 未満	3	66.7% (2)
	1.0 m ² 以上	5	40.0% (2)
体重	10 kg 未満	3	66.7% (2)
	10kg 以上 30 kg 未満	5	60.0% (3)
	30 kg 以上	5	40.0% (2)
性	男性	6	50.0% (3)
	女性	7	57.1% (4)
疾患群	血管性腫瘍	1	100.0% (1)
	静脈奇形	3	66.7% (2)
	混合型脈管奇形	5	60.0% (3)
	リンパ管疾患	4	25.0% (1)

a) ■ カ月齢

疾患群別では、既承認のリンパ管疾患における奏効率が低かったが、以下の検討結果から、リンパ管疾患においても LM 試験で確認された有効性が否定される結果ではないと考える。

- 12 週後のリンパ管疾患における奏効率は 75.0% (3/4 例) であり、本薬に対する治療反応が認められていた。
- 12 週後に奏効であった 3 例のうち、24 週後で奏効ではなかった 2 例について、1 例は 12 週後の標的病変体積変化率は -29.0% であったが、皮膚病変の改善に伴いリンパ液漏出が止まり、結果的に 24 週以降はリンパ液貯留により標的病変の体積が投与開始時に比べて 10% 程度増加した。もう 1 例は、頸部病変のため気管切開しており、口腔、舌からの出血やリンパ漏が持続し、感染を繰り返していた。12 週後の標的病変体積変化率は -32.4% と奏効したが、24 週後の評価前に嚢胞内出血が生じ標的病変の体積が投与開始時に比べ 10% 程度増加した。52 週後では気道感染を起こし、呼吸抑制のリスクから MRI 検査のための鎮静薬が使用できず、52 週時の MRI が実施できなかったものの、病変は縮小していた。

副次評価項目である、標的病変以外の皮膚病変、出血、疼痛、胸水及び腹水については、以下のとおりであった。

標的病変以外の皮膚病変について、治験薬投与開始時に 12 例で認められ、24 週後の改善度²³⁾ (1 例欠測) は改善 6 例、不変 5 例であり、約半数で改善が認められた。出血について、いずれかの部位からの出血が認められた症例は、治験薬投与開始時が 5 例 (WHO 出血スケール Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 2 例)、24 週後が 2 例 (Grade 1 及び Grade 2 が各 1 例) であり、治験薬投与開始時に消化管出血が認められた 1 例では本薬投与開始後は出血が認められなかった。疼痛について、VAS を用いて評価された 8 例では、治験薬投与開始前 (平均値±標準偏差) は 23.9±32.7 (8 例)、24 週後は 35.1±37.3 (7 例、1 例欠測) であった。胸水及び腹水については、治験薬投与開始時に認められた症例がなかった。

なお、個々の被験者の背景、用量及び 24 週後の有効性の結果概要は表 15 のとおりであった。

²³⁾ 治験薬投与開始からの変化を治験担当医が 6 段階 (著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化) で評価。「改善」は著明改善、改善又はやや改善のいずれかに該当した場合

表 15 被験者別の背景と投与開始 24 週後の有効性結果 (FAS)

疾患群	疾患名	年齢	体表面積 (m ²)	体重 (kg)	剤形 ^{a)}	開始用量 (mg)	24 週時の用量 (mg)	24 週時の標的病変の治療効果	24 週時の標的病変の体積変化率 (%)
血管性腫瘍	カポジ型血管内皮腫	1 歳以下	■	■	顆粒剤	■	0.87	PR	-64.0
静脈奇形	静脈奇形	10 代	1.57	52.4	錠剤	2	2	PR	-43.1
	青色ゴムまり様母斑症候群	6~10 歳	0.83	21.0	顆粒剤	1.40	3.08	PR	-28.8
		10 代	1.16	32.6	錠剤	2	2	SD	-4.5
混合型脈管奇形	混合型脈管奇形	成人	1.87	69.7	錠剤	2	4	PR	-45.4
		1 歳以下	■	■	顆粒剤	■	1.22	PR	-48.3
	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	1 歳以下	■	■	顆粒剤	■	1.03	PR	-22.4
		1~5 歳	0.55	12.6	顆粒剤	1.00	1.7	SD	-13.9
		6~10 歳	1.08	31.0	錠剤	2	2	SD	-16.1
リンパ管疾患	リンパ管腫	1~5 歳	0.61	14.2	顆粒剤	1.15	1.5	PR	-20.7
		成人	1.69	67	顆粒剤	1.40	4.1	PD	13.2
		1 歳以下	■	■	顆粒剤	■	1.27	PD	10.2
	リンパ管腫症	6~10 歳	0.78	19.7	顆粒剤	1.40	1.4	SD	-1.5

a) 投与開始から 24 週後時点までの剤形

機構は、CVA 試験のデザインと有効性について、以下のように考える。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の患者数は限られていること、医師主導治験のため実施可能な規模や期間に限界があったこと等を踏まえると、CVA 試験を先行して実施されていた難治性リンパ管疾患を対象とした LM 試験と同様に、非盲検非対照試験としたことはやむを得ず、標準治療薬がなく病変の自然退縮率が低いことから、前後比較により一定の有効性評価は可能である。また、CVA 試験の主要評価項目及び有効と判断する閾値について、レジストリの自然経過の縮小率も参考に、LM 試験に準じて 5%と設定したことは妥当である。

CVA 試験の結果、主要評価項目である「24 週後の標的病変の奏効率 (中央判定)」 [95%信頼区間] は 53.8 [25.1, 80.8] % (7/13 例) で、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である 5%を上回り (表 11) 過半数の 7 例が奏効であったこと、このうち 4 例では標的病変の体積が 40%超減少しており (表 15) 一定以上の縮小効果が認められたことから、本薬による難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の病変縮小効果は期待できる。

疾患別の有効性については、「7.R.4 効能・効果について」でさらに検討する。疾患以外の患者背景別の有効性や標的病変以外の症状については、少数の改善した症例での評価には限界があり、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1~7.R.2.4 の検討を踏まえ、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形において、既承認の難治性リンパ管疾患に対して実施されている注意喚起や安全対策に、さらに追加が必要になるような新たな問題は認められていないと考える。したがって、難治性リンパ管疾患に準じ、脈管腫瘍及び脈管奇形の診断や治療に精通し、本薬の作用とリスクを十分理解した医師が使用するのであれば、本薬の安全性は許容可能と考える。しかし、医師主導治験 (CVA 試験) で検討された症例数は非常に限られているため、本薬の安全性について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.1 CVA 試験の有害事象の概要

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

CVA 試験において、有害事象及び副作用は 13 例全例で認められ、2 例以上に認められた事象は表 12 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 4 例 6 件（RS ウイルス感染・気管支炎・上気道の炎症、RS ウイルス感染、細菌感染及び下部消化管出血、各 1 例）に認められ、下部消化管出血以外は副作用とされたが、治験薬の投与は継続され、転帰はいずれも回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

患者背景別の安全性について、患者背景別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。重篤な感染症関連事象は、低年齢、体表面積 0.6 m² 未満、体重 10 kg 未満で発現割合が高い傾向があったが、認められた事象（RS ウイルス感染、気管支炎、上気道の炎症、細菌感染）は、一般的に低年齢の小児に多い感染症であり、いずれも転帰は回復で、治験薬は変更なく投与が継続された。各集団の症例数が限られており評価に限界があるが、その他に、特定の集団の安全性が問題となるような傾向は認められなかった。

表 16 患者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

患者背景		例数	重篤な有害事象	重篤な副作用	全感染症関連事象 ^{a)}	重篤な感染症関連事象 ^{a)}	胃腸障害関連事象 ^{b)}
年齢	1 歳未満	1 ^{c)}	100.0 (1)	100.0 (1)	100.0 (1)	100.0 (1)	100.0 (1)
	1 歳～3 歳	4	50.0 (2)	50.0 (2)	100.0 (4)	50.0 (2)	75.0 (3)
	4 歳～11 歳	4	0	0	100.0 (4)	0	100.0 (4)
	12 歳以上	4	25.0 (1)	0	50.0 (2)	0	100.0 (4)
体表面積	0.6 m ² 未満	5	60.0 (3)	60.0 (3)	100.0 (5)	60.0 (3)	80.0 (4)
	0.6 m ² 以上 1.0 m ² 未満	3	0	0	100.0 (3)	0	100.0 (3)
	1.0 m ² 以上	5	20.0 (1)	0	60.0 (3)	0	100.0 (5)
体重	10 kg 未満	3	66.7 (2)	66.7 (2)	100.0 (3)	66.7 (2)	66.7 (2)
	10 kg 以上 30 kg 未満	5	20.0 (1)	20.0 (1)	100.0 (5)	20.0 (1)	100.0 (5)
	30 kg 以上	5	20.0 (1)	0	60.0 (3)	0	100.0 (5)
性別	男性	6	33.3 (2)	16.7 (1)	83.3 (5)	16.7 (1)	83.3 (5)
	女性	7	28.6 (2)	28.6 (2)	85.7 (6)	28.6 (2)	100.0 (7)
疾患群	血管性腫瘍	1	0	0	100.0 (1)	0	100.0 (1)
	静脈奇形	3	33.3 (1)	0	100.0 (3)	0	100.0 (3)
	混合型脈管奇形	5	40.0 (2)	40.0 (2)	80.0 (4)	40.0 (2)	80.0 (4)
	リンパ管疾患	4	25.0 (1)	25.0 (1)	75.0 (3)	25.0 (1)	100.0 (4)

発現割合%（発現例数） MedDRA/J ver.25

a) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」

b) MedDRA SOC 「胃腸障害」

c) ■ カ月齢以上

時期別の有害事象の発現割合は表 17 のとおりであり、37 週以上で全感染症関連事象の発現割合が高い傾向が認められたが、集計期間が他の期間より長いことや感染症が増加する季節の影響等が考えられた。重篤な感染症関連事象は増加する傾向はなく、臨床的に大きな問題はないと考える。その他に、投与期間が長くなるに伴い発現が増加する傾向が認められた有害事象はなかった。

表 17 時期別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	1～12 週後 (13 例)	13～24 週後 (13 例)	25～36 週後 (13 例)	37～56 週後 (13 例)	全期間 (13 例)
全有害事象	76.9 (10)	100.0 (13)	76.9 (10)	84.6 (11)	100.0 (13)
全副作用	69.2 (9)	100.0 (13)	61.5 (8)	76.9 (10)	100.0 (13)
重篤な有害事象	7.7 (1)	15.4 (2)	7.7 (1)	15.4 (2)	30.8 (4)
重篤な副作用	7.7 (1)	15.4 (2)	7.7 (1)	7.7 (1)	23.1 (3)
全感染症関連事象 ^{a)}	30.8 (4)	23.1 (3)	7.7 (1)	61.5 (8)	84.6 (11)
重篤な感染症関連事象 ^{a)}	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)	7.7 (1)	23.1 (3)
胃腸障害関連事象 ^{b)}	61.5 (8)	69.2 (9)	30.8 (4)	38.5 (5)	92.3 (12)

発現割合%（発現例数） MedDRA/J ver.25

a) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」

b) MedDRA SOC 「胃腸障害」

CVA 試験において胃腸障害や感染症が比較的高頻度に認められているものの、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の患者で認められた有害事象は、本薬の既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではないと考える。

機構は、CVA 試験の症例数は非常に限られているため、患者背景別や投与期間別の安全性を十分に評価することは困難であるものの、治験薬の投与中止に至った事象はなく、臨床的に大きな問題となるような傾向は認められていないと考える。比較的多く認められる感染症関連事象及び胃腸障害関連事象は、7.R.2.3 で別途検討する。

7.R.2.2 特定臨床研究の有害事象の概要

難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした本薬の特定臨床研究 (SRL-CVA-01)⁵⁾ が実施中であり、承認申請時に中間結果 (データカットオフ日: 20■年 12 月 31 日) が参考資料として提出された。また、20■年 1 月 1 日から 20■年 12 月 31 日まで報告された有害事象が承認審査中に追加提出された。なお、特定臨床研究の 20■年 3 月 31 日までの結果は、「難治性リンパ管疾患」の承認審査時に参考資料として提出され、確認している (「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書 (令和 3 年 8 月 6 日))。申請者は、特定臨床研究で認められた有害事象の概要と本薬の安全性について、以下のように説明している。

特定臨床研究のデータカットオフ (20■年 12 月 31 日) 時点の安全性評価例数は 119 例 (CVA 試験から移行した 3 例を含む) で、疾患群の内訳は、血管性腫瘍 15 例 (12.6%)、静脈奇形 13 例 (10.9%)、混合型脈管奇形 17 例 (14.3%)、リンパ管疾患 66 例 (55.5%) 及びその他 8 例 (6.7%) であった。本薬の投与期間は 169 日未満が 16 例、169~337 日未満が 25 例、337 日以上 (最大 1,488 日間) が 78 例であった。年齢は、平均 (最低~最高) 11.9 歳 (0~71 歳) で、12 歳未満が 71 例 (59.7%)、12~19 歳が 27 例 (22.7%)、20 歳以上が 21 例 (17.6%) であり、体表面積は 1.0 m² 未満が 65 例 (54.6%)、1.0 m² 以上が 54 例 (45.4%) であった。

特定臨床研究の有害事象の発現割合は 31.1% (37/119 例) で、CVA 試験と比較して低かったが、観察 (来院) 頻度が異なること (CVA 試験は投与開始後 12 回、特定臨床研究は投与開始後 52 週後まで 5 回、以降 24 週ごと) 等が影響していると考えられた。特定臨床研究で発現割合が 5% 以上であった事象は口内炎 10.1% (12/119 例)、ざ瘡様皮膚炎 6.7% (8/119 例) 及び蜂巣炎 5.9% (7/119 例) であった。死亡は、「難治性リンパ管疾患」の承認審査時に提出したデータ (20■年 3 月 31 日データカットオフ) に含まれた 4 例 (呼吸不全、敗血症、心不全及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症・細菌性胃腸炎²⁴⁾)、 「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書 (令和 3 年 8 月 6 日) 以降は認められなかった。重篤な有害事象は 14.3% (17/119 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は蜂巣炎 5.9% (7/119 例) 及び肺炎 1.7% (2/119 例) であった。投与中止に至った有害事象は 7.6% (9/119 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は、蜂巣炎及びざ瘡様皮膚炎 (各 2 例) であった。

また、20■年 1 月 1 日から 20■年 12 月 31 日まで有害事象は 12 例で報告された。重篤な有害事象は 4 例 (急性胃腸炎、蜂窩織炎、腎機能障害及びリンパ管炎、各 1 例) で認められ、転帰は腎機能障害は未回復²⁵⁾、その他は回復であった。

²⁴⁾ 「難治性リンパ管疾患」の承認審査時 (20■年 3 月 31 日データカットオフ) は有害事象名が敗血症及び腸炎であったが、20■年 12 月 31 日データカットオフでは有害事象名が劇症型溶血性レンサ球菌感染症及び細菌性胃腸炎に変更された。

²⁵⁾ 30 歳代男性、青色ゴムまり様母斑症候群。原疾患に伴う凝固機能障害、学童期の放射線治療に伴う骨髄異形成症候群、原疾患及び放射線性腸炎による下血及び貧血、放射線治療の影響と思われる左腎機能消失 (本薬投与前の eGFR は 57 mL/min/1.73 m²) を合併。本薬投与開始 6 カ月後に eGFR が 14 mL/min/1.73 m² に低下し、本薬との関連が疑われ、本薬の投与が中止された。

特定臨床研究における有害事象の種類、頻度、程度等に20■年3月31日以降新たに問題となる傾向は認められず、20■年1月1日から20■年12月31日までの有害事象の発現状況も大きな問題は認められなかったことから、本薬の忍容性は概ね良好であることが示された。

機構は、「難治性リンパ管疾患」の承認審査時に提出された、特定臨床研究における中間報告（データカットオフ：20■年3月31日、「ラパリムス錠1mg」審査報告書〈令和3年8月6日〉）以降、20■年12月31日までの情報において、新たな安全性の懸念は示唆されていないと判断した。

7.R.2.3 比較的好くみられる有害事象について

申請者は、器官別の有害事象のうち、CVA試験における発現割合が高い感染症関連事象（MedDRA SOC：感染症および寄生虫症）と胃腸障害（MedDRA SOC：胃腸障害）について、以下のように説明している。

7.R.2.3.1 感染症

CVA試験において、感染症関連事象は84.6%（11/13例）に認められた。このうち重篤な事象は3例（RSウイルス感染・気管支炎、RSウイルス感染及び細菌感染、各1例）に認められ、いずれも副作用とされたが、治験薬の投与は継続され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った感染症関連事象は認められなかった。

特定臨床研究（7.R.2.2参照）において、感染症関連事象は14.3%（17/119例）に認められた。感染症による死亡について、「難治性リンパ管疾患」の承認審査時に提出したデータ（20■年3月31日データカットオフ）に含まれた2例（敗血症及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症・細菌性胃腸炎、各1例）以外は、20■年12月31日までに新たな死亡例は認められなかった。死亡例以外の重篤な感染症関連事象は10.9%（11/119例：蜂巣炎7例、胃腸炎・肺炎・上気道感染、レンサ球菌性髄膜炎・リンパ管炎、ヘモフィルス性肺炎及び肺炎、各1例）に認められ、いずれも副作用とされたが、本薬の投与は蜂巣炎2例で継続した他は休薬（7例）又は中止（2例）し、転帰は肺炎の1例が軽快であった他は回復であった。

CVA試験及び特定臨床研究で認められた重篤な感染性の多くは本薬の休薬や投与中止を含む適切な対応をとることで回復していたが、本薬は免疫抑制作用を有することから感染性に留意し、患者の十分な観察のもと慎重に投与する必要がある。

機構は、CVA試験及び特定臨床研究で重篤な感染症が認められたことから、感染症に十分留意する必要があると考える。

7.R.2.3.2 胃腸障害

CVA試験において、胃腸障害は92.3%（12/13例）に認められ、口内炎76.9%（10/13例）及び下痢30.8%（4/13例）が比較的多く認められた。重篤な胃腸障害は1例（下部消化管出血）認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った胃腸障害は認められなかった。

特定臨床研究（7.R.2.2参照）において、胃腸障害は15.1%（18/119例）に認められ、発現割合が2%以上であった事象は口内炎10.1%（12/119例）のみであった。重篤な胃腸障害は3例（臍ヘルニア、腹部

膨満及び腹腔内出血、各 1 例) に認められ、腹部膨満及び腹腔内出血は副作用とされた。転帰は、臍ヘルニアは回復、腹部膨満は軽快、腹腔内出血は未回復²⁶⁾であった。

CVA 試験及び特定臨床研究で認められた胃腸障害について、重篤な事象は原疾患が影響している可能性があると考え。口内炎の発現頻度が高いものの、投与中止となった例はなく、本薬の既知の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性の懸念は示されていないと考える。

機構は、胃腸障害について、口内炎の発現頻度は高いものの、CVA 試験において投与中止に至るような事象は認められず、CVA 試験及び特定臨床研究で認められた重篤な胃腸障害はいずれも原疾患の影響があると推測されたことから、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形において既承認効能・効果での関連する注意喚起に追加が必要になるような新たな問題は認められていないと考える。

7.R.2.3.3 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクについて

申請者は、本薬の医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクについて、以下のように説明している（重篤な感染症及び消化管障害については、それぞれ 7.R.2.3.1 及び 7.R.2.3.2 参照）。

7.R.2.3.3.1 重要な特定されたリスクについて

間質性肺炎、アナフィラキシー及び創傷治療不良は、CVA 試験及び特定臨床研究のいずれでも認められなかった。

体液貯留は、CVA 試験では認められず、特定臨床研究では、乳び胸及び末梢性浮腫が各 0.8% (1/119 例) 認められた。乳び胸については、原疾患に伴う乳び胸水の悪化であり、本薬との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。末梢性浮腫は副作用とされ、転帰は未回復であり、心不全により死亡した（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書）（令和 3 年 8 月 6 日）。

脂質異常症は、CVA 試験では、高トリグリセリド血症が 7.7% (1/13 例)、特定臨床研究では、高トリグリセリド血症が 1.7% (2/119 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。

腎障害は、CVA 試験では、尿蛋白が 7.7% (1/13 例) 認められたが、非重篤であった。特定臨床研究では認められなかった。

皮膚障害は、CVA 試験では、ざ瘡が 23.1% (3/13 例)、皮膚乾燥が 15.4% (2/13 例)、皮膚炎及びおむつ皮膚炎が各 7.7% (1/13 例) 認められたが、いずれも非重篤であった。特定臨床研究では、ざ瘡様皮膚炎が 6.7% (8/119 例)、蕁麻疹及び手皮膚炎が各 0.8% (1/119 例) 認められたが、いずれも非重篤であった。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の患者で認められたこれらの有害事象は、本薬の既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではないと考える。

²⁶⁾ リンパ管腫症。本薬投与 25 日目、原疾患の進行によると思われる腹腔内出血を認め、本薬中止。脱水と低カリウム血症が進行し、本薬投与中止後 6 日目に不整脈を認め、その後敗血症性ショックとなり、本薬投与中止後 10 日目に死亡（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書）（令和 3 年 8 月 6 日）参照）。

7.R.2.3.3.2 重要な潜在的なリスクについて

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、静脈血栓塞栓症、血栓性微小血管障害、肺胞蛋白症、高血糖並びに発育遅延について、CVA 試験及び特定臨床研究のいずれでも認められなかった。

汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等について、CVA 試験では、好中球数減少が 23.1% (3/13 例)、リンパ球減少症及び好中球減少症が各 7.7% (1/13 例) 認められたが、いずれも非重篤であった。特定臨床研究では、好中球数減少が 1.7% (2/119 例)、貧血が 0.8% (1/119 例) 認められたが、いずれも非重篤であった。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の患者で認められたこれらの有害事象は、本薬の既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではないと考える。

機構は、7.R.2.3.3.1 及び 7.R.2.3.3.2 での申請者の説明を踏まえ、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクに関し、CVA 試験及び特定臨床研究において新たな対応が必要になるような問題は認められていないと考える。

7.R.2.4 製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は、20■年 3 月現在、110 の国又は地域で承認され、本薬の製造販売後の総累積曝露量は 781,430 患者・年と推定される（本薬の 1 日用量を 3 mg として算出）。20■年 3 月～20■年 3 月の本薬の曝露量は 25,639 患者・年と推定される。本邦では、本薬錠剤が発売された 2014 年 7 月から 20■年 9 月 14 日までに 675 例の患者に使用されていると推定された。国内における本薬のリンパ脈管筋腫症に対する使用成績調査及び難治性リンパ管疾患を対象とした一般使用成績調査(20■年 3 月 14 日までのデータ)では、リンパ脈管筋腫症における重篤な副作用の発現割合は 10.8% (51/472 例) で、発現割合が 1%以上の重篤な副作用は間質性肺疾患 1.3% (6/472 例) であり、難治性リンパ管疾患における重篤な副作用の発現割合は 9.52% (2/21 例：リンパ管炎、髄膜炎、骨盤膿瘍、シャント感染、各 1 例〈重複あり〉) であった。

現時点までに得られている本邦及び海外における市販後安全性データから、本薬の安全性に関する新たな懸念や、新たに安全対策が必要となるような事象は認められていない。

機構は、申請者の説明を踏まえ、現時点までの本薬の製造販売後の安全性情報において、新たに安全対策が必要となる事象等は報告されていないと判断した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦において、現時点ではリンパ管疾患以外の脈管腫瘍及び脈管奇形に対する効能・効果を有する薬剤はなく、主に以下のような治療が行われている。

血管内皮腫や房状血管腫等の血管性腫瘍に対してはステロイド、インターフェロン、抗がん剤等が用いられることがあるが、治療効果は十分ではなく副作用も大きい。塞栓術や手術を行うこともあるが、切除困難や手術が適応できない場合もあり、確立した治療法はない。偽性筋原性血管内皮腫は多くが手術を行うが、最近では mTOR 阻害薬が有効との報告がある (J Pediatr Hematol Oncol 2017;39: e328-31、J

Pediatr Hematol Oncol 2019;41: 382-87 等)。静脈奇形に対する治療は、患者の状態に応じて補助具や弾性ストッキングによる圧迫等の物理的治療、薬剤による保存的治療、硬化療法、外科治療等を組み合わせる。混合型脈管奇形はリンパ管奇形、静脈奇形、動静脈奇形、毛細血管奇形が混在した疾患であり、患者毎に脈管奇形の状態に応じ、前述のような治療が選択される。いずれの疾患においても、外科的切除が困難な病変や、患者の状態から手術が適用できない場合も多く、有効な治療薬の開発が求められている。

PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性が原因の一つと考えられている脈管腫瘍及び脈管奇形の治療において、mTOR 阻害作用を有する本薬は奏効することが期待され、CVA 試験において血管性腫瘍及び脈管奇形に対する有効性 (7.R.1 参照) と安全性 (7.R.2 参照) が確認された。また、脈管腫瘍及び脈管奇形は小児期に発症することが多い疾患であるため本薬顆粒剤を開発し、CVA 試験には LM 試験では対象外であった乳幼児も含まれている。本薬 (錠剤及び顆粒剤) は、乳幼児を含む難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に対し、新たな治療選択肢となる薬剤である。

機構は、以下のように考える。

CVA 試験において、病変の消失 (CR) に至った症例はなかったものの、対象とした難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形で一定以上の病変縮小と随伴する症状の改善が認められ (7.R.1 参照)、臨床的意義のある有効性は示されていると考える。また、その得られる有効性を考慮すれば本薬の安全性 (7.R.2 参照) は臨床的に許容可能と判断された。したがって、本薬は既承認効能・効果の難治性リンパ管疾患に加え、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に対する新たな治療選択肢となり得る。なお、本薬の治療対象となる難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形については、7.R.4 において詳細に検討する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象、効能・効果 (案) 及び投与対象に関する注意喚起について、以下のよう

に説明している。

脈管異常について、国際的な学会である The International Society for the Study of Vascular Anomalies が提唱している ISSVA 分類では脈管性の腫瘍と奇形に大別されており、本邦のガイドライン (診療ガイドライン 2022) でも ISSVA 分類が引用されている。

CVA 試験の対象疾患は、mTOR との関連性が示唆されている脈管異常のうち、本薬の使用報告がある血管性腫瘍 (カポジ型血管内皮腫及び房状血管腫)、静脈奇形 (common venous malformation 及び青色ゴムまり様母斑症候群)、混合型脈管奇形 (クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を含む) 及びリンパ管疾患 (リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病) とされた。脈管腫瘍のうち悪性疾患は治療体系が異なること、脈管奇形のうち動静脈奇形等の高流速型脈管奇形は本薬の使用経験が乏しく本薬単独の効果が認められない可能性があること、毛細血管奇形は皮膚表面に局在しレーザー治療が第一選択となること等から、CVA 試験の対象外とされた。

CVA 試験には、既承認のリンパ管疾患以外の疾患ではカポジ型血管内皮腫 (1 例)、静脈奇形 (1 例)、青色ゴムまり様母斑症候群 (2 例)、混合型脈管奇形 (2 例) 及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 (3 例) が組み入れられ、いずれにおいても有効例が認められ、安全性が確認された (7.R.1 及び 7.R.2.1 参照)。

一方、房状血管腫については、CVA 試験の対象疾患であったものの患者が組み入れられなかった。また、CVA 試験に組み入れられた疾患も、個々の症例数は限られることから、特定臨床研究や文献報告も参考に、効能・効果に含める疾患をさらに検討した。

特定臨床研究（SRL-CVA-01）では、中間結果（2022年12月31日データカットオフ）時点で119例が登録され、投与後の有効性評価のない3例及び登録後に不適格とされた1例を除いた115例がFASとされた。FASには血管性腫瘍15例、静脈奇形12例及び混合型脈管奇形16例が含まれており、このうち投与24週後の奏効率のデータがある症例の有効性は表18のとおりであった。血管性腫瘍について、CVA試験では登録がなかった房状血管腫に加え、偽性筋原性血管内皮腫でも奏効例が確認された。

表18 疾患別の投与24週後の奏効率（特定臨床研究：FAS）

	疾患名	奏効率
血管性腫瘍 (11例)	カポジ型血管内皮腫	100.0% (8/8例)
	房状血管腫	100.0% (2/2例)
	偽性筋原性血管内皮腫	100.0% (1/1例)
静脈奇形 (8例)	静脈奇形	25.0% (1/4例)
	青色ゴムまり様母斑症候群	50.0% (2/4例)
混合型脈管奇形 (12例)	混合型脈管奇形	57.1% (4/7例)
	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	60.0% (3/5例)

偽性筋原性血管内皮腫は稀な疾患であり、情報が限られるが、特定臨床研究でも1例が登録され奏効例が確認されたことに加え、本薬が有効であったとの報告もあり（*Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e26781、*J Dermatol* 2021; 48: 1900-6 等）、本薬の有効性は期待できる。血管内皮腫のうち、カポジ型血管内皮腫及び偽性筋原性血管内皮腫以外の疾患はさらに稀であり、網状血管内皮腫の1例で本薬を投与し改善したとの報告があった（*Turk J Pediatr* 2020; 62: 843-50）。カポジ型血管内皮腫以外の血管内皮腫について、本薬が投与された情報は非常に限られるものの、本薬の作用機序から有効性は期待できると考える。以上より、本薬の効能・効果とする血管性腫瘍は血管内皮腫及び房状血管腫とすることが妥当と考える。

静脈奇形について、CVA試験の対象とされた静脈奇形はISSVA分類の「common venous malformation」であり、広義の静脈奇形ではないことから、対象患者を明確にするために、添付文書の効能又は効果に関連する注意にISSVA分類のcommon venous malformationが対象であることを記載する。

混合型脈管奇形は、毛細血管奇形（CM）、静脈奇形（VM）、リンパ管奇形（LM）、動静脈奇形（AVM）のうち2種類以上の成分が混在した疾患であるが、CVA試験に登録されたのはCM+LM+VM（CVLM）及びCM+VM（CVM）が各1例であった。特定臨床研究では、CLVM6例及びLM+VM（LVM）2例が登録された。毛細血管奇形や高流速型の動静脈奇形に対する有効性の検証は不十分であり、本薬の投与は静脈奇形又はリンパ管奇形を含まない場合には推奨されない。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群については、ISSVA分類では低流速型脈管奇形を合併するクリッペル・トレノネー症候群と高流速型脈管奇形を合併するパークス・ウェーバー症候群に区分されるが、特に小児期には両者の区別が困難で「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」と診断されることが多く、指定難病や小児慢性特定疾病においても「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」が疾患名として使用されている（平成27年7月1日付け 厚生労働省 告示番号281、令和元年7月5日版 小児慢性特定疾病情報センター）。したがって、効能・効果に記載する疾患名はクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群が妥当と考える。

以上より、本薬の効能・効果に含める疾患は、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。また、静脈奇形はISSVA分類のcommon venous malformationを対象とすること、試験で除外された悪性疾患と動静脈奇形等の高

流速型脈管奇形に対する本剤の有効性は確認されていないこと、静脈奇形又はリンパ管奇形を含まない混合型脈管奇形への投与は推奨されないことを添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

CVA 試験の結果、症例数は非常に限られるものの、対象とされた血管性腫瘍(カポジ型血管内皮腫)、静脈奇形(common venous malformation 及び青色ゴムまり様母斑症候群)及び混合型脈管奇形(クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を含む)に対する本薬の一定の有効性は示唆された。また、CVA 試験には含まれなかった房状血管腫と偽性筋原性血管内皮腫についても、特定臨床研究等の申請者の説明や本薬の mTOR 阻害作用を踏まえると、有効性は期待できる。現時点では血管性腫瘍に対する確立した薬物療法がないことも踏まえると、診断や治療に精通し、本薬のリスクを十分理解した医師が使用するのであれば、本薬の効能・効果とする血管性腫瘍を「血管内皮腫」と「房状血管腫」とすることは可能と判断される。また、静脈奇形は ISSVA 分類の common venous malformation を対象とすること、悪性疾患と動静脈奇形等の高流速型脈管奇形に対する本剤の有効性は確認されていないこと、静脈奇形又はリンパ管奇形を含まない混合型脈管奇形への投与は推奨されないことを、添付文書で注意喚起するとの申請者の説明は妥当である。

本薬の効能・効果に含める難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の各疾患名と、適切な投与対象に関する具体的な注意喚起の内容については、専門協議の議論を踏まえて判断する。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 錠剤について

申請者は、本薬錠剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬錠剤について、CVA 試験における用法・用量は LM 試験を参考に設定された。開始用量について、LM 試験では体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、1.0 m² 未満の場合は 1 mg を 1 日 1 回経口投与とされたが、体重 30 kg の日本人の体表面積は概ね 1 m² であること(体重 30 kg での平均身長は男子 133 cm 及び女子 136 cm で、体表面積はそれぞれ 1.06 m² 及び 1.07 m²) から、CVA 試験では体重 30 kg 以上の場合は 2 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。投与開始後は、全血中本薬トラフ濃度が 5~15 ng/mL となるよう用量調節(表 8)され、本薬の有効性と安全性が確認された(7.R.1 及び 7.R.2.1 参照)。なお、CVA 試験では体重別の用量としたが、申請用法・用量は既承認の難治性リンパ管疾患と同様、体表面積別の用量とした。

最大用量について、CVA 試験では規定されず、全血中本薬トラフ濃度が 15 ng/mL を超えない範囲で増量可能とされた(表 8)。その結果、CVA 試験で本薬錠剤が投与された 5 例(本薬顆粒剤からの切替え例を含む)の 1 日最大投与量は 2 mg が 1 例、3 mg が 2 例、4 mg が 1 例及び 6 mg が 1 例で、投与量の増加に伴い有害事象が増加又は重症化するような傾向は認められなかった。既承認の難治性リンパ管疾患での 1 日最大用量の 4 mg を超える 6 mg が投与された 1 例について、安全性に大きな問題は認められなかったが、増量後の病変の縮小も認められなかった。本薬錠剤は 1 日 1 回 4 mg までの投与量で全血中本薬トラフ濃度は 5~15 ng/mL になると考えられ、4 mg を超える用量を投与した場合に有効性が高まることは確認されていないことから、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形においても、難治性リンパ管疾患と同様に最大用量を 4 mg とすることが妥当と考えた。

以上より、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に対する本薬錠剤の用法・用量は、難治性リンパ管疾患と同一の用法・用量と設定した。

機構は、CVA 試験の結果と申請者の説明を踏まえると、本薬錠剤の用法・用量を既承認の難治性リンパ管疾患と同一とすることは妥当と考える。

7.R.5.2 顆粒剤について

申請者は、本薬顆粒剤の用法・用量について、以下のように説明している。

CVA 試験における本薬顆粒剤の用法・用量は、以下のように設定された。

本薬顆粒剤と本薬錠剤の生物学的同等性試験の結果、本薬顆粒剤の本薬錠剤に対する AUC_{0-last} の幾何平均の比は 1.48 であったことから (6.1.1 参照)、CVA 試験の本薬顆粒剤の開始用量は本薬錠剤 1 mg に対し本薬顆粒剤 0.7 mg とされ、体重 30 kg 以上では 1.4 mg とされた。体重 30 kg 未満の開始用量は、本薬の母集団薬物動態パラメータ等²⁷⁾ を用いて、定常状態の全血中本薬トラフ濃度を月齢別に推定した結果に基づき表 2 のとおり設定された。本薬投与開始後は全血中本薬トラフ濃度が 5~15 ng/mL となるよう用量調節された (表 8)。CVA 試験での有効性について、本薬顆粒剤投与例における 24 週後の標的病変の奏効率は 55.6% (5/9 例) であり、本薬錠剤投与例の 50.0% (2/4 例) と同程度であった。安全性について、発熱の発現割合が本薬顆粒剤投与例では 77.8% (7/9 例) であり、本薬錠剤投与例の 50.0% (2/4 例) に比べ高い傾向であったが、本薬錠剤投与例は全例 6 歳以上であったのに対し、本薬顆粒剤投与例は 6 歳以下が 77.8% (7/9 例) を占めており、小児に多い感染症等が影響したと考えた。以上より、CVA 試験における本薬顆粒剤投与例の有効性及び安全性に大きな問題はないと考える。

一方、本薬顆粒剤と本薬錠剤の用量比について、CVA 試験や特定臨床研究等から得られた日本人患者における薬物濃度データも含めて母集団薬物動態解析を改めて実施した結果、本薬顆粒剤の全血中本薬トラフ濃度は本薬錠剤に比し 1.23 倍と推定され、本薬錠剤 1 mg と本薬顆粒剤 0.8 mg が同程度になると考えた (6.2.2 参照)。そのため、本薬顆粒剤の申請用法・用量は、CVA 試験の設定から一部変更し、開始用量は体表面積が 1.0 m² 以上の場合 1.6 mg、1.0 m² 未満で 1 歳以上の場合 0.8 mg とした。一方、1 歳未満については、CVA 試験の該当例は 1 例 (月齢 6 カ月以上 12 カ月未満) のみであり、0.06 mg/kg より投与を開始し、表 8 に従い全血中本薬トラフ濃度を確認しながら用量調節された結果、全血中本薬トラフ濃度は概ね 5~15 ng/mL で推移し (表 3)、有効性は投与開始 12 週以降 PR を維持し、安全性も大きな問題はなく投与が継続された。なお、CVA 試験の設定 (表 2) に準じた開始用量²⁸⁾ が設定されていた特定臨床研究⁵⁾ では、1 歳未満の 9 例 (3 カ月未満 3 例、3 カ月以上 6 カ月未満 4 例、6 カ月以上 12 カ月未満 2 例) に本薬顆粒剤が投与され、いずれの症例も 52 週までに得られた全血中本薬トラフ濃度は 15 ng/mL を超えることはなく、安全性についても特段の問題は認められなかった。低年齢の小児では安全性の観点から月齢に応じた開始用量を設定することが適切と考え、1 歳未満の開始用量は、CVA 試験の設定 (表 2) に準じた。

最大用量については、CVA 試験では制限はなく、全血中本薬トラフ濃度が 15 ng/mL を超えない範囲で増量可能とされた (表 8)。その結果、CVA 試験で本薬顆粒剤が投与された 9 例 (本薬錠剤からの切替例を含む) の 1 日最大投与量は、1 mg 以下が 1 例、1 mg 超 2 mg 以下が 6 例、2 mg 超 3 mg 以下が 1 例、3 mg 超 4 mg 未満は 0 例及び 4 mg 以上が 2 例であった。既承認の難治性リンパ管疾患で承認されている本薬錠剤の 1 日最大用量は 4 mg であること、本薬錠剤の 4 mg は体表面積が 1.0 m² 未満の患者の

²⁷⁾ 新生児を含む脈管異常患者を対象とした本薬の海外臨床試験における 18 歳未満の患者の母集団薬物動態解析から得られた母集団薬物動態パラメータ (Eur J Pharm Sci 2017; 109S: S124-S131) 及び日本人小児の月齢別の平均体重が用いられた。

²⁸⁾ 3 例では CVA 試験の設定よりも開始用量が低く、3 カ月未満の 1 例で 0.01 mg/kg、3 カ月以上 6 カ月未満の 1 例で 0.02 mg/kg、6 カ月以上 12 カ月未満の 1 例で 0.04 mg/kg から開始された。

開始用量（1 mg）の4倍に相当することを参考に、本薬顆粒剤の最高用量は3.2 mg とし、1歳未満の場合は月齢ごとの開始用量の4倍までとした。

機構は、本薬顆粒剤と本薬錠剤の用量が異なることで医療現場の混乱を招く可能性があること、本薬は全血中本薬トラフ濃度に応じて用量調節することから、過剰量が長期間継続投与される懸念は低いことも踏まえ、本薬錠剤と同一の用量とすることも含めて本薬顆粒剤の用法・用量を再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CVA試験において、本薬顆粒剤で投与開始された9例について、投与開始2週後の全血中本薬トラフ濃度は5 ng/mL未満が4例、5~10 ng/mLが5例で、全血中本薬トラフ濃度の目標上限（15 ng/mL）を超えた被験者はおらず、その後9例全例で増量されていた。また、CVA試験では体表面積が0.6 m²以上1.0 m²未満の3例は、本薬顆粒剤1 mg超から開始されたが、全血中本薬トラフ濃度の目標上限（15 ng/mL）を超えた被験者はおらず、安全性に特段の問題は認められなかった。さらに、本薬顆粒剤が投与された体表面積1.0 m²以上の1例について、本薬顆粒剤1.4 mgから開始されたが、全血中本薬トラフ濃度が5 ng/mLに達せず、その後、2 mg以上に増量されたものの、安全性に特段の問題は認められなかった。

本薬顆粒剤を本薬錠剤と同用量で投与した際、本薬錠剤に比べて全血中本薬トラフ濃度が上昇する可能性があるものの、本薬は全血中本薬トラフ濃度に応じて用量調節が行われることから、適切なモニタリングと用量調節が実施されれば、長期間過量投与される可能性は低い。また、CVA試験や既承認の難治性リンパ管疾患患者を対象とした臨床試験（LM試験）等では、全血中本薬トラフ濃度が目標の上限（15 ng/mL）を超えても、直ちに安全性上の懸念が15 ng/mL未満の場合より著しく高まる傾向は認められていない。したがって、本薬顆粒剤の開始用量を0.6 m²以上1.0 m²未満の場合は1 mg、1.0 m²以上の場合は2 mgとしても、臨床上特段の問題となる可能性は低く、本薬錠剤と同一とすることは可能と考える。体表面積0.6 m²未満の患者では、本薬顆粒剤の開始用量を1 mgとした場合は全血中本薬トラフ濃度が15 ng/mLを超える懸念がある（表4）。したがって、1歳以上かつ体表面積0.6 m²未満の患者及び1歳未満の患者については、開始用量はCVA試験（表2）に準拠することが適切と考える。

最大用量について、CVA試験において本薬顆粒剤を4 mg以上投与された2例の安全性に大きな問題はなく、本薬は全血中本薬トラフ濃度に応じて用量調整する薬剤であり過剰量が長期間継続投与される懸念は低いことも踏まえると、体表面積0.6 m²以上の場合は本薬顆粒剤の最大用量を4 mgとしても、臨床上特段の問題となる可能性は低いと考える。なお、体表面積0.6 m²未満の場合は、月齢ごとの開始用量の4倍量を超えないことが適切と考える。

機構は、本薬顆粒剤の開始用量について、脈管腫瘍・脈管奇形の診断や治療に精通し、本薬の作用とリスクを十分理解した医師が適切なモニタリングの下で使用するのであれば、1歳以上かつ体表面積0.6 m²以上の場合は本薬錠剤と同一とし、1歳以上かつ体表面積0.6 m²未満及び1歳未満の場合はCVA試験（表2）に準拠する設定とするとの申請者の説明は妥当と考える。最大用量について、CVA試験において本薬顆粒剤を4 mg以上投与された2例の安全性に大きな問題はなかったこと、本薬は全血中本薬トラフ濃度に応じて用量調整する薬剤であり過剰量が長期間継続投与される懸念は低いことを踏まえると、体表面積0.6 m²以上の場合は本薬錠剤の最大用量と同じく4 mgと設定することは可能と考える。また、体表面積0.6 m²未満の場合は、月齢ごとの開始用量の4倍量を超えない旨設定することが妥当と

考える。なお、血中濃度のモニタリングや用量調節について、本薬錠剤と同様に添付文書の他に医療従事者向けの資料等も用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

本薬顆粒剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.5.3 本薬錠剤と本薬顆粒剤の切替えについて

申請者は、本薬錠剤と本薬顆粒剤の切替えについて、以下のように説明している。

CVA 試験では投与 25 週目以降に本薬錠剤と本薬顆粒剤の切替えが可能とされ、切替え用量は本薬錠剤 1 mg に対し本薬顆粒剤 0.7 mg を投与することとされた（表 9）。本薬錠剤から本薬顆粒剤への切替えが 1 例、本薬顆粒剤から本薬錠剤の切替えが 1 例であったが、いずれも切替え前後で有効性と安全性に大きな変化はなかった。

CVA 試験では、剤形の切替えの約 2 週後に全血中本薬トラフ濃度を測定する規定としていた。CVA 試験で剤形を切り替えた 2 例の全血中本薬トラフ濃度について、本薬錠剤 4 mg から本薬顆粒剤 2.8 mg に切り替えた 1 例では、切替え前は 9.1 ng/mL、切替え 12 日後は 8.7 ng/mL であり、切替え前後で全血中本薬トラフ濃度は安定していたが、本薬顆粒剤 4.1 mg から本薬錠剤 6 mg へ切り替えた 1 例では、切替え前の 8.8 ng/mL から切替え 7 日後に 13.1 ng/mL へ増加した。本薬錠剤と本薬顆粒剤は生物学的同等性が確認されておらず（6.1.1 参照）、剤形の切替えにより全血中本薬トラフ濃度が変動する可能性があることから、剤形の切替えに際しては、切替えから 1~2 週後に全血中本薬トラフ濃度を確認するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、本薬錠剤と本薬顆粒剤は生物学的に同等ではないため、剤形の切替え時には全血中本薬トラフ濃度の変動に十分注意する必要があることについて適切に情報提供し、本薬錠剤と本薬顆粒剤間の切替え後は、全血中本薬トラフ濃度を確認するよう注意喚起するとの申請者の説明は妥当と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 19 のような全症例を対象とした一般使用成績調査を計画している。

表 19 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	使用実態下における本薬（錠剤又は顆粒剤）の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
目標症例数	全症例（安全性解析対象症例数 100 例）
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性、標的病変部位、合併症、既往歴等） ・本薬投与状況（用法・用量、剤形、変更した場合は理由、投与期間） ・前治療及び併用薬・併用療法の状況 ・身長、体重、全身状態、胸水・腹水の有無、出血状況 ・標的病変の治療効果、非標的病変を含む全般改善度 ・血中本薬濃度 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・有害事象に関する臨床検査値

機構は、CVA 試験の症例数は極めて限られており、引き続き検討すべき事項があることから、本薬の製造販売後には一定数の症例に関するデータを早期に集積することは重要であり、申請者が計画しているように全症例を対象とした製造販売後調査を実施すること、及びその計画内容は妥当と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形（リンパ管腫〈リンパ管奇形〉、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 21 日

申請品目

[販 売 名] ①ラパリムス錠 1 mg、②同顆粒 0.2%
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 24 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。他に、以下のような意見も出された。

- CVA 試験には様々な難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の患者が含まれているが、各疾患の症例数は極めて限られ、合併する症状の改善についても情報が限られることから、原疾患別の有効性や合併する症状に対する有効性については、引き続き検討が必要と考える。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、原疾患別の有効性や合併する症状に対する効果について確認できる製造販売後調査を実施する必要があると考える。

1.2 効能・効果について

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

- 本薬が適切な患者に使用されるよう、治療対象となる難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の各疾患の詳細な情報を周知すべきと考える。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおりとすることが適切と判断した。また、本薬が適切な患者に使用されるよう、診断基準や本薬の投与が推奨される患者の状態等について、資材等で詳細に情報提供することが適切と判断した。

[効能・効果]
①ラパリムス錠 1 mg
○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

②ラパリムス顆粒 0.2%

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

（下線部追加、取消線部削除）

[効能・効果に関連する注意]

〈リンパ脈管筋腫症〉

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

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

- 本剤の使用にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とすること。
- 静脈奇形は、ISSVA 分類の common venous malformation を対象とすること。
- 悪性疾患、高流速型脈管奇形（動静脈奇形等）に対する本剤の有効性は確認されていない。
- 静脈奇形又はリンパ管奇形を含まない混合型脈管奇形への投与は推奨されない。

（下線部追加・変更）

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。他に、以下のような意見も出された。

- 本薬顆粒剤は投与時の血中濃度の個体間変動が大きいことが想定されるため、製造販売後調査等で収集した情報から、より適切な用量調節方法を検討し、医療現場に提供する必要がある。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。また、本薬錠剤と本薬顆粒剤は生物学的に同等ではないため、剤形の切替えに際しては、血中濃度を確認することを、警告にて注意喚起することが適切と判断した。さらに、本薬顆粒剤の用量調節を行った際の有効性、安全性及び血中本薬濃度を製造販売後調査等で情報収集し、本薬顆粒剤の用量調整方法に改良すべき点はないかを検討する必要があると判断した。

[用法・用量]

①ラパリムス錠 1 mg

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして2mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

通常、シロリムスとして、体表面積が1.0 m²以上の場合は2 mg、1.0 m²未満の場合は1 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4mgを超えないこと。

②ラパリムス顆粒 0.2%

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

通常、シロリムスとして、体表面積が1.0m²以上の場合は2mg、0.6m²以上1.0m²未満の場合は1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4mgを超えないこと。

体表面積が0.6m²未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。

月齢	1日あたり開始用量 (最大1mgまで)	1日あたり最大用量 (最大4mgまで)
3カ月未満	0.02 mg/kg	0.08 mg/kg
3カ月以上6カ月未満	0.04 mg/kg	0.16 mg/kg
6カ月以上12カ月未満	0.06 mg/kg	0.24 mg/kg
12カ月以上	0.08 mg/kg	0.32 mg/kg

(下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

- 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。
- 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではない。顆粒剤では、錠剤と比較して定常状態の血中トラフ濃度が1.23倍高かった。剤形の切替えに際しては、血中濃度の変動に注意し、切替えから1~2週間後の血中トラフ濃度を確認すること。

(下線部追加・変更)

[警告] (抜粋)

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

- 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではないため、剤形の切替えに際しては、血中濃度を確認すること。

(下線部追加)

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

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

- 今回効能が追加される血管疾患では、血液凝固能の異常を有する患者が多いことから、製造販売後調査において、血液凝固系等の血液検査の情報を収集することが望ましい。

- 本薬の投与対象に乳幼児も含まれることも踏まえ、小児の発達や成長への影響に関する検討をすることが望ましい。また、本薬は長期間の投与が必要となる場合も予想されることから、可能な限り長期の安全性及び有効性の情報を収集することが望ましい。
- CVA 試験の症例数が極めて限られており、原疾患別の安全性及び有効性に関する情報も限られることから、製造販売後調査では原疾患別の安全性及び有効性を確認することが望ましい。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、製造販売後調査において、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固系検査等）を実施した場合は情報を収集すること、小児の発達や成長への影響に関する情報を収集すること、長期投与時の情報を収集できる調査期間を設定すること、原疾患別の安全性及び有効性を確認できる計画とすることを申請者に求めた。申請者は、製造販売後調査計画において、臨床検査値を調査項目に追加すること、身長及び体重から小児の発達や成長への影響に関する検討をすること、特定臨床研究（SRL-CVA-01）からの継続投与例において前治療情報に本薬初回投与時からの治療期間の情報も含めて長期投与時の安全性及び有効性を検討すること、原疾患別の安全性及び有効性（疾患に特有の症状に関連する調査項目を含む）を検討する計画とすることを説明し、機構はこれを妥当と判断した。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 21 及び表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 間質性肺疾患 • 重篤な感染症 • アナフィラキシー • 体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水） • 脂質異常症 • 創傷治癒不良 • 腎障害 • 消化管障害 • 皮膚障害 • CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> • 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） • 血栓性微血管障害 • 肺胞蛋白症 • 高血糖 • 発育遅延 	<ul style="list-style-type: none"> • 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

(変更なし)

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査（リンパ脈管筋腫症） • 一般使用成績調査（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーラム病、リンパ管拡張症） • 一般使用成績調査（血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群） 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資料の作成と提供 • 患者向け資料の作成と提供 • 製品 WEB サイト

(下線部追加)

表 22 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	使用実態下における本薬（錠剤又は顆粒剤）の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
目標症例数	全症例（安全性解析対象症例数 100 例）
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性、標的病変部位、合併症、既往歴等） ・本薬投与状況（用法・用量、剤形、変更した場合は理由、投与期間） ・前治療及び併用薬・併用療法の状況 ・身長、体重、全身状態、胸水・腹水の有無、出血状況 ・標的病変の治療効果、非標的病変を含む全般改善度 ・臨床検査値（血液学的検査、生化学検査及び凝固系検査） ・血中本薬濃度 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・有害事象に関する臨床検査値

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。本薬顆粒剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

①ラパリムス錠 1 mg

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

②ラパリムス顆粒 0.2%

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

（下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量]

①ラパリムス錠 1 mg

〈リンパ脈管筋腫症〉

通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

〈難治性リンパ管疾患脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、1.0 m² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

②ラパリムス顆粒 0.2%

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m² 以上の場合は 2 mg、0.6 m² 以上 1.0 m² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

体表面積が 0.6 m² 未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。

<u>月齢</u>	<u>1 日あたり開始用量</u> <u>(最大 1 mg まで)</u>	<u>1 日あたり最大用量</u> <u>(最大 4 mg まで)</u>
<u>3 カ月未満</u>	<u>0.02 mg/kg</u>	<u>0.08 mg/kg</u>
<u>3 カ月以上 6 カ月未満</u>	<u>0.04 mg/kg</u>	<u>0.16 mg/kg</u>
<u>6 カ月以上 12 カ月未満</u>	<u>0.06 mg/kg</u>	<u>0.24 mg/kg</u>
<u>12 カ月以上</u>	<u>0.08 mg/kg</u>	<u>0.32 mg/kg</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AKT	－	プロテインキナーゼ B
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C _{max}	Maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CL/F	Apparent oral clearance after administration of the drug	見かけの経口クリアランス
CR	Complete response	完全奏効
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CVA 試験	－	難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の患者を対象とした本薬の医師主導治験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-12T-CVA 試験)
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
F	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ISSVA	The international society for the study of vascular anomalies	国際血管腫血管奇形学会
K _a	Rate constant of absorption	吸収速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LM 試験	－	難治性リンパ管疾患患者を対象とした本薬の医師主導治験 (NPC-12T-LM 試験)
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
PD	Progressive disease	進行
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase	－
PR	Partial response	部分奏効
Q/F	Apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
SD	Stable disease	安定
TDM	Therapeutic drug monitoring	薬物治療モニタリング
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale	－
V _c /F	Apparent central volume of distribution of the drug	見かけの中心コンパートメント分布容積
V _p /F	Apparent peripheral volume of distribution of the drug	見かけの末梢コンパートメント分布容積
WHO	World health organization	世界保健機関

機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	シロリムス
診療ガイドライン 2022	—	「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン 2022」（令和2年度—4年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性血管腫・脈管奇形・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）
本薬顆粒剤	—	ラパリムス顆粒 0.2%
本薬錠剤	—	ラパリムス錠 1 mg