皮膚に多発する静脈奇形と消化管の静脈奇形を合併する疾患として、青色ゴムまり様母斑症候群(Blue rubber bleb nevus 症候群)がある。0.1～5 cm 程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚の静脈奇形が多発してみられることが特徴的であるが、小児期には皮膚病変が顕著でなく、成長とともに病変が目立つようになることが多い。静脈奇形内に静脈石を形成したり血栓性静脈炎を併発したりすると疼痛が出現する。また皮膚のみでなく、中枢神経、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺、筋肉などにも病変を伴う。臨床的に最も重要なのは、消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血と鉄欠乏性貧血を生じることである。消化管病変が先行し、原因不明の消化管出血とされる症例もある[23)]。

静脈奇形は、「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」[1)]に詳細な診断基準が示されている他、巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）（指定難病 279）[23)]として指定を受け、指定難病として当ガイドラインに加えて細分類診断基準が記載されている。

指定難病に示された巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）の診断基準は、以下のとおりである。臨床所見、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にて診断される。

＜診断基準＞

巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形（血管奇形及びリンパ管奇形）診断基準

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

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

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
   例）乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
   例）一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

②巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）診断基準

画像検査上、頚部・口腔・咽頭の全ての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 画像検査所見
   超音波検査、MRI 検査、血管造影検査（直接穿刺造影あるいは静脈造影）、造影 CT 検査のいずれかで、頚部・口腔・咽頭の全ての領域にわたってびまん性かつ連続性に、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。
2. 理学的所見
   腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、挙上により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。
3. 病理所見
   拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

青色ゴムまり様母斑症候群については、小児慢性特定疾病の診断の手引きに以下の診断基準が記載されている。

診断基準
A　症状
0.1～5 cm 程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚の静脈奇形が多発してみられることが特徴的であるが、小児期には皮膚病変が顕著でなく、成長とともに病変が目立つようになることが多い。静脈奇形内に静脈石を形成したり血栓性静脈炎を併発したりすると疼痛が出現する。
また皮膚のみでなく、中枢神経、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺、筋肉などにも病変を伴う。臨床的に最も重要なのは、消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血と鉄欠乏性貧血を生じることである。消化管病変が先行し、原因不明の消化管出血とされる症

例もある。

B　検査所見
消化管病変の検索には内視鏡、とくにカプセル内視鏡が有用である。他の臓器の検査にあってはCTやMRIなどの画像検査が用いられる。
血液検査では慢性的消化管出血に起因する鉄欠乏を伴う小球性貧血を認めることが多い。また、慢性的な血液貯留によって静脈奇形内での凝固因子の消費が生じ、D-Dimerの上昇、フィブリノーゲンや血小板数の低下、FDPの上昇などを示すことがあり、localized intravascular coagulopathy（LIC）と呼ばれ、カサバッハ・メリット現象とは区別される。
病変部位の病理学的所見は結合組織中に拡張した血管を認め、血管壁は薄く内腔は不規則で、平滑筋細胞を欠損していることも多い。

C　遺伝学的検査等
血管新生に関わるTIE2遺伝子の関与を示唆する報告もあるが、多数例においての確認は行われておらず、原因遺伝子として確定していない。

D　鑑別診断
皮膚病変の鑑別としてOsler病、Maffucci症候群、多発性グロムス腫瘍などが挙げられる。

E-1 確実例
全身の皮膚および消化管を中心とした多臓器に静脈奇形を認める。消化管病変は内視鏡による確認を行うことが望ましい。

E-2 疑い例
皮膚病変はわずか、あるいはみられないが、消化管に多発する静脈奇形がある。

3）混合型脈管奇形[1)]

胎生期における脈管形成の異常であり、複数の脈管成分（動脈・静脈・毛細血管・リンパ管）を有し、拡張・蛇行又は集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。ISSVA分類によると、軟部組織・皮膚の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形（瘻）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）はこれらの組合わせである。以下のように様々な種類があり、症候群の徴候の一部としての合併も知られている。

- Capillary-venous malformation
- Capillary-lymphatic malformation
- Lymphatic-venous malformation
- Capillary-arteriovenous malformation
- Capillary-lymphatic-arteriovenous malformation

4）クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群[1,13)]

クリッペル･トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

以下、指定難病に記載されている診断基準である。

＜診断基準＞
クリッペル･トレノネー･ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル･トレノネー･ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準
軟部･体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張･吻合･集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。
本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症･ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫･ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断
1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性･医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類
クリッペル･トレノネー･ウェーバー症候群診断基準
四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。
必須所見
1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形。
2. 混合型脈管奇形の同肢又は対側肢の骨軟部組織の片側肥大症。
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像又は病理)上不明であるものは除外。
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外。
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外。
参考事項
1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨･軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。
画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。
1. 画像検査所見
超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影 CT のいずれかで、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に

緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、挙上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認め、かつ5の(a)、(b)又は(c)を満たす病変。

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・嚢胞性疾患等が否定されること

5. 補助所見

(a)理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。

・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。

・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。

・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b)病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状割面を呈する病変。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。

8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼称されている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの

2.5.1.3 効果が期待される疾患及び現行の主な治療法

現在、国内で「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」の適応を有している医薬品は承認されていない。また、「難治性リンパ管疾患」については、国内で唯一本剤錠剤（ラパリムス錠）が適応を取得しているが、錠剤投与が困難な乳幼児を含む小児に対する承認された医薬品はない。難治性脈管腫瘍・脈管奇形疾患は小児期に発症することが多い疾患であるため、小児用製剤が必要である。

以下に本剤の効果が期待される疾患とそれらの主な治療法を示す。

（1）本剤の効果が期待される疾患

難治性管腫瘍・脈管奇形疾患のうち、本剤の効果が期待される疾患は下表のとおりである。

表 2.5-12 本剤の効果が期待される疾患群/疾患名

疾患群	疾患名
リンパ管疾患※1	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
血管性腫瘍	血管内皮腫※2、房状血管腫※2、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型	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

※1：本剤錠剤（ラパリムス錠）が適応を有している。
※2：カサバッハ・メリット現象を合併しうる疾患であるが、合併しているかに関わらず対象とした。

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

（2）現行の主な治療法

1）リンパ管腫 [18)]

病変部に対して、主に外科的切除、硬化療法（ピシバニール、ブレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）が行われるが、これらの療法は単発の大きな嚢胞からなる軽症例（リンパ管腫の約 80%の患者を軽症例が占める）であれば満足のいく結果（消失もしくは縮小して生活に支障をきたさない）を得られるが、残りの約 20%は多発性で細かい嚢胞性病変であったり、気道周囲に浸潤したりしているため、外科的切除、硬化療法では治癒困難である。日本ではピシバニールがリンパ管腫治療剤として適応取得している。代替治療として、ステロイド、インターフェロン、抗がん剤（ビンクリスチン等）等を使用した報告例もあるが、副作用が多いばかりか、嚢胞を縮小させる効果は明らかではない。近年、漢方薬（越婢加朮湯、黄耆建中湯等）で腫瘤縮小効果を認めた報告が増えているがエビデンスレベルは十分ではない。

2）リンパ管腫症・ゴーハム病 [19)]

胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行うが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。また、病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、成長障害や二次癌などの晩期合併症が問題となるため、小児例が多い本疾患には推奨されていない。

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

3）血管内皮腫、房状血管腫

カサバッハ・メリット現象を伴うカポジ型血管内皮腫又は房状血管腫に対し効能・効果を有している薬剤はなく、ステロイド、インターフェロン、抗癌剤（オンコビン）、抗線溶剤、抗血小板薬の投与などの薬物療法が行われるが、副作用が多いだけでなく、治療効果が乏しい。これらの治療に抵抗を示す場合は、血管内治療（経動脈的塞栓術）や外科的切除を行うこともあるが、確立した治療法はない。放射線治療は乳幼児には重篤な晩期合併症（成長障害、二次癌）のリス

クが高く、推奨されない。治療に難渋し、単一の治療では十分な効果を得ることが難しいため、集学的な治療が必要であるが、長期にわたった治療による合併症だけでなく、患児の成長・発達に及ぼす影響や家族への負担は計り知れない[11,21]。

偽性筋原性血管内皮腫は、ほとんどの患者が手術による治療を受け、手術には多病巣性骨病変に対する切断術が含まれる。報告された症例では、化学療法により反応が得られている。最近では、mTOR 阻害薬が治療法の選択肢として検討されている。多病巣性骨病変を有する患者においてシロリムスが有効とする症例報告も認められている[22]。

4）静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

静脈奇形に対する治療には、体位、補助具、圧迫などの物理的な治療法と薬剤による保存療法と硬化療法、摘出術、レーザー治療などの侵襲的治療の選択肢があるが、それぞれ一長一短があり、症例に応じた治療選択やそれらの組み合わせが必要になる。治療の適応や時期については、定まった規定は存在せず、疼痛や腫脹、色調変化や醜状変形といった主症状が日常生活に明らかな影響を及ぼす場合に、保存的療法と侵襲的治療の各選択肢を組み合わせた複合療法を実施していくが、各々の治療手段についての長所と短所、さらに治療のゴールを充分に理解しておくことが、治療を進めていくことで重要になる。

静脈奇形一般の保存的治療として、血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、巨大静脈奇形では圧迫自体が呼吸・咀嚼・嚥下などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪をきたす場合もあり、継続困難となる場合が多い。血液凝固異常に対しては抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効とされ、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行われる。

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。硬化療法は内腔の存在する病変で有効率が高く、通常は瘢痕を残すことなく低侵襲な治療が可能であることから、静脈奇形治療の第一選択と考えられる。ただし、病変部を完全消失させることは難しく、複数回の治療を要することや症状の緩和を主体とした療法に留まることも多い。巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）では、硬化剤が頚静脈などを介して急速に大循環に流出するため治療効果が限定的かつ一時的で、むしろ悪化や心停止などにつながる場合もある。巨大静脈奇形での完全切除は頚部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能であり、部分切除は術中止血困難でかつ慢性的血液凝固障害が DIC に移行するため、術中・術後出血ともに致死的となる。硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

5）混合型脈管奇形

混合型脈管奇形とは、前述のとおり、リンパ管腫、静脈奇形、動静脈奇形、毛細管奇形をそれぞれ混在した疾患であり、症例毎に問題となる病変に対して、治療がされている。よって、リンパ管腫、静脈奇形、動静脈奇形に対する治療と同様である。

6）クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群も混合型脈管奇形と同様に、リンパ管腫、静脈奇形、動静脈奇形をそれぞれ含んだ疾患であることから、リンパ管腫、静脈奇形、動静脈奇形の治療と同様である。

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

脈管腫瘍・脈管奇形は、病因は明確になっていないものの、PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性により、血管内皮細胞、リンパ管内皮細胞等の異常増殖を起こすことが原因の一つであると考えられている[24、25]。

mTOR は、PI3K/AKT 経路のシグナルを統合し、リボソーム生合成と蛋白合成を制御して細胞増殖や成長を調整している(図 2.5-2)[26]。mTOR シグナルの促進は血管形成やリンパ管形成を制御している VEGF の発現を増加させる[27]。PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性は、脈管異常に関わる組織の異常増殖を示すことからこの系路をターゲットとした新規治療薬の開発が期待されている。

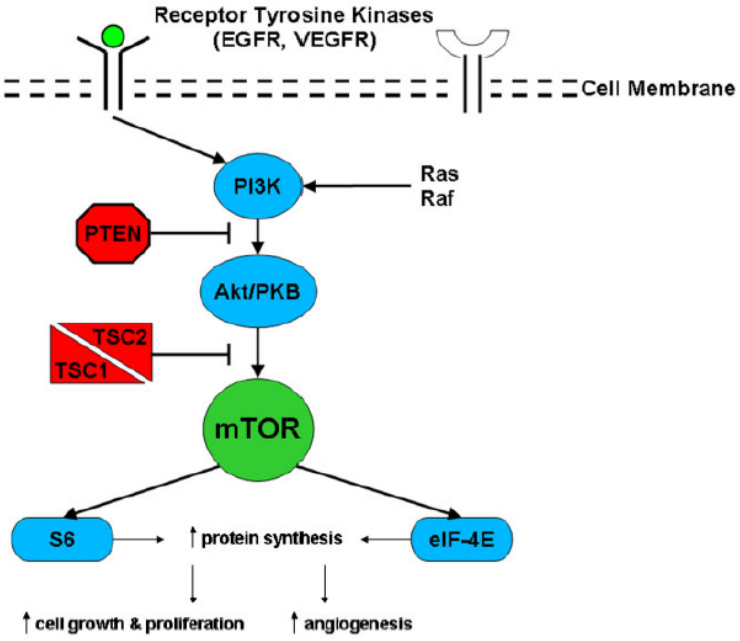


図 2.5-2 mTOR の制御機構とその作用[26]

PI3K: phosphoinositide-3-kinase, AKT: protein kinase B,
PKB : protein kinase B, mTOR :mammalian target of rapamycin,
PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10,
S6: ribosomal protein S6, eIF4E: eukaryotic translation initiation factor 4E,
VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor,
EGFR: epidermal growth factor receptor, TSC: tuberous sclerosis complex

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

すなわち、in vitro 試験では、シロリムスは、マウス EOMA 細胞において血清で活性化したプロテインキナーゼ B（AKT）（Ser473）、mTOR、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 ベータ（GSK3β）及び S6 のリン酸化促進作用を抑制した。ヌードマウスの皮下に埋植した B13LM 細胞のリンパ管内皮細胞（LECs）の増殖を抑制するとともに VEGF-A 及び VEGF-C の発現量も抑制した。ヒト皮膚微小血管内皮細胞（HDMECs）の構成細胞である LECs、ヒトリンパ管奇形患者由来のリンパ管内皮細胞及びマウスの血管内皮腫細胞（EOMA 細胞）の増殖を濃度依存性に抑制し、ヒト LECs の遊走を抑制した。ヒト LECs において血管内皮細胞増殖因子である VEGF による p70S6 kinase のリン酸化促進作用を抑制した。

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

臨床では、国内外で多数の研究報告がなされている[5、6、7]。海外で実施された Adams らの報告[5]では 80%を超える極めて高い奏効率を示し、かつ良好な忍容性を示した。本邦においては、岐阜大学小関医師らが実施した臨床試験[7、8]でも同様の結果を報告している。

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

2.5.1.5 臨床開発計画

本剤の「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」を対象とした開発については、[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）にて PMDA の助言を受けた後、岐阜大学の小関道夫医師らによって「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）」に対する錠剤を用いた第Ⅲ相医師主導治験（NPC-12T-LM）が実施された。本結果に基づき申請者が承認事項一部変更承認申請を行い、2021 年 9 月 27 日に「難治性リンパ管疾患（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）」を効能・効果として、本剤錠剤（ラパリムス錠）の一変承認（新効能、新用量）を取得した。

本剤顆粒剤の開発については、申請者が 2018 年 11 月～2018 年 12 月に錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験を実施した。本結果をもとに、[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）にて PMDA の助言を受けた後、顆粒剤の用法・用量を決定し、岐阜大学の小関道夫医師らによって「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」に対する本剤顆粒剤と錠剤を用いた第Ⅲ相医師主導治験（NPC-12T-CVA）が実施された。今般、本結果に基づき、本剤錠剤（ラパリムス錠）の承認事項一部変更承認申請（新効能、新用量）及び本剤顆粒剤（ラパリムス顆粒）の製造販売承認申請（新効能、新用量、剤形追加）をするに至った。

なお、本剤は「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」を予定する効能効果として、2021 年 11 月 25 日付けで希少疾病用医薬品（（R2 薬）第 491 号）に指定されている。

本申請の臨床データパッケージは、評価資料として本剤錠剤（NPC-12T 錠：ラパリムス錠 1 mg）及び本剤顆粒剤（NPC-12K 顆粒：ラパリムス顆粒 0.2 %）の生物学的同等性を確認する NPC-12T-1 試験＜5.3.4.1-1＞、本剤錠剤と顆粒剤を用いた NPC-12T-CVA 試験＜5.3.5.2-1＞、参考資料として本剤錠剤及び顆粒剤を用いた SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞の 3 試験を中心に構築した（表 2.5-13）。また、臨床薬理パート（2.7.2）では、本剤の薬物動態に関する小児データが限られるため、利用可能な日本人データを用いた母集団薬物動態解析を実施した＜5.3.3.5-1 参＞。有効性パート（2.7.3）では、国内外で報告されている臨床試験報告又は研究報告についても評価し、提示した。

表 2.5-13 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	主目的	デザイン	治験薬	被験者数	対象	投与期間	評価/参考	添付資料番号
生物薬剤学的試験									
生物学的同等性試験	NPC-12T-1	生物学的同等性	非盲検、2 剤 2 群 2 期クロスオーバー	NPC-12K 顆粒 NPC-12T 錠	10	健康成人	単回	評価	5.3.4.1-1
有効性及び安全性試験									
第Ⅲ相	NPC-12T-CVA	有効性（奏効率）	多施設共同、非盲検、非対照	NPC-12K 顆粒 NPC-12T 錠	13	難治性脈管腫瘍・脈管奇形	52 週間	評価	5.3.5.2-1
臨床研究	SRL-CVA-01	安全性	多施設共同、非盲検、非対照	NPC-12K 顆粒 NPC-12T 錠	119	難治性血管・リンパ管疾患（難治性脈管腫瘍・脈管奇形）	52 週間以上	参考	5.3.5.4-1 参

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

2.5.1.5.1.1 試験のデザイン、実施、解析に関する標準的方法の有無

NPC-12T-CVA 試験の計画及び開始時点において、国内で難治性脈管腫瘍・脈管奇形の適応を有する医薬品は承認されておらず、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する医薬品の臨床試験のデザインや実施、解析に関して標準的方法と呼べるものは存在しなかった。そのため、当該試験におけるデザインや評価方法等の詳細については、先行して実施された NPC-12T-LM 試験及びその他国内外で実施された試験並びに PMDA との治験相談における助言を参考に計画した。

2.5.1.5.1.2 規定当局によるガイダンス及び助言

難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした本剤の開発にあたり、PMDA と 2 回の治験相談を実施した。

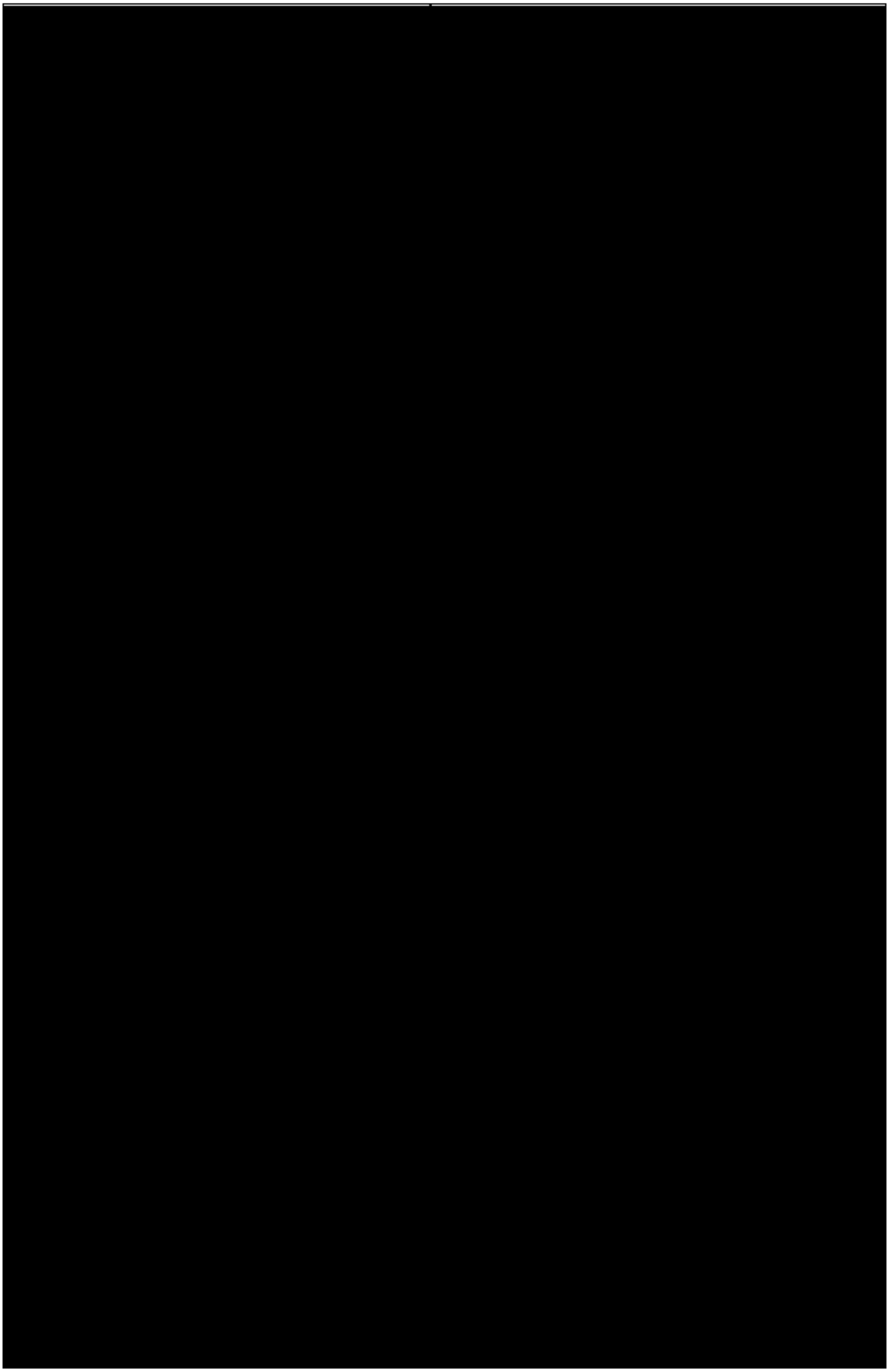
・1 回目：[redacted]相談[redacted]受付番号：[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

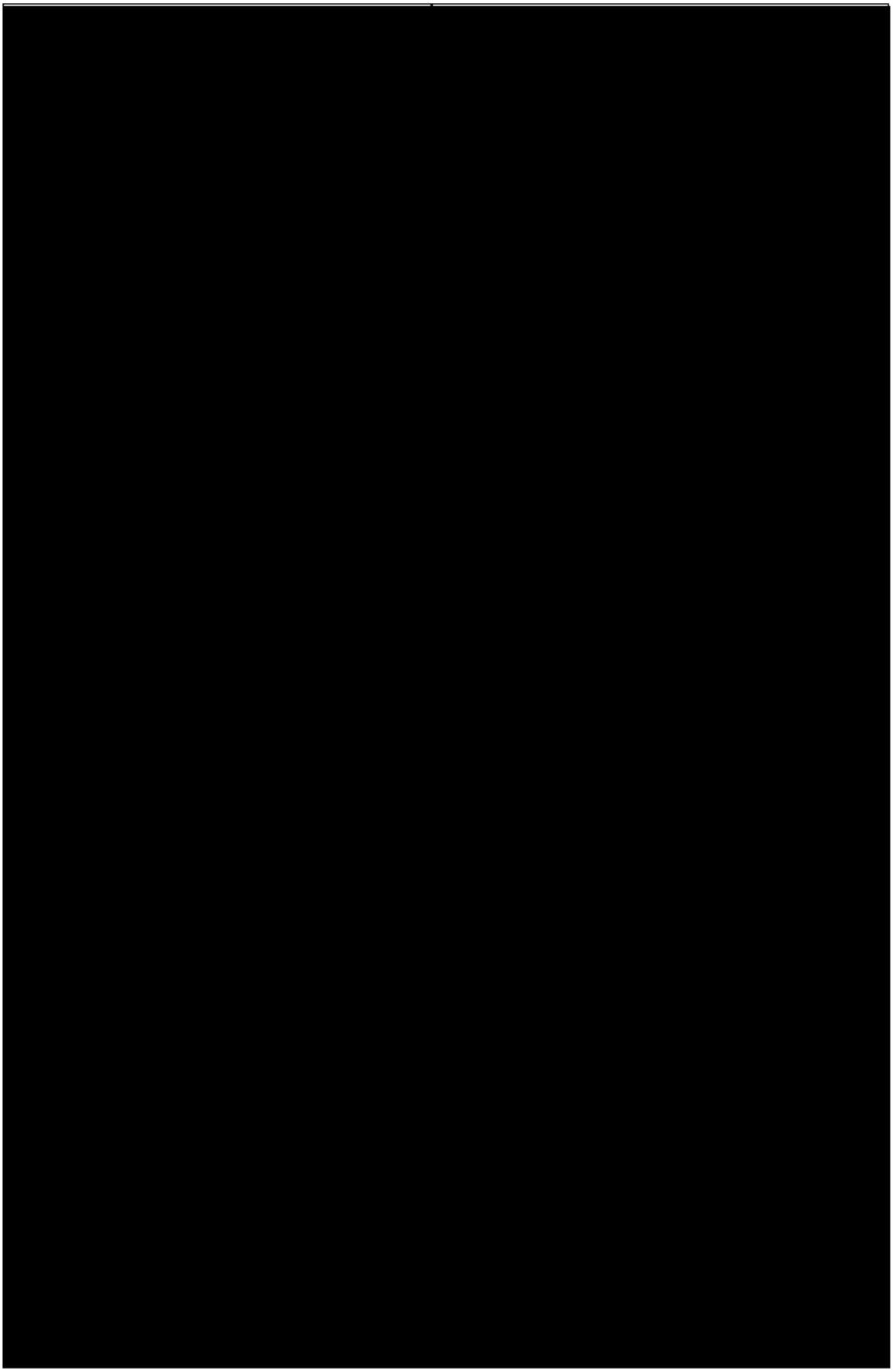
・2 回目：[redacted]相談[redacted]受付番号：[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

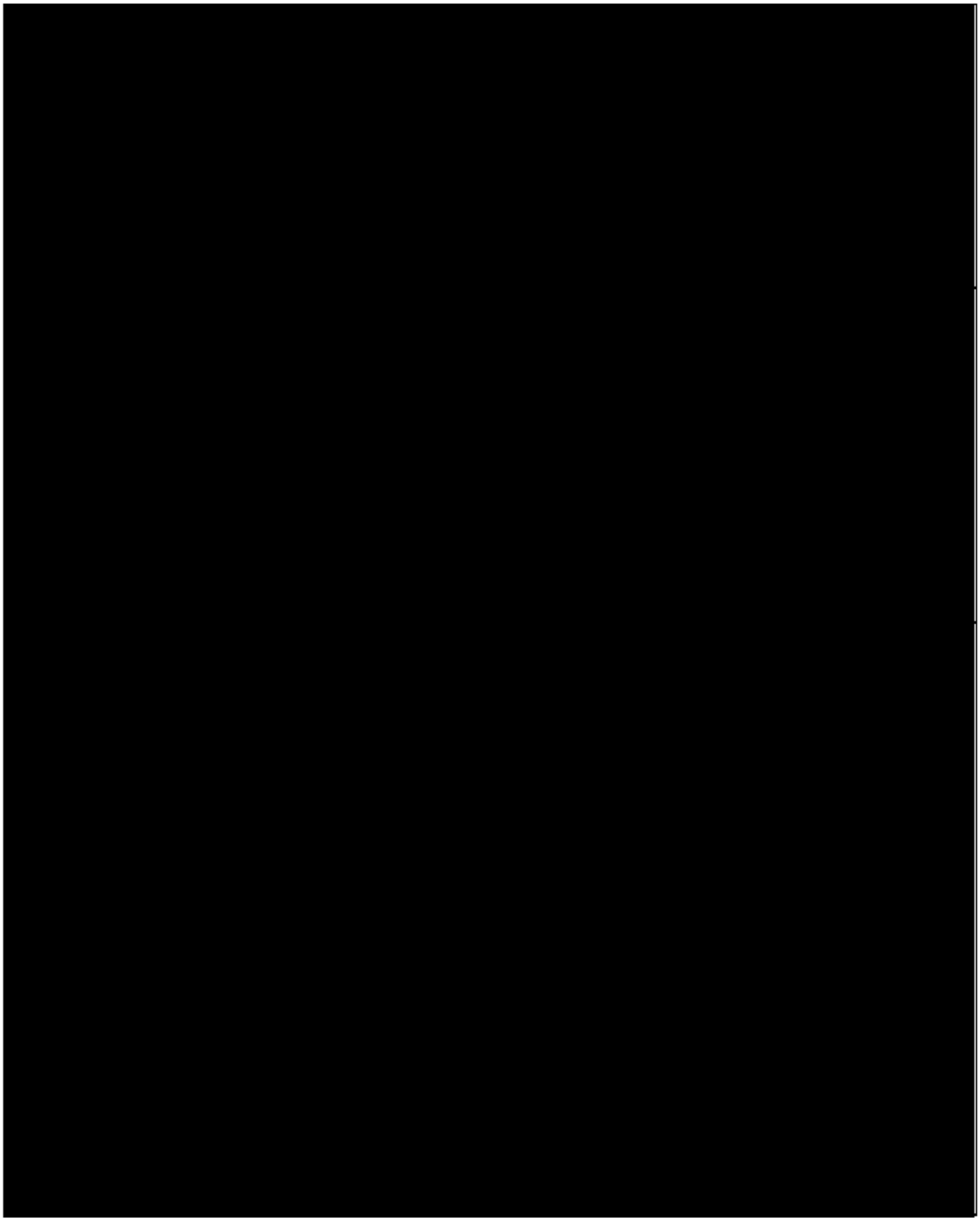
両相談における PMDA からの助言及び申請者の対応について、以下表 2.5-14 に要約する。また、相談の記録を＜1.13.2＞に添付した。なお、本申請にかかる「効能又は効果」及び「用法又は用量」については、[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において PMDA と合意した内容である。

表 2.5-14 治験相談における主な助言（議事録要約）及び対応一覧

PMDA の助言	対応
[redacted]	







2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 顆粒剤と錠剤の生物学的同等性

NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠の in vitro 溶出試験において、NPC-12K 顆粒は 5 分後には 100%の溶出がみられたのに対して、NPC-12T 錠では 30 分後でも 50%の溶出率であり、両製剤の溶出曲線が異なっていた。

日本人健康成人を対象に NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠との生物学的同等試験性を実施した。この結果、判定パラメータである AUC_t、C_{max} ともに、生物学的同等性の判定基準を満たさず同等と判定できなかった（表 2.5-15）。NPC-12K 顆粒は、NPC-12T 錠に比べて AUC_t で 1.48 倍（幾何平均比）、C_{max} で 2.30 倍（幾何平均比）を示した。

以上の結果から、NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠は生物学的には異なる製剤として扱う必要があると考えられた。

表 2.5-15 全血中シロリムス濃度 判定パラメータ

パラメータ		平均値の差	90%信頼区間	
			下限	上限
AUC_t	（対数変換）	log(1.48)	log(1.22)	log(1.80)
C_{max}	（対数変換）	log(2.30)	log(1.90)	log(2.78)

同等性の判定基準：90%信頼区間＝ log (0.8)～log (1.25)
（ ）は、幾何平均比（顆粒/錠）を示す。
Source： ＜5.3.4.1-1＞（表 11.4-8）

2.5.2.2 食事の影響

本薬の顆粒剤における食事の影響について検討した試験は実施していない。ただし、高脂肪食の影響について、海外で本薬錠剤（楕円錠）及び液剤を用いた検討がそれぞれなされ、本薬錠剤、液剤の両製剤とも薬物動態は食事（高脂肪食）の影響を受けることが報告された。この結果から、本剤の顆粒剤については検討がなされていないものの、顆粒剤は錠剤より溶出速度が速く、液剤に近いことを勘案すると、顆粒剤も食事の影響を受けると考えられた（2.7.1.3.2）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 健康成人対象試験（生物学的同等性試験）

NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠との生物学的同等性試験を日本人健康成人を対象に実施した（NPC-12T-1 試験）。この結果 NPC-12K 顆粒は、経口投与後速やかに C_{max} に到達し、半減期 56.8 時間で血中から消失したのに対して、NPC-12T 錠は C_{max} に 2.35 時間を要し、半減期 46.54 時間で消失した。また、NPC-12T 錠に比べ、NPC-12K 顆粒は AUC_t、AUC_∞ ともが大きく、CL/F、Vd/F では小さかった（表 2.5-16）。なお、本試験の結果から両製剤は生物学的に同等とは言えないと結論した。

表 2.5-16 全血中シロリムス濃度 薬物動態パラメータの要約統計量（NPC-12T-1）

治験薬		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_t (ng･hr/mL)	AUC_∞ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
NPC-12K 顆粒	例数	10	10	10	10	10	10	10
	平均値	16.24	1.60	165.3	243.3	56.80	8.72	688.8
	標準偏差	5.45	0.46	39.7	66.2	19.87	2.12	226.8
NPC-12T 錠	例数	10	10	10	10	10	10	10
	平均値	6.89	2.35	111.0	160.2	46.54	13.27	842.1
	標準偏差	1.75	0.88	23.7	43.4	19.86	3.43	264.9

Source： ＜5.3.4.1-1＞（表 11.4-2）

2.5.3.2 患者対象試験

1）　NPC-12T-CVA 試験

難治性脈管腫瘍・脈管奇形 13 例を対象として、NPC-12K 顆粒及び NPC-12T 錠の有効性及び安全性を非盲検にて検討した。試験では、NPC-12K 顆粒又は NPC-12T 錠を 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）に経口投与し、血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL になるように投与量を調節した。

全 13 例中、男性 6 例、女性 7 例であった。平均年齢（±SD）は、11.7±18.8 歳であり、20 歳以上の成人は 1 例のみで、1 歳以下が 4 例（30.8%）、2～11 歳が 5 例（38.5%）、12～19 歳が 3 例（23.1%）であった。全例とも約 1 年間の投与が行われた。

平均全血中シロリムス トラフ濃度は、観察した全時点で目標トラフ濃度の 5 ng/mL を超え（表 2.5-17）、個々の患者でも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。

表 2.5-17 血中シロリムス トラフ濃度の要約統計量（NPC-12T-CVA）

観察時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
1 週間後	13	5.55	2.38	2.2	11
2 週間後	13	5.71	1.74	3.4	9.1
4 週間後	13	5.76	2.05	1.9	8.8
8 週間後	13	5.96	2.18	1.6	9.2
12 週間後	13	6.57	3.00	3	13.8
16 週間後	12	6.49	1.55	3.6	8.4
20 週間後	13	6.31	1.92	3.7	9.7
24 週間後	12	6.64	1.52	4.2	8.8
28 週間後	13	8.27	3.08	4.6	16
36 週間後	12	7.33	3.08	1	12.5
44 週間後	13	9.06	3.40	4.4	15.7
52 週間後	13	7.82	3.56	3.3	17.1

（ng/mL）
Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.6）

2）　SRL-CVA-01 試験

先行して実施された治験（NPC-12T-LM 試験[8)] 及び NPC-12T-CVA 試験の継続投与試験として難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象に臨床研究を実施した。投与量は全血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるよう適宜調整した。

難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者 119 例が登録され、うち男性は 60 例（50.4%）を占めた。0～11 歳が 71 例（59.7%）、12～19 歳が 27 例（22.7%）、20～71 歳が 21 例（17.6%）で分布した。投与開始時 NPC-12T 錠を投与された患者は 87 例（73.1%）、NPC-12K 顆粒を投与された患者は 32 例（26.9%）であった。カットオフ時又は中止時の投与量は、1 mg 未満/日が 34 例（28.6%）、1～2 mg 未満/日で 36 例（30.3%）、2～3 mg 未満/日が 30 例（25.2%）であった。投与期間中に全血中トラフ濃度を適宜測定することとし、1 点でも全血中トラフ濃度が測定された患者数は 89 例（74.8%）であった。

各時期の平均トラフ濃度は目標トラフ濃度下限値の 5 ng/mL 付近であった（表 2.5-18）。なお、15 ng/mL の上限値を超えた患者は認められなかった。

表 2.5-18 全血中シロリムス トラフ濃度の要約（SRL-CVA-01）

観察時点	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	52 週後	52 週以降
例数	31	42	17	9	21	19	16
平均値	5.38	6.08	4.90	5.31	5.32	4.52	5.37
標準偏差	3.09	2.97	3.34	4.13	2.30	2.32	2.11

（ng/mL）
Source： ＜5.3.5.4-1 参＞（F1_2_1）

2.5.3.3 母集団薬物動態

日本国内で実施された 8 試験（NPC-12T-1 試験、NPC-12T-CVA 試験、NPC-12T-LM 試験、SRL-CVA-01 試験、0403 試験、FCDS-01 試験、FCDS-02 試験及び MLSTS 試験）のデータを用いて、母集団薬物動態（PPK）解析のデータセットを構築した。このうち、NPC-12T-1 試験は生物学的同等性を目的に健康成人を対象とした試験であり、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験は難治性血管・リンパ管疾患患者、NPC-12T-LM 試験及び 0403 試験は難治性リンパ管疾患患者、MLSTS 試験はリンパ脈管筋腫症の成人女性患者を対象として実施された試験である。FCDS-01 試験と FCDS-02 試験は、現在開発中のてんかん発作を有する限局性皮質異形成Ⅱ型患者を対象とした試験である。NPC-12T-1 試験で健康成人に NPC-12K 顆粒及び NPC-12T 錠をクロスオーバー法により 2 mg 単回投与した試験以外は、いずれも患者を対象とし、全血中シロリムス トラフ値が 5～15 ng/mL になるように投与量の調整を行ったものであった（2.7.2.3.1）。

1)　モデル構築

先の承認申請時に構築したモデルを初期構造モデルとして基本モデルを構築した。共変量には、既知の薬理学又は臨床経験に基づいて先験的に影響があると考えられるものや、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として、性別、年齢、体重、疾患、ベースライン臨床検査値（ヘモグロビン、赤血球、AST、ALT）、CYP3A4 誘導・阻害薬の有無、製剤の剤形、薬物濃度測定機関までの検体保存法（冷蔵、冷凍）とした。

最終 PPK モデルのパラメータ推定値を表 2.5-19 に示す。一次吸収及び線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより、シロリムスの薬物動態が適切に記述された。

表 2.5-19 最終 PPK モデルのパラメータ推定値

Parameter (Unit)	Estimate (%RSE)	% CV of IIV (%RSE)	η Shrinkage
Absorption rate constant Ka (h^{-1})	0.441 (16.1)	--	--
Absorption lag time Alag (h)	0.163 (17.7)	--	--
Apparent clearance CL/F (L/h)	14.2 (3.76)	34.8 (8.9)	9.71
Apparent central volume Vc/F (L)	191 (18)	240 (15.2)	54.3
Apparent distribution clearance Q/F (L)	37.5 (9.1)	--	--
Apparent peripheral volume Vp/F (L)	626 (7.98)	--	--
Weight exponent on CL/F	0.75 FIX (-)	--	--
Weight exponent on Vc/F	1.00 FIX (-)	--	--
Weight exponent on Q/F	0.75 FIX (-)	--	--
Weight exponent on Vp/F	1.00 FIX (-)	--	--
Hill coefficient on CL/F maturation	2.94 FIX (-)	--	--

Parameter (Unit)	Estimate (%RSE)	% CV of IIV (%RSE)	η Shrinkage
TM_{50} on CL/F maturation function	62.9 FIX (-)	--	--
Granule fold-change on relative F	1.26 (6.9)	--	--
Granule fold-change on Ka	3.40 (12.1)	--	--
Solution fold-change on relative F	0.730 (18.8)	--	--
Fold-change in CL/F due to CYP3A4 inducers	1.72 (21.8)	--	--
Fold-change in CL/F due to frozen samples	0.930 (79.5)	--	--
Hemoglobin exponent on CL/F	-1.02 (18.8)		
Proportional Error (CV)	0.283 (4.52)	--	7.24

略語: Alag=吸収ラグ時間; CL/F=見かけのクリアランス; CV=変動係数; CYP=チトクローム P450; F=バイオアベイラビリティ; IIV=個体間変動; Ka=一次吸収速度定数; Q/F=見かけのコンパートメント間クリアランス; RSE=相対標準誤差; SE=標準誤差; TM_{50} =成人クリアランスの 50%に達するまでの時間; Vc/F=見かけの中心分布容積; Vp/F=見かけの末梢分布容積; SD=標準偏差; ETA=個体間管ランダム効果。
注:パラメータの RSE は 100×(SE/典型値)、IIV は√(exp[variance]-1)として算出し、IIV 推定値の CV は推定分散に基づいて算出し、η Shrinkage(%)は 100×(1-SD(ETA)/ √([variance])として算出した。
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Table 5-6)

2)　共変量の影響

全血中トラフ値に対する共変量の影響について、典型的な共変量とそれと異なる共変量との相対的変化を検討した。典型的な共変量とは、連続変数では中央値、カテゴリカル変数では最頻値を示すカテゴリーとした。すなわち、体重 43.7 kg、年齢 18 歳、ベースライン時のヘモグロビン 13.3 g/dL、CYP3A4 誘導薬の併用なし、検体保存は冷蔵とした。この結果、典型的な共変量を持つ仮想患者に対して、5 th パーセンタイル体重（6.77 kg）と年齢（1 ヵ月）では、全血中トラフ値は、典型例に比べ 2～4 倍高かった。ヘモグロビン値は、低値ほど全血中トラフ濃度が低くなる傾向が認められ、剤形においては、NPC-12T 錠に比し、NPC-12K 顆粒の方が 1.23 倍（90% CI：1.09～1.37）全血中トラフ値が高かった。検体保存状態との違いでは、冷凍が冷蔵にくらべてやや高かった。CYP3A4 誘導薬を併用すると、併用なしに比べて 0.463 倍（90%CI：0.38～0.593）に低下した。

3)　血中薬物濃度シミュレーション

最終 PPK モデルを用いて薬物動態シミュレーションを行った。定常状態における全血中トラフ濃度（$C_{min,ss}$）の達成割合を表 2.5-20 に要約する。シミュレーションの結果から、NPC-12T 錠を投与する場合、[BSA 1 m^2 未満] の患者に対しては 1 mg QD、[BSA1 m^2 以上] の患者では 2 mg QD で投与を開始することが妥当と考えられた。一方、NPC-12K 顆粒においては、[BSA <0.6 m^2] の患者では 1 mg QD、[BSA ≥0.6～<1.0 m^2] の患者では 1 mg QD 又は 2 mg QD、[BSA ≥1.0 m^2] の患者では 2 mg QD 以上が妥当と考えられた。なお、錠剤と顆粒剤間の切替えには、NPC-12T 錠の投与量に対して約 80%の NPC-12K 顆粒の投与量が等価になると考えられた。

表 2.5-20 PPK シミュレーションによる BSA 群別の目標 $C_{min,ss}$ 達成割合

BSA カテゴリー	投与量	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	目標 $C_{min,ss}$ 達成割合(%)
		中央値[90% PI]	(5 -15 ng/mL 目標値)
NPC-12T 錠			
<0.6 m^2	1 mg QD	10.6 [3.98 - 55.8]	59.9
	2 mg QD	21.3 [7.95 - 112]	27.5
≥0.6～1.0 m^2	1 mg QD	5.16 [2.26 - 10.7]	52.3
	2 mg QD	10.3 [4.53 - 21.4]	72.0
≥1.0～1.5 m^2	1 mg QD	3.13 [1.45 - 6.07]	13.8
	2 mg QD	6.26 [2.89 - 12.1]	69.2
	3 mg QD	9.39 [4.34 - 18.2]	77.1
≥1.5 m^2	1 mg QD	2.29 [0.973 - 4.25]	1.23
	2 mg QD	4.58 [1.95 - 8.50]	42.3
	3 mg QD	6.87 [2.92 - 12.8]	73.5
NPC-12K 顆粒			
<0.6 m^2	1 mg QD	13.0 [4.75 - 68.7]	53.1
	2 mg QD	26.1 [9.49 - 137]	17.3
≥0.6～1.0 m^2	1 mg QD	6.28 [2.72 - 13.2]	64.7
	2 mg QD	12.6 [5.43 - 26.4]	61
≥1.0～1.5 m^2	1 mg QD	3.85 [1.75 - 7.50]	27.4
	2 mg QD	7.70 [3.50 - 15.0]	77.6
	3 mg QD	11.5 [5.25 - 22.5]	68.7
≥1.5 m^2	1 mg QD	2.81 [1.18 - 5.26]	6.93
	2 mg QD	5.63 [2.36 - 10.5]	58.5
	3 mg QD	8.44 [3.54 - 15.8]	78.1

BSA=体表面積; $C_{min,ss}$=定常状態における全血中トラフ濃度; PI=予測区間
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Table 5-7)

4) 血中薬物濃度シミュレーション（1 歳未満のケース）

NPC-12K 顆粒を用いた生後 3 ヵ月未満齢、3～6 ヵ月未満齢、6～12 ヵ月未満齢、及び 1 歳以上の仮想患者でシミュレーションを実施した。投与量は、NPC-12T-CVA 試験で設定した投与量を参考に、それぞれ 0.02 mg/kg/日、0.04 mg/kg/日、0.06 mg/kg/日、0.08 mg/kg/日とした。また、1 歳以上で［BSA<0.6 m^2］の場合も加えた。定常状態における全血中トラフ濃度（$C_{min,ss}$）の達成割合は表 2.5-21 のとおり、全血中トラフ濃度は、いずれの月齢区分においても 70%以上の患者で目標範囲内を推移し、これらの投与量が妥当であると推定された。

表 2.5-21 NPC-12K 顆粒投与時の PPK シミュレーションによる月齢別の目標 $C_{min,ss}$ 達成割合

月齢カテゴリー	曝露量	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	目標 $C_{min,ss}$ 達成割合(%)
		中央値[90% PI]	(5 -15 ng/mL 目標値)
0 m - <3 m	0.02 mg/kg	7.23 [3.68 - 12.4]	82.2
3 m - <6 m	0.04 mg/kg	10.1 [5.02 - 17.5]	82.8
6 m - <12 m	0.06 mg/kg	10.1 [4.71 - 18.9]	76.1
12 m - <10 y	0.08 mg/kg	9.91 [4.27 - 19.7]	74.2
12 m - <10 y with BSA<0.6 m^2	0.08 mg/kg	9.56 [4.01 - 18.9]	75.2

Cmin,ss=定常状態におけるトラフ濃度; m=月; y=年度; PI=予測区間 ; BSA=体表面積
10 歳未満の被験者は体重 30kg 未満のみを対象とした。
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Table 5-8)

2.5.3.4 薬物動態/薬力学（Exposure-Response モデルによる検討）

NPC-12T-LM 試験及び NPC-12T-CVA 試験で得られた有効性の評価項目である MRI で計測した腫瘍サイズデータを有した被験者を Exposure-Response （E-R）解析の評価対象とした。E-R のエンドポイントは、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後のベースライン腫瘍サイズからの変化率及び変化量（絶対値）とした。この結果、両評価時点ともに、腫瘍サイズの変化とトラフ濃度との関係性は有意ではなく(P>0.05)、関係性は明らかにできなかった。今後、さらにデータを蓄積し、モデルの再検討が必要と考えられた（2.7.2.3.4)。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本申請では、難治性血管疾患等の効能追加に加え、難治性リンパ管疾患を含めた顆粒剤の剤形追加を行うことから、国内で実施された難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした医師主導治験（NPC-12T-CVA）を評価資料として要約するとともに、難治性血管・リンパ管疾患（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）の中間結果（データカットオフ日20■年12月31日）を参考として評価した（表 2.5-22)。また、国内外の臨床報告も参照して、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する本剤の有効性を明らかにした。

表 2.5-22 有効性評価に使用した臨床試験の概要

<table>
<tr><td>試験の種類</td><td>医師主導治験</td><td>特定臨床研究</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>NPC-12T-CVA</td><td>SRL-CVA-01</td></tr>
<tr><td>試験課題名</td><td>難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対するNPC-12T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</td><td>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</td></tr>
<tr><td>対象疾患</td><td>難治性脈管腫瘍・脈管奇形</td><td>難治性脈管腫瘍・脈管奇形</td></tr>
<tr><td>登録症例数</td><td>14例</td><td>119例</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、非対照</td><td>多施設共同、非盲検、非対照</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>NPC-12T錠
NPC-12K顆粒</td><td>NPC-12T錠
NPC-12K顆粒</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>シロリムスの錠剤又は顆粒剤を、以下の用法・用量で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）に経口投与した。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、当該用量を維持した。

＜開始用量＞
錠剤の場合：体重30 kg以上で、2錠（シロリムス2 mg）
顆粒剤の場合：体重30 kg以上で、0.7 g（シロリムス1.4 mg）、体重30 kg未満で、下表のとおり。</td><td>シロリムスの錠剤又は顆粒剤を、以下の用法・用量で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）に経口投与した。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、当該用量を維持した。

＜開始用量＞
錠剤の場合：体表面積1.0 m^2以上で、2錠（シロリムス2 mg）、体表面積1.0 m^2未満で、1錠（シロリムス1 mg）
顆粒剤の場合：下表のとおり。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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">1日あたりの開始用量
<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>3ヵ月未満</td><td>0.02 mg/kg</td><td>0.01 g/kg</td></tr><tr><td>3ヵ月以上～6ヵ月未満</td><td>0.04 mg/kg</td><td>0.02 g/kg</td></tr><tr><td>6ヵ月以上～12ヵ月未満</td><td>0.06 mg/kg</td><td>0.03 g/kg</td></tr><tr><td>12ヵ月以上</td><td>0.08 mg/kg（最大1.4 mg）</td><td>0.04 g/kg（最大0.7 g）</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>投与開始後56週（治験薬投与期24週、治験薬継続投与期28週、後観察期4週）</td><td>投与開始後52週以上</td></tr>
<tr><td>実施時期</td><td>2020年6月～2022年2月</td><td>2017年11月～2025年3月（継続中）</td></tr>
<tr><td>資料区分</td><td>評価</td><td>参考</td></tr>
<tr><td>添付資料番号</td><td>5.3.5.2-1</td><td>5.3.5.4-1参</td></tr>
</table>

*：本資料では課題名や標題を除き、「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」に統一した。

2.5.4.2 試験方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

NPC-12T-CVA 試験のデザインは、以下の理由から非盲検、非対照試験とした。

- 本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。
- 本疾患は難治性疾患であることなどから、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。

SRL-CVA-01 試験は、安全性を主要評価項目に設定しているが、以下の理由より非盲検、非対照とした。

- 本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。

2.5.4.2.2 対象患者の選択

NPC-12T-CVA 試験は、脈管腫瘍・脈管奇形患者のうち、カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を対象疾患とした。これらの疾患は、いずれも病変部位より PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異が検出され、mTOR との関連性が示唆され、病態的にも類似している。また、シロリムスを用いた国内外で多くの臨床報告もあり、治療戦略的にも同様であることから、本治験において「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」として、一纏めに評価することが可能な集団とし、対象疾患とした。

選択基準には、治療開始前の MRI で 1 つ以上の測定可能な標的病変を有すると判定された患者を対象とした。また、脈管腫瘍・脈管奇形の中でも致死的かつ重篤な症状を起こしえる難治性の患者を対象とした。重度の障害又は難治性の症状は、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、シロリムスの臨床試験に参加した患者、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。

SRL-CVA-01 試験の対象は難治性脈管腫瘍・脈管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫、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）とした。

選択基準には、脈管腫瘍・脈管奇形の中でも致死的かつ重篤な症状を起こしえる難治性の患者を対象とした。重度の障害又は難治性の症状は、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研究責任医師/分担医師が判断した場合とした。

除外基準では、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）を受けた患者などを除外した。

2.5.4.2.3 有効性の評価項目

NPC-12T-CVA 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 24 週後の標的病変奏効率とした。投与開始 24 週後において、解析対象集団の被験者のうち、中央判定委員会により測定可能病変ありと判定された被験者を対象に「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）を認めた被験者の割合を評価した。

副次評価項目は投与開始 12 及び 52 週後の標的病変の奏効率、投与開始 12、24 及び 52 週後の標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度、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）、FACT-G（26 歳以上）を、ADL 評価には Karnofsky PS（同意取得時年齢が 10 歳以上）、Lansky play PS（同意取得時年齢が 10 歳未満）を用いた。

SRL-CVA-01 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後 24 及び 52 週の標的病変の奏効率を NPC-12T-CVA と同様に評価した。

2.5.4.2.4 用法用量

NPC-12T-CVA 試験では、シロリムスの錠剤又は顆粒剤を、以下の用法・用量で 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）に経口投与した。

- 錠剤を投与する場合

＜登録時の体重 30 kg 以上＞

2 錠（シロリムス 2 mg）から投与開始した。

- 顆粒剤を投与する場合

＜体重 30 kg 以上＞

0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）から投与開始した。

＜登録時の体重 30 kg 未満＞

表 2.5-23 の用量で投与開始した。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。

表 2.5-23 1日あたりの開始用量

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）
3ヵ月未満	0.02 mg/kg	0.01 g/kg
3ヵ月以上～6ヵ月未満	0.04 mg/kg	0.02 g/kg
6ヵ月以上～12ヵ月未満	0.06 mg/kg	0.03 g/kg
12ヵ月以上	0.08 mg/kg （最大1.4 mg）	0.04 g/kg （最大0.7 g）

なお、錠剤及び顆粒剤のいずれも、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し、当該用量を維持した。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した。有害事象などが発現した場合、必要に応じて減量し、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも可とした。

また、錠剤から顆粒剤への切替えを希望する症例においては、表 2.5-24に従い、投与開始25週目に顆粒剤に切替えを行った。

表 2.5-24 錠剤から顆粒剤への切替え時の1日用量

錠剤の1日用量（錠数）	顆粒剤への切替え時の1日用量 シロリムス量（顆粒剤の量）
1 mg(1錠)	0.7 mg(0.35 g)
2 mg(2錠)	1.4 mg(0.70 g)
3 mg(3錠)	2.1 mg(1.05 g)
4 mg(4錠)	2.8 mg(1.40 g)
5 mg(5錠)	3.5 mg(1.75 g)
6 mg(6錠)	4.2 mg(2.10 g)

SRL-CVA-01試験では、シロリムスの錠剤又は顆粒剤を、以下の用法・用量で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）に経口投与した。なお、本試験におけるシロリムス投与開始時に、シロリムス投与を継続中である場合は、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した。本試験におけるシロリムス投与開始時に、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場合も含む）は、以下のとおりとした。

- 錠剤を投与する場合

＜体表面積1.0 m^2以上＞

2錠（シロリムス2 mg）から投与開始した。

＜体表面積1.0 m^2未満＞

1錠（シロリムス1 mg）から投与開始した。

- 顆粒剤を投与する場合

表 2.5-23の用量で投与開始した。開始用量は0.7 g（シロリムスとして1.4 mg）を超えないこととした。

なお、錠剤及び顆粒剤のいずれも、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、当該用量を維持した。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した。有害事象などが発現した場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が 5 ng/mL 未満でも可とした。

また、試験期間中に錠剤から顆粒剤、又は顆粒剤から錠剤への切替えを、必要に応じて可とした。生物学的同等性試験＜5.3.4.1-1＞の結果、顆粒剤の AUC_t（Area under the curve）は錠剤の平均 1.48 倍、C_{max} は平均 2.3 倍であったことより、切替えは以下の換算表を用いた(表 2.5-25 及び表 2.5-26)。

表 2.5-25 錠剤から顆粒剤への切替え表

錠剤の 1 日用量 シロリムス量（錠数）	顆粒剤の 1 日用量 シロリムス量（顆粒剤の量）
1 mg（1 錠）	0.7mg（0.35 g）
2 mg（2 錠）	1.4 mg（0.70 g）
3 mg（3 錠）	2.1 mg（1.05 g）
4 mg（4 錠）	2.8 mg（1.40 g）

表 2.5-26 顆粒剤から錠剤への切替え表

顆粒剤の 1 日用量 シロリムス量（顆粒剤の量） 【錠数の理論値：シロリムス量／0.7】	錠剤への切替え時の 1 日用量 シロリムス量（錠数）
0.6 mg 以上、1.0 mg 未満（0.30 以上、0.50 g 未満） 【錠数の理論値 0.9～1.4 錠】	1 mg（1 錠）
1.0 mg 以上、1.6 mg 未満（0.50 以上、0.80 g 未満） 【錠数の理論値 1.4～2.3 錠】	2 mg（2 錠）
1.6 mg 以上、2.4 mg 未満（0.80 以上、1.20 g 未満） 【錠数の理論値 2.3～3.4 錠】	3 mg（3 錠）
2.4 mg 以上、3.2 mg 未満（1.20 以上、1.60 g 未満） 【錠数の理論値 3.4～4.6 錠】	4 mg（4 錠）
3.2 mg 以上、4.0 mg 未満（1.60 以上、2.00 g 未満） 【錠数の理論値 4.6～5.7 錠】	5 mg（5 錠）
4.0 mg 以上、4.6 mg 未満（2.00 以上、2.30 g 未満） 【錠数の理論値 5.7～6.6 錠】	6 mg（6 錠）

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。本剤の錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験＜5.3.4.1-1＞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、NPC-12T-CVA 試験の用法・用量は、錠剤を投与する場合は NPC-12T-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 2.5-23 の用量で投与を開始することとし、開始用量は 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 となるように用量を増減した。

2.5.4.2.5 用量の設定根拠

NPC-12T-CVA 試験における開始用量の設定根拠を以下に示す。

＜錠剤＞

難治性リンパ管疾患を対象として、錠剤を用いた医師主導治験において、体表面積 1.0 m^2 以上では 2 mg と設定した。体表面積 1.0 m^2 は、日本人の 9 歳の小児における平均身長 133 cm 及び平均体重 30 kg に相当することから、体重 30kg 以上の錠剤の開始用量は、2 mg と設定した。

＜顆粒剤＞

体重 30kg 以上の開始用量について、錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験＜5.3.4.1-1＞の結果より、錠剤と同一用法・用量にした場合の顆粒剤の C_{max} は、錠剤の平均 2.3 倍と高く、AUCt も、錠剤の平均 1.48 倍であったことから、1.4 mg と設定した。体重 30 kg 未満の開始用量について、米国で構築された母集団薬物動態モデルにより、アロメトリー則の適応発達変化の様式を適用した日本人小児の平均体重を用いて、月齢別の動態予測を行った結果を用いて、定常状態のトラフ濃度を予測し、用量を決定した（2.7.2.2.2 に詳細を示す）。

また、トラフ濃度の設定根拠は以下のとおりとした。

米国、ベルギーで実施された難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象としたシロリムスの臨床試験において、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、本治験における目標トラフ濃度は 5～15 ng/mL と設定した。

- 難治性リンパ管奇形を対象として、錠剤を用いた医師主導治験において、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。
- 国内において、脈管腫瘍・脈管奇形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[7]こと。
- 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。

SRL-CVA-01 試験においても、NPC-12T-CVA 試験と同様に、以下の点を考慮して目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL と設定した。

- 国内において、脈管腫瘍・脈管奇形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。
- 日本で既承認の LAM 患者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、安全性が確認されていること。

2.5.4.2.6 解析手法

NPC-12T-CVA 試験の主要評価項目については、FAS（Full analysis set）及び PPS（Per protocol set）をそれぞれデータセットとして、中央判定委員会の判定による投与開始 24 週後の標的病変の奏効率（CR＋PR）及びその正確な信頼区間を二項分布に基づき算出した。奏効率の 95%CI 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した。さらに、探索的解析として、投与開始 24 週後における標的病変の体積変化率（%）を尤度として、平均値と SD の事後分布をマルコフ連鎖モンテカルロ法により推定した。なお、主要評価項目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。

副次評価項目の解析手法は、（2.7.3.1.1.9 解析手法）に示した。

SRL-CVA-01 試験の主要評価項目は、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、全体及び剤形別に、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）ごとに発現例数、発現率及びその 95%CI を算出した。

副次評価項目として、FAS を対象として全体及び剤形別、疾患群別に標的病変の奏効率（CS＋PR）の点推定値及びその信頼区間を算出した。その他の解析手法は、（2.7.3.1.1.9 解析手法）に示した。

2.5.4.2.7 対象集団の特性

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の人口統計学的特性を表 2.5-27、表 2.5-28 に示す。

両試験で 12 歳未満の症例の割合が最も多く、次いで 12～20 歳未満、20 歳以上であった。身長、体重、BMI の平均値は SRL-CVA-01 試験の方が高かった。

NPC-12T-CVA 試験に対して、SRL-CVA-01 試験でリンパ管疾患患者の割合が多く、混合型脈管奇形が少なかった。また、NPC-12T-CVA 試験に対して、SRL-CVA-01 試験で錠剤投与例の割合が多かった。

表 2.5-27 人口統計学的特性（NPC-12T-CVA）

項目		全体		錠剤		顆粒剤	
		例数	平均値±SD 又は 割合(%)	例数	平均値±SD 又は 割合(%)	例数	平均値±SD 又は 割合(%)
FAS		13		4		9	
性別	男性	6	46.2	4	100.0	2	22.2
	女性	7	53.8	0	0.0	7	77.8
年齢(歳) *1		13	11.7±18.8	4	14.3±3.9	9	10.6±22.8
	(Min-Max)		0-71		9-18		0-71
	0*3<12	9	69.2	1	25.0	8	88.9
	12-19	3	23.1	3	75.0	0	0.0
	>=20	1	7.7	0	0.0	1	11.1
身長(cm)		13	113.8±40.6	4	158.8±20.7	9	93.9±29.2
体重(kg)		13	27.32±22.21	4	46.43±18.32	9	18.82±18.71
BMI(kg/m2)		13	18.05±4.09	4	17.78±2.74	9	18.18±4.71
	<25	12	92.3	4	100.0	8	88.9
	>=25	1	7.7	0	0.0	1	11.1
体表面積(m2)		13	0.907±0.525	4	1.421±0.370	9	0.679±0.414
	<1.0	8	61.5	0	0.0	8	88.9
	>=1.0	5	38.5	4	100.0	1	11.1
対象疾患	リンパ管疾患	4	30.8	0	0.0	4	44.4
	血管性腫瘍	1	7.7	0	0.0	1	11.1
	混合型脈管奇形	5	38.5	2	50.0	3	33.3
	静脈奇形	3	23.1	2	50.0	1	11.1
リンパ管疾患	リンパ管腫	3	23.1	0	0.0	3	33.3
	リンパ管腫症	1	7.7	0	0.0	1	11.1
血管性腫瘍	カポジ型血管内皮腫	1	7.7	0	0.0	1	11.1
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	3	23.1	1	25.0	2	22.2
	混合型脈管奇形	2	15.4	1	25.0	1	11.1
静脈奇形	青色ゴムまり様母斑症候群	2	15.4	1	25.0	1	11.1
	静脈奇形	1	7.7	1	25.0	0	0.0
対象疾患の罹病期間(年)*2		13	8.2±6.7	4	15.0±3.9	9	5.2±5.4
剤形	錠剤	4	30.8	4	100.0	0	0.0
	顆粒剤	9	69.2	0	0.0	9	100.0
Karnofsky PS スコア		4	75.0±10.0	3	73.3±11.5	1	80.0±-
Lansky play-performance scale		9	80.0±15.0	1	100.0±-	8	77.5±13.9

*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：症例番号[redacted]（[redacted]ヵ月）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_1_1）

表 2.5-28 人口統計学特性（SRL-CVA-01）

項目		全体		錠剤		顆粒剤	
		例数	平均値±SD 又は 割合(%)	例数	平均値±SD 又は 割合(%)	例数	平均値±SD 又は 割合(%)
FAS		115		86		29	
性別	男性	56	48.7	42	48.8	14	48.3
	女性	59	51.3	44	51.2	15	51.7
年齢(歳) *1		115	12.1±12.6	86	14.7±13.1	29	4.4±6.0
	(Min-Max)		0－71		0－71		0-27
	0*3<12	68	59.1	41	47.7	27	93.1
	12-19	26	22.6	25	29.1	1	3.4
	>=20	21	18.3	20	23.3	1	3.4
身長(cm)		115	120.9±36.4	86	130.7±33.2	29	91.7±29.6
体重(kg)		115	31.14±21.09	86	36.45±21.15	29	15.41±10.49
BMI(kg/m^2)		115	18.49±4.27	86	19.03±4.49	29	16.89±3.06
	<25	106	92.2	78	90.7	28	96.6
	>=25	9	7.8	8	9.3	1	3.4
体表面積(m^2)		115	0.983±0.491	86	1.110±0.476	29	0.607±0.312
	<1.0	62	53.9	36	41.9	26	89.7
	>=1.0	53	46.1	50	58.1	3	10.3
対象疾患	リンパ管疾患	65	56.5	55	64.0	10	34.5
	血管性腫瘍	14	12.2	8	9.3	6	20.7
	静脈奇形	12	10.4	9	10.5	3	10.3
	混合型脈管奇形	16	13.9	9	10.5	7	24.1
	その他	8	7.0	5	5.8	3	10.3
リンパ管疾患	リンパ管腫	28	24.3	21	24.4	7	24.1
	リンパ管腫症	27	23.5	24	27.9	3	10.3
	ゴーハム病	7	6.1	7	8.1	0	－
	リンパ管拡張症	3	2.6	3	3.5	0	－
血管性腫瘍	カポジ型血管内皮腫(KMP 伴う)	5	4.3	2	2.3	3	10.3
	カポジ型血管内皮腫(KMP 伴わない)	6	5.2	4	4.7	2	6.9
	房状血管腫(KMP 伴う)	2	1.7	2	2.3	0	－
	房状血管腫(KMP 伴わない)	1	0.9	0	－	1	3.4
静脈奇形	青色ゴムまり様母斑症候群	6	5.2	4	4.7	2	6.9
	静脈奇形	6	5.2	5	5.8	1	3.4
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	8	7.0	5	5.8	3	10.3
	混合型脈管奇形	8	7.0	4	4.7	4	13.8
その他	動静脈奇形	3	2.6	2	2.3	1	3.4
	Congenital angiomatosis	1	0.9	0	－	1	3.4
	Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia	1	0.9	1	1.2	0	－
	Psuedomyogenic hemangioendothelioma	1	0.9	1	1.2	0	－
	原発性リンパ浮腫	1	0.9	1	1.2	0	－
	良性リンパ管内皮腫	1	0.9	0	－	1	3.4
対象疾患の罹病期間(年)*2		115	7.2±8.0	86	8.4±8.4	29	3.7±5.6
剤形	錠剤	86	74.8	86	100.0	0	－
	顆粒剤	29	25.2	0	－	29	100.0
SpO2(%)		81	98.4±1.2	55	98.3±1.1	26	98.7±1.3
Karnofsky PS スコア		55	76.7±16.7	52	76.2±16.9	3	86.7±5.8
Lansky play-performance scale		59	81.9±15.1	34	81.8±18.0	25	82.0±10.4

*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した
*3：[redacted]歳児14例（[redacted]日：1例、[redacted]カ月：1例、[redacted]カ月：3例、[redacted]カ月：3例、[redacted]カ月：1例、[redacted]カ月：1例、[redacted]カ月：1例、[redacted]カ月：1例、[redacted]カ月：1例）
Source ：＜5.3.5.4-1参＞（T1_4_2）

2.5.4.3 標的病変の奏効率の結果

2.5.4.3.1 投与開始12、24、52週後の標的病変の奏効率

- NPC-12T-CVA試験の投与開始24週後における表標的病変の奏効率は、53.8%（両側95% CI：25.1～80.8%）であり、事前に定めた閾値（≦5%）との比較の結果、95%CIの下限値が閾値を上回り、また、閾値に対し有意に高い奏効率であった（片側P<0.001）。
- SRL-CVA-01試験の投与開始24週後における標的病変の奏効率は、50.0%（両側95%CI：37.8～62.2%）であり、NPC-12T-CVA試験と同程度の結果であった。
- NPC-12T-CVA試験の投与開始12週後の標的病変の奏効率は、61.5%（両側95%CI：31.6～86.1%）であったことから、本剤の効果発現は少なくとも12週間で認められるものと考えられた。また、投与開始52週後の標的病変の奏効率は、61.5%（両側95%CI：31.6～86.1%）であり、52週後でも効果の減弱は認められなかった。
- 剤形別の標的病変の奏効率は、どの時点においてもNPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験ともに明らかな違いはなかった。

表 2.5-29 標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

		投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
		例数（%）		
全体	対象例数	13	13	13
	CR	0(0)	0(0)	0(0)
	PR	8(61.5)	7(53.8)	8(61.5)
	SD	4(30.8)	4(30.8)	2(15.4)
	PD	1(7.7)	2(15.4)	2(15.4)
	Not Evaluable	0(0)	0(0)	1(7.7)
	奏効率（CR＋PR）*1 95%CI P値*2	61.5 [31.6,86.1] -	53.8 [25.1,80.8] <0.001	61.5 [31.6,86.1] -
錠剤	対象例数	4	4	4
	CR	0(0)	0(0)	0(0)
	PR	1(25.0)	2(50.0)	3(75.0)
	SD	2(50.0)	2(50.0)	0(0)
	PD	1(25.0)	0(0)	1(25.0)
	Not Evaluable	0(0)	0(0)	0(0)
	奏効率（CR＋PR） 95%CI	25.0 [0.6,80.6]	50.0 [6.8,93.2]	75.0 [19.4,99.4]
顆粒剤	対象例数	9	9	9
	CR	0(0)	0(0)	0(0)
	PR	7(77.8)	5(55.6)	5(55.6)
	SD	2(22.2)	2(22.2)	2(22.2)
	PD	0(0)	2(22.2)	1(11.1)
	Not Evaluable	0(0)	0(0)	1(11.1)
	奏効率（CR＋PR） 95%CI	77.8 [40.0,97.2]	55.6 [21.2,86.3]	55.6 [21.2,86.3]

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行
*1： 中止例は含めない

*2：帰無仮説「奏効率≦5%」に対する片側検定
Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.1_1、表 4.4.2_1）

表 2.5-30 標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

		投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
		例数（%）		
全体	対象例数	10	70	54
	CR	0	0	0
	PR	4(40.0)	35(50.0)	25(46.3)
	SD	6(60.0)	35(50.0)	29(53.7)
	PD	0	0	0
	Not Evaluable	-	-	-
	奏効率（CR＋PR） 95%CI	40.0 [12.2 , 73.8]	50 [37.8 , 62.2]	46.3 [32.6 , 60.4]
錠剤	対象例数	10	49	41
	CR	0	0	0
	PR	4(40.0)	23(46.9)	18(43.9)
	SD	6(60.0)	26(53.1)	23(56.1)
	PD	0	0	0
	Not Evaluable	-	-	-
	奏効率（CR＋PR） 95%CI	40.0 [12.2 , 73.8]	46.9 [32.5 , 61.7]	43.9 [28.5 , 60.3]
顆粒剤	対象例数	0	21	13
	CR	0	0	0
	PR	0	12(57.1)	7(53.8)
	SD	0	9(42.9)	6(46.2)
	PD	0	0	0
	Not Evaluable	-	-	-
	奏効率（CR＋PR） 95%CI	0	57.1 [34.0 , 78.2]	53.8 [25.1 , 80.8]

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行
※症例番号 [redacted] の 52 週間後奏効率「評価なし」は含めず集計した。
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T2_1_1）

2.5.4.3.2 対象疾患群別の奏効率

疾患群別の NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の投与開始 12、24 及び 52 週後の標的病変の奏効率を表 2.5-31、表 2.5-32 に示す。

疾患群は、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症を含む「リンパ管疾患」とそれ以外の疾患（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）を「血管疾患等」として解析した。

疾患別の標的病変の奏効率は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験とも投与開始 24 及び 52 週後において、リンパ管疾患よりも血管疾患等でより高率であった。

表 2.5-31 標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	時点	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	対象例数	13	13	13
	奏効率(%)	61.5	53.8	61.5
	95%CI	31.6～86.1	25.1～80.8	31.6～86.1
リンパ管疾患	対象例数	4	4	4
	奏効率(%)	75.0	25.0	25.0
	95%CI	19.4～99.4	0.6～80.6	0.6～80.6
血管疾患等	対象例数	9	9	9
	奏効率(%)	55.6	66.7	77.8
	95%CI	21.2～86.3	29.9～92.5	40.0～97.2

奏効率（CR＋PR）
Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.1_1、表 4.4.2_1）

表 2.5-32 標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	時点	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	対象例数	10	70	54
	奏効率(%)	40.0	50.0	46.3
	95%CI	12.2～73.8	37.8～62.2	32.6～60.4
リンパ管疾患	対象例数	7	33	34
	奏効率(%)	28.6	36.4	35.3
	95%CI	3.7～71.0	20.4～54.9	19.7～53.5
血管疾患等	対象例数	3	30	17
	奏効率(%)	66.7	66.7	64.7
	95%CI	9.4～99.2	47.2～82.7	38.3～85.8
その他	対象例数	0	7	3
	奏効率(%)	－	42.9	66.7
	95%CI	－	9.9～81.6	9.4～99.2

奏効率（CR＋PR）※症例番号 [redacted] の 52 週間後奏効率「評価なし」は含めず集計した。
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T2_1_6）

2.5.4.3.3 部分集団における奏効率

部分集団別の標的病変の奏効率における解析結果は以下のとおりであった。

- 年齢別：NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験とも低年齢でより高率であったが、疾患の分布（低年齢で血管疾患が多い）の違いも考えられた。12 ヵ月未満の症例で 100.0%、1～5 歳以下の症例で 60.0%であった。SRL-CVA-01 試験における投与開始 24 週後の奏効率は、12 ヵ月未満の症例で 63.6%、1～5 歳以下の症例で 76.5%であった。
- 疾患別： NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験とも投与開始 24 及び 52 週後において、リンパ管疾患よりも血管疾患等でより高率であった。

2.5.4.4 標的病変以外の病変（皮膚病変）に対する効果

NPC-12T-CVA 試験の投与前に皮膚病変があった症例における投与開始 12、24 及び 52 週後の標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善率は、それぞれ 33.3%（4/12 例、95%CI：9.9～65.1%）、54.5%（6/11 例、95%CI：23.4～83.3%）及び 50.0%（6/12 例、95%CI：21.1～78.9%）であった。

2.5.4.5 胸水に対する効果

- NPC-12T-CVA 試験では、投与開始前に胸水が認められた被験者はおらず、投与開始 12、24 及び 52 週後に胸水が認められた被験者もいなかった。
- SRL-CVA-01 試験では、「胸水あり」の症例の割合は、投与開始前が 12.2%（14/115 例）、投与開始 12 週後では 22.2%(2/9 例)、投与開始 24 週後では 14.1%（13/92 例）、投与開始 52 週後では 16.7%（12/72 例）であった。

2.5.4.6 腹水に対する効果

- NPC-12T-CVA 試験では、投与開始前に腹水が認められた被験者はおらず、投与開始 12、24 及び 52 週後に腹水が認められた被験者もいなかった。
- SRL-CVA-01 試験では、「腹水あり」の症例の割合は、投与開始前が 6.1%（7/115 例）、投与開始 12 週後では 11.1%(1/9 例)、投与開始 24 週後では 12.8%（12/94 例）、投与開始 52 週後では 9.7%（7/72 例）であった。

2.5.4.7 血液凝固パラメータに対する効果

- NPC-12T-CVA 試験では、投与開始前と比較し、投与開始 24 週後に血小板数、フィブリノゲン及びアンチトロンビンⅢで有意な変化が認められた（P=0.031、P=0.002 及び P<0.001）。
- NPC-12T-CVA 試験では、投与開始前値が異常であった症例の血液凝固パラメータの投与開始前から投与開始 24 週後の変化量に有意な変化が認められたのは、フィブリノゲン及び D-dimer であった（P=0.019 及び P=0.050）。剤形別の解析では、投与開始前から投与開始 24 週後の変化量に有意な変化が認められたのは、顆粒剤における D-dimer であった。（P＝0.044）。疾患群別の解析では、投与開始前から投与開始 24 週後の変化量に有意な変化が認められたのは、血管疾患等における PT-INR 及びフィブリノゲンであった（P=0.008 及び P=0.032）。
- SRL-CVA-01 試験では、投与開始前と比較し、投与開始 52 週後に血小板数、フィブリノゲン及びヘモグロビンで有意な変化が認められた（P=0.043、P<0.001 及び P=0.003）。
- SRL-CVA-01 試験では、投与開始前値が異常であった症例の投与開始前から投与開始 52 週後の変化量に有意な変化が認められたのは、フィブリノゲン及びヘモグロビンであった（P=0.003 及び P<0.001）。剤形別の解析では、投与開始前から投与開始 52 週後の変化量に有意な変化が認められたのは、錠剤におけるフィブリノゲン及びヘモグロビン（P=0.040 及び P-0.018）、顆粒剤におけるフィブリノゲン、ヘモグロビン、血小板数及び D-dimer であった（P=0.038、P<0.001、P=0.007 及び P=0.009）。疾患別の解析では、投与開始前から投与開始 52 週後の変化量に有意な変化が認められたのは、リンパ管疾患におけるヘモグロビン（P=0.003）、血管疾患等におけるヘモグロビン、フィブリノゲンであった（P=0.006 及び P=0.034）。

2.5.4.8 出血に対する効果

- NPC-12T-CVA 試験では、FAS 採用例 13 例中 8 例に治験期間を通して出血は認められなかった。治験期間中に出血が認められたのは 5 例であり、いずれも治験薬投与開始前に出血が認められた。5 例全例に顆粒剤が投与された。投与開始 24 及び 52 週後に改善効果が認められた症例は 3 例（60%）及び 4 例（80%）であった。疾患群別では、リンパ管疾患が 1 例、血管疾患等が 4 例であった。リンパ管疾患群の 1 例は、投与 52 週後には改善効果が認められた。血管疾患等の投与開始 24 及び 52 週後に改善効果が認められた症例はそれぞれ 3 例（75.0%）であった。
- SRL-CVA-01 試験では、試験開始前に出血が認められた 36 例のうち、18 例(85.7%)において投与開始 52 週後に改善を認めた。悪化例はなかった。剤形別においては、錠剤で治験期間中に出血が認められた 24 例のうち、投与開始 24 週後に 16 例(84.2%)、投与開始 52 週後に 10 例（76.9%）の改善を認めた。顆粒剤で治験期間中に出血が認められた 12 例のうち、投与開始 24 週後に 10 例（90.9%）、投与開始 52 週後に 8 例（100.0%）で改善を認めた。疾患群別においては、リンパ管疾患で試験期間中に出血が認められた 18 例のうち、投与開始 24 週後に 13 例（81.3%）、投与開始 52 週後に 9 例（75.0%）の改善を認めた。血管疾患等で試験期間中に出血が認められた 16 例のうち、投与開始 24 週後に 11 例（91.7%）、投与開始 52 週後に 7 例（100.0%）の改善を認めた。

2.5.4.9 痛みに対する効果

- NPC-12T-CVA 試験において、投与開始 24 週後の痛み（VAS）の投与前からの変化量の平均値±SD は 15.4±39.7 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。剤形別及び疾患群別でも有意な変化は認められなかった。
- SRL-CVA-01 試験においては、投与開始 24 週後の痛み(VAS)の投与前からの変化量の平均値±SD は-9.6±20.5（差の 95%CI：-14.8～-4.3）であり、差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。剤形別では、錠剤及び顆粒剤の投与開始 24 週後の痛み(VAS)の投与前からの変化量の平均値±SD は、-8.8±21.2（差の 95%CI：-15.0～-2.6）及び-12.2±18.6（差の 95%CI：-22.9～-1.5）であり、差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。疾患群別では、リンパ管疾患及び血管疾患等の投与開始 24 週後の痛み(VAS)の投与前からの変化量の平均値±SD は、-7.1±19.2（差の 95%CI：-13.9～-0.2）13.8～22.8（差の 95%CI：-23.9～-3.7）であり、差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。

2.5.4.10 QOL 改善度

- NPC-12T-CVA 試験では、PedsQL（25 歳以下）について、錠剤で投与開始前から投与開始 24 週後の「総合得点」及び「感情的機能」の変化量に有意な改善が認められた（P=0.031 及び P=0.042）。
- SRL-CVA-01 試験では、PedsQL（25 歳以下）について、投与開始前から投与開始 52 週後の「総合得点」及び「感情的機能」の変化量に有意な改善が認められた（P=0.048 及び

P=0.045)。剤形別では、顆粒剤では「総合得点」及び「感情的機能」において投与開始52週後の時点で有意な改善が認められた(P=0.016及びP=0.003)。疾患群別では、リンパ管疾患で「社会的機能」において、投与開始52週後の時点で有意な改善が認められた(P=0.046)。

- SRL-CVA-01試験では、FACT-G（26歳以上）について、投与開始前から投与開始52週後の「活動状況」の変化量に有意な改善が認められた(P=0.004)。剤形別では錠剤で「活動状況」に有意な改善が認められた（P=0.004)。疾患群別では、リンパ管疾患で「活動状況」において投与開始52週後の時点で有意な改善が認められた(P=0.016)。

2.5.4.11 ADL改善度

- NPC-12T-CVA試験では、Karnofsky PSとLansky play PSを併合した解析において、投与開始前から投与開始24週後のスコアの変化量で、統計学的に有意な変化が認められた（P=0.031)。
- SRL-CVA-01試験では、Karnofsky PSスコア及びLansky play PSにおいて、投与開始前から投与開始52週後のスコアの変化量で、統計学的に有意な変化が認められた（P<0.001及びP<0.001)。剤形別では、錠剤のKarnofsky PSスコア及びLansky play PSにおいて、投与開始前から投与開始52週後のスコアの変化量に統計学的に有意な変化が認められ（P<0.001及びP=0.002)、顆粒剤のLansky play PSにおいて、投与開始前から投与開始52週後のスコアの変化量で、統計学的に有意な変化が認められた（P=0.031)。疾患群別では、リンパ管疾患のKarnofsky PSスコア及びLansky play PSにおいて投与開始前から投与開始52週後のスコアの変化量に統計学的に有意な変化が認められ（P<0.001及びP=0.031)、血管疾患等のLansky play PSにおいて投与開始前から投与開始52週後のスコアの変化量で統計学的に有意な変化が認められた（P=0.004)。

2.5.4.12 有効性の持続、耐薬性

2.5.4.12.1 効果の持続、耐薬性

NPC-12T-CVA試験の投与期間は52週間であり、本剤を投与した13例において、全例中止することなく完了した。本剤の服薬率の平均値±SDは、97.35±5.53%であった。投与開始52週後までの標的病変の奏効率は、投与開始12、24及び52週後でそれぞれ61.5%（8/13例、95% CI：31.6～86.1%)、53.8%（7/13例、95%CI：25.1～80.8%）及び61.5%（8/13例、95% CI：31.6～86.1%）であり、投与12週後から本剤の効果発現が認められ、投与開始52週後まで持続した。一方、52週以上の投与期間における標的病変の奏効率を検討しているSRL-CVA-01試験では、投与開始24及び52週後でそれぞれ50.0%（35/70例、37.8～62.2%）及び46.3%（25/54例、32.6～60.4%）であり、以後24週ごとの各時点では、標的病変の奏効率は51.9～100.0%の範囲で推移した。投与開始24及び52週後、以後24週ごとのいずれの時点でも、標的病変のPDを認めた症例はいなかった。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。

2.5.4.12.2 反跳現象

SRL-CVA-01 試験では、休薬日数が 50 日以上であった症例が 4 例（症例番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）認められ、そのうち 3 例において標的病変の効果判定が行われたが、いずれも判定結果は「SD」であり、悪化傾向の所見はみられなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした本剤の安全性は、国内で実施された NPC-12T-CVA 試験＜5.3.5.2-1＞を「評価資料」として、また SRL-CVA-01 試験の中間結果＜5.3.5.4-1 参＞（データカットオフ日 20[redacted] 年 12 月 31 日）を「参考資料」として評価した。

市販後データとしてリンパ脈管筋腫症の国内承認後（2014 年 7 月 4 日）から 20[redacted] 年 8 月 31 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及び難治性リンパ管疾患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[redacted] 年 3 月 14 日)の安全性の結果を示した。

2.5.5.1 本剤の曝露状況

NPC-12T-CVA 試験では、NPC-12T 錠を投与する場合（体重 30 kg 以上の被験者のみ)、開始用量を 2 錠（シロリムスとして 2 mg）とした。NPC-12K 顆粒を投与する場合、体重 30 kg 以上の被験者では開始用量を 0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）とし、体重 30 kg 未満の被験者では開始用量を表 2.5-33 に示すとおりとした。

いずれの被験者も、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。投与 25 週目以降は、NPC-12T 錠から NPC-12K 顆粒、又は NPC-12K 顆粒から NPC-12T 錠への切替えを必要に応じて可とした。

SRL-CVA-01 試験では、NPC-12T 錠を投与する場合、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）とした。NPC-12K 顆粒を投与する場合、開始用量を表 2.5-33 に示すとおりとした。NPC-12T 錠及び NPC-12K 顆粒のいずれも、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。試験期間中に NPC-12T 錠から NPC-12K 顆粒、又は NPC-12K 顆粒から NPC-12T 錠への切替えを、必要に応じて可とした。

表 2.5-33 年齢区分別・体重あたりの開始用量

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 (NPC-12K 顆粒の量)
3 ヵ月未満	0.02 mg/kg	0.01 g/kg
3 ヵ月以上～6 ヵ月未満	0.04 mg/kg	0.02 g/kg
6 ヵ月以上～12 ヵ月未満	0.06 mg/kg	0.03 g/kg
12 ヵ月以上	0.08 mg/kg（最大 1.4 mg）	0.04 g/kg（最大 0.7 g）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における本剤投与状況をそれぞれ表 2.5-34 及び表 2.5-35 に示した。

NPC-12T-CVA 試験 13 例（投与開始時の剤形では、NPC-12T 錠 4 例及び NPC-12K 顆粒 9 例）、SRL-CVA-01 試験 119 例（投与開始時の剤形では、NPC-12T 錠 87 例及び NPC-12K 顆粒 32 例）の計 132 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。

NPC-12T-CVA 試験における本剤の投与期間は、13 例全例で 353 日以上（最長 378 日）であった。平均服薬率は 97.35%であった。13 例中 12 例が服薬率 90%以上であり、残りの 1 例が 75%以上 90%未満であった。治験薬投与期 52 週時点の本剤の平均 1 日投与量は 2.14 mg であり、1～2 mg 未満が最も多かった。

SRL-CVA-01 試験における本剤の投与期間は、5 日から 1488 日で 337 日以上が 78 例であった。平均服薬率は 98.05%であった。119 例中 112 例が服薬率 90%以上であり、6 例が 75%以上 90%未満、1 例が 50%未満であった。データカットオフ日又は試験薬投与中止時点の平均 1 日投与量は 1.56 mg であり、1～2 mg 未満が最も多かった。

表 2.5-34 NPC-12T-CVA 試験の本剤投与状況

		全体			錠剤			顆粒剤		
項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差
安全性解析対象集団		13			4			9		
治験薬投与期間（日）		13	364.5	8.1	4	363.5	9.5	9	364.9	7.9
	Min-Max	353-378			353-376			354-378		
服薬率（%）*1		13	96.91	5.53	4	98.42	3.16	9	96.24	6.36
	Min-Max	81.9-100.0			93.7-100.0			81.9-100.0		
治験薬投与量*2		13	2.14	1.24	4	2.45	0.53	9	2.01	1.47
	Min-Max	0.9-5.0			2.0-3.0			0.9-5.0		

*1：服薬率=治験薬を服薬した日数/治験薬服薬期間(日)*100
*2：治療期 52 週の治験薬投与量
Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.3_1、表 4.3_2）

表 2.5-35 SRL-CVA-01 試験の本剤投与状況

		全体			錠剤			顆粒剤		
項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差
安全性解析対象集団		119			87			32		
試験薬投与期間（日）		119	561.8	413.6	87	599.5	450.3	32	459.1	271.3
	Min-Max	5-1488			7-1488			5-813		
服薬率（%）*1		119	98.05	6.72	87	98.31	6.95	32	97.34	6.10
	Min-Max	41.5-100.0			41.5-100.0			76.3-100.0		
試験薬投与量*2		119	1.56	1.03	87	1.67	1.12	32	1.27	0.66
	Min-Max	0.1-6.0			0.1-6.0			0.1-2.5		

*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 週の試験薬投与量
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T1_5_1、L1_4_1、L4_1_4）

2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における人口統計学的特性及びその他の特性をそれぞれ表 2.5-36 及び表 2.5-37 に示す。＜2.7.4.1.3＞

NPC-12T-CVA 試験 13 例の内訳は、男性 6 例・女性 7 例、リンパ管疾患 4 例・血管性腫瘍 1 例・混合型脈管奇形 5 例・静脈奇形 3 例、平均年齢 11.7 歳、平均体重 27.32 kg であった。投与開始時の剤形は NPC-12T 錠が 4 例、NPC-12K 顆粒が 9 例であった。

SRL-CVA-01 試験 119 例の内訳は、男性 60 例・女性 59 例、リンパ管疾患 66 例・血管性腫瘍 15 例・静脈奇形 13 例・混合型脈管奇形 17 例・その他 8 例、平均年齢 11.9 歳、平均体重 30.72 kg であった。投与開始時の剤形は NPC-12T 錠 87 例、NPC-12K 顆粒 32 例であった。

表 2.5-36 人口統計学的及びその他の基準値の特性（NPC-12T-CVA）

項目		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
安全性解析対象集団		13		4		9	
性別	男性	6	46.2	4	100.0	2	22.2
	女性	7	53.8	0	0.0	7	77.8
年齢(歳) *1		13	11.7±18.8	4	14.3±3.9	9	10.6±22.8
	<12	9	69.2	1	25.0	8	88.9
	12-19	3	23.1	3	75.0	0	0.0
	>=20	1	7.7	0	0.0	1	11.1
	Min-Max	0-71		9-18		0-71	
身長(cm)		13	113.8±40.6	4	158.8±20.7	9	93.9±29.2
	Min-Max	65-181		135-181		65-154	
体重(kg)		13	27.32±22.21	4	46.43±18.32	9	18.82±18.71
	Min-Max	6.9-69.7		31.0-69.7		6.9-67.0	
BMI(kg/m^2)		13	18.05±4.09	4	17.78±2.74	9	18.18±4.71
	<25	12	92.3	4	100.0	8	88.9
	>=25	1	7.7	0	0.0	1	11.1
	Min-Max	14.5-28.3		14.7-21.3		14.5-28.3	
体表面積(m^2)		13	0.907±0.525	4	1.421±0.370	9	0.679±0.414
	<1.0	8	61.5	0	0.0	8	88.9
	>=1.0	5	38.5	4	100.0	1	11.1
	Min-Max	0.36-1.87		1.08-1.87		0.36-1.69	
対象疾患	リンパ管疾患	4	30.8	0	0.0	4	44.4
	血管性腫瘍	1	7.7	0	0.0	1	11.1
	混合型脈管奇形	5	38.5	2	50.0	3	33.3
	静脈奇形	3	23.1	2	50.0	1	11.1
リンパ管疾患	リンパ管腫	3	23.1	0	0.0	3	33.3
	リンパ管腫症	1	7.7	0	0.0	1	11.1
血管性腫瘍	カポジ型血管内皮腫	1	7.7	0	0.0	1	11.1
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	3	23.1	1	25.0	2	22.2
	混合型脈管奇形	2	15.4	1	25.0	1	11.1
静脈奇形	青色ゴムまり様母斑症候群	2	15.4	1	25.0	1	11.1

項目		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
	静脈奇形	1	7.7	1	25.0	0	0.0
対象疾患の罹病期間(年)*2		13	8.2±6.7	4	15.0±3.9	9	5.2±5.4
	Min-Max	1-19		10-19		1-18	
剤形	錠剤	4	30.8	4	100.0	0	0.0
	顆粒剤	9	69.2	0	0.0	9	100.0
Karnofsky PS スコア		4	75.0±10.0	3	73.3±11.5	1	80.0
	Min-Max	60-80		60-80		80-80	
Lansky play-performance scale		9	80.0±15.0	1	100.0	8	77.5±13.9
	Min-Max	60-100		100-100		60-100	

*1：同意取得日の年齢；■歳児の月齢：■ヵ月
*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 4.2_1_3）

表 2.5-37 人口統計学的及びその他の基準値の特性（SRL-CVA-01）

項目		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
安全性解析対象集団		119		86		29	
性別	男性	60	50.4	43	49.4	17	53.1
	女性	59	49.6	44	50.6	15	46.9
年齢(歳)*1		119	11.9±12.4	87	14.7±13.1	32	4.4±5.8
	<12	71	59.7	41	47.1	30	93.8
	12-19	27	22.7	26	29.9	1	3.1
	>=20	21	17.6	20	23.0	1	3.1
	Min-Max	0－71		0－71		0－27	
身長(cm)		119	120.4±36.3	87	131±33.1	32	91.7±28.2
	Min-Max	50-174		50-174		53-158	
体重(kg)		119	30.72±20.91	87	36.4±21	32	15.3±10
	Min-Max	4.5－89.8		4.5－89.8		5－46.2	
BMI(kg/m^2)		119	18.394±4.238	87	19±4.5	32	16.8±3
	<25	110	92.4	79	90.8	31	96.9
	>=25	9	7.6	8	9.2	1	3.1
	Min-Max	10.81－37.38		10.81－37.38		12.7－28.84	
体表面積(m^2)		119	0.975±0.487	87	1.1±0.5	32	0.6±0.3
	<1.0	65	54.6	36	41.4	29	90.6
	>=1.0	54	45.4	51	58.6	3	9.4
	Min-Max	0.25－1.97		0.25－1.97		0.27－1.41	
対象疾患	リンパ管疾患	66	55.5	55	63.2	11	34.4
	血管性腫瘍	15	12.6	8	9.2	7	21.9
	静脈奇形	13	10.9	10	11.5	3	9.4
	混合型脈管奇形	17	14.3	9	10.3	8	25.0
	その他	8	6.7	5	5.7	3	9.4
リンパ管疾患	リンパ管腫	28	23.5	21	24.1	7	21.9
	リンパ管腫症	28	23.5	24	27.6	4	12.5
	ゴーハム病	7	5.9	7	8.0	0	-
	リンパ管拡張症	3	2.5	3	3.4	0	-

項目		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
血管性腫瘍	カポジ型血管内皮腫(KMP 伴う)	5	4.2	2	2.3	3	9.4
	カポジ型血管内皮腫(KMP 伴わない)	6	5.0	4	4.6	2	6.3
	房状血管腫(KMP 伴う)	2	1.7	2	2.3	0	-
	房状血管腫(KMP 伴わない)	1	0.8	0	-	1	3.1
	血管性腫瘍	1	0.8	0	-	1	3.1
静脈奇形	青色ゴムまり様母斑症候群	7	5.9	5	5.7	2	6.3
	静脈奇形	6	5.0	5	5.7	1	3.1
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	9	7.6	5	5.7	4	12.5
	混合型脈管奇形	8	6.7	4	4.6	4	12.5
その他	動静脈奇形	3	2.5	2	2.3	1	3.1
	Congenital angiomatosis	1	0.8	0	-	1	3.1
	Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia	1	0.8	1	1.1	1	3.1
	Psuedomyogenic hemangioendothelioma	1	0.8	1	1.1	0	-
	原発性リンパ浮腫	1	0.8	1	1.1	0	-
	良性リンパ管内皮腫	1	0.8	0	-	1	3.1
対象疾患の罹病期間(年)*2		119	7.2±8.0	87	8.5±8.4	32	3.8±5.4
	Min-Max	0－36		0－36		0－27	
剤形	錠剤	87	73.1	87	100.0	0	-
	顆粒剤	32	26.9	0	-	32	100.0
SpO_2(%)		85	98.4±1.2	56	98.3±1.1	29	98.7±1.2
	Min-Max	95－100		95－100		96－100	
Karnofsky PS スコア		56	76.6±16.5	53	76.0±16.8	3	86.7±5.8
	Min-Max	20－100		20－100		80－90	
Lansky play-performance scale		62	81.0±16.8	34	81.8±18.0	28	80.0±15.4
	Min-Max	20－100		20－100		20－100	

*1：同意取得日の年齢；[redacted]歳児 14 例（[redacted]日：1 例、[redacted]ヵ月：1 例、[redacted]ヵ月：3 例、[redacted]ヵ月：3 例、[redacted]ヵ月：1 例、[redacted]ヵ月：1 例、[redacted]ヵ月：1 例、[redacted]ヵ月：1 例、[redacted]ヵ月：1 例）

*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＞（L1_2_1、T1_4_1、L4_1_4）

2.5.5.3 全体の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における全体及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.5-38 及び表 2.5-39 に示す。＜2.7.4.2.1.1.1＞

NPC-12T-CVA 試験における有害事象の発現率は 100.0%（13/13 例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎 76.9%（10 例）であり、その他 30%以上に発現した有害事象は、発熱 69.2%（9 例）及び下痢 30.8%（4 例）であった。剤形別でみると、有害事象の発現率は NPC-12T 錠では 100.0%（4/4 例）、NPC-12K 顆粒では 100.0%（9/9 例）であった。NPC-12T 錠で最もよくみられた有害事象は口内炎 100.0%（4 例）であり、その他 30%以上 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少がいずれも 50.0%（2 例）であった。NPC-12K 顆粒で最もよくみられた有害事象は発熱 77.8%（7 例）であり、その他 30%以上 3 例以上に発現した有害事象は、口内炎 66.7%（6 例）、RS ウイルス感染、上気道の炎症及び下痢がいずれも 33.3%（3 例）であった。

SRL-CVA-01 試験における有害事象の発現率は 31.1%（37/119 例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎 10.1%（12 例）であり、その他 5%以上に発現した有害事象は、ざ瘡様皮膚炎 6.7%（8 例）及び蜂巣炎 5.9%（7 例）であった。剤形別でみると、有害事象の発現率は NPC-12T 錠では 26.4%（23/87 例）、NPC-12K 顆粒では 43.8%（14/32 例）であった。NPC-12T 錠で最もよくみられた有害事象は口内炎 9.2%（8 例）であり、その他 5%以上に発現した有害事象は、ざ瘡様皮膚炎 6.9%（6 例）であった。NPC-12K 顆粒で最もよくみられた有害事象は蜂巣炎及び口内炎がいずれも 12.5%（4 例）であり、その他 5%以上に発現した有害事象は、軟部組織感染 9.4%（3 例）、ざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少がいずれも 6.3%（2 例）であった。

なお、NPC-12T-CVA 試験と SRL-CVA-01 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、NPC-12T-CVA 試験では 52 週間の投与期間中は、投与後 1、2、3、5 週及び以後 4 週ごとの計 16 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、SRL-CVA-01 試験では、投与後 52 週までに 4、12、24、36、52 週の 5 回の来院であった（以降、24 週ごとの来院）。また、NPC-12T-CVA 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、SRL-CVA-01 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 NPC-12T-CVA 試験のように SRL-CVA-01 試験では厳密に血中トラフ濃度の監視は行っていないため、血中濃度が低く推移していた可能性も考えられた。このように両試験間で有害事象の監視体制に差があったことは否定できないが、有害事象の種類は類似しており、いずれの試験も本剤の質的かつ重要な情報は得られているものと考えられた。

表 2.5-38 全体及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA 試験）

有害事象の種類(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13		4		9	
全ての有害事象	13	100.0	4	100.0	9	100.0
感染症および寄生虫症	11	84.6	3	75.0	8	88.9
気管支炎	1	7.7	0		1	11.1
蜂巣炎	1	7.7	1	25.0	0	

有害事象の種類(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
結膜炎	1	7.7	0		1	11.1
膀胱炎	1	7.7	1	25.0	0	
胃腸炎	1	7.7	0		1	11.1
下気道感染	1	7.7	1	25.0	0	
上咽頭炎	3	23.1	1	25.0	2	22.2
中耳炎	2	15.4	0		2	22.2
咽頭炎	2	15.4	1	25.0	1	11.1
上気道感染	2	15.4	1	25.0	1	11.1
細菌感染	1	7.7	0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	3	23.1	0		3	33.3
気道感染	1	7.7	0		1	11.1
血液およびリンパ系障害	2	15.4	0		2	22.2
リンパ球減少症	1	7.7	0		1	11.1
好中球減少症	1	7.7	0		1	11.1
代謝および栄養障害	1	7.7	0		1	11.1
高トリグリセリド血症	1	7.7	0		1	11.1
精神障害	1	7.7	1	25.0	0	
不眠症	1	7.7	1	25.0	0	
神経系障害	3	23.1	2	50.0	1	11.1
頭部不快感	1	7.7	1	25.0	0	
頭痛	2	15.4	2	50.0	0	
意識消失	1	7.7	0		1	11.1
眼障害	1	7.7	0		1	11.1
アレルギー性結膜炎	1	7.7	0		1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	46.2	1	25.0	5	55.6
咳嗽	1	7.7	0		1	11.1
鼻出血	1	7.7	1	25.0	0	
アレルギー性鼻炎	1	7.7	0		1	11.1
鼻漏	2	15.4	0		2	22.2
上気道の炎症	3	23.1	0		3	33.3
口腔咽頭痛	1	7.7	0		1	11.1
胃腸障害	12	92.3	4	100.0	8	88.9
腹痛	2	15.4	1	25.0	1	11.1
上腹部痛	1	7.7	0		1	11.1
便秘	1	7.7	0		1	11.1
下痢	4	30.8	1	25.0	3	33.3
悪心	2	15.4	1	25.0	1	11.1
口内炎	10	76.9	4	100.0	6	66.7
下部消化管出血	1	7.7	1	25.0	0	
皮膚および皮下組織障害	7	53.8	2	50.0	5	55.6
ざ瘡	3	23.1	1	25.0	2	22.2
皮膚炎	1	7.7	1	25.0	0	
おむつ皮膚炎	1	7.7	0		1	11.1
皮膚乾燥	2	15.4	0		2	22.2
腎および尿路障害	1	7.7	0		1	11.1
蛋白尿	1	7.7	0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	69.2	2	50.0	7	77.8
倦怠感	2	15.4	2	50.0	0	
疼痛	1	7.7	0		1	11.1

有害事象の種類(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
発熱	9	69.2	2	50.0	7	77.8
臨床検査	4	30.8	2	50.0	2	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	7.7	0		1	11.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	7.7	0		1	11.1
好中球数減少	3	23.1	2	50.0	1	11.1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.1_1、表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.5-39 全体及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象の種類(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119		87		32	
全ての有害事象	37	31.1	23	26.4	14	43.8
感染症および寄生虫症	17	14.3	8	9.2	9	28.1
蜂巣炎	7	5.9	3	3.4	4	12.5
胃腸炎	1	0.8	0		1	3.1
リンパ管炎	1	0.8	1	1.1	0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	0.8	1	1.1	0	
腹膜炎	1	0.8	1	1.1	0	
肺炎	2	1.7	1	1.1	1	3.1
ヘモフィルス性肺炎	1	0.8	1	1.1	0	
敗血症	1	0.8	0		1	3.1
皮膚感染	1	0.8	0		1	3.1
上気道感染	1	0.8	0		1	3.1
細菌性胃腸炎	1	0.8	1	1.1	0	
軟部組織感染	3	2.5	0		3	9.4
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	0.8	1	1.1	0	
血液およびリンパ系障害	1	0.8	1	1.1	0	
貧血	1	0.8	1	1.1	0	
代謝および栄養障害	2	1.7	1	1.1	1	3.1
高トリグリセリド血症	2	1.7	1	1.1	1	3.1
肥満	1	0.8	1	1.1	0	
神経系障害	3	2.5	3	3.4	0	
頭痛	1	0.8	1	1.1	0	
筋痙直	1	0.8	1	1.1	0	
神経痛	1	0.8	1	1.1	0	
心臓障害	1	0.8	1	1.1	0	
心不全	1	0.8	1	1.1	0	
血管障害	1	0.8	0		1	3.1
内出血	1	0.8	0		1	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2.5	3	3.4	0	
咳嗽	1	0.8	1	1.1	0	
呼吸不全	1	0.8	1	1.1	0	
乳び胸	1	0.8	1	1.1	0	
胃腸障害	18	15.1	11	12.6	7	21.9
腹部膨満	1	0.8	1	1.1	0	
下痢	2	1.7	2	2.3	0	
悪心	1	0.8	1	1.1	0	

有害事象の種類(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
口内炎	12	10.1	8	9.2	4	12.5
臍ヘルニア	1	0.8	0		1	3.1
嘔吐	1	0.8	0		1	3.1
腹腔内出血	1	0.8	0		1	3.1
皮膚および皮下組織障害	8	6.7	6	6.9	2	6.3
ざ瘡様皮膚炎	8	6.7	6	6.9	2	6.3
蕁麻疹	1	0.8	1	1.1	0	
手皮膚炎	1	0.8	0		1	3.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.8	1	1.1	0	
脊椎炎	1	0.8	1	1.1	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.8	0		1	3.1
クリッペル・トレノーネイ症候群	1	0.8	0		1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1.7	2	2.3	0	
末梢性浮腫	1	0.8	1	1.1	0	
発熱	1	0.8	1	1.1	0	
臨床検査	2	1.7	0		2	6.3
好中球数減少	2	1.7	0		2	6.3

MedDRA/J Ver.25.0
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T3_1_1）

2.5.5.4 死亡及び重篤な有害事象

NPC-12T-CVA 試験では、死亡例は認められなかった。＜2.7.4.2.1.2＞

SRL-CVA-01 試験における死亡に至った有害事象一覧を表 2.5-40 に示す。ただし、これらの有害事象は先の申請（承認番号：22600AMX00763000)の際に報告したものであり、今回の申請で新たに報告すべき死亡に至った有害事象はなかった。

なお、先の申請時報告した症例番号 [redacted] の事象名について、敗血症及び胃腸炎が劇症型溶血性レンサ球菌感染症、細菌性胃腸炎にそれぞれ変更された。

表 2.5-40 死亡に至った有害事象一覧（SRL-CVA-01）

症例番号	年齢	性別	体重(kg)	有害事象名（PT）	発現時期※1	転帰確認時期※2	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	11.9	呼吸不全	435 日目	450 日目	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	敗血症	32 日目	34 日目	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	細菌性胃腸炎	85 日目	86 日目	否定できない
				劇症型溶血性レンサ球菌感染症	85 日目	86 日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心不全	255 日目	269 日目	否定できる

※1.発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1
MedDRA/J Ver.25.0
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_3）

NPC-12T-CVA 試験における重篤な有害事象一覧を表 2.5-41 に示す。＜2.7.4.2.1.3.1＞

NPC-12T-CVA 試験では、重篤な有害事象は 4/13 例（30.8%）に 6 件発現した。剤形別でみると、NPC-12T 錠では 1/4 例（25.0%）に 1 件、NPC-12K 顆粒では 3/9 例（33.3%）に 5 件発現し

た。全体で2例以上に発現した重篤な有害事象は、RSウイルス感染であり、2/13例（15.4%）に発現した。重篤な有害事象の重症度は、いずれもGrade3であった。

SRL-CVA-01試験における重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.5-42に示す。＜2.7.4.2.1.3.2＞

SRL-CVA-01試験では、重篤な有害事象は17/119例（14.3%）に32件発現した。剤形別にみると、NPC-12T錠では11/87例（12.6%）に19件、NPC-12K顆粒では6/32例（18.8%）に13件発現した。全体で2例以上に発現した重篤な有害事象は、蜂巣炎及び肺炎であり、それぞれ7例（5.9%）及び2例（1.7%）に発現した。重篤な有害事象の重症度は、クリッペル・トレノーネイ症候群及び筋痙直がGrade 2で、これら以外はいずれもGrade 3以上［Grade 4（生命を脅かす又は緊急処置を要する）の事象は腹腔内出血、心不全及び肺炎が各1件、Grade 5（有害事象による死亡）の事象は2.7.4.2.1.2参照］であった。

表 2.5-41 重篤な有害事象一覧（NPC-12T-CVA）

症例番号	年齢(月)	性別	体重(kg)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	因果関係
[redacted]	[redacted]	男性	[redacted]	細菌感染	3	128日目	回復	134日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	[redacted]	ＲＳウイルス感染	3	290日目	回復	300日目	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.6	下部消化管出血	3	363日目	回復	367日目	否定できる
[redacted]	[redacted]	女性	[redacted]	上気道の炎症	3	75日目	回復	85日目	否定できない
				気管支炎	3	136日目	回復	141日目	否定できない
				ＲＳウイルス感染	3	203日目	回復	215日目	否定できない

※1.発現時期 = 有害事象発現日 − 投与開始日 + 1
※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 − 投与開始日 + 1
MedDRA/J Ver.25.0
Source：＜5.3.5.2-1＞（表4.5.1.2_2）

表 2.5-42 重篤な有害事象一覧（SRL-CVA-01）

症例番号	年齢(月)	性別	体重(kg)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	11.9	呼吸不全	5	435日目	死亡	450日目	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	4.5	蜂巣炎	3	230日目	回復	239日目	否定できない
[redacted]	2[redacted]	男性	57.2	蜂巣炎	3	375日目	回復	385日目	否定できない
				蜂巣炎	3	406日目	回復	417日目	否定できない
				蜂巣炎	3	442日目	回復	462日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	6.6	蜂巣炎	3	167日目	回復	172日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	6	蜂巣炎	3	112日目	回復	119日目	否定できない
				蜂巣炎	3	138日目	回復	145日目	否定できない
				臍ヘルニア	3	261日目	回復	263日目	否定できる
[redacted]	4[redacted]	男性	80	ヘモフィルス性肺炎	3	196日目	回復	210日目	否定できない
				脊椎炎	3	374日目	回復	412日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	11.8	蜂巣炎	3	57日目	回復	65日目	否定できない
				蜂巣炎	3	73日目	回復	83日目	否定できない
				クリッペル・トレノーネイ症候群	2	93日目	回復	101日目	否定できる
[redacted]	1[redacted]	女性	51	蜂巣炎	3	196日目	回復	199日目	否定できる
[redacted]	2[redacted]	女性	43.5	腹部膨満	3	63日目	軽快	88日目	否定できない
				肺炎	3	98日目	軽快	125日目	否定できない

症例番号	年齢（月）	性別	体重（kg）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	因果関係
[redacted]	1[redacted]	女性	43.9	レンサ球菌性髄膜炎	3	398 日目	回復	421 日目	否定できない
				リンパ管炎	3	576 日目	回復	596 日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	腹腔内出血	4	25 日目	未回復	27 日目	否定できない
				敗血症	5	32 日目	死亡	34 日目	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	細菌性胃腸炎	5	85 日目	死亡	86 日目	否定できない
				劇症型溶血性レンサ球菌感染症	5	85 日目	死亡	86 日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	23.9	乳び胸	3	310 日目	軽快	330 日目	否定できる
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心不全	4	162 日目	回復	201 日目	否定できる
				心不全	5	255 日目	死亡	269 日目	否定できる
				末梢性浮腫	3	159 日目	未回復	182 日目	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	8.9	胃腸炎	3	125 日目	回復	131 日目	否定できない
				肺炎	4	155 日目	回復	181 日目	否定できない
				上気道感染	3	653 日目	回復	671 日目	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	44.5	筋痙直	2	18 日目	回復	19 日目	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	8.1	蜂巣炎	3	170 日目	回復	176 日目	否定できない

※1.発現時期 = 有害事象発現日 − 投与開始日 + 1
※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 − 投与開始日 + 1
MedDRA/J Ver.25.0
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_2）

2.5.5.5 最高重症度別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における最高重症度別の事象発現例数（発現率）を表 2.5-43 に示す。＜2.7.4.2.1.1.2＞

NPC-12T-CVA 試験では Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）以上の有害事象は発現しなかった。NPC-12T-CVA 試験における最高重症度別の有害事象の発現率は、Grade 3 が 69.2%（9/13 例）、Grade 2 が 30.8%（4/13 例）であった。2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は、RS ウイルス感染及び好中球数減少であった。

SRL-CVA-01 試験における最高重症度別の有害事象の発現率は、Grade 4 以上が 4.2%（5/119 例）、Grade 3 が 15.1%（18/119 例）、Grade 2 が 6.7%（8/119 例）であった。2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は、蜂巣炎、軟部組織感染及び好中球数減少であった。Grade 4 以上の有害事象は、肺炎、敗血症、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、心不全、呼吸不全及び腹腔内出血であり、そのうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は、肺炎、敗血症、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症及び腹腔内出血であった。

表 2.5-43 最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA、SRL-CVA-01）

	G1		G2		G3		≧G4	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
NPC-12T-CVA 試験（13 例）	0	−	4	30.8	9	69.2	−	−
SRL-CVA-01 試験（119 例）	6	5.0	8	6.7	18	15.1	5	4.2

2.5.5.6 発現時期別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における発現時期別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-44 に示す。＜2.7.4.2.1.1.4＞

NPC-12T-CVA 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、[1 ヵ月以内] で 76.9%（10/13 例)、[1 ヵ月超、3 ヵ月以内] で 69.2%（9/13 例)、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で 100.0%（13/13 例)、[6 ヵ月超] で 92.3%（12/13 例）であり、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で最も高かった。

SRL-CVA-01 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、[1 ヵ月以内] で 14.3%（17/119 例)、[1 ヵ月超、3 ヵ月以内] で 11.2%（13/116 例)、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で 13.6%（15/110 例)、[6 ヵ月超] で 17.2%（17/99 例）であり、各時期間で大きな違いはなかった。

表 2.5-44 発現時期別の有害事象発現例数（発現率）(NPC-12T-CVA、SRL-CVA-01)

	≦1 ヵ月		≦3 ヵ月		≦6 ヵ月		>6 ヵ月	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
NPC-12T-CVA 試験（13 例）	10/13	76.9	9/13	69.2	13/13	100.0	12/13	92.3
SRL-CVA-01 試験（119 例）	17/119	14.3	13/116	11.2	15/110	13.6	17/99	17.2

2.5.5.7 年齢別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における年齢別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-45 に示す。＜2.7.4.5.1.2＞

年齢区分は、12 ヵ月未満、1～5 歳、6～19 歳及び 20 歳以上とした。

NPC-12T-CVA 試験では、12 ヵ月未満及び 20 歳以上の対象症例が各 1 例と少なかった。NPC-12T-CVA 試験における年齢別の有害事象発現率は、年齢区分間で同じ（いずれも 100.0%）であった。

SRL-CVA-01 試験における年齢別の有害事象発現率は、[1～5 歳]（16.1%）でその他の年齢区分（33.3%～37.7%）よりも低かった。

年齢別の有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5-45 年齢別の有害事象発現例数（発現率）(NPC-12T-CVA、SRL-CVA-01)

	＜12 ヶ月		1～5 歳		6～19 歳		20 歳以上	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
NPC-12T-CVA 試験（13 例）	1	100.0	5	100.0	6	100.0	1	100.0
SRL-CVA-01 試験（119 例）	5	35.7	5	16.1	20	37.7	7	33.3

2.5.5.8 性別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における性別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-46 に示す。＜2.7.4.5.1.1＞

NPC-12T-CVA 試験における性別の有害事象発現率は、性別間で同じ（いずれも 100.0%）であった。

SRL-CVA-01 試験における性別の有害事象発現率は、男性（25.0%）、女性（37.3%）で女性の方が高かった。

性別による有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5-46 性別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA、SRL-CVA-01）

	男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
NPC-12T-CVA 試験（13 例）	6	100.0	7	100.0
SRL-CVA-01 試験（119 例）	15	25.0	22	37.3

2.5.5.9 体表面積別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における体表面積別の有害事象発現例数（発現率）の抜粋を表 2.5-47 に示す。

体表面積区分は、[0.6 ㎡未満]、[0.6～1 ㎡未満]、[1～1.5 ㎡未満]及び[1.5 ㎡以上]とした。

NPC-12T-CVA 試験における体表面積別の有害事象発現率は、体表面積区分間で同じ（いずれも100.0%）であった。

SRL-CVA-01 試験における体表面積別の有害事象発現率は、[1～1.5 ㎡未満]（47.2%）でその他の体表面積区分（22.2%～25.0%）よりも高かった。

体表面積別の有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5-47 体表面積別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA、SRL-CVA-01）

	＜0.6 ㎡		0.6 ㎡～＜1 ㎡		1 ㎡～＜1.5 ㎡		≧1.5 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
NPC-12T-CVA 試験（13 例）	5	100.0	3	100.0	2	100.0	3	100.0
SRL-CVA-01 試験（119 例）	9	24.3	7	25.0	17	47.2	4	22.2

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における体表面積（2 カテゴリ：1 ㎡未満、1 ㎡以上）及び疾患群別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.5-48 に示す。＜2.7.4.5.1.4＞

体表面積別の有害事象を疾患群別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5-48 体表面積及び疾患群別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
NPC-12T-CVA 試験（13 例）	3	100.0	1	100.0	5	100.0	4	100.0
SRL-CVA-01 試験（119 例）	8	26.7	15	41.7	6	19.4	4	28.6

2.5.5.10 その他の重要な有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験におけるその他の重要な有害事象の評価として、投与中止、投与中断及び減量に至った有害事象について評価した。またリンパ脈管筋腫症患者固有のリスクも含まれているが、リンパ脈管筋腫症及び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（2023 年 1 月）の安全性検討事項（表 2.5-49）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、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における有害事象を評価した。＜2.7.4.2.1.4＞

表 2.5-49 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、発育遅延

2.5.5.10.1 重要な特定されたリスク

現行の RMP に記載されている重要な特定されたリスクに照らして、今回新たに得られた有害事象で該当すると考えられるものを示した。＜2.7.4.2.1.4.2＞

（1）間質性肺疾患

間質性肺疾患及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（2）重篤な感染症

重篤な感染症は、NPC-12T-CVA 試験では、RS ウイルス感染が 2/13 例（15.4%）、気管支炎及び細菌感染が各 1 例（各 7.7%）にみられた。これら重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3.1 に記載した。

SRL-CVA-01 試験では、蜂巣炎が 7/119 例（5.9%）、肺炎が 2 例（1.7%）、胃腸炎、リンパ管炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘモフィルス性肺炎、敗血症、上気道感染、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症が各 1 例（各 0.8%）にみられた。このうち、敗血症、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症は死亡に至った有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.2 に記載した。死亡以外の重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（3）アナフィラキシー

アナフィラキシー及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（4）体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）

体液貯留の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験ではみられなかった。

SRL-CVA-01 試験では、乳び胸及び末梢性浮腫が各 1/119 例（各 0.8%）にみられた。いずれも重篤な有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（5）脂質異常症

脂質異常症の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、高トリグリセリド血症が 1/13 例（7.7%）にみられ、非重篤であった。

SRL-CVA-01 試験では、高トリグリセリド血症が 2/119 例（1.7%）、肥満が 1 例（0.8%）にみられ、いずれも非重篤であった。

（6）創傷治療不良

創傷治療不良の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（7）腎障害

腎障害及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、蛋白尿が 1/13 例（7.7%）にみられ、非重篤であった。SRL-CVA-01 試験ではみられなかった。

（8）消化管障害

消化管障害及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、口内炎が 10/13 例（76.9%）、下痢が 4 例（30.8%）、腹痛及び悪心が各 2 例（各 15.4%）、胃腸炎、上腹部痛、便秘及び下部消化管出血が各 1 例（各 7.7%）にみられた。このうち、下部消化管出血は重篤な有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.3.1 に記載した。

SRL-CVA-01 試験では、口内炎が 12 例（10.1%）、下痢が 2 例（1.7%）、腹部膨満、悪心、臍ヘルニア、嘔吐及び腹腔内出血が各 1 例（各 0.8%）にみられた。このうち、腹部膨満、臍ヘルニア及び腹腔内出血は重篤な有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（9）皮膚障害

皮膚障害の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、ざ瘡が 3/13 例（23.1%）、皮膚乾燥が 2 例（15.4%）、皮膚炎及びおむつ皮膚炎が各 1 例（各 7.7%）にみられ、いずれも非重篤であった。

SRL-CVA-01 試験では、ざ瘡様皮膚炎が 8/119 例（6.7%）、蕁麻疹及び手皮膚炎が各 1 例（各 0.8%）にみられ、いずれも非重篤であった。

（10）CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験では、本剤の投与期間中に、シロリムスの血中濃度に影響を及ぼす、又は併用により重篤な有害事象を起こす可能性がある薬剤・食品の併用を禁止していた。NPC-12T-CVA 試験では、1 例（症例番号 ■）が本剤（NPC-12K 顆粒）投与期間中に CYP3A4 阻害薬であるマクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン）を 1 回目 14 日間、2 回目 7 日間、併用した。当該症例では、併用期間中に新たに発現した有害事象はなかった。SRL-CVA-01 試験では、CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬剤が併用された症例はなかった。

2.5.5.10.2 重要な潜在的なリスク

現行の RMP に記載されている重要な潜在的リスクに照らして、今回新たに得られた有害事象で該当すると考えられるものを示した。＜2.7.4.2.1.4.3＞

（1）悪性リンパ腫及び悪性腫瘍

悪性リンパ腫及び悪性腫瘍の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（2）性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象

性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（3）汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等

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、NPC-12T-CVA 試験では、好中球数減少が 3/13 例（23.1%）、リンパ球減少症及び好中球減少症が各 1 例（各 7.7%）にみられ、いずれも非重篤であった。SRL-CVA-01 試験では、好中球数減少が 2/119 例（1.7%）、貧血が 1 例（0.8%）にみられ、いずれも非重篤であった。

（4）静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）

静脈血栓塞栓症及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（5）血栓性微小血管障害

血栓性微小血管障害の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（6）肺胞蛋白症

肺胞蛋白症の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（7）高血糖

高血糖及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（8）発育遅延

発育遅延及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

2.5.5.11 臨床検査値及びバイタルサインの評価

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験において、身体検査、血液学的検査、生化学検査などを試験計画書に規定された受診ごとに実施した（表 2.5-50）。臨床検査値などの異常変動について、臨床的に意味のある変動であると責任医師により判断されたものを有害事象として取り扱った。＜2.7.4.3＞

表 2.5-50 NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における観察・検査項目一覧

	NPC-12T-CVA 試験	SRL-CVA-01 試験
身体検査	身体所見（身長、体重）、バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、SpO_2）	身体所見（身長、体重）
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
凝固検査	プロトロンビン時間、APTT、フィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ、D-dimer	フィブリノゲン、D-dimer
血液生化学検査	TP、Alb、T-Bil、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Ca、IP、AMY、CRP、随時 BS、TG、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール	Alb、TG、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

2.5.5.11.1 臨床検査値の評価

NPC-12T-CVA 試験では、γ-GTP 及び ALT の増加：非重篤、Grade3 がそれぞれ 1/13 例 1 件、リンパ球減少症：非重篤、Grade3 が 1 例 1 件、好中球数減少：非重篤、Grade 2 が 1 例 2 件、非重篤、Grade3 が 2 例 2 件、高トリグリセリド血症：非重篤、Grade2 が 1 例 1 件、好中球減少症：非重篤、Grade3 が 1 例 1 件、尿蛋白：非重篤、Grade3 が 1 例 1 件発現した。いずれの事象も因果関係は否定できないと判断された。

SRL-CVA-01 試験では好中球数減少：非重篤、Grade3 が 2 例に 7 件、貧血：非重篤、Grade3 が 1 例 1 件、高トリグリセリド血症：非重篤、Grade3 が 1 例 1 件発現した。なお、SRL-CVA-01 試験では白血球分画の測定は実施していない。

2.5.5.11.2 バイタルサインの評価

バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、SpO_2）は、NPC-12T-CVA 試験のみで解析した。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責任/分担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。

NPC-12T-CVA 試験におけるバイタルサイン（体温、脈拍数、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。

2.5.5.12 市販後データ

2.5.5.12.1 世界における使用経験の程度

シロリムスは、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。20■年 3 月現在、米国を含め 110 の国又は地域で免疫抑制剤として承認されており、シロリムスが販売されている国数は 77 ヵ国に及ぶ。また、LAM を適応として日本、米国、韓国、ロシア、香港、ブラジル等を含む 21 の国又は地域で、さらに EU では孤発性 LAM を適応として承認されている。

20■年3月までのシロリムスの市販後の総累積曝露量は781,430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856,251,855 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25,639患者・年と推定される。

2.5.5.12.2 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、シロリムスの安全性に関する情報提供を受けている。ラパリムス錠1mgの国内承認日（2014年7月4日）から20■年8月31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、全年齢で最も多く報告されている重篤な有害事象は、死亡192件であり、ついで、肺炎177件、下痢86件、発熱81件及び敗血症80件であった。これらの事象は、いずれも19歳以上の年齢区分で多く報告されていた。

2.5.5.12.3 国内における製造販売後調査などにおける副作用の発現状況

国内における製造販売後調査などにおけるLAMを対象としたラパリムス錠1 mgの使用成績調査及び難治性リンパ管疾患（LM）を対象としたラパリムス錠1 mg一般使用成績調査（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、安全性解析対象症例とされたLAM 472例及びLM 21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。

LAMの安全性解析対象症例472例の重篤な副作用の発現割合は10.81%（51/472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1.27%（6例）、肺炎、細菌性肺炎が各0.85%（4例）、低γグロブリン血症、気胸が各0.64%（3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及び嘔吐が各0.42%（2例）であった。

LAMの安全性解析対象症例472例のうち、小児（15歳未満）の症例は7.84%（37/472例）であった。小児37例のうち33例は適応外使用の症例であり、カサバッハ・メリット症候群4例、カポジ型血管内皮腫4例（疑い1例を含む）、血管奇形、血管内皮腫、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群各1例が含まれた。小児における副作用発現割合は48.65%（18/37例）で、15歳以上の症例の80.23%（349/435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<0.001）。小児37例において、副作用は18例に発現し、発現割合が10%以上の副作用（基本語）は、高トリグリセリド血症が16.22%（6/37例）、高脂血症が10.81%（4例）であった。重篤な副作用は11例に発現し（発現割合29.73%）、低γグロブリン血症が8.11%（3例）で最も多かった。

LMの安全性解析対象症例21例の重篤な副作用の発現割合は9.52%（2/21例）で、リンパ管炎、髄膜炎、骨盤膿瘍、シャント感染が各4.76%（1例）であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

難治性脈管腫瘍・脈管奇形は重度の障害、致死的な症状を有する希少疾患であり、国内で実施された疫学調査から患者数は6,000～8,000例と推定され、このうち本剤の対象と考えられる難治性脈管腫瘍・脈管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、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、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）は4,000例前後と考えられる。

現在、国内で「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」の適応を有している医薬品は承認されていない。また、「難治性リンパ管疾患」については、2021年9月に、本剤錠剤（ラパリムス錠）が適応を取得しているが、錠剤投与困難な乳幼児を含む小児に対する承認された医薬品はない。なお、プロプラノロール製剤であるヘマンジオルが血管疾患の1つである乳児血管腫に対して適応を有しているが、乳児血管腫は発育に伴い自然消退することが多く難治性血管疾患とは言えない。

本剤錠剤の難治性リンパ管疾患の開発後に、乳幼児も服用可能な顆粒剤を製造し、乳幼児に多い血管疾患を含めた難治性脈管腫瘍・脈管奇形の効能・効果を目指した開発を進めた。

そこで、本剤錠剤と顆粒剤との生物学的同等性試験に加え、本剤錠剤・顆粒剤の難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する有効性及び安全性の検討を目的としたNPC-12T-CVA試験＜5.3.5.2-1＞、長期（1年以上）の継続投与を目的としたSRL-CVA-01試験（特定臨床研究）＜5.3.5.4-1 参＞を実施し、評価したので、本申請を行うに至った。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

リンパ管腫は、頚部、舌、口腔、鼻腔、顔面、眼窩・眼瞼、耳部、皮膚や粘膜などにリンパ管病変が及び、どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘤形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

リンパ管腫症は、中枢神経系を除く骨や胸部（肺、縦隔、心臓）、腹部（腹腔内、脾臓）、皮膚、皮下組織など、全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の先天性疾患であり、多くが難治性であり、胸部病変、乳び胸水を呈する場合には15年生存率が50%程度である。ゴーハム病は、骨にリンパ管組織が浸潤することによって、全身の骨が進行性、破壊性に溶解する疾患である。肋骨、脊椎などの骨溶解によって胸水や腹水を起こす。

カポジ型血管内皮腫及び房状血管腫は、カサバッハ・メリット現象を惹起しうる脈管腫瘍であり、カサバッハ・メリット現象を伴う症例では、致死的な凝固異常が起こることから、予後不良である。カサバッハ・メリット現象は、小児期、特に新生児期から乳児期のカポジ型血管内皮腫又は房状血管腫に合併して起こる重篤な血小板減少（血小板数1万/μL以下）と播種性血管内凝固異常症（Disseminated intravascular coagulation；DIC)を呈する疾患で、出血や多臓器不全などによって致命的になることがある。

静脈奇形は全身にびまん性連続性に発症する腫瘤性の静脈形成異常である。加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇

形血管内結石、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。青色ゴムまり様母斑症候群は、皮膚に多発する静脈奇形と消化管の静脈奇形を合併する疾患である。消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血と鉄欠乏性貧血を生じる。

混合型脈管奇形は、胎生期における脈管形成の異常である。軟部組織・皮膚の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形（瘻）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、毛細血管奇形が含まれ、これらの組合わせである。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

2.5.6.1.2 現行の治療

難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して、外科的切除、硬化療法、レーザー治療、放射線治療などが施されることもあるが、部位や大きさによっては手術の困難なことも多い。手術、放射線治療等の施行が困難、又は無効である症例に対して、ステロイド、インターフェロン、プロプラノロール等の薬物療法が行われることがある[1)]。ステロイドは、成長障害や大腿骨頭壊死等の問題があり、ステロイドを含め、これらの薬剤は、有効性及び安全性が確立されておらず、薬事承認を取得していないものの、やむを得ず適応外使用を行っているのが現状である。

現在、国内で「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」の適応を有している医薬品は承認されていない。また、「難治性リンパ管疾患」については、国内で唯一本剤錠剤（ラパリムス錠）が適応を取得しているが、錠剤投与困難な乳幼児を含む小児に対する承認された医薬品はない。難治性脈管腫瘍・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、小児用製剤が必要である。

2.5.6.2 ベネフィット

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

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

② 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形疾患に対する国内初の治療薬である

本剤の対象となる難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者数は 4,000 例前後と少ないものの、患者の QOL を大きく低下させ、また致死的でもあり、外科的切除や硬化療法、薬物療法を含め、満足すべき治療法は国内で存在しない難病である。

（2021 年 9 月に、本剤ラパリムス錠の難治性リンパ管疾患に対する適応を取得した。本申請は、これに引き続いて、本剤ラパリムス錠及びラパリムス顆粒について難治性リンパ管疾患を含む難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の効能・効果で承認申請を行うものである。）

③ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して高い奏効率を示した

NPC-12T-CVA 試験において、MRI で計測した投与開始 24 週後の標的病変の体積がベースラインと比較して 20%以上の減少（PR）を示した症例の割合は 53.8%（7/13 例）であった。また、投与開始 12 週後及び 52 週後の奏効率は、ともに 61.5%（8/13 例）であり、本剤は 12 週後で効果が発現し 52 週後でも効果の減弱は認められなかった。

④ 本剤顆粒剤は、乳幼児を含む小児患者にも投与可能な剤形である

NPC-12T-CVA 試験の投与開始 24 週後の奏効率は 12 ヵ月未満の症例で 100.0%（1/1 例）、1～5 歳以下の症例で 60.0%（3/5 例）であった。SRL-CVA-01 試験における投与開始 24 週後の奏効率は、12 ヵ月未満の症例で 63.6%（7/11 例）、1～5 歳以下の症例で 76.5%（13/17 例）であった（2.7.3.3.2.2.1）。

⑤ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者に認められる皮膚病変を改善した

NPC-12T-CVA 試験の投与前に皮膚病変があった症例における投与開始 12、24 及び 52 週の標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善率は、それぞれ 33.3%（4/12 例）、54.5%（6/11 例）及び 50.0%（6/12 例）であった。

⑥ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者に認められる血液凝固パラメータの異常、出血、疼痛を改善した

- NPC-12T-CVA 試験において、投与開始時に出血が認められた 5 例のうち、投与開始 24 及び 52 週後にそれぞれ 3 例（60%）及び 4 例（80%）で改善が認められた。血液凝固パラメータでは、投与開始時と比較し、投与開始 24 週後に血小板の増加（P=0.031）、フィブリノゲンの増加（P=0.002）、アンチトロンビン III の増加（P<0.001）が認められた。
- SRL-CVA-01 試験のその他の有効性評価項目において、血小板、フィブリノゲン及びヘモグロビンでは、ともに投与開始前に比し、投与開始 52 週後に有意な増加が認められた（それぞれ P=0.043、P<0.001、P=0.003）。痛み(VAS 変化量)では、投与開始 24 週後に投与前からの差の 95%CI が 0 を下回り、減少が認められた。試験開始前に出血が認められた 36 例のうち、18 例(85.7%)において投与開始 52 週後に改善を認めた。

⑦ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者の QOL 及び ADL を改善した

- NPC-12T-CVA 試験において、PedsQL（25 歳以下）において、錠剤で投与開始前から投与開始 24 週後の「総合得点」及び「感情的機能」の変化量に有意な改善が認められた（P=0.031 及び P=0.042）。Karnofsky PS と Lansky play PS を併合した ADL の解析において、投与開始 24 週後のスコアに投与開始前からの変化量で、有意な改善が認められた（P=0.031）。
- SRL-CVA-01 試験において、PedsQL では、投与開始前から投与開始 52 週後の「総合得点」及び「感情的機能」の変化量に有意な改善が認められた（P=0.048 及び P=0.045）。ADL

（Karnofsky PS スコア及び Lansky play PS）も投与開始前に比し投与開始 52 週後に有意な改善が認められた（それぞれ P<0.001 及び P<0.001）。

2.5.6.3 リスク

① 本剤 52 週間の投与により、口内炎、発熱が大半の患者に、下痢が 3 分の 1 の患者に認められた

NPC-12T-CVA 試験における有害事象の発現率は 100.0%（13/13 例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎 76.9%（10/13 例）、次いで発熱 69.2%（9/13 例）、下痢 30.8%（4/13 例）であった（2.7.4.2.1.1.1）。

SRL-CVA-01 試験における有害事象の発現率は 31.1%（37/119 例）で、最もよくみられた有害事象は口内炎 10.1%（12/119 例）であった。

いずれも既承認の難治性リンパ管疾患の患者を対象とした試験と大きな相違はなかった。

② 本剤との関連が否定できなかった敗血症及び腸炎による死亡例が認められた

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験において、重篤な有害事象はそれぞれ 4 例（30.8%）（RS ウイルス感染が 2 例、気管支炎、細菌感染、上気道の炎症及び下部消化管出血が各 1 例）及び 17 例（14.3%）（蜂巣炎が 7 例、肺炎が 2 例、胃腸炎、リンパ管炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘモフィルス性肺炎、敗血症、上気道感染、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、筋痙直、心不全、呼吸不全、乳び胸、腹部膨満、臍ヘルニア、腹腔内出血、脊椎炎、クリッペル・トレノーネイ症候群及び末梢性浮腫が各 1 例）に発現し、そのうち死亡が SRL-CVA-01 試験で 4 例（症例ごとの内訳：呼吸不全、敗血症、腸炎及び敗血症、心不全）であった。（2.7.4.2.1.2）。本剤との関連が否定できなかった死亡例は SRL-CVA-01 試験で 2 例認められた。そのうち 1 例は[redacted]歳男性でリンパ管腫症を有する患者で、腹腔内出血を認め、本剤の投与を中止。その後に敗血症性ショックとなり、本剤投与中止後 10 日目に死亡した。もう 1 例は、1[redacted]歳男性で静脈奇形を有する患者で、劇症型溶血性レンサ球菌感染症による敗血症に罹患し、胃腸障害（感染性胃腸炎疑い）を契機に入院したが、数時間で急速に多臓器不全に進行し死亡した。なお、以上の死亡例 4 例については難治性リンパ管疾患の承認申請で報告したものである。

③ 本剤の有害事象で、剤形別、疾患別による違いは明らかではなかった

・ 剤形別の有害事象では、NPC-12T-CVA 試験における有害事象の発現率は NPC-12T 錠では 100.0%（4/4 例）、NPC-12K 顆粒では 100.0%（9/9 例）であった。NPC-12T 錠で最もよくみられた有害事象は口内炎であり、その他 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少であった。NPC-12K 顆粒で最もよくみられた有害事象は発熱であり、その他 3 例以上に発現した有害事象は、口内炎、RS ウイルス感染、上気道の炎症及び下痢であった。SRL-CVA-01 試験における有害事象の発現率は NPC-12T 錠では 26.4%（23/87 例）、NPC-12K 顆粒では 43.8%（14/32 例）であった。NPC-12T 錠で最もよくみられた有害事象は口内炎であり、その他 2 例以上に発現した有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、蜂

巣炎及び下痢であった。NPC-12K 顆粒で最もよくみられた有害事象は蜂巣炎及び口内炎であり、その他 2 例以上に発現した有害事象は、軟部組織感染、ざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少であった。よくみられた有害事象に剤形間で大きな違いはなかった。

・ 疾患群別の有害事象では、NPC-12T-CVA 試験における有害事象の発現率は、リンパ管疾患で 100.0%（4/4 例）、血管性腫瘍で 100.0%（1/1 例）、静脈奇形で 100.0%（3/3 例）及び混合型脈管奇形で 100.0%（5/5 例）であり、SRL-CVA-01 試験における有害事象の発現率は、リンパ管疾患で 34.8%（23/66 例）、血管性腫瘍で 0.0%（0/15 例）、静脈奇形で 15.4%（2/13 例）、混合型脈管奇形で 47.1%（8/17 例）、その他で 50.0%（4/8 例）であった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

難治性脈管腫瘍・脈管奇形は、主に小児期における血管やリンパ管の形成異常が起こる疾患群であり、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等を示す難治性かつ時に致死的な病態を有する希少疾患である。現状では外科的切除や硬化療法など侵襲的な治療法以外に有効な治療法はないが、適応できる患者も限られ、また必ずしも満足されていない。

先の申請では、難治性脈管腫瘍・脈管奇形のうち、難治性リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）に対して本剤錠剤の優れた治療効果を明らかにした。

本申請では、本剤顆粒剤を加えて、難治性血管疾患を含めた難治性脈管腫瘍・脈管奇形の新生児、乳幼児を含む小児及び成人患者に対する治療効果を明らかにした。

一方で、本剤は免疫抑制作用を有することから易感染のリスクがある。また、国内外ともに口内炎や胃腸障害、高脂血症、ざ瘡やざ瘡様皮膚炎などの有害事象も高頻度に発現し、重篤なものでは間質性肺疾患や敗血症なども報告されている。本申請に添付した NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験でも、これまでに報告された有害事象の種類、頻度、程度とも大きく異なることはなかった。また、重度の障害、致死的な症状を有する患者を試験対象としたことも関連し、重篤な有害事象も少なからず認められていたことから、本剤を使用するにあたっては、本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるかを見極めることが求められ、また患者の十分な観察のもと慎重に投与する必要がある。

以上、先の申請と併せて、患者数が 4,000 例前後と少ないものの、現在満足できる治療法がない難病である難治性脈管腫瘍・脈管奇形疾患に対して、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る。

2.5.7 参考文献

1 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 2-4 年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業「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

2 厚生労働省　平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（新規・更新）

3 小児慢性特定疾病の対象疾病リスト（令和元年 7 月 5 日版）

4 平成 24、25 年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」　研究代表者　小関道夫（内部資料を含む）

5 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.

6 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.

7 Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. Orphanet J of Rare Dis 2019;14:141.

8 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相医師主導治験総括報告書（NPC-12T-LM）

9 Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc. 2003;35(3 Suppl):7S-14S.

10 ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed [15 November 2022]

11 小児慢性特定疾病情報センター カサバッハ・メリット（Kasabach-Merritt）症候群 https://www.shouman.jp/disease/instructions/16_03_009/

12 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#details_related

13 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/wp-content/uploads/upload_files/File/281-201804-kijyun.pdf

14 平成 21 年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者 藤野 明浩

15 平成 25 年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班　患者実態調査及び治療法の研究」　研究代表者　三村秀文

16 平成 26～28 年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業　「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」　研究代表者　三村秀文

17 小関　道夫, 藤野　明浩, 松岡　健太郎ら. リンパ管腫症・ゴーハム病. 日本臨牀. 2015;73(10):1777-88.

18 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） https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/278-201704-kijyun.pdf

19 難病情報センター　リンパ管腫症／ゴーハム病（指定難病 277） https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/277-201704-kijyun.pdf

20 小児慢性特定疾病情報センター 腸リンパ管拡張症 https://www.shouman.jp/disease/instructions/12_01_008/

21 Drolet BA, Trenor CC 3rd, Brandão LR, et al.: Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. J Pediatr 2013 163 (1): 285-91.
22 がん情報サイト | がん情報各論：[医療専門家向け]小児脈管腫瘍の治療 https://cancerinfo.tri-kobe.org/
23 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） https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/279-201704-kijyun.pdf
24 Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5.
25 Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. Am J Hum Genet. 2015 Dec 3;97(6):914-21.
26 Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et at. Sirolimus for the Treatment of Vascular Anomalies in Children. Pediatr Blood Cancer. 2011 Dec 1;57(6):1018-24.
27 Zheng N, Ding X, Jahan R. Low concentration of rapamycin inhibits hemangioma endothelial cell proliferation, migration, and vascular tumor formation in mice. Curr Ther Res Clin Exp. 2014; 76: 99-103.