目次

略語・略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤 3
2.7.1.1.2 分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1 顆粒剤と錠剤の溶出試験 5
2.7.1.2.2 顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.3.1 錠剤と顆粒剤の比較 6
2.7.1.3.2 食事の影響 7
2.7.1.4 付録 9
2.7.1.5 参考文献 10

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC_t	Area Under the Curve（最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積）
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿(血液)中濃度
CV	coefficient of variance（変動係数）
IS	internal standard（内標準物質）
IRL	アイルランド
LC/MS/MS	液体クロマトグラフタンデム型質量分析
log	対数
NPC-12K 顆粒	シロリムス顆粒
NPC-12T 錠	シロリムス錠（ラパリムス錠）
NPC-12T-1	NPC-12 の顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験
NPC-12T-CVA	難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対する NPC-12T（顆粒剤・錠剤）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
RE	relative error（相対誤差）
rpm	回転/分
SD	standard deviation（標準偏差）
SRL-CVA-01	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験（特定臨床研究）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間(C_{max}到達時間)
Vd/F	見かけの分布容積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤

NPC-12T 錠及び NPC-12K 顆粒を用いて治験及び臨床研究を実施した。NPC-12T 錠は、「ラパリムス®錠 1 mg」として 2014 年 7 月にリンパ脈管筋腫症の効能・効果で承認され、2021 年 9 月に難治性リンパ管疾患の効能・効果が医薬品製造販売承認事項一部変更承認された。今回、主に小児への投与が可能な顆粒剤である NPC-12K 顆粒を開発し、剤形追加医薬品として申請する。

本申請で実施された NPC-12T-1 試験（生物学的同等性試験）、NPC-12T-CVA 試験（治験）及び SRL-CVA-01 試験（臨床研究）で使用した製剤を表 2.7.1-1 に示す。NPC-12T 錠は[redacted]から輸入した Rapamune Tablet 1 mg を包装し、使用した。NPC-12K 顆粒は、申請者が国内で委託製造したものである。

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

試験	製剤	製造業者	医療機関交付時のロット番号	製造年月	使用期限
NPC-12T-1 ＜5.3.4.1-1＞	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12K 顆粒	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
NPC-12T-CVA ＜5.3.5.2-1＞	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12K 顆粒	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12K 顆粒	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
SRL-CVA-01 ＜5.3.5.4-1 参＞	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12T 錠	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12K 顆粒	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12K 顆粒	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
	NPC-12K 顆粒	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月

[redacted]

2.7.1.1.2 分析法

(1) NPC-12T-1 試験で用いた分析法[4)]

NPC-12T-1 試験において、ヒト全血中シロリムス濃度を次の方法にて測定した。医療機関にて被験者から EDTA-2K 抗凝結採血管を用いて採血を行い、全血のまま冷凍（-80℃～-15℃）保存後、測定機関（いであ株式会社）に発送した。測定機関では、検体を[redacted]を用いて前処理を行い、内部標準物質に[redacted]を用いて、LC/MS/MS 法で行った。

LC/MS/MS 法によるヒト全血中シロリムスの定量法を確立することを目的としたバリデーション試験時の結果を表 2.7.1-2 に記す。この結果、ヒト血液 100 μL を用いて 1～50 ng/mL の定量範囲で良好な直線性、特異性、再現性及び安定性を有する測定法であることが確認された。

表 2.7.1-2 NPC-12T-1 試験で用いた LC/MS/MS 分析法バリデーションの要約[4)]

被験試料		ヒト全血
内部標準物質		[redacted]
定量範囲		1～50 ng/mL
特異性		ブランク試料（IS 添加）にシロリムスの検出を妨害するピークが認められるものの、QC-LL 試料のピーク面積の 20%以下であり、定量を阻害する要因とはならなかった。また、すべての QC-LL 試料のクロマトグラムにおいて、シロリムス及び IS のピーク形状は良好で各ピークは明確に分離していた。
直線性	相関関係	0.9996 以上
	真度	1 ng/mL　　-11.2～3.4% その他　　-5.8～3.2%
同時再現性(日内変動) QC サンプル	精度	QC-LL　　6.3%（≦20%） その他　1.3～11.7%（≦15%）
	真度	QC-LL　　5.6%（±20%） その他-5.4～-3.6%（±15%）
日差再現性(日間変動) QC サンプル	精度	3.1～6.9%(＜15%)
	真度	-4.4～7.0%（±15%）
添加回収率（SD）	シロリムス IS	71.6～83.2% 81.6%
希釈定量の妥当性（6 倍）	精度	8.6%(≦15%)
	真度	-1.8%(±15%)
凍結/融解安定性（3 回） QC サンプル	真度	-1.5～0.5%（±15%）
前処理後の注入試料 室温/48 時間安定性	直後の真度	0.6～2.2%
	48 時間後の真度	-1.3～-0.8%（±15%）

QC サンプル：1 ng/mL（QC-LL）、 5 ng/mL（QC-L）、15 ng/mL（QC-M）、40ng/mL（QC-H）
（ ）内は判定基準を示す

確立した本試験方法における定量下限については、追加のバリデーション試験を行った[5)]。その結果、表 2.7.1-3 追加実施した定量下限バリデーションに示すとおり、0.5 ng/mL のシロリムス添加濃度において、平均真度が理論値の+3.0%、精度が 12.1%であり、ブランク試料とのレスポンスが 9.5 倍であった。これらの結果は判定基準を満たすため，本分析法バリデーションにおけるシロリムスの定量下限は 0.5 ng/mL が妥当であると判断した。

表 2.7.1-3 追加実施した定量下限バリデーション[5)]

シロリムス添加濃度 0.5 ng/mL	平均真度（許容範囲）	＋3.0%（±20%以内）
	精度（許容範囲）	12.1%（20%以下）
	ブランク試料とのレスポンス差 （判定基準）	9.5 倍（5 倍以上）

(2) NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験で用いた分析法

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のすべての血中シロリムス濃度は、[redacted]にて行われた。分析法は、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計（LC/MS/MS）を用いて内標準法で定量された（表 2.7.1-4）。患者から採取した全血の処理については、ヒト全血にシロリムスを添加した試料を[redacted]で除タンパクし、固相抽出をした後、LC/MS/MS 法にて測定した。検量線と定量には、タンデム質量分析計 API3200™付属の解析ソフト Analyst（Ver.1.6、AB SCIEX）を用いた。シロリムス検量線は 1.0～20.0 ng/mL の定量範囲で直線性を示した。

表 2.7.1-4 分析法の要約

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

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 顆粒剤と錠剤の溶出試験

添付資料番号＜3.2.P.2-1＞

NPC-12K 顆粒（ロット番号：[redacted]）と NPC-12T 錠（ロット番号：[redacted]）の in vitro 溶出試験を実施した（2.3.P.2）。[redacted]を試験液に用いて、パドル法（50 rpm）で検討した結果、NPC-12K 顆粒は NPC-12T 錠よりも明らかに溶出が速く、溶出挙動の類似性は認められなかった（図 2.7.1-1 ）。なお、NPC-12T 錠は、多層コーティングした糖衣錠であることからこの結果は想定内であった。

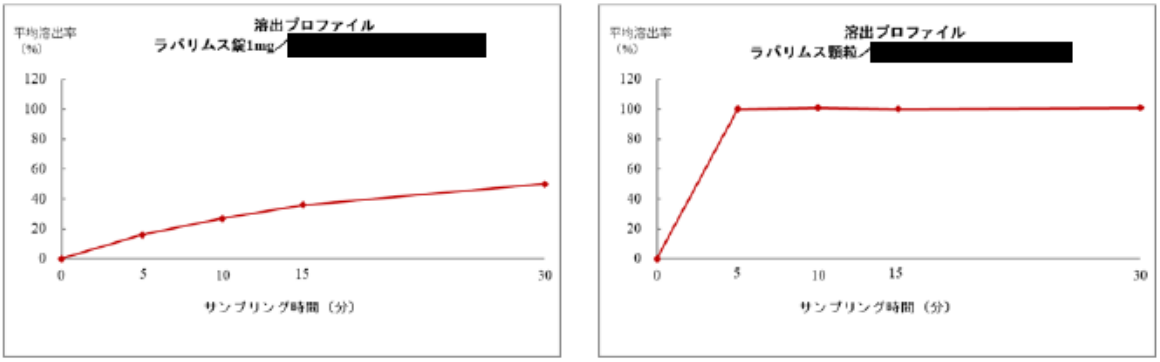


図 2.7.1-1 ラパリムス顆粒（NPC-12K 顆粒）とラパリムス錠（NPC-12T 錠）の溶出プロファイル

2.7.1.2.2 顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験

添付資料番号＜5.3.4.1-1＞

日本人健康成人を対象に、試験製剤 NPC-12K 顆粒と標準製剤 NPC-12T 錠との血中薬物濃度を比較し、生物学的同等性を検討した。被験者 10 例を 1 群 5 例の 2 群（A 群、B 群）に分け、無作為割付けを行った。A 群の内訳は女性 2 名、男性 3 名、B 群の内訳は女性 3 名、男性 2 名と固定したうえで無作為化、非盲検、2 剤 2 群 2 期クロスオーバー法で実施した。すべての被験者に、NPC-12K 顆粒 1.0 g（シロリムスとして 2 mg）又は NPC-12T 錠 2 錠（シロリムスとして 2 mg）をそれぞれ空腹時に単回投与した。休薬期間は 14 日間以上とした。シロリムス血中薬物動態の詳細は 2.7.2 に、薬物動態パラメータは 2.7.1.4 に示した。

NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠は表 2.7.1-5 のとおり、AUC_t、C_{max} ともに生物学的同等性の判定基準 [1] とした log(0.80)～log(1.25)を満たさず、生物学的に同等と判定できなかった。NPC-12K 顆粒は NPC-12T 錠に対して、AUC_t で 1.48 倍（幾何平均比）、C_{max} で 2.30 倍（幾何平均比）と高値であった。

表 2.7.1-5 全血中シロリムス濃度 判定パラメータの対数変換後の平均値の差

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)

（ ）は、幾何平均比（顆粒/錠）を示す。
Source：＜5.3.4.1-1＞（表 11.4-8）

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 錠剤と顆粒剤の比較

NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠の in vitro 溶出試験では、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。NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠との生物学的同等性に関しては、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。NPC-12K 顆粒は、NPC-12T 錠に比べて C_{max} で 2.30 倍（幾何平均比）、AUC_t 比で 1.48 倍（幾何平均比）を示した（表 2.7.1-5）。また、NPC-12K 顆粒では平均 1.60 時間で t_{max} に達したのに対して、NPC-12T 錠は 2.35 時間を要した（表 2.7.1-8）。

C_{max} は、バラツキが大きいうえ、被験者個々の消化管の状態、すなわち消化管内での薬物の溶解の速度、消化管から血中への吸収速度、消化管からの吸収量などの違いにより大きく変化するものと考えられる。このため、明らかに異なる溶出速度を示した NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠の C_{max} の差は想定内であった。また、AUC_t についても NPC-12K 顆粒は NPC-12T 錠より明らかに高かった。この結果は、in vitro 溶出試験に於いて溶出率が NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠で大きく異なっている結果と矛盾はなかった。このほか、NPC-12K 顆粒の CL/F 及び Vd/F も NPC-12T 錠より低く、両製剤間で差異が認められた（表 2.7.1-8）。

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

2.7.1.3.2 食事の影響

NPC-12T-CVA 試験では食後又は空腹時のいずれも可とし、治験薬投与期中は、原則として一定とすることとしたが、食後又は空腹時のどちらで投与されたかの情報は得ていない。また、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た。

健康成人に本薬楕円錠（1 mg 錠）10 mg をクロスオーバー法により空腹時及び高脂肪食摂取直後に経口投与し、薬物動態を検討した [2)]。この結果、高脂肪食摂取後に本薬を経口投与すると、C_{max}、t_{max}、AUC_t 及び AUC が空腹時に比べて、それぞれ 65%、32%、23%及び 23%増加したが、$t_{1/2}$ は食事の影響を受けなかった（表 2.7.1-6）。

表 2.7.1-6 シロリムス錠剤（楕円錠）10 mg 投与時の薬物動態パラメータに及ぼす高脂肪食の影響 [2)]

パラメータ	空腹時 平均±SD	高脂肪食 平均±SD	幾何平均比（高脂肪食/空腹） (90%CI)
C_{max}(ng/mL)	13.6±4.3	22.7±8.0	165(150-182)
t_{max}(h)	2.29±1.16	3.00±1.50	132(104-166)
$t_{1/2}$(h)	66.3±13.4	70.9±18.1	106 (97-116)
AUC_t(ng*h/mL)	423±145	514±152	123 (113-133)
AUC_{inf}(ng*h/mL)	513±170	630±192	123 (114-133)

Source：<5.4.1-1>

一方、健康成人に本薬液剤 15 mg をクロスオーバー法により空腹時及び高脂肪食摂取直後に経口投与し、薬物動態を検討した [3)]。この結果、高脂肪食摂取後に本薬を経口投与すると、空腹時に比べて C_{max} は 34%減少、t_{max} は 3.5 倍増加、AUC_t 及び AUC は 35%増加したが、$t_{1/2}$ は食事の影響を受けなかった（表 2.7.1-7）。

表 2.7.1-7 シロリムス液剤（15 mg）投与時の薬物動態パラメータに及ぼす高脂肪食の影響 [3)]

パラメータ	空腹時 平均±SD	高脂肪食 平均±SD	幾何平均比（高脂肪食/空腹） （90%CI）
C_{max}(ng/mL)	67.4±22.8	44.4±15.5	66（ 61-71）
t_{max}(h)	0.81±0.17	3.08±1.18	354（297-422）
$t_{1/2}$(h)	68.3±9.3	66.5±13.1	-
AUC_t(ng*h/mL)	635±225	847±273	135（126-145）
AUC_{inf}(ng*h/mL)	768±272	1026±335	135（126-146）

Source：＜5.4.1-1＞

これら 2 つの試験結果では、高脂肪食摂取後の本薬楕円錠では C_{max} が 65%増加したのに対して、液剤では 34%減少する結果となり、剤形間で C_{max} において異なっていた。t_{max}、AUC は両製剤とも増加したが、$t_{1/2}$ においては、両製剤とも空腹時投与と高脂肪食摂取時投与との間で差は認められなかった。これらの結果から、本薬に対する高脂肪食の影響は、消化管から全身への薬物吸収過程に及ぼされたものと考えられた。

一般に、薬物を食物と一緒に投与した場合の吸収率を説明するために、さまざまなメカニズムが考えられている [6、7)]。局所的な吸収部位があるような場合、食物による胃排出の遅延と近位腸への流入速度の低下により、吸収機構の飽和が妨げられる可能性があり、また食物脂肪と胆汁酸塩などの食物刺激による分泌物は、特に親油性化合物の可溶化と分散を促進する可能性があるとされている。また、内臓血流の増加と食品成分による代謝酵素との競合により、初回通過代謝の範囲が減少する可能性があるとされている。本薬楕円錠の場合、本薬自体が親油性化合物であることから高脂肪食摂取により分泌物が増加し、薬剤の溶出や可溶化が促進され、消化管からの吸収が増加した結果と考えられた。一方、液剤の場合には既に可溶化された製剤であることから逆に高脂肪食との競争により消化管からの吸収速度が遅延した結果であると考えられた。また、腸内での本薬と高脂肪食の競合的な CYP3A4 又は P-gp の代謝阻害も本薬の吸収率に何らかの影響を及ぼしている可能性も考えられた。

以上、本薬錠剤、液剤の両製剤とも薬物動態は食事（高脂肪食）の影響を受けた。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。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-8 生物学的同等性試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女）年齢 平均±SD（範囲）	投与方法（用量、剤形、投与経路）	パラメータの平均値(±SD)							添付資料番号
					C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	AUC_t (ng・h/mL)	AUC_∞ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	
NPC-12T-1	生物学的同等性	非盲検、2剤2群2期クロスオーバー法	健康成人10名 (5/5) 男：24.4±6.0歳 (21～35歳) 女：29.4±8.0歳 (20～39歳)	NPC-12K 顆粒1g (シロリムスとして2 mg)、経口投与	16.24 ±5.45	1.60 ±0.46	165.3 ±39.7	243.3 ±66.2	56.80 ±19.87	8.721 ±2.119	688.8 ±226.8	5.3.4.1-1
				NPC-12T 錠2錠 (シロリムスとして2 mg)、経口投与	6.89 ±1.75	2.35 ±0.88	111.0 ±23.7	160.2 ±43.4	46.54 ±19.86	13.265 ±3.432	842.1 ±264.9	
				幾何平均比（顆粒/錠）、比の90%信頼区間	2.30 1.90～ 2.78	-31.9*) -49.4～ -14.4	1.48 1.22～ 1.80	1.52 1.25～ 1.85	1.23 0.93～ 1.63	0.66 0.54～ 0.80	0.81 0.66～ 0.996	

＊： t_{max}(%) = (NPC-12K 顆粒の平均値 - NPC-12T 錠の平均値)/ NPC-12T 錠の平均値

Source：＜5.3.4.1-1＞（表 11.4-2,8,9）

2.7.1.5 参考文献

1 後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン等の一部改正について.薬食審査発 0229 第 10 号（平成 24 年 2 月 29 日）
2 The Influence of a High-Fat Meal on the Bioavailability of Sirolimus from Oral Tablets in Healthy Subjects. (Study 172-US, GMR-31331)
3 The Influence of a High-Fat Meal on the Bioavailability of Oral Sirolimus Solution in Healthy Subjects. (Study 127-US, GMR-27593)
4 ヒト全血中シロリムスの定量法バリデーション試験（SR1211V)、いであグループ・東和環境科学株式会社
5 個別の試験系の実施（シロリムス）標準操作手順書（医薬_S09-004）における定量下限バリデーション試験（SR1901V)、いであ株式会社
6 Welling PG. Interactions affecting drug absorption. Clin Pharmacokinet. 1984;9(5):404-34
7 Zhi J, Rakhit A, Patel IH. Effects of dietary fat on drug absorption. Clin Pharmacol Ther. 1995;58(5):487-91

目次

略語・略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 NPC-12T-1 試験（生物学的同等性試験） 5
2.7.2.2.2 NPC-12T-CVA 試験 6
2.7.2.2.3 SRL-CVA-01 試験 15
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.2.3.1 母集団薬物動態 18
2.7.2.3.2 錠剤と顆粒剤の用量比 33
2.7.2.3.3 血中薬物濃度モニタリング 34
2.7.2.3.4 曝露-反応解析（Exposure-Response モデルによる検討） 34
2.7.2.4 特別な試験 36
2.7.2.5 結論 36
2.7.2.6 付録 37
2.7.2.7 参考文献 38

略語・略号一覧

略語･略号	内容
0403 試験	複雑型脈管異常に対するシロリムス療法（臨床研究）
$AUC_{,ss}$	Area Under the Curve（定常状態時の血中濃度-時間曲線下面積）
AIC	赤池情報量基準
Alag	吸収ラグ時間
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）
AUC_{∞}	Area Under the Curve（時間無限大の血中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{t}	Area Under the Curve（最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積）
BMI	body mass index（肥満度指数）
BSA	body surface area（体表面積）
C	濃度
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL/F	apparent clearance（見かけのクリアランス）
C_{max}	最高血漿(血液)中濃度
$C_{max,ss}$	steady-state maximum blood concentration （定常状態時の C_{max}）
$C_{min,ss}$	Steady-state trough blood concentration（定常状態時の C_{min}）
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
CYP3A	代謝酵素チトクローム P450 3A
CYP3A4	代謝酵素チトクローム P450 3A4
EDC	Electronic Data Capture（電子的臨床データ）
E_{max}	非線形の E-R モデルの一種
E-R	exposure-response（曝露-反応）
ETA	個体間変動
exp	exponential（指数）
F	女性、バイオアベイラビリティ
FCDS-01	限局性皮質異形成Ⅱ型を対象とした NPC-12T 錠の医師主導治験
FCDS-02	限局性皮質異形成Ⅱ型対象とした NPC-12T 錠の特定臨床研究
h	hour（時間）
Hgb	ヘモグロビン
IIV	interindividual variability（個体間変動）
Ka	Absorption rate constant（一次吸収速度定数）
LAM	リンパ脈管筋腫症
$M(X_j)$	データセットの共変量 Xj の中央値
MLSTS	リンパ脈管筋腫症を対象とした国内医師主導治験
n, N	例数
NPC-12K	1 グラム中にシロリムス 2 mg 含有する顆粒剤
NPC-12T	１錠中にシロリムス 1 mg 含有する錠剤
NPC-12T-1	NPC-12T 錠と NPC-12K 顆粒の生物学的同等性試験
NPC-12T-CVA	難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対する NPC-12T（顆粒剤・錠剤）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第 III 相医師主導治験
NPC-12T-LM	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
OFV	objective function value
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check
PK	pharmacokinetic
PMA	Postmenstrual age （閉経後の期間：妊娠期間）
PPK	population pharmacokinetic

Q/F	コンパートメント間のクリアランス
QD	1日1回
RSE	relative standard error （相対標準誤差）
SE	standard error （標準誤差）
SRL-CVA-01	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験（特定臨床研究）
$t_{1/2}$	消失半減期
TDM	Therapeutic Drug Monitoring（治療薬物モニタリング）
TM_{50}	成人クリアランスの50%に達するPMA
t_{max}	最高血漿(血液)中濃度到達時間(C_{max}到達時間)
TVWT	Time-varying body weight（時変体重）
Vc/F	見かけの中心コンパートメントの分布容積
Vd/F	見かけの分布容積
Vp/F	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
WT	体重（kg）
X	共変量
y、Y	年
α	有意水準
ε	residual error（残差）
η	個体間変動効果
η CL	CLの個体間変動効果
η Q	Qの個体間変動効果
η Vc	Vcの個体間変動効果
η Vp	Vpの個体間変動効果
θ	fixed effect parameter（typical value）
χ^2	χ二乗
ω^2	平均0の分散

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

シロリムスは、Wyeth-Ayerst 社（旧：Ayerst Research Laboratories 社、現ファイザー社）によって 1999 年 9 月に初めて米国で「腎移植患者における臓器拒絶反応の予防」を効能・効果として承認され、Rapamune として世界各国で液剤及び錠剤が製造販売されている。本邦においては、2014 年 7 月にラパリムス錠の販売名でリンパ脈管筋腫症（LAM）を対象として製造販売承認（承認番号：22600AMX00763000)を取得し、引き続き 2021 年 9 月に難治性リンパ管疾患の効能を追加した。なお、この間、シロリムス外用剤であるラパリムスゲルを開発し、2018 年 3 月に結節性硬化症に伴う皮膚病変に対して製造販売承認（承認番号：23000AMX00464000)を取得した。

難治性リンパ管疾患の開発後に難治性血管疾患を加えた難治性血管・リンパ管疾患（難治性脈管腫瘍・脈管奇形）の開発を進めた。また、難治性リンパ管疾患は比較的年齢層が高い患者が多かったため錠剤のみでの開発を行ったが、難治性血管疾患には錠剤の服用が困難な乳幼児が多いことから、同時に顆粒剤の開発も行った。本項には、健康成人を対象とした顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験、難治性血管・リンパ管疾患を対象とした医師主導治験である NPC-12T-CVA 試験と、主として安全性を確認した特定臨床研究である SRL-CVA-01 試験の臨床薬理の情報を纏めた（表 2.7.2-1)。SRL-CVA-01 試験は、先の難治性リンパ管疾患の承認時の情報を更新し、参考資料として扱った。また、薬物動態に関連する内因性及び外因性要因の影響は、母集団薬物動態解析によって明らかにした＜5.3.3.5-1 参＞。すなわち、利用可能な日本人データを用いて母集団薬物動態解析によりモデル構築し、被験者の内因性（性別、年齢、体重、臨床検査値）や外因性要因（投与量、剤形、疾患、CYP3A 等）が及ぼす影響を検討するとともに、シミュレーションにより錠剤及び顆粒剤投与時を想定した年齢別の標準体型に基づくトラフ濃度を算出し、臨床至適用量を推定した。なお、本剤のヒトでの吸収、分布、代謝、排泄、薬物相互作用に関する情報は、リンパ脈管筋腫症の承認申請資料で報告したので本資料では割愛した。

表 2.7.2-1 新たな臨床薬理情報が含まれる臨床試験一覧

試験名	対象集団（登録症例数）、主目的、デザイン、被験薬	添付資料番号
NPC-12T-1 試験	健康被験者（N=10） 主目的：生物学的同等性 デザイン：非盲検、2 剤 2 群 2 期クロスオーバー 被験薬：NPC-12K 顆粒、NPC-12T 錠	5.3.4.1-1
NPC-12T-CVA 試験	難治性血管・リンパ管疾患（N=13） 主目的：有効性（奏効率） デザイン：非盲検 被験薬：NPC-12K 顆粒、NPC-12T 錠	5.3.5.2-1
SRL-CVA-01 試験 （特定臨床研究）	難治性血管・リンパ管疾患（N=119：一部、NPC-12T-LM 試験又は NPC-12T-CVA 試験からの移行例） 主目的：安全性 デザイン：非盲検 被験薬：NPC-12K 顆粒、NPC-12T 錠	5.3.5.4-1 参*)

*) 2021 年 9 月承認の難治性リンパ管疾患申請資料として中間報告書を提出済。本報告は 20■年 12 月 31 日カットオフ日としてデータを更新し、まとめたもの。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 NPC-12T-1 試験（生物学的同等性試験）

添付資料番号＜5.3.4.1-1＞

日本人健康成人を対象に、試験製剤 NPC-12K 顆粒と標準製剤 NPC-12T 錠との血中薬物濃度を比較し、生物学的同等性を検討した。被験者 10 例を 1 群 5 例の 2 群（A 群、B 群）に分け、無作為割付けを行った。A 群の内訳は女性 2 名、男性 3 名、B 群の内訳は女性 3 名、男性 2 名と固定したうえで無作為、非盲検、2 剤 2 群 2 期クロスオーバー法単回経口投与で実施した。すべての被験者に、NPC-12K 顆粒 1.0 g（シロリムスとして 2 mg）又は NPC-12T 錠 2 錠（シロリムスとして 2 mg）をそれぞれ空腹時に単回投与した。休薬期間は 14 日間以上とした。対象は男女とも 20～30 歳代で構成され、全被験者とも BMI で 18.5～25 kg/m^2 の普通体重の範囲であった。

血中シロリムス濃度推移を図 2.7.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示す。NPC-12K 顆粒は、経口投与後速やかに C_{max} に到達し、半減期が 56.8 時間だったのに対して、NPC-12T 錠は C_{max} に 2.35 時間を要し、半減期が 46.54 時間であった。また、NPC-12T 錠に比べ、NPC-12K 顆粒は AUC_t、AUC_∞ ともに大きく、CL/F、Vd/F は小さかった。本試験の結果、2.7.1.3.2 に示したとおり、両製剤間は生物学的に同等であるとは言えなかった。

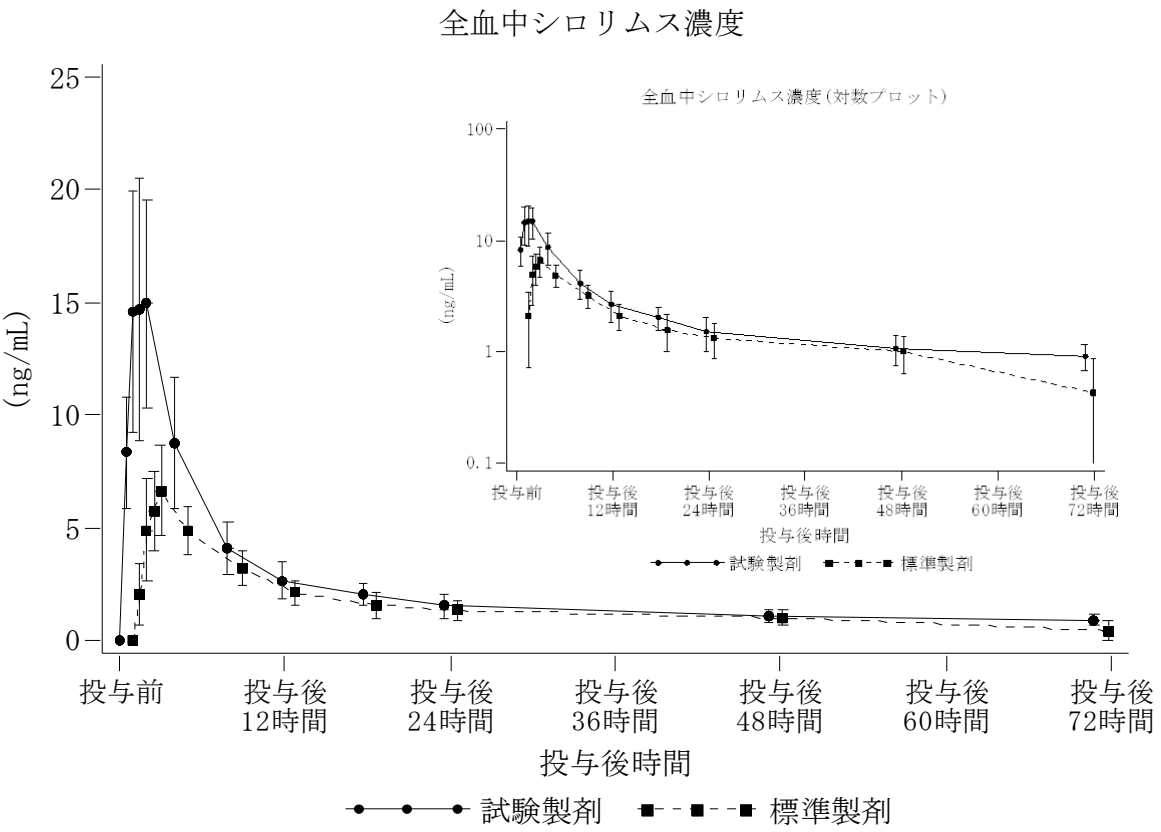


図 2.7.2-1 全血中シロリムス濃度の経時的推移（平均値±標準偏差）(NPC-12T-1)

右上の図は、対数プロットで表示したもの。
試験製剤：NPC-12K 顆粒 2 mg 単回投与、標準製剤：NPC-12T 錠 2 mg 単回投与
Source：＜5.3.4.1-1＞（図 11.4-1 及び図 11.4-2）

表 2.7.2-2 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)	$AUC_{0-\infty}$ (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	39.703	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
幾何平均比(顆粒/錠) 比の 90%信頼区間		2.30 1.90～ 2.78	-31.9*) -49.4～ -14.4	1.48 1.22～ 1.80	1.52 1.25～ 1.85	1.23 0.93～ 1.63	0.66 0.54～ 0.80	0.81 0.66～ 0.996

*： t_{max}(%) = (NPC-12K 顆粒の平均値 - NPC-12T 錠の平均値)/ NPC-12T 錠の平均値
Source：＜5.3.4.1-1＞（表 11.4-2、8、9）

2.7.2.2.2 NPC-12T-CVA 試験

添付資料番号＜5.3.5.2-1＞

難治性の脈管腫瘍・脈管奇形（難治性血管・リンパ管疾患）を対象として、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。投与量は、NPC-12T 錠においては体重 30 kg 以上の患者には初期投与量として 2 mg/日とした。NPC-12K 顆粒においては体重 30 kg 以上の患者には初期投与量として 1.4 mg/日、体重 30 kg 未満の患者には、次のとおり年齢で体重あたりの投与量を定め、投与した。なお、この設定根拠は後述した。

3 ヵ月未満齢　　:0.02 mg/kg/日
3 ヵ月齢～6 ヵ月未満齢　:0.04 mg/kg/日
6 ヵ月齢～12 ヵ月未満　:0.06 mg/kg/日
1 歳以上　　:0.08 mg/kg/日、ただし 1.4 mg/人/日を超えない。

対象は、全 13 例で男性 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、2 歳未満が 4 例（30.8%）、2～11 歳が 5 例（38.5%）、12～19 歳が 3 例（23.1%）であった。投与量と服薬状況を表 2.7.2-3 にまとめた。投与開始時は、NPC-12K 顆粒を投与されたものが 9 例（69.2%）、NPC-12T 錠を投与されたものは 4 例（30.8%）であり、うち 2 例で投与中に剤形変更が行われた。全例とも約 1 年間の投与が行われた。

表 2.7.2-3 治験薬投与量と服薬状況（NPC-12T-CVA）

項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	最小値	最大値
安全性解析対象集団		13				
治験薬投与期間（日）		13	364.5	8.1	353	378
服薬率（%）*1		13	96.91	5.53	81.9	100.0
投与開始時の剤形	顆粒剤	9	69.2			
	錠剤	4	30.8			
剤形の切替え	顆粒剤を維持	8	61.5			
	錠剤を維持	3	23.1			
	顆粒剤→錠剤	1	7.7			
	錠剤→顆粒剤	1	7.7			
治験薬投与量*2	顆粒剤	9	2.15	1.23	0.9	4.1
	錠剤	4	3.25	1.50	2.0	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 24 週又は中止時の治験薬投与量
Source: ＜5.3.5.2-1＞（表 4.3_1）

全例の平均全血中シロリムストラフ濃度を表 2.7.2-4 に、個々の患者の濃度推移を図 2.7.2-2 に示した。全例の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、個々の患者において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 2.7.2-4 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）

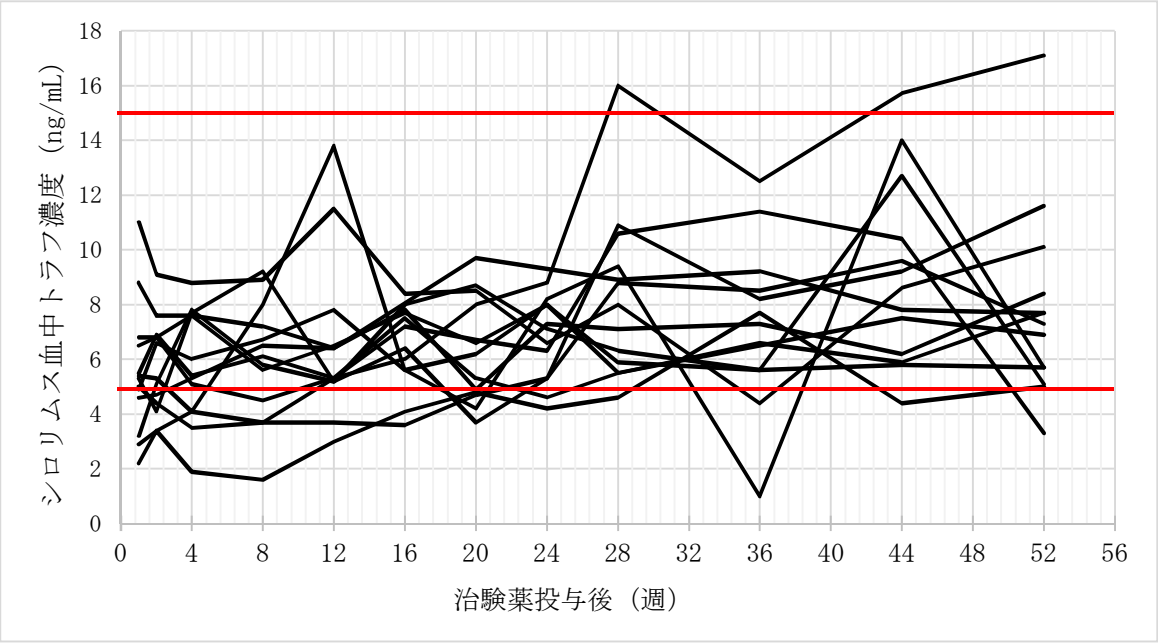


図 2.7.2-2 個々の患者の全血中シロリムストラフ濃度の推移（NPC-12T-CVA）

赤い線：下 5 ng/mL、上 15 ng/mL を示す。
Source：＜5.3.5.2-1＞　（図 4.6_1）

剤形別体重・年齢別の平均全血中トラフ濃度を表 2.7.2-5 に、また顆粒剤の「体重 30 kg 未満かつ体表面積 0.6 m^2 以上」と「1 歳以上かつ体表面積 0.6 m^2 未満」で層別した平均全血中トラフ濃度を表 2.7.2-6 に示した。剤形別体重・年齢別に層別した平均全血中トラフ濃度では、顆粒剤の投与開始初期の時点を除き、目標トラフ濃度の 5 ng/mL を超えた。顆粒剤の「体重 30 kg 未満かつ体表面積 0.6 m^2 以上」と「1 歳以上かつ体表面積 0.6 m^2 未満」で層別した場合も、平均全血中トラフ濃度はいずれの時点においてもほぼ 5 ng/mL を超えた。

表 2.7.2-5 NPC-12T-CVA 試験における全血中本薬トラフ濃度（ng/mL）

製剤	層別	1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後
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)*1	8.00±3.08 (4 例)*3	9.73±5.05 (4 例)*3
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 (1 例)*3	7.70 (1 例)*3
	1 歳以上かつ 30 kg 未満	5.87±3.07 (7 例)	5.97±1.98 (7 例)	5.59±2.56 (7 例)	7.00±4.08 (7 例)	6.27±1.47 (7 例)	6.87±3.64 (6 例)*2	7.13±2.89 (7 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）
*1：1 例（症例番号 [redacted]）は 26 週後のデータとして扱った。
*2：1 例（症例番号 [redacted]）の採血日は、許容範囲外であった。
*3：24 週後の来院時に剤形変更を行った症例が 2 例みられ、錠剤から顆粒剤、顆粒剤から錠剤への変更が各 1 例いずれも 30 kg 以上の症例であった。該当症例の 24 週後来院データより後のデータはそれぞれ変更後の剤形で集計した。
Source：＜5.3.5.2-1＞

表 2.7.2-6 全血中本薬トラフ濃度（ng/mL）

製剤	層別	1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後
顆粒剤	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)

平均値±標準偏差（例数）
*36 週後が許容範囲外の採血日であった 1 例（症例番号 ■）は欠測として取り扱った。
Source: ＜5.3.5.2-1＞

さらに全 13 例の個々の患者の全血中シロリムストラフ濃度推移と剤形を区別した投与量の増減を図 2.7.2-3 に示した。全 13 例中、のべ 40 週以上初期投与量の変更を必要としなかった患者は 3 例（症例番号 ■、■、■）のみであり、他は増量がなされた。初期投与量で目標トラフ濃度上限の 15 ng/mL を超える患者は認められなかった。NPC-12T 錠から NPC-12K 顆粒へ切替えた 1 例（症例番号 ■）の全血中トラフ濃度は安定していた。一方、NPC-12K 顆粒 4.1 mg から NPC-12T 錠 6 mg へ切替えた 1 例（症例番号 ■）では、全血中トラフ濃度が 8.8 ng/mL から切替え 7 日後に 13.1 ng/mL へ増加した。切替え時の投与量は NPC-12T-1 試験の結果から AUC_t でほぼ等価となる比率（顆粒/錠の AUC 比 1.48 より、錠剤 1 mg に対して顆粒剤 0.7 mg の割合となるよう投与量を調整）で切替えられている。本試験の顆粒剤から錠剤への用量の換算比率は 1.46 倍（= 6 mg÷4.1 mg）であったが、事後の母集団薬物動態解析の結果では 1.23 倍と予測された。この解析結果からみて切替え後の全血中トラフ濃度が増加した理由は、本試験での換算比率がやや高めであったことが要因の一つと考えられた。また、この患者のみ目標トラフ濃度が 15 ng/mL を超えていた。

当試験では、1 歳以上で 30 kg 未満の患者の開始用量は 0.08 mg/kg、30 kg 以上は 1.4 mg とした。これに該当する患者は 30 kg 未満で 7 例、30 kg 以上で 1 例認められた。これら 8 例の情報を表 2.7.2-7 にまとめた。開始用量をみると、0.7 mg/日を超えて投与された 30 kg 未満の患者は 7 例中 5 例（71%）に認められ、さらに増量を要する患者もみられた。30 kg 以上の成人患者では、錠剤の 2 mg/日に対応する顆粒剤の投与量として 1.4 mg/日が投与されたが、血中トラフ濃度が 5 ng/mL に達せず、増量を必要とされた。

表 2.7.2-7 NPC-12T-CVA 試験で顆粒剤を投与された 1 歳以上の患者の投与量情報（体重順）

症例番号	年齢	体重 kg	体表面積 m^2	実際の開始用量 mg/日	30 kg 未満に上限を設けない場合の開始用量（mg/日）計算値*	増量の有無
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	あり
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	なし
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	なし
[redacted]	[redacted]	12.6	0.55	1.00	1.01	なし
[redacted]	[redacted]	14.2	0.61	1.15	1.14	なし
[redacted]	[redacted]	19.7	0.78	1.40	1.58	なし
[redacted]	[redacted]	21	0.83	1.40	1.68	あり
[redacted]	7[redacted]	67	1.69	1.40	（30 kg 以上）	あり

＊：0.08 mg/kg

以上、当試験で開始用量から適宜増量を要したものの、ほぼ目標トラフ濃度を維持できていたことが確認された。

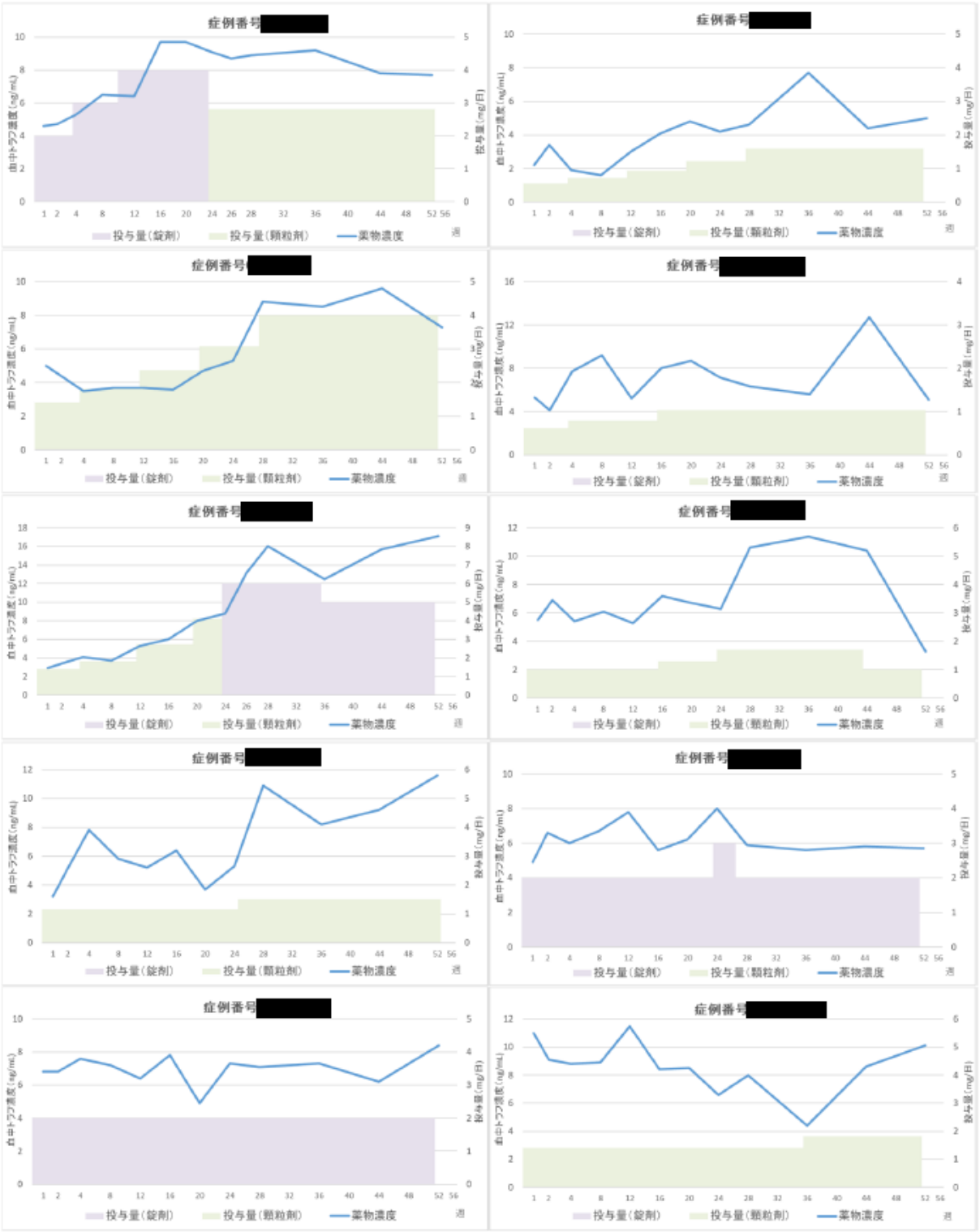


図 2.7.2-3 個々の被験者における本剤投与量の増減と全血中シロリムストラフ濃度の推移（NPC-12T-CVA）

Source: <5.3.5.2-1>（図 4.6_2）

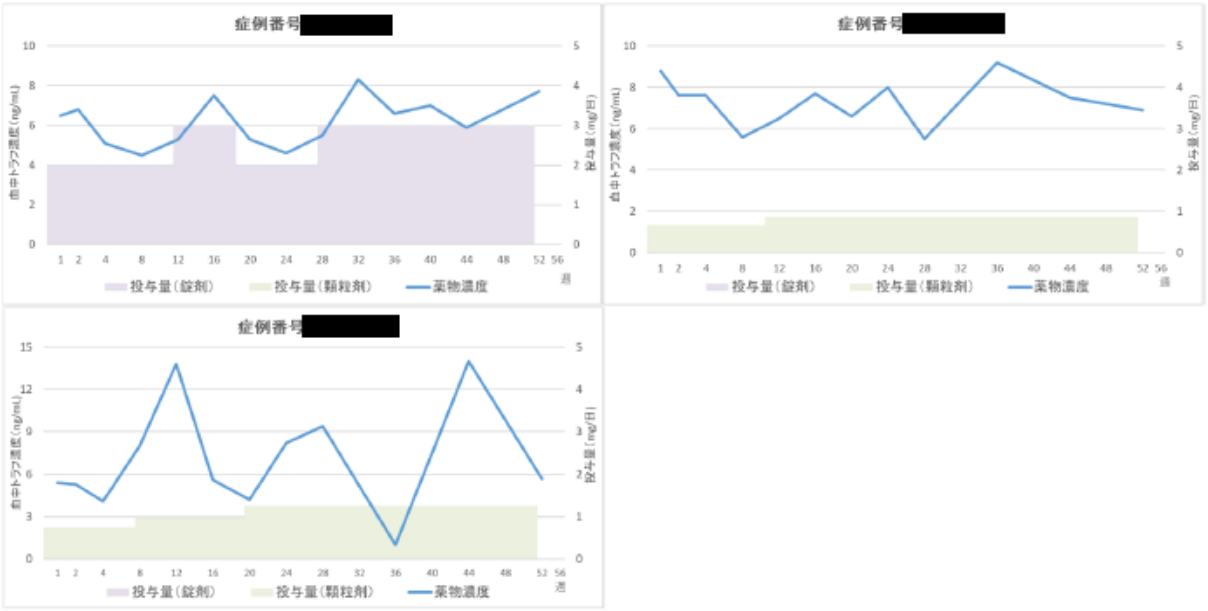


図 2.7.2-3 個々の被験者における本剤投与量の増減と全血中シロリムストラフ濃度の推移（NPC-12T-CVA）（続き）

〔NPC-12T-CVA 試験計画時の体重 30 kg 未満の患者に対する用量設定根拠〕

新生児を含む脈管異常患者を対象に実施されたシロリムス臨床試験データに基づき、Mizuno ら[1)]は母集団薬物動態（PPK）解析を行い、その結果を報告した。この結果で得られた母集団薬物動態パラメータを用い、日本人新生児～小児の血中トラフ濃度を予測し、用量設定を行った（表 2.7.2-8）。この結果から、NPC-12T-CVA 試験の用量を表 2.7.2-9 のとおり設定した。

表 2.7.2-8 年齢及び体重に基づく用量予測

Age	Height (cm)	日本人の平均体重 (kg)	PMA (week)	Mature (%)	母集団 CL= 12.4	Dose * (mg/kg)	Dose* (mg)
0	49	3	40	0.21	2.6		
1M	53.5	4.3	44	0.26	3.3	0.014	0.058
3M	61.4	6.4	53	0.38	4.7	0.018	0.115
6M	67.8	8	66	0.54	6.6	0.025	0.200
9M	71.7	8.9	79	0.66	8.2	0.031	0.276
12M	75	9.3	92	0.75	9.4	0.036	0.335
15M	77.8	9.9	105	0.82	10.2	0.040	0.396
18M	80.5	10.5	118	0.86	10.7	0.042	0.441
21M	83.1	11.2	131	0.90	11.1	0.043	0.482
24M	85.4	11.6	144	0.92	11.4	0.044	0.510
3	93.3	13.7	196	0.97	12.0	0.045	0.617
4	100.2	15.6	249	0.98	12.2	0.045	0.702
5	106.7	17.7	301	0.99	12.3	0.044	0.779
6	113.3	20.3	353	0.99	12.3	0.042	0.853
7	119.6	23.1	405	1.00	12.3	0.041	0.947
8	125.3	26.1	457	1.00	12.4	0.040	1.044
9	130.9	29.5	509	1.00	12.4	0.039	1.151
10	136.4	33.2	561	1.00	12.4	0.038	1.262

＊：1 日 2 回投与を想定した 1 回あたりの Dose

表 2.7.2-9 NPC-12T-CVA 試験で設定した用法・用量

年齢	1日2回投与を想定した1回あたりの用量の場合	1日1回投与を想定した用量
3ヵ月未満	0.01 mg/kg	0.02 mg/kg
3ヵ月～6ヵ月未満	0.02 mg/kg	0.04 mg/kg
6ヵ月以上～12ヵ月未満	0.03 mg/kg	0.06 mg/kg
12ヵ月以上	0.04 mg/kg（最大 0.7 mg）	0.08 mg/kg（最大 1.4 mg）

PPK 解析の方法[1]は、以下のとおりであった。

PPK モデルは、NONMEM（version 7.2, ICON, Ellicott City, MD)を用いた非線形混合効果モデルにより行った。FOCE-Interaction 法による条件付き一次近似法（The first-order conditional estimation method with interaction）をすべてに適用した。母集団薬物動態解析では、実際に投与された用量が用いられた。シロリムスの血中濃度-時間プロファイルを記述するために1コンパートメントモデルが用いられた。モデル選択は適合度診断プロット、the minimum objective function value（OFV)に基づく比較、及び母集団固定効果及び変量効果パラメータの推定値の評価に基づいた。患者間変動は、指数変動モデルを用いて評価した。比例誤差モデルと比例・加法誤差結合モデルを検討し、残差誤差を記述した。すべての PPK モデルを、クリアランス(CL)、分布容積(V)および吸収速度定数(Ka)の値に関してパラメータ化した。体重(BW)と月経後年齢(PMA)の関数として、各々の小児患者($CL_{pediatric}$)のシロリムス CL を記述し、体格差と発達変化の両方を説明した。

$$P_i = P_{pop} \times \exp(\eta_i)$$

ここで、Pi は個々の i の推定パラメータ値、Ppop は CL や V などの PK パラメータの typical population value、ηi は個々の i の inter-individual random effect で、平均はゼロ、分散は ω^2。

$$CL_{pediatric} = CL_{adult} \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{Power} \cdot MF \qquad MF = \frac{PMA^{Hill}}{TM_{50}^{Hill} + PMA^{Hill}}$$

ここで、CL_{adult}は平均的な成人/年長児(体重 70kg)における CL であり、MF は発達過程を記述する maturation function であり、TM_{50}は成人 CL の 50%に達する PMA であり、Hill 係数は発達プロファイルの Slope と関連している。Allometric power model を用いて、CL と体重の関係を記述した。最近発表された研究[2]で推定された 0.67 のべき乗係数を使用した。

$$V_{pediatric} = V_{adult} \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)$$

V_{adult}は平均的な成人/年長児(体重 70kg)における分布容積である。

最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-10 に示す。モデルの評価は、観測値(DV)対母集団平均パラメータに基づく予測値(PRED)、DV 対個体予測値(IPRED)、条件付き加重残差（CWRES)対 PRED、及び CWRES 対投与後時間に基づき行われた。

表 2.7.2-10 最終モデルのパラメータ推定値

Parameters	Estimates	RSE (%)	Shrinkage (%)
CL_{adult}/F (L/h/70 kg)	18.5	6.1	–
V_{adult}/F (L/70 kg)	1030	26.8	–
K_a (h^{-1})	2.77[a]	–	–
TM_{50} (weeks)	62.9[b]	–	–
Hill coefficient	2.94[b]	–	–
Interindividual variability (CV%)			
IIV for CL	31.2	9.4	9
IIV for V	62.3	22.9	41
Residual variability			
Proportional error (CV%)	38.1	5.9	3

2.7.2.2.3 SRL-CVA-01 試験

添付資料番号＜5.3.5.4-1 参＞

本試験は、難治性血管・リンパ管疾患（難治性脈管腫瘍・脈管奇形）を対象として、NPC-12T 錠及び NPC-12K 顆粒の安全性及び有効性を検討する臨床研究として開始した。本試験の登録症例数は 119 例であり、この中には、先行して実施された治験（NPC-12T-LM 試験[3] 及び NPC-12T-CVA 試験）の終了後に移行した患者や別途臨床研究[4] から移行した患者も含まれる。なお、今回提示するデータは、20■年 12 月 31 日をカットオフ日として EDC から抽出し、まとめたもの（中間報告書 3 [注1]）であるが、本申請時点においても本試験を継続している。

投与量は、先の治験や臨床研究から移行した患者では、移行時点の投与量が投与された。新規に参加した場合、錠剤を投与する患者においては、開始用量として、体表面積≧1.0 m^2 の患者には NPC-12T 錠 2 mg/日、体表面積＜1.0 m^2 の患者には 1 mg/日を経口投与し、その後、全血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるよう投与量を適宜調整した。増減の用量幅は、開始用量の 30%とした。NPC-12K 顆粒を投与する患者においては、NPC-12T-CVA 試験と同様に開始用量として体重 30 kg 以上には NPC-12K 顆粒 1.4 mg/日、体重 30 kg 未満の患者には、次のとおり年齢で体重あたりの投与量を定め、投与した。

3 ヵ月未満齢　　:0.02 mg/kg/日
3 ヵ月齢～6 ヵ月未満齢　:0.04 mg/kg/日
6 ヵ月齢～12 ヵ月未満　:0.06 mg/kg/日
1 歳以上　　:0.08 mg/kg/日、ただし 1.4 mg/人/日を超えない。

なお、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、有害事象等の発現や発現が懸念される場合、臨床症状・所見が安定している場合は、トラフ濃度が 5 ng/mL 未満でも可とした。

この結果、難治性血管・リンパ管疾患の患者 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。

試験薬投与状況を表 2.7.2-11 にまとめた。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。カットオフ時また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、最大 6 mg/日であった。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 点でも血中トラフ濃度が測定され、本項の解析の対象となった患者数は 89 例（74.8%）であった（表 2.7.2-12）。

1)　注1 SRL-CVA-01 試験の中間報告書（カットオフ日：20■年 3 月 31 日）は、先の「難治性リンパ管疾患」の承認申請時に提出した。中間報告書 2（カットオフ日：20■年 12 月 31 日）は、ノーベルファーマ社内資料。中間報告書 3 は 20■年 12 月 31 日をカットオフ日として EDC から抽出しまとめたもので、これら中間報告書及び中間報告書 2 を包含する。

表 2.7.2-11 試験薬投与状況（SRL-CVA-01）

項目	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	最小値	中央値	最大値
安全性解析対象集団	119					
投与期間（日）	119	561.8	413.59	5	406.0	1488
<85	8	6.7				
>=85, <169	8	6.7				
>=169, <253	16	13.4				
>=253, <337	9	7.6				
>=337	78	65.5				
服薬率（%）*1	119	98.05	6.723	41.5	100.0	100
<50	1	0.8				
>=50, <75	0	0.0				
>=75, <90	6	5.0				
>=90	112	94.1				
試験薬投与量*2	119	1.56	1.029	0.117	1.4	6
1mg 未満/日	34	28.6				
1－2mg 未満/日	36	30.3				
2－3mg 未満/日	30	25.2				
3－4mg 未満/日	15	12.6				
4mg/日	3	2.5				
4mg/日超	1	0.8				

*1：服薬率=試験薬を服薬した日数/試験薬服薬期間(日)*100
*2：カットオフ日または中止時の試験薬投与量
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T1_5_1）

表 2.7.2-12 薬物動態解析対象集団(SRL-CVA-01)

解析対象集団	例数(%)
対象症例数	119
薬物動態解析対象集団	89(74.8)
薬物動態解析対象集団からの除外（血中濃度未測定）	30(25.2)

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T1_3_1, T1_6_1）

全血中シロリムストラフ濃度の要約を表 2.7.2-13 に示した。また、個々の患者の全血中シロリムストラフ濃度を図 2.7.2-4 にプロットした。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、半数以上が 5 ng/mL を下回っていた。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 2.7.2-13 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

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（F1_2_1）

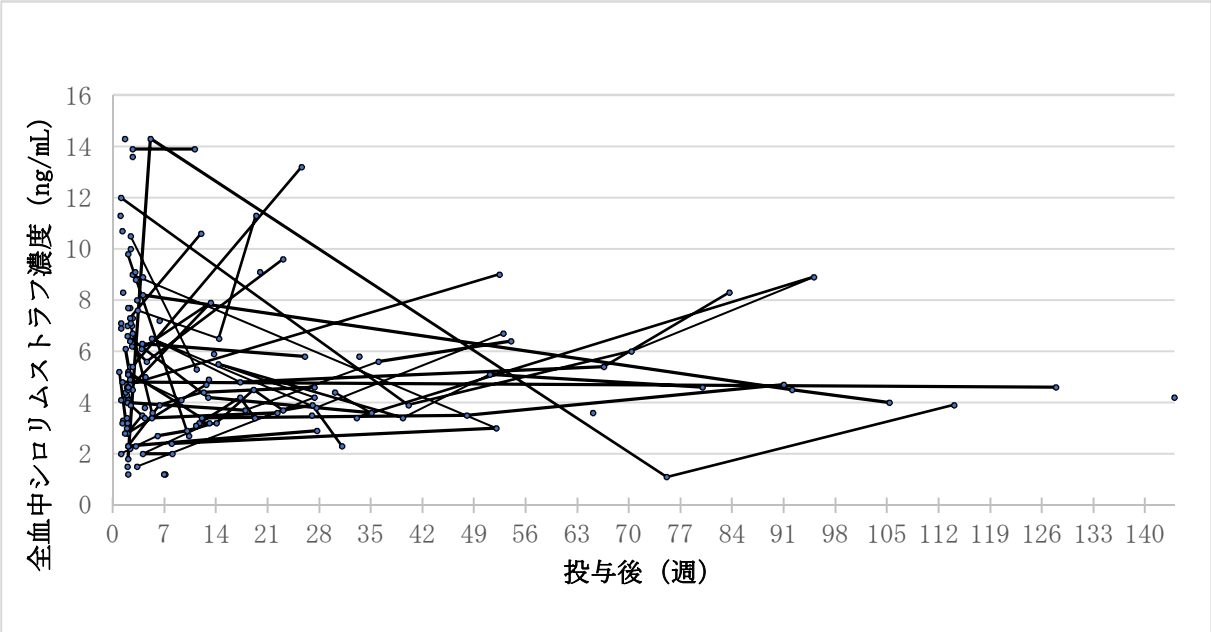


図 2.7.2-4 全血中シロリムストラフ濃度-時間プロット（SRL-CVA-01）

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（F1_2_1）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての結果は、利用可能な日本人データを併合し、母集団薬物動態（PPK）解析及 E-R 解析により薬物動態に及ぼす内因的及び外因的要因の検討、薬物濃度と有効性指標との関係を検討することで得た。

2.7.2.3.1 母集団薬物動態

添付資料番号＜5.3.3.5-1 参＞

先の「難治性リンパ管疾患」の製造販売承認申請時に、日本国内で実施した NPC-12T-1 試験、NPC-12T-LM 試験、SRL-CVA-01 試験（中間報告）、0403 試験、及び MLSTS 試験の 5 試験で得られた利用可能な PK データに基づいて PPK 解析を実施し、報告した。今回、新たに国内で実施した NPC-12T-CVA 試験、継続投与中でデータ更新のあった SRL-CVA-01 試験（中間報告 3）、FCDS-01 試験及び FCDS-02 試験（中間報告）を加えた 8 試験で PPK モデルを再構築した。

本解析の目的は以下のとおりである。

① 日本人の難治性血管・リンパ管疾患患者におけるシロリムスの薬物動態を特徴付けるために、日本人の小児及び成人被験者からこれまでに集積された利用可能なすべてのデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築する。
② シロリムスの薬物動態に影響を及ぼす変動因子を特定する。これには、内因性及び外因性共変量による個体間変動誤差及び個体内変動誤差も含まれる。
③ 母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態シミュレーションを行い、NPC-12T 錠及び NPC-12K 顆粒を投与したときの全血中シロリムストラフ濃度を予測する。
④ 難治性血管・リンパ管疾患（NPC-12T-LM 試験、NPC-12T-CVA 試験）における薬物濃度と腫瘍抑制効果との関係を調べる E-R 解析に用いる。

(1) 方法

1) 解析に含めた試験データの概要

日本国内で実施された 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、母集団薬物動態解析のデータセットを構築した。これらの試験概要を表 2.7.2-14 に示す。このうち、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験（中間報告 3)は、本申請の効能・効果である難治性血管・リンパ管疾患を対象とした試験でそれぞれ評価資料＜5.3.5.2-1＞、参考資料＜5.3.5.4-1＞とした試験である。NPC-12T-LM 試験は、先の「難治性リンパ管疾患」承認申請時の評価資料とした試験であり、0403 試験は、本疾患開発の初期に実施された臨床研究である。以上の 4 試験以外は、今回の申請する適応症とは異なる患者集団である。NPC-12T-1 試験＜5.3.4.1-1＞は生物学的同等性を検討した健康成人を対象とした試験であり、MLSTS 試験は、2014 年 7 月に製造販売承認を受けたときの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、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、薬物動態を検討した試験の他は、いずれも患者を対象とし、投与開始初期は、一定量の NPC-12K 顆粒又は NPC-12T 錠を投与後、全血中シロリムストラフ値が 5～15 ng/mL になるようにその後の投与量の調整を行い、全血中シロリムストラフ濃度を測定したものであった。

2)　利用可能なデータ

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

① NPC-12K 顆粒又は NPC-12T 錠を 1 回以上投与

② 測定可能な全血中シロリムス濃度情報が少なくとも 1 ポイントあり、適切なサンプリング情報があること

③ 人口統計学的データ等の背景情報がある被験者データであること

表 2.7.2-14 PPK 解析に含めた臨床試験

試験名	被験者集団	解析対象被験者数	薬物の用量と投与方法と PK サンプリング
日本人健康成人を対象とした試験			
NPC-12T-1 試験（治験） 錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験 ＜5.3.4.1-1＞	健康成人	N=10	2×2 クロスオーバー法により、NPC-12K 顆粒及び NPC-12T 錠を単回経口投与した。 NPC-12K 顆粒：1.0g（シロリムスとして 2 mg） NPC-12T 錠：2 錠（シロリムスとして 2 mg） サンプリング：0（投与前)投与後 0.5、1、1.5、2、4、8、12、18、24、48 及び 72 時間 全血を採取
日本人小児・成人患者を対象とした試験			
NPC-12T-CVA 試験（医師主導治験） 主目的：有効性（奏効率） ＜5.3.5.2-1＞	難治性血管・リンパ管疾患	N=13	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。 ＜NPC-12T 錠＞（体重≧30 kg）初期投与量として 2 mg/**日** ＜NPC-12K 顆粒＞体重≧30 kg: 初期投与量として 1.4 mg/**日** 体重 30 kg 未満: 3 ヵ月未満齢:0.02 mg/kg/日 3 ヵ月齢～6 ヵ月未満齢:0.04 mg/kg/日 6 ヵ月齢～12 ヵ月未満:0.06 mg/kg/日 1 歳以上:0.08 mg/kg/日、ただし 1.4 mg/人/日を超えないこととした。 サンプリング：第 2、3、5 週目、その後は 4 週ごとに 25 週目まで、さらにその後は visit ごとに全血を採取
NPC-12T-LM 試験（医師主導治験）[3)] 主目的：有効性（奏効率）	難治性リンパ管疾患	N=11	NPC-12T 錠を初期投与量として、 体表面積 ≧1.0 m^2: NPC-12T 錠 2 mg/日 体表面積 < 1.0 m^2: NPC-12T 錠 1 mg/日 を経口投与した。その後、全血中シロリムストラフ値を 5～15 ng/mL となるよう投与量を調整した。最大投与量は 1 日 4 mg とした。 サンプリング：第 1、2、4 週、その後は 4 週ごとに全血を採取

試験名	被験者集団	解析対象 被験者数	薬物の用量と投与方法と PK サンプリング
SRL-CVA-01 試験（特定臨床研究） 主目的：安全性 ＜5.3.5.4-1 参＞	難治性血管・リンパ管疾患（一部、NPC-12T-LM 試験又は NPC-12T-CVA 試験からの移行例）	N=89 20■年 12 月 31 日をカットオフ日とした。	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。 他試験からの移行例は移行時点の投与量を投与した。新規症例は、次のとおり。 ＜NPC-12T 錠＞（錠剤の粉砕/溶液投与例あり） 初期投与量として、 体表面積 ≧1.0 m^2: NPC-12T 錠 2 mg/日 体表面積 <1.0 m^2: NPC-12T 錠 1 mg/日 を経口投与した。 ＜NPC-12K 顆粒＞ 初期投与量として、 3 ヵ月未満齢:0.02 mg/kg/日 3 ヵ月齢～6 ヵ月未満齢:0.04 mg/kg/日 6 ヵ月齢～12 ヵ月未満:0.06 mg/kg/日 1 歳以上:0.08 mg/kg/日、ただし 1.4 mg/人/日を超えないこととした。 サンプリング：定期的に採血し、トラフ濃度を測定（詳細規定なし）
0403 試験（臨床研究）[4] 主目的：有効性（治療反応性）	難治性リンパ管疾患	N=12	NPC-12T 錠を初期投与量として 月齢 < 6 ヵ月:NPC-12T 錠（粉砕/溶液）0.1 mg/kg/日 月齢 ≥ 6 ヵ月: NPC-12T 錠（粉砕/溶液）1.6 mg/m^2/日（2 mg/日を超えない） 年齢 ≥ 20 歳: NPC-12T 錠 2 mg/日 を経口投与した。 その後、全血中シロリムストラフ値を 5～15 ng/mL となるよう投与量を調整した。最大投与量は 1 日 4 mg とした。 サンプリング：開始 7 日以降に採血し、トラフ濃度を測定（詳細規定なし）
FCDS-01 試験（医師主導治験）[5]	限局性皮質異形成Ⅱ型	N=15	NPC-12T 錠を用量調節期（8～24 週）を経て維持療法期 12 週投与した。 体重 40kg 以上:初期投与量として 2mg QD 体重 40kg 未満:初期投与量として 1mg QD その後、シロリムスの投与量を調節し、12 週間にわたってトラフレベルが 5～15ng/mL になるようにする
FCDS-02 試験（特定臨床研究）[6] 中間報告書 20■年 3 月 31 日版	限局性皮質異形成Ⅱ型（FCDS-01 試験又は臨床研究からの移行例）	N=9（ただし、そのうち 7 例は FCDS-01 の継続投与症例として扱った）	FCDS-01 試験又は臨床研究*)を終了した時点の投与量を投与した。
日本人成人患者を対象とした試験			
MLSTS 試験（リンパ脈管筋腫症の医師主導治験）[7] 主目的：安全性	リンパ脈管筋腫症	N=63 日本人成人女性	NPC-12T 錠を初期投与量 2 mg/日とし、全血中シロリムストラフ値を 5～15 ng/mL となるよう投与量を調整した。最大 4 mg/日とした。サンプリング：全例 1、3、13 週、その後は 52 週目まで 13 週ごとに全血を採取した。 また、付随研究として、定常状態にある被験者 13 例に 2 mg（10 例）又は 3 mg を投与後 1、2、3、4、8、10 及び 24 時間、全血を採取した。

3）共変量

本剤投与集団の薬物動態に影響を及ぼす共変量は、一般の臨床の場での情報の収集が容易でかつ臨床的に重要と考えられる共変量に焦点を当てた。母集団薬物動態解析において検討した共変量を表 2.7.2-15 に示す。内因性共変量として、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）を選定した。日本人のみを対象としたデータセットであることから民族的要因は含めていない。外因性共変量として、CYP3A4 誘導薬[8)]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。CYP3A4 誘導薬については、シロリムスが CYP3A4 誘導薬により代謝が促進される可能性があることを踏まえたものである。CYP3A4 阻害薬についてもシロリムスの薬物動態に大きく影響を及ぼすことが知られているが、影響を及ぼすと考えられる CYP3A4 阻害薬を併用したときの十分な情報が得られなかったため本解析では評価することはできなかった。製剤の剤形は、シロリムスの吸収に大きく影響を及ぼす可能性が考えられる。剤形には、顆粒剤（NPC-12K 顆粒）、錠剤（NPC-12T 錠）、及び錠剤を粉砕及び簡易懸濁したものを区別した。また、シロリムスの検体の安定性を踏まえ、輸送時の検体保存状態も共変量に取り入れた。

表 2.7.2-15 母集団薬物動態モデルで評価した共変量

共変量	調査の理由	パラメータ*2)
性別	標準共変量	CL/F、Vc/F
年齢	標準共変量	CL/F
体重	標準共変量	CL/F, Q/F, Vc/F, Vp/F
疾患	PK に対する疾患の影響	CL/F、Vc/F
臨床検査値(ヘモグロビン、赤血球、AST、ALT)*3)	内因性要因の影響	CL/F
CYP3A4 誘導薬	CYP3A4 によるシロリムス代謝促進の可能性あり*1)	CL/F
剤形（錠剤、粉砕錠、簡易懸濁液又は顆粒）	薬物の吸収に影響を及ぼす可能性	Ka、F
PK 検体保存	検体の採血から輸送時の冷凍または冷蔵はシロリムスの安定性に影響する可能性あり	Ka、F、CL/F

*1）シロリムスは、強力な CYP3A4 阻害薬と併用すると血中濃度が上昇するが、治験及び臨床研究では除外基準に設けたことより十分な情報が得られなかった。
*2）CL/F=見かけのクリアランス；F=バイオアベイラビリティ；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；Vc/F=見かけの中心コンパートメントの分布容積、Vp/F=見かけの末梢コンパートメントの分布容積
*3）赤血球、AST、ALT については全被験者の 47%においてデータが欠測していたため、共変量候補としての正式な評価は実施せず、視覚的な相関関係のみを評価した。
Source：＜5.3.3.5-1 参＞（Table3-2）

4）　モデル構築

①　構造基本モデル（Structural base model）

先の承認申請時に構築したモデル[9)]は、今回のモデル構築時の初期構造モデルとして扱った。このモデルは一次吸収過程をもつ 2 コンパートメントモデルにより特徴付けられ、過去の文献で報告されている外国人の小児及び成人におけるシロリムス母集団薬物動態モデルを参考[1,10)]に、アロメトリー則に基づく体重補正並びに成熟度補正を組み込んだものであった。また、今回

の構造基本モデルには、シロリムスの薬物動態に及ぼす既知の情報に基づいて、以下の要素も検討した。

- CL/F に対するチトクローム CYP3A4 誘導薬の影響
- 吸収または CL/F に対する検体取り扱いの影響(凍結検体と冷蔵検体の比較)
- 剤形違いによる Ka 及び相対的バイオラビリティ(F)に及ぼす影響

② PPK モデルのランダム効果

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

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

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

個体内残差誤差モデルは、比例、又は加算・比例の複合誤差モデルに従うと仮定した。

$$Y_{ij} = C_{ij} \times (1 + \varepsilon 1_{ij}) + \varepsilon 2_{ij}$$

ここで、Yij は i 番目の被験者について観測された j 番目の濃度であり、Cij は対応する予測濃度であり、1ij (比例)および 2ij (加法)はそれぞれ平均値が 0 およびそれぞれ分散σ_1^2, σ_2^2の正規分布に従うと仮定した残差誤差項である。

モデルの選択は、パラメータ推定値の妥当性、診断図、及び目的関数値(OFV、-2×log-likelihood)に基づいた。χ^2分布を用い、少なくとも 3.84(α<0.05)の OFV の低下を、全てのネストな関係にあるモデルに対し統計学的に有意であると考えた。ネストの関係にないモデルについては、赤池情報量基準(AIC)を用いた。

③ 共変量モデル

共変量は、段階的な前進法とそれに続く後進法を用いて選択した。前進法では、OFV の減少が有意(少なくとも統計量 6.64、自由度 1：p<0.01)であり、見かけの ETA-共変量関係の消失が認められた場合、共変量が保持された。後進法では、フルモデルに含まれるすべての共変量につき、1 つだけ共変量を除き(Reduced Model)、統計学的に有意（P<0.001;自由度 1）かつ目的関数の増加量が大きかった共変量を順次モデルから除外し、これ以上の共変量を取り除くことができなくなるまでこのプロセスを繰り返した。

連続な共変量はパワーモデルを用いて検定した。カテゴリカルな共変量は、最頻度のカテゴリーを対照に比率の検定を行った。

共変量モデルの数式を以下に示す:

連続な共変量	カテゴリカルな共変量
$P_{ki} = \theta_k \times \left(\frac{X_{ij}}{M(X_j)}\right)^{\theta_j}$	$P_{ki} = \theta_k \times (1 + \theta_j)^{X_{ij}}$

ここで、Pki は被験者 i のパラメータ Pk の母集団推定値、Xij は被験者 Xj の連続共変量値、または被験者 i のカテゴリ指標で、非参照の場合は値 1、参照カテゴリ

の場合は0。M(Xj) は解析集団の共変量Xjの中央値、θk はパラメータPk の Typical value、θj は検討したパラメータに対する共変量の効果を表す係数。

④ 最終モデルの妥当性の評価

最終モデルの妥当性では各種診断プロット、重み付き残差のヒストグラム及び残差プロットを作成し、モデルの適合性を評価した。さらに、prediction-corrected visual predictive check（pcVPC）[11,12] を用いて予測値と実測値との比較によりモデルの予測性能を評価した。

5) 共変量の影響

曝露量に及ぼす共変量の影響を評価するため、フォレストプロットを用いて共変量ごとに典型的な被験者との相対的変化を評価した。

6) 薬物動態シミュレーション

最終モデルに基づいて事後経験的ベイズ推定（Empirical Bayes Estimates）により、体表面積別に、剤形／投与量別の濃度-時間プロフィールをシミュレーションした。また、目標とするトラフ濃度 $C_{min,ss}$（5～15 ng/mL）の達成割合を要約した。

(2) 結果

1) データセットの要約

母集団薬物動態モデルの構築に利用可能だった被験者数は215例で、利用できた全血中シロリムス濃度は総数1282検体であった。なお、全血中シロリムス濃度が測定されていても被験者の年齢又は体重が欠損している場合は除外した。

表 2.7.2-16 PPK解析の評価検体数

試験番号	評価可能	評価不能
NPC-12T-1	10（100%）	0（0%）
NPC-12T-CVA	13（100%）	0（0%）
NPC-12T-LM	11（100%）	0（0%）
SRL-CVA-01	89（74.8%）	30（25.2%）
0403	12（66.7%）	6（33.3%）
FCDS-01	15（100%）	0（0%）
FCDS-02 *)	2（100%）	0（0%）
MLSTS	63（100%）	0（0%）
試験全体	215（85.7%）	36（14.3%）

注:データはN（%）で示した。評価不能の検体は、患者情報の欠測等が含まれる。
*）本試験では6名の被験者がFCDS-01からの継続投与例であり、FCDS-01に含めた。
Source：＜5.3.3.5-1参＞（Table 5-1）

2) モデル構築及び適合性

先の承認申請時に構築したモデル[9]を初期構造モデルとして基本モデルを構築した。初期構造モデルからの更新内容は、長期間にわたる相対成長機能及び成熟機能の被験者内変化を正確に把握するために、時間によって変化する体重および年齢をTime-varying body weight、Time-varying ageとしてモデルに組み込んだ点である。また、既知の薬理学又は臨床経験に基づいて

先験的に、CYP3A4 誘導薬（CL/F）、剤形（Ka、相対 F）、検体保存状態（CL/F）の影響も基本モデルに組み込んだ。この基本モデルの妥当性評価やパラメータ推定値の結果は、本解析報告書＜5.3.3.5-1 参＞で示した。

最終 PPK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-17 に示す。一次吸収および線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより、シロリムスの PK が適切に評価された。ランダム変動項には、CL/F、Vc/F（高シュリンケージ）における個体間変動（IIV）と比例誤差モデルが含まれた。アロメトリックスケーリングと成熟機能には、それぞれ time-varying body weight と time-varying age が選択された。その他の共変量効果については、相対 F と Ka に剤形、CL/F に対しては CYP3A4 誘導薬、検体保存状態、ベースラインのヘモグロビンであった。

以上の共変量を組み込んだ最終 PPK モデルの診断図の結果から、モデル適合性は十分受け入れ可能であった(図 2.7.2-5)。また、pcVPC によるモデルの適格性確認の結果、実測シロリムス血中濃度-時間データの中心傾向とばらつきの両方を捉えた最終的な PPK モデルの良好な予測性能が確認できた(図 2.7.2-6)。

表 2.7.2-17 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 distributio 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 (-)	--	--
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; PK=薬物動態; 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=見かけの中心コンパートメントの分布容積; Vp/F=見かけの末梢コンパートメントの分布容積。
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)

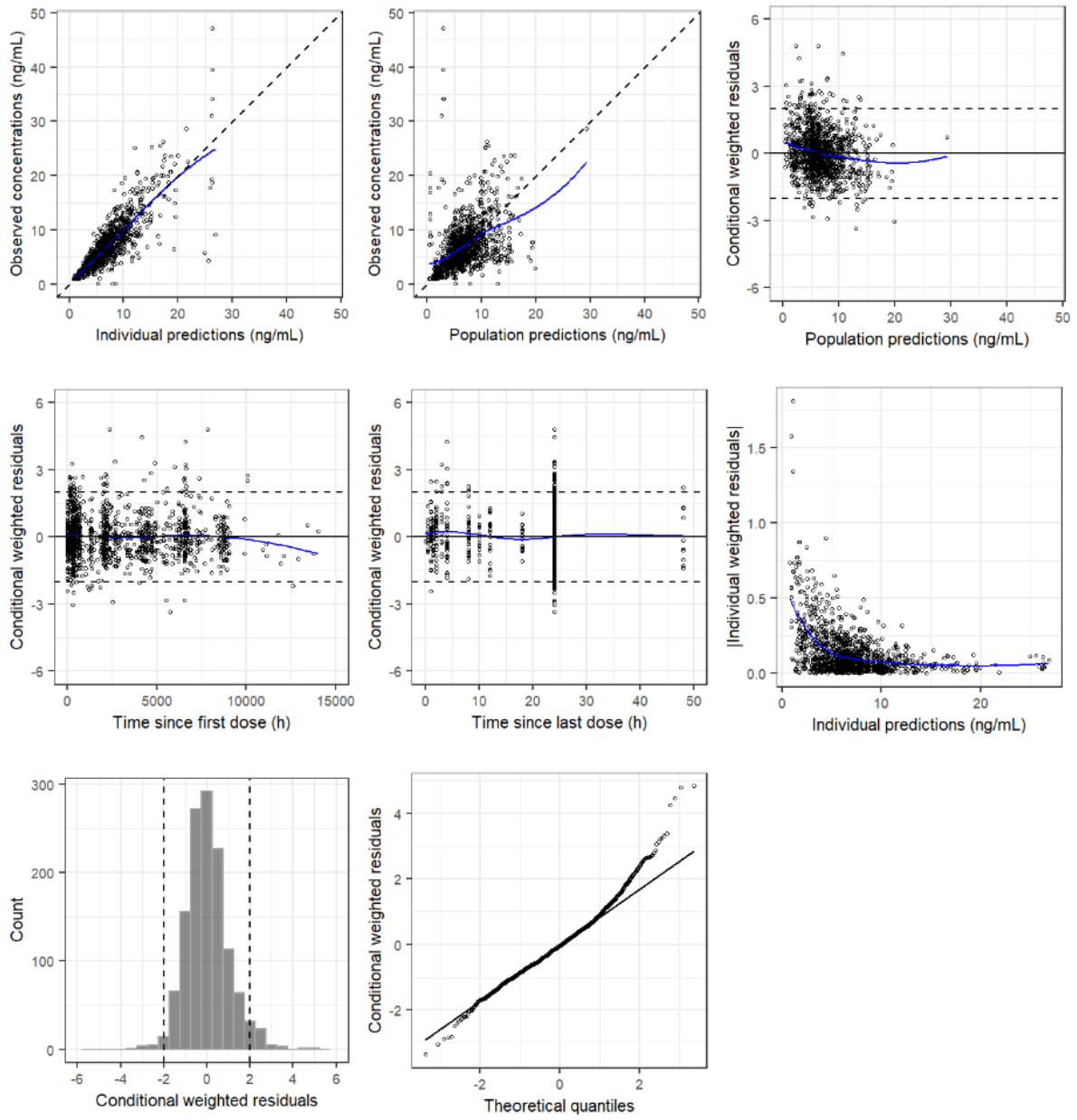


図 2.7.2-5 最終モデルの診断図

Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Figure 5-3)

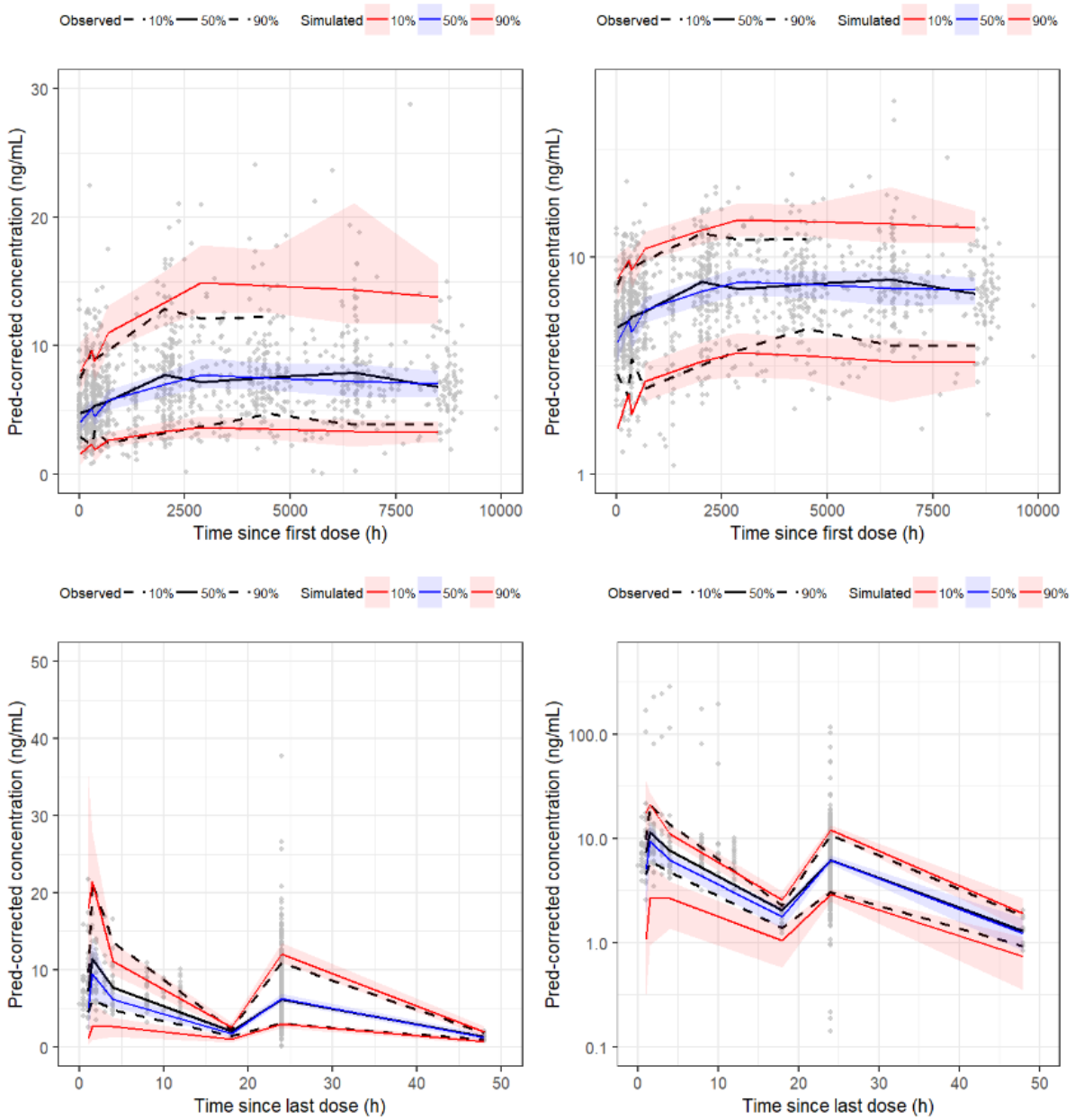


図 2.7.2-6 Prediction-corrected Visual Predictive Checks（pcVPC）による
最終モデルの予測性能評価

VPC（Visual Predictive Checks）=視覚的事後予測性能評価。
プロットは線形(左)及び対数(右)の濃度スケールを示している。上および下のパネルはそれぞれ、初回および最終投与からの時間である。黒線は、実測値の中央値(実線)、5th、95 thパーセンタイル(破線)である。青色の線はモデルから予測された中央値(実線)と、5th と 95th パーセンタイル(赤色の点線)を示す。灰色の点は補正された実測データである。影部分は中央値と 90%予測区間の 95%信頼区間を示す。
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞（Figure 5-4）

PPK パラメータの最終モデル式は、次のとおりであった。

$$F = 1 \times (1.26\ if\ granule) \times (0.730\ if\ solution)$$

ここでF はバイオアベイラビリティである。solution は、錠剤を粉砕し、溶液にして投与されたもの。

$$Ka = 0.441\,1/h \times (3.40\ if\ granule)$$

ここでKaは一次吸収速度定数である。

$$CL/F = 14.2\,L/h \times \left(\frac{TVWT}{70}\right)^{0.75} \times \left(\frac{PMA^{2.94}}{62.9^{2.94} + PMA^{2.94}}\right) \times (1.72\ if\ CYP3A4\ inducer)$$

$$\times (0.930\ if\ frozen\ sample) \times \left(\frac{Hgb}{13.3}\right)^{-1.02} \times exp^{\eta CL}$$

ここで、CL/Fは見かけのクリアランス、TVWTはTime-varying body weight（時変体重）であり、PMAは出生後のTime-varying age（時変年齢）に基づき、妊娠40週と仮定して導出された月経後年齢、CYPはチトクロームP450、Hgbはベースラインのヘモグロビン値、ηCL はCL/Fに対する個体間変動（IIV）である。

$$Vc/F = 191\,L \times \left(\frac{TVWT}{70}\right)^{1} \times exp^{\eta Vc}$$

ここで、Vc/Fは見かけ上の中心コンパートメントの分布容積、TVWTはTime-varying body weight（時変体重）であり、ηVcはVc/Fに対する個体間変動（IIV）である。

$$Q/F = 37.5\,L/h \times \left(\frac{TVWT}{70}\right)^{0.75}$$

ここで、Q/Fは見かけのコンパートメント間クリアランスであり、TVWTはTime-varying body weight（時変体重）である。

$$Vp/F = 626\,L \times \left(\frac{TVWT}{70}\right)^{1}$$

ここで、Vp/Fは見かけの末梢コンパートメントの分布容積であり、TVWTはTime-varying body weight（時変体重）である。

3)　共変量の影響

定常状態曝露量($C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$、$AUC_{,ss}$)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誘導の併用なし、検体保存は冷蔵とした。各共変量に対して、N=500をサンプリングし、定常状態曝露量($C_{min,s}$、$C_{max,ss}$、$AUC_{,ss}$)をシミュレートした。本項では、$C_{min,ss}$（全血中トラフ値）に対する共変量の影響をフォレストプロットを用いて図 2.7.2-7に示す。

5th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値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。なお、ベースラインのヘモグロビン値が低値なほどトラフ濃度が低くなる傾向は、シロリムスが血中で赤血球に取り込まれやすいことを考慮すると、妥当な結果であったと考えられる。

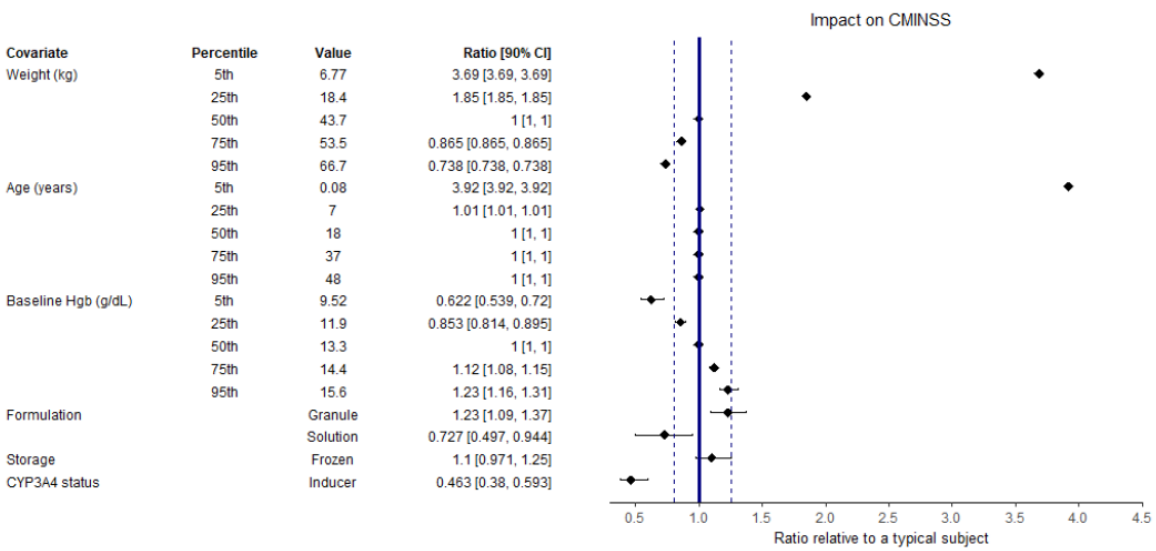


図 2.7.2-7 シロリムス Cmin,ss に対する共変量の影響

CI＝信頼区間; Cmin,ss＝定常状態におけるトラフ濃度; CYP=チトクローム P450; Hgb=ヘモグロビン。
注: 体重 43.7kg、年齢 18 歳、ベースラインのヘモグロビン 13.3g/dL、CYP3A4 誘導薬の併用なし、検体保存は冷蔵、の典型的な共変量を持つ被験者（typical subject）を基準（1.0）とした。
実線の縦線は 1 の比に相当し、破線の縦線は 0.8 と 1.25 を示す。点と水平棒は共変量の比の中央値と 90%CI である。
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞(Figure 5-5)

4)　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。シミュレーションでは、0～17 歳及び 18 歳以上を各年齢及び性別ごとにそれぞれ 100 人以上の仮想被験者を発生させ、日本小児内分泌学会発行[13]、国民健康・栄養調査[14]の平均体重と標準偏差を利用し、次の式[15]に基づいて BSA を推定した。

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

ここで、WT は体重(kg)

BSA 区分ごとに、投与量ごと、剤形ごとの血中濃度推移を描いた（図 2.7.2-8～11）。また、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 2.7.2-18 に要約した。

シミュレーションの結果から、NPC-12T 錠においては、[BSA ＜0.6 m^2] では 1 mg QD（1 日 1 回投与）で 59.9%の被験者で目標トラフ濃度範囲（5～15 ng/mL）を達成すると予測できた。同様に［BSA ≥0.6～＜1.0 m^2］において、目標トラフ濃度範囲を達成すると予測された被験者の割合は、1 mg QD で 52.3%、2 mg QD で 72%であった。また、[BSA 1.0～＜1.5 m^2] では 2 mg QD で 69.2%、[BSA ≥1.5 m^2] では 2 mg QD で 42.3%、3 mg QD で 73.5%の予測結果であった。このことから、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] では 1 mg QD で 53.1%、[BSA ≥0.6～＜1.0 m^2] では 1 mg QD で 64.7%、2 mg QD で 61%、[BSA 1.0～＜1.5 m^2] では 2 mg QD で 77.6%の予測結果であった。た

だし、NPC-12K 顆粒の Cmin,ss は NPC-12T 錠よりも 23%（90%CI：9～37%）高いと予測されたため、NPC-12T 錠の 2 mg に対して NPC-12K 顆粒 1.6 mg、NPC-12T 錠の 3 mg に対して NPC-12K 顆粒 2.4 mg など錠剤の投与量に対して約 80%の投与量が等価になると考えられた。また、個体間変動 IIV(予測濃度の 9%PI)が大きかったため、個々の患者の薬物濃度を測定する TDM が重要であると考えられた。

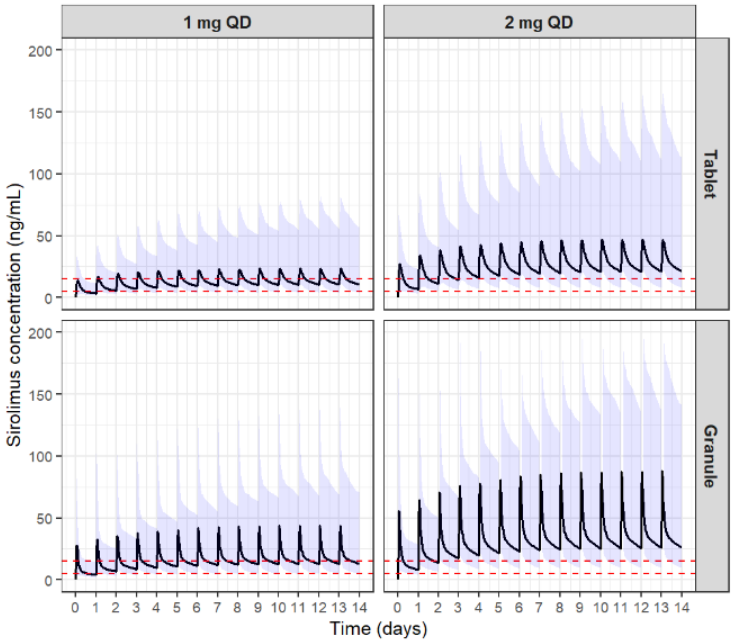


図 2.7.2-8 PPK シミュレーションによるシロリムス薬物動態プロファイル（BSA＜0.6 m^2）

母集団薬物動態最終モデルに基づいて、母集団パラメータを体表面積（BSA）＜0.6 m^2 の範囲で、投与量ごと、剤形ごとに仮想被験者を生成させて、血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90 percentile。破線は本剤の治療域濃度(5～15 ng/mL)を示す。QD＝1 日 1 回投与、Tablet＝NPC-12T 錠、Granule＝NPC-12K 顆粒
Source：＜5.3.3.5-1 参＞(Figure 5-8)

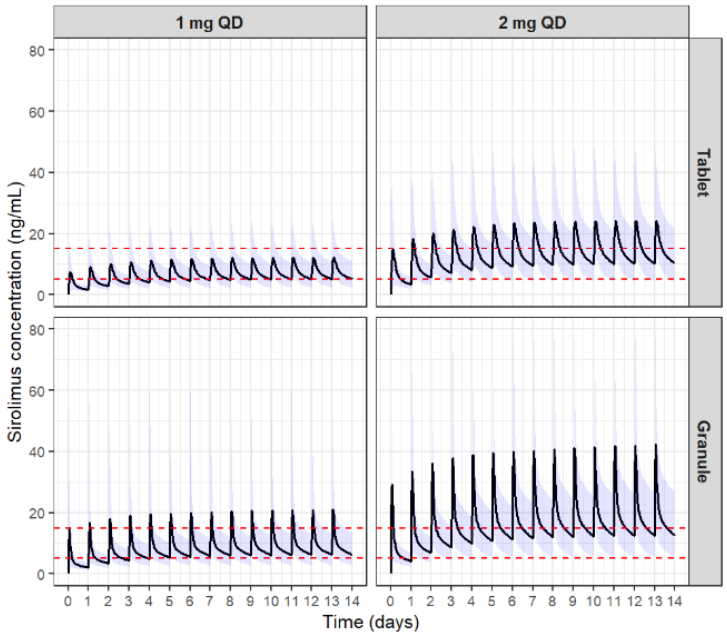


図 2.7.2-9 PPK シミュレーションによるシロリムス薬物動態プロファイル
（BSA≧0.6～1.0 m^2）

母集団薬物動態最終モデルに基づいて、母集団パラメータを体表面積（BSA）≧0.6～1.0 m^2 の範囲で、投与量ごと、剤形ごとに仮想被験者を生成させて、血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90 percentile。破線は本剤の治療域濃度(5～15 ng/mL)を示す。QD＝1 日 1 回投与、Tablet＝NPC-12T 錠、Granule＝NPC-12K 顆粒
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞(Figure 5-9)

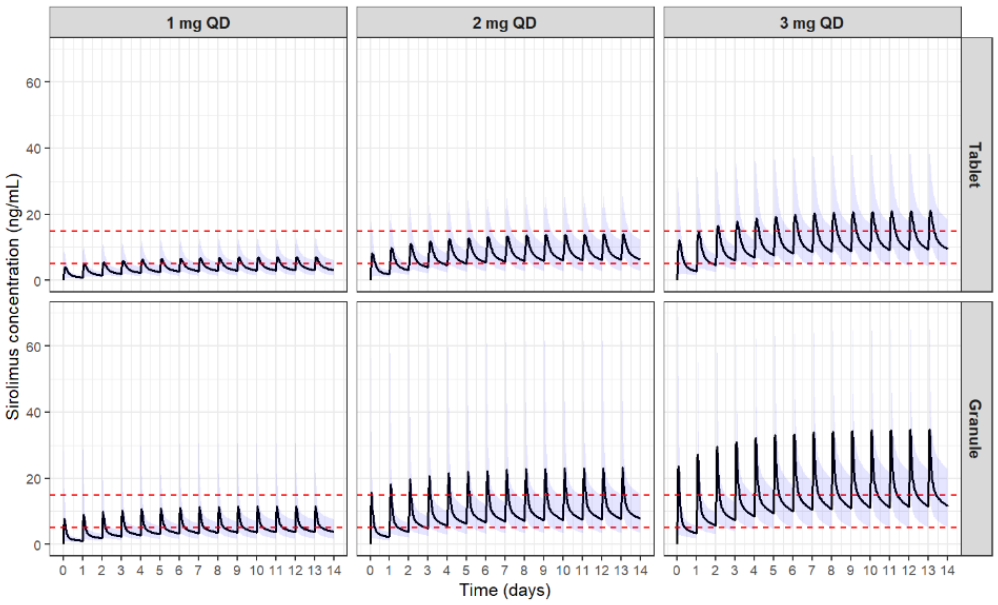


図 2.7.2-10 PPK シミュレーションによるシロリムス薬物動態プロファイル
（BSA≧1.0～1.5 m^2）

母集団薬物動態最終モデルに基づいて、母集団パラメータを体表面積（BSA）1.0～1.5 m^2 の範囲で、投与量ごと、剤形ごとに仮想被験者を生成させて、血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90 percentile。破線は本剤の治療域濃度(5～15 ng/mL)を示す。QD＝1 日 1 回投与、Tablet＝NPC-12T 錠、Granule＝NPC-12K 顆粒
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞(Figure 5-10)

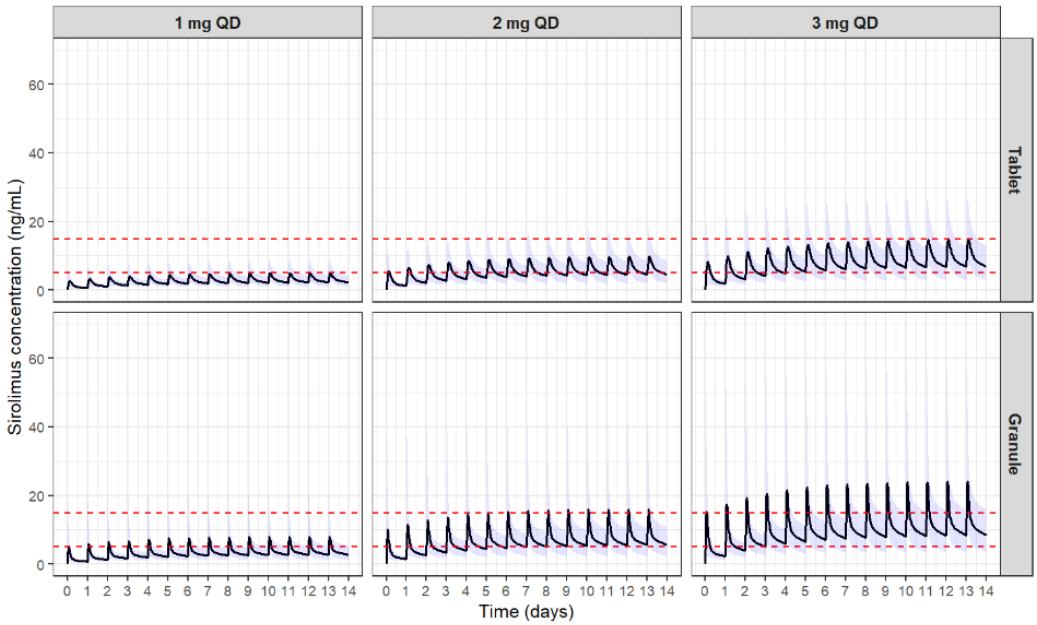


図 2.7.2-11 PPK シミュレーションによるシロリムス薬物動態プロファイル
（BSA≧1.5 m^2）

母集団薬物動態最終モデルに基づいて、母集団パラメータを体表面積（BSA）≧1.5 m^2 の範囲で、投与量ごと、剤形ごとに仮想被験者を生成させて、血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90 percentile。破線は本剤の治療域濃度(5～15 ng/mL)を示す。QD＝1 日 1 回投与、Tablet＝NPC-12T 錠、Granule＝NPC-12K 顆粒
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞(Figure 5-11)

表 2.7.2-18 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)

5)　血中薬物濃度シミュレーション（1 歳未満の乳児を含む小児の場合）

上項と同様の方法にて、1 歳未満の乳児を含む小児に NPC-12K 顆粒を体重あたりで投与した場合のシミュレーションを追加で実施した。NPC-12K 顆粒の投与量は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験で設定された月齢区分に応じた投与量を想定した。すなわち、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 歳以上に、NPC-12K 顆粒をそれぞれ 0.02 mg/kg/日、0.04 mg/kg/日、0.06 mg/kg/日、0.08 mg/kg/日の投与量とした。これらのシミュレーションを図 2.7.2-12 に、また 1 歳以上かつ体表面積 0.6 m^2 未満の場合のシミュレーションを図 2.7.2-13 に示し、表 2.7.2-19 に定常状態における全血中トラフ濃度（$C_{min,ss}$）の達成割合をまとめた。

この結果、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を推移し、想定した投与量が妥当であると考えられた。

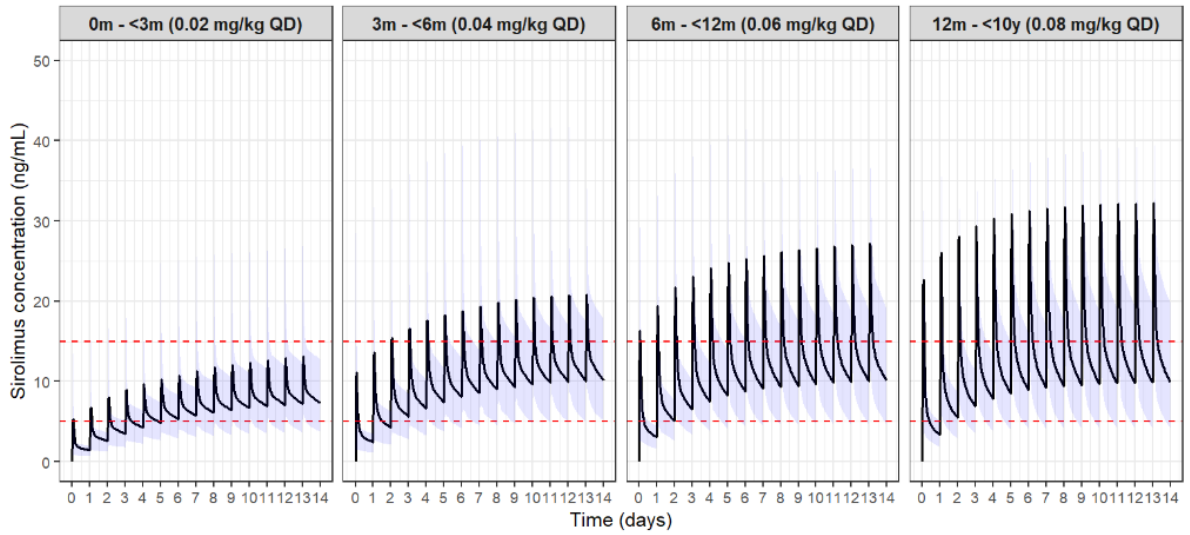


図 2.7.2-12 小児に NPC-12K 顆粒を投与したときの PPK シミュレーションによるシロリムス薬物動態プロファイル

母集団薬物動態最終モデルに基づいて、乳児の月齢別に仮想被験者を生成させて、NPC-12K 顆粒を体重換算で投与することを想定して血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90 percentile。破線は本剤の治療域濃度（5～15 ng/mL）を示す。QD＝1 日 1 回投与。
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Figure 5-12)

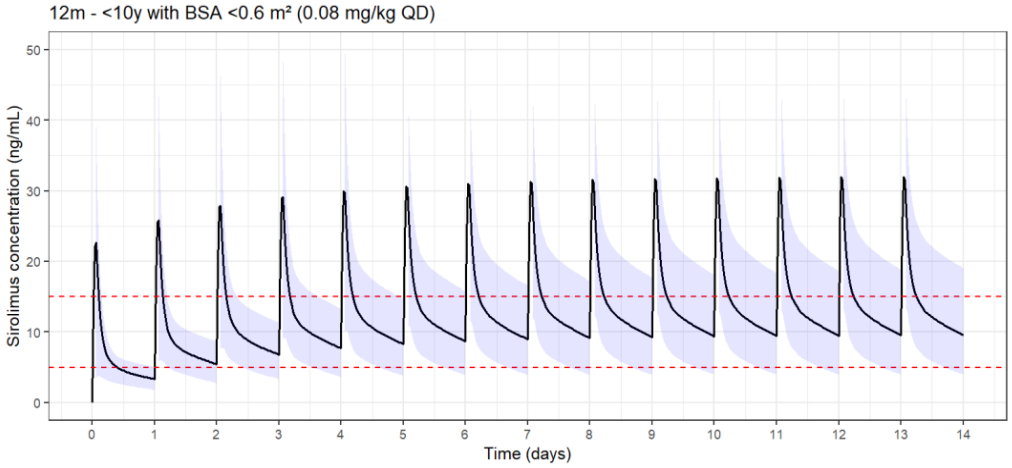


図 2.7.2-13 小児に NPC-12K 顆粒を投与したときの PPK シミュレーションによるシロリムス薬物動態プロファイル（1 歳以上かつ体表面積 0.6 m^2 未満）

母集団薬物動態最終モデルに基づいて、1 歳以上かつ体表面積 0.6 m^2 未満の仮想被験者（n=5936）を生成させて、NPC-12K 顆粒を 0.08 mg/kg で投与することを想定して血中濃度推移を描いた。実線は Median、網掛けは 90 percentile。破線は本剤の治療域濃度（5～15 ng/mL）を示す。QD＝1 日 1 回投与。
Source: ＜5.3.3.5-2 参＞

表 2.7.2-19 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

$C_{min,ss}$=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 30 kg 未満のみを対象とした。
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Table 5-8)、＜5.3.3.5-2 参＞ (Section 3.2)

2.7.2.3.2 錠剤と顆粒剤の用量比

NPC-12T 錠に比し、NPC-12K 顆粒が 1.23 倍（90%CI：1.09～1.37）全血中トラフ値が高かったことから、錠剤と顆粒剤の用量関係は、錠剤：顆粒剤＝1：0.8 と考えられた。

NPC-12T-CVA 試験で設定した錠剤と顆粒剤の用量比（1：0.7）は、生物学的同等性試験（NPC-12T-1）の AUC_t の比較結果に基づいて定めたものであった。また当該同等性試験は、成人のみを対象としたものであったが、NPC-12T-CVA 試験計画時は、顆粒剤に関する唯一の臨床データであり、他に顆粒剤の臨床情報がなく、この成人の AUC 情報のみで用量比を定めざるを得なかった。今回、母集団薬物動態解析の結果から改めて用量比を検討し、錠剤：顆粒剤＝1：0.8 を導いた。この結果は、生物学的同等性試験の結果のみならず、顆粒剤を投与した日本人新生児から小児及び成人の情報を加えて検討した結果であり、かつ用量調節の直接の指標である全血中トラフ濃度に基づく結果であるとともに、血中濃度に影響を及ぼすと考えられる患者背景も考慮に入

れた母集団薬物動態解析の結果から導き出したものであり、科学的にも情報量的にもより信頼性が高く、妥当であると考えられた。

2.7.2.3.3 血中薬物濃度モニタリング

NPC-12T 錠及び NPC-12K 顆粒投与後の全血中トラフ濃度の個体間変動及び個体内変動が大きく、また外因性（併用薬、食事等）及び内因性要因（血中ヘモグロビン、肝機能障害等）においても変動が認められることから、個々の患者の全血中トラフ濃度を適宜モニタリングすることが推奨される。また、NPC-12T 錠と NPC-12K 顆粒で生物学的同等性が確認できなかったことから、剤形間の切替え時においても切替えから 1～2 週間後の全血中トラフ濃度の測定が好ましいと考えられた。

2.7.2.3.4 曝露-反応解析（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および変化量（絶対値）とした。E-R 解析は、各 E-R エンドポイントについて、線形及び非線形(Emax)モデルを用いて、観察された反応データを適合させた。モデル適合度は、観察データに対して E-R モデルから予測された 90%信頼区間（CI）を重ね合わせて評価した。モデル予測における 90%CI を得るために、1000 のパラメータセットを分散－共分散行列からサンプリングし、要約した。なお、Emax モデルの適用は、不安定な予測と意味のある関係性が認められなったため、詳細な解析は実施しなかった。最終 PPK モデルから得られた事後的な個々の経験的ベイズ推定値を利用して $C_{min,ss}$ を求め、E-R 解析に利用した。E-R 解析対象例は計 24 例であった。

投与 6 ヵ月後と 12 ヵ月後のそれぞれ E-R 解析の結果を図 2.7.2-14 と表 2.7.2-20 に示す。両評価時点ともに、$C_{min,ss}$ と有効性指標との関係性は有意ではなく($p>0.05$)、腫瘍サイズの変化とトラフ濃度との関係は明らかではなかった。これは、症例数が 24 例と少なく、ベースラインからの変化量に個体間差が非常に大きかったこと並びに、両試験では目標トラフ濃度範囲内におさまるように投与量を調整していることから、その範囲内においては腫瘍サイズの抑制効果と曝露量との間に一定の関係を見いだせなかったことが考えられた。このため、共変量評価や E-R シミュレーションは実施しなかった。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。

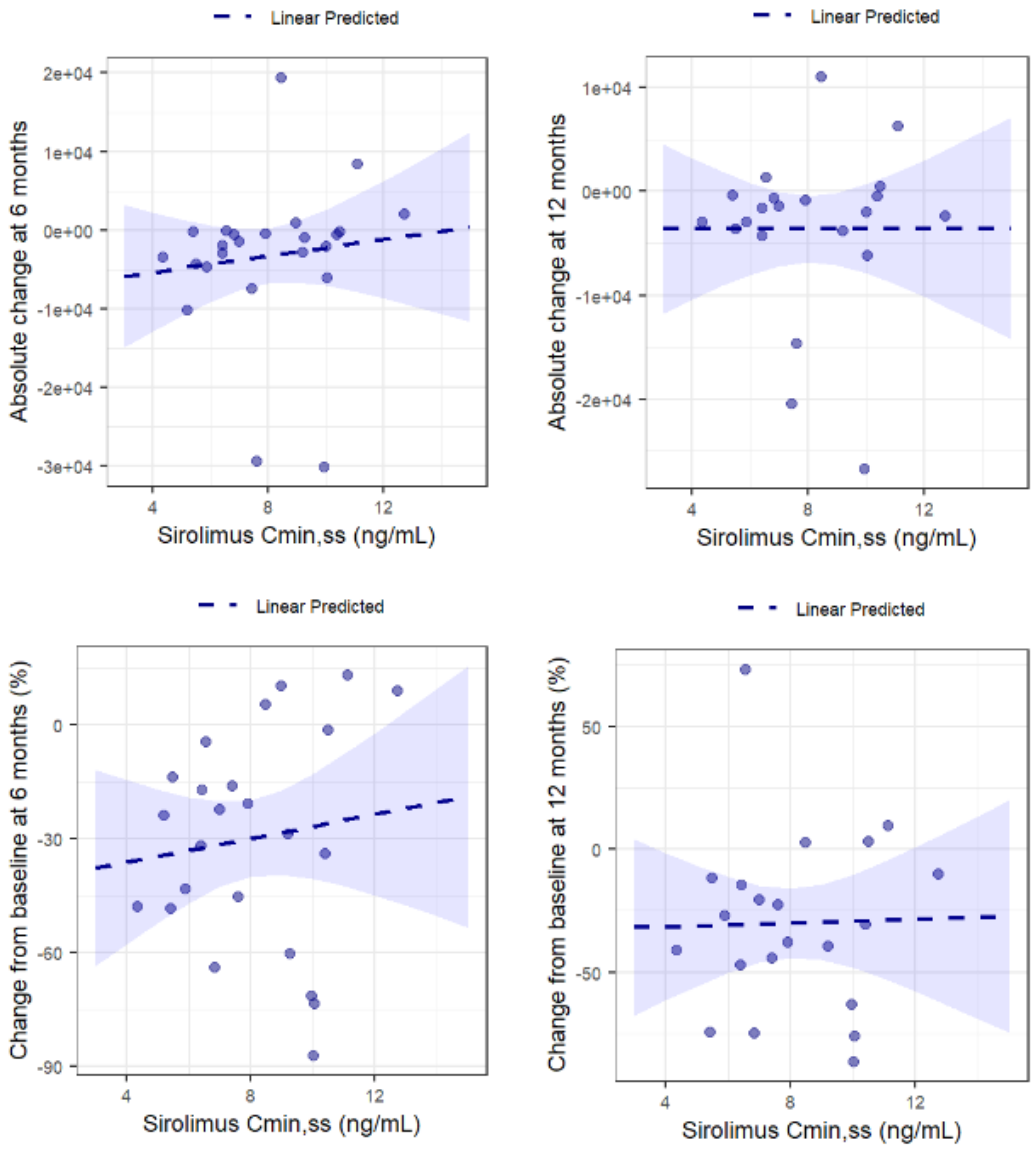


図 2.7.2-14 線形回帰モデルによる腫瘍サイズの変化に関する E-R 解析

NPC-12T-LM 試験及び NPC-12T-CVA 試験の MRI に基づく投与 6 ヵ月後（左）と 12 ヵ月後（右）のベースラインからのく腫瘍サイズの変化量（上図）と変化率（下図）の、それぞれ予測 $C_{min,ss}$（トラフ濃度）との関係を表した。点は観察された個体別の反応データを示す。破線は単変量線形回帰モデルからの適合を表し、網掛けは 90%CI を示す。

モデル式:Response = intercept + slope × exposure

Source: ＜5.3.3.5-1 参＞ (Figure 5-13, 14)

表 2.7.2-20 腫瘍サイズの E-R 解析による線形回帰パラメータの推定

Timepoint	Endpoint	Intercept Estimate (SE)	Intercept Median [95%CI]	Slope Estimate (SE)	Slope Median [95%CI]	p-Value	AIC
6 months	Absolute change	-7430 (7990)	-7180 [-23500; 9620]	519 (962)	500 [-1500; 2410]	0.595	514
	% Change from baseline	-42.6 (22.9)	-41.8 [-88.8; 6.38]	1.57 (2.76)	1.52 [-4.21; 7]	0.575	233
12 months	Absolute change	-3620 (7090)	-3400 [-17900; 11500]	4.26 (849)	-10.4 [-1770; 1670]	0.996	443
	% Change from baseline	-33 (31.5)	-32 [-96.6; 34.2]	0.371 (3.77)	0.306 [-7.52; 7.79]	0.923	216

NPC-12T-LM 試験及び NPC-12T-CVA 試験の MRI に基づく投与 6 ヵ月後と 12 ヵ月後のベースラインからの腫瘍サイズの変化量と変化率と、それぞれ予測 Cmin,ss （トラフ濃度）との線形回帰式のパラメータ
（モデル式：Response = intercept + slope × exposure）
Source: ＜5.3.3.5-1 参＞（Table 5-11）

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施していない。

2.7.2.5 結論

- 日本人健康成人を対象に、NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠との血中薬物濃度を比較し、生物学的同等性を検討した結果、両製剤間は生物学的に同等とは言えなかった。
- 乳幼児から成人までの日本人難治性血管・リンパ管疾患を対象に、NPC-12K 顆粒又は NPC-12T 錠を 1 日 1 回、52 週間以上経口投与し、全血中シロリムストラフ濃度が 5～15 ng/mL になるように投与量を調節した試験（医師主導治験、特定臨床研究）を実施した。この結果、平均全血中シロリムストラフ濃度は、複数観測された時点でおおむね目標トラフ濃度の 5 ng/mL を超え、目標トラフ濃度を維持していた。
- 国内で利用可能な臨床データに基づいて、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。被験者数は 215 例で、利用できた全血中シロリムス濃度は総数 1282 検体であった。一次吸収および線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより、シロリムスの PK が適切にモデル化された。薬物動態に影響を及ぼす要因（共変量）として、体重、月齢・年齢の他、ベースラインヘモグロビン値、剤形、検体保存状態、CYP3A4 誘導薬が抽出された。ベースラインヘモグロビン値は、低値ほど全血中トラフ値が低くなる傾向が認められた。剤形においては、NPC-12T 錠に比し、NPC-12K 顆粒は 1.23 倍（90%CI：1.09～1.37）全血中トラフ値が高かった。この結果から、NPC-12T 錠と NPC-12K 顆粒の用量比は、錠：顆粒＝1：0.8 が妥当と考えられた。検体保存状態では、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、併用なしに比べて全血中トラフ値は 0.463 倍（90%CI：0.38～0.593）に低下した。
- PPK モデルを用いたシミュレーションにより、NPC-12T 錠及び NPC-12K 顆粒の目標トラフ濃度を達成する割合から至適投与量を予測した。NPC-12T 錠を投与する場合、体表面積

1.0 m^2未満で1 mg/日、1.0 m^2以上で2 mg/日で投与を開始することが妥当と考えられた。一方、NPC-12K顆粒を投与する場合、体表面積が0.6 m^2未満では1 mg/日で53.1%、体表面積が0.6～1.0 m^2未満の患者では1 mg/日で64.7%、2 mg/日で61%、体表面積が1.0～1.5 m^2未満の患者では2 mg/日で77.6%の患者で目標トラフ濃度を達成できると予測された。なお、NPC-12K顆粒の全血中トラフ濃度はNPC-12T錠よりも23%(90% CI:9～37%)高いと予測されたため、NPC-12K顆粒では、NPC-12T錠の投与量に対して約80%の投与量が等価になると考えられた。

- 1歳未満の乳児を含む小児にNPC-12K顆粒を生後3ヵ月未満齢、3～6ヵ月未満齢、6～12ヵ月未満齢、及び1歳以上に、NPC-12K顆粒をそれぞれ0.02 mg/kg/日、0.04 mg/kg/日、0.06 mg/kg/日、0.08 mg/kg/日の投与量した場合、全血中トラフ濃度は、いずれの月齢区分においても70%以上の患者で目標トラフ濃度に達する良好な予測が示された。

- NPC-12T錠、NPC-12K顆粒投与時の全血中トラフ濃度は個体内変動及び個体間変動が大きいことから、適宜血中薬物濃度のモニタリングが推奨された。また、剤形間の切り替え時にもモニタリングを実施することが好ましいと考えられた。

- 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とPPKモデルによる予測血中トラフ濃度を用いて、E-R解析を実施した。この結果、両者の関係性は有意ではなく($p>0.05$)、腫瘍サイズの変化と血中トラフ濃度との関係は明らかではなかった。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。

2.7.2.6 付録

該当なし。

2.7.2.7 参考文献

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

2 Emoto C, Fukuda T, Mizuno T, Schniedewind B, Christians U, Adams DM, Vinks AA. Characterizing the Developmental Trajectory of Sirolimus Clearance in Neonates and Infants. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016 Aug;5(8):411-7.

3 難治性リンパ管疾患に対する NPC-12T（シロリムス）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第 III 相医師主導治験（NPC-12T-LM）

4 Ozeki M, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies.（0403 試験）

5 限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（FCDS-01）総括報告書 20[redacted] 年

6 限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作に対するシロリムスの安全性に関する臨床研究（FCDS-02）中間総括報告書 20[redacted] 年

7 リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同臨床研究―安全性を主要評価項目とした医師主導臨床研究―（MLSTS）2015 年

8 ラパリムス錠 1mg 添付文書 2023 年 8 月改訂

9 Certara Report Number NOBE-PMX-SIROLIMUS-2292. Population Pharmacokinetic Analysis of Sirolimus in Japanese Pediatric Subjects (30 Sept 2020).

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

11 Karlsson MO, Holford N. A tutorial on visual predictive checks. 2008. PAGE 17 Abstr 1434. Available from : https://www.page-meeting.org/?abstract=1434. Accessed 23 June 2022.

12 Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. AAPS J. 2011;13(2):143-51.

13 日本小児内分泌学会発行, 附表 1(a)男子,附表 1(b)女子 平均体重／標準偏差 2000 年 2000（http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo1.pdf）(Accessed 22 Oct 2022).

14 国民健康・栄養調査 / 平成 30 年国民健康・栄養調査第 2 部第 14 表. 2018（https://www.e-stat.go.jp/）. (Accessed 22 Oct 2022).

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

目次

略語・略号一覧 2
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 本剤の有効性に関わる臨床試験 5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 NPC-12T-CVA 試験 19
2.7.3.2.2 SRL-CVA-01 試験 24
2.7.3.2.3 その他の試験（文献報告） 28
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.3.3.1 試験対象集団 36
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 44
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 116
2.7.3.4.1 推奨する用法・用量及び関連する注意 116
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 116
2.7.3.4.3 用法・用量に関連する注意の設定根拠 122
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 122
2.7.3.6 付録 124
2.7.3.7 参考文献 125

略語・略号一覧

略号	用語又は定義	
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
AKT	Protein kinase B	－
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUCt	Area under the curve	最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積
AVM	Arteriovenous malformation	動静脈奇形
BRBNS	Blue rubber bleb nevus syndrome	青色ゴムまり様母斑症候群
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CCLA	Central conducting lymphatic anomaly	リンパ管拡張症
CI	Confidence interval	信頼区間
$C_{min,ss}$	－	定常状態時のトラフ濃度
CLOVES	Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevus, spinal/skeletal anomalies/scoliosis;	先天性脂肪腫性過成長、血管奇形、表皮母斑、脊髄/骨格異常/脊柱側彎症
CLVM	Capillary lymphatic venous malformation	毛細血管リンパ管静脈奇形
CR	Complete response	完全奏効
CRE	Creatinine	クレアチニン
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CVAVM	Capillary venous arteriovenous malformation	毛細血管動静脈奇形
CVM	Capillary venous malformation	毛細血管静脈奇形
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	－
EOMA	endothelioma	内皮腫
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GLA	Generalized lymphatic anomaly	リンパ管腫症
GSD	Gorham-Stout syndrome	ゴーハム病
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HDMECs	Primary Human Dermal Microvascular Endothelial Cells	ヒト皮膚微小血管内皮細胞
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ISSVA	The International Society for the Study of Vascular Anomalies	国際血管腫・血管奇形学会
Karnofsky PS	Karnofsky performance status	－
KHE	Kaposiform hemangioendothelioma	カポジ型血管内皮腫
KLA	Kaposiform lymphangiomatosis	カポジ型リンパ管腫症
KMP	Kasabach-Merritt phenomenon	カサバッハ・メリット現象
KTS	Klippel-Trenaunay syndrome	クリッペル・トレノネー症候群
LAM	Lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症

略号	用語又は定義	
Lansky play-PS	Lansky play-performance scale	－
LECs	Lymphatic Endothelial Cells	リンパ管内皮細胞
LM	Lymphatic malformation	リンパ管奇形
LVM	Lymphatic venous malformation	リンパ静脈奇形
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
PD	Progressive disease	進行
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	－
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase	－
PIL	Primary intestinal lymphangiectasia	原発性腸リンパ管拡張症
PL	Primary lymphedema	原発性リンパ浮腫
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred Term	基本語
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 国際標準比
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
SD	Standard deviation	標準偏差
SD	Stable disease	安定
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oximetry	経皮的動脈血酸素飽和度
TA	Tufted angioma	房状血管腫
T.bil	Total bilirubin	総ビリルビン
VAS	Visual analogue scale	－
VM	Venous malformation	静脈奇形
VVM	Verrucous venous malformation	疣贅静脈奇形
WHO	World Health Organization	－

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

近年、Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin（以下、PI3K/AKT/mTOR）経路は、血管やリンパ管の発達だけでなく、脈管異常の原因や病態に関与しているということが解明され、本剤は、mTOR 阻害作用を有することから難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する新しい治療薬として注目されている。本剤を用いた in vitro 試験において、ヒト皮膚微小血管内皮細胞（HDMECs）の構成細胞であるリンパ管内皮細胞（LECs）、ヒトリンパ管奇形患者由来の LECs 及びマウスの血管内皮腫細胞（EOMA 細胞）の増殖を濃度依存的に抑制した。また、本剤はヒト LECs の遊走を抑制した。in vivo 試験では、エマルジョン化した不完全フロントアジュバンド誘発性リンパ管内皮腫瘍、マウス EOMA 細胞移植、マウス静脈奇形及びマウス転移性膵臓腫瘍細胞移植の各腫瘍モデルにおいて、本剤を経口もしくは腹腔内投与したとき、これらの動物モデルでみられた腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、これらの腫瘍細胞のリンパ管新生や血管新生を抑制した[1、2、3、4、5)]。

一方、臨床では、これまでの国内外の報告でステロイド、プロプラノロール、インターフェロンなどがおよそ 20～45.8%の奏効率[6)]を示すのに対して、本剤を用いた臨床試験の一つである Adams ら[7)]の報告では 80%(Overall Response)を超える極めて高い奏効率を示し、かつ良好な忍容性を示した。国内では、先に難治性リンパ管疾患に対する本剤の有効性が示され、2021 年 9 月に製造販売承認を取得した（承認番号：22600AMX00763000）。

2.7.3 では、難治性の脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした医師主導治験（NPC-12T-CVA 試験）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 試験）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 2.7.3-1）。また、国内外の臨床報告も参照して、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する本剤の有効性を明らかにした。

なお、本申請では、難治性血管疾患の効能追加に加え、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、それぞれの有効性評価項目における剤形別及び疾患別の評価の要約も行った。

表 2.7.3-1 有効性評価に使用した臨床試験の概要

試験の種類	医師主導治験	特定臨床研究
試験番号	NPC-12T-CVA	SRL-CVA-01
試験課題名	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	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
対象疾患	難治性脈管腫瘍・脈管奇形	難治性脈管腫瘍・脈管奇形
登録症例数	14 例	119 例
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照	多施設共同、非盲検、非対照
被験薬	NPC-12T 錠 NPC-12K 顆粒	NPC-12T 錠 NPC-12K 顆粒
試験期間	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）	投与開始後 52 週以上
実施時期	2020 年 6 月～2022 年 2 月	2017 年 11 月～2025 年 3 月（継続中）
資料区分	評価	参考

試験の種類	医師主導治験	特定臨床研究
添付資料番号	5.3.5.2-1	5.3.5.4-1 参

*：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。

2.7.3.1.1 本剤の有効性に関わる臨床試験

難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対するシロリムスの有効性に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対するシロリムスの有効性は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象に実施した多施設共同第Ⅲ相医師主導治験（以下、NPC-12T-CVA 試験）の結果に基づき評価した。

また、小関らが安全性の検討を主目的として実施中の難治性血管・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（以下、SRL-CVA-01 試験）において、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する有効性を検討しているため、有効性評価の参考とした。

これらの試験のほか、公表されている難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象としたシロリムスの有効性を検討した国内外の臨床研究・臨床試験について 2.7.3.2.3 に示す。

- NPC-12T-CVA 試験（評価資料）

本試験は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした第Ⅲ相医師主導治験である。本試験に組み入れられた症例 14 名のうち、治験薬投与を開始した症例は 13 例であり、剤形別及び疾患別の症例数は表 2.7.3-2 のとおりであった。なお、試験途中で剤形の変更があった 2 例については、最初に投与した剤形で集計した。

表 2.7.3-2 剤形別、疾患別症例数（NPC-12T-CVA）

疾患名	全体	錠剤	顆粒剤
リンパ管腫	3	0	3
リンパ管腫症	1	0	1
カポジ型血管内皮腫	1	0	1
静脈奇形	1	1	0
青色ゴムまり様母斑症候群	2	1	1
混合型脈管奇形	2	1	1
クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	3	0	3
合計	13	3	10

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_1_1、4.2_2_1、4.3_1）

- SRL-CVA-01 試験（参考資料）

本試験は、難治性血管・リンパ管疾患を対象とした特定臨床研究である。本申請資料では、データカットオフ日を 20[redacted]年 12 月 31 日とし、そこまでに得られた有効性の結果を＜5.3.5.4-1 参＞に示す。本研究に組み入れられた症例 119 名のうち、有効性解析対象例は 115 例であり、剤形別及び疾患別の症例数は表 2.7.3-3 のとおりであった。119 例中、NPC-12T-LM 試験からの移行例は 5 例（症例番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）、NPC-12T-CVA 試験からの移行例は 3 例（症例番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）であり、残りは本試験で新規登録された。

なお、試験途中で剤形の変更があった場合は、最初に投与した剤形で集計した。また、「粉砕」「懸濁」「分割」も錠に含めて集計した。

表 2.7.3-3 剤形別、疾患別症例数（SRL-CVA-01）

疾患名	全体	錠剤	顆粒剤
リンパ管腫	28	21	7
リンパ管腫症	27	24	3
ゴーハム病	7	7	0
リンパ管拡張症	3	3	0
カポジ型血管内皮腫	11	6	5
房状血管腫	3	2	1
静脈奇形	6	5	1
青色ゴムまり様母斑症候群	6	4	2
混合型脈管奇形	8	4	4
クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	8	5	3
動静脈奇形	3	2	1
Congenital angiomatosis （先天性血管腫症）	1	0	1
Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia （血小板減少症を伴う多巣性リンパ管内皮腫症）	1	1	0
Pseudomyogenic hemangioendothelioma （偽性筋原性血管内皮腫）	1	1	0
原発性リンパ浮腫	1	1	0
良性リンパ管内皮腫	1	0	1
合計	115	86	29

Source：＜5.3.5.4-1＞（T1_4_2、L1_2_1、L4_1_4）

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

NPC-12T-CVA 試験は、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。

2.7.3.1.1.2 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。以下に、疾病の詳細を示す。

- カポジ型血管内皮腫、房状血管腫：カサバッハ・メリット現象（KMP）を惹起しうる脈管腫瘍であり、KMP 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[8)]。KMP を伴っていない症例においても、病変が四肢の皮下組織や内臓に起こることから、手術による切除が困難であるだけでなく、難治性である。房状血管腫は出生時から存在することも多く、痛みや多汗を伴うことがある。病理組織学的に、内腔に突出した大型で楕円形の血管内皮細胞が、真皮や皮下に大小の管腔を形成する[9)]。
- リンパ管腫：大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘤性病変であり、全身どこにでも発生しうるが、特に、頭頚部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する[10)]。病変が大きく広範囲に及ぶものは難治性であり、機能面のみならず整容面からも患者の QOL（Quality of life）は著しく制限される。また、頚部顔面巨大病変を有する場合、気道圧迫、摂食・嚥下困難等生命に影響を及ぼし、さらに神経やほかの主要な脈管と絡み合って治療が困難となる。
- リンパ管腫症：中枢神経系を除く、骨、胸部（肺、縦隔、心臓）、腹部（腹腔内、脾臓）、皮膚、皮下組織等、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疾患である。小児、若年者に多く発症し、症状や予後は様々であるが、胸部に病変を認める場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴーハム病も、リンパ管腫症と同様に骨病変だけでなく、リンパ管組織の浸潤による内臓病変を有することから、同じリンパ管奇形と考えられている[11)]。平成 24 及び 25 年度に「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」により実施された全国調査において、国内のリンパ管腫症及びゴーハム病患者について、胸部病変のある 54 例（65.9%）のうち 17 例（31.5%）が死亡しており、予後不良であった[12)]。
- 静脈奇形：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[13)]。胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害を引き起こす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは血液凝固異常や心不全に至る。
- 青色ゴムまり様母斑症候群：静脈奇形が全身に多発する疾患であり、静脈奇形の一種と考えられており、難治性の疾患である[14)]。
- 混合型脈管奇形：本治験の対象疾患となっているリンパ管腫及び静脈奇形をそれぞれ混在した疾患であり、難治性の疾患である。

- クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群：1本の上肢もしくは下肢のほぼ全体、又はそれ以上の範囲にわたる混合型脈管奇形（毛細血管奇形、静脈奇形、動脈奇形、動静脈奇形、動静脈瘻、リンパ管奇形を含む）が存在し、四肢の大きさや形に左右差が生じる疾患である[15)]。

カポジ型血管内皮腫、房状血管腫は、国内の「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」などを参考に診断した[9)]。リンパ管腫は、本邦において、難病に指定されている「巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）」の診断基準を、頚部口腔咽頭病変に関する診断基準、巨大の定義（患者の手掌大以上の大きさ。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす）を除外して用いた[10)]。リンパ管腫症・ゴーハム病は、本邦の指定難病の診断基準を用いた[11)]。静脈奇形は、本邦において、難病に指定されている「巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）」の診断基準を、頚部口腔咽頭病変に関する診断基準、巨大の定義を除外して用いた[13)]。青色ゴムまり様母斑症候群は、小児慢性特定疾病の「青色ゴムまり様母斑症候群」の診断基準を用いた[14)]。混合型脈管奇形は、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」などを参考に診断した[9)]。クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、本邦の指定難病の診断基準を用いた[15)]。

NPC-12T-CVA 試験の選択・除外基準の詳細は表 2.7.3-11 に示す。

選択基準には、治療開始前の MRI（Magnetic resonance imaging）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う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、脾臓など）、骨浸潤、重要器官（眼、気道、耳など）の障害もしくはその可能性がある場合、又は、これらに相当する障害もしく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、過去にシロリムスの臨床試験に参加した患者、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、リンパ漏など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（プロプラノロールなど）が投与された患者などを除外した。

SRL-CVA-01 試験の選択・除外基準の詳細を表 2.7.3-12 に示す。対象は脈管腫瘍・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及び混合型脈管奇形など）とした。

選択基準には、脈管腫瘍・脈管奇形の中でも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、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。

2.7.3.1.1.3 実施体制

NPC-12T-CVA試験では、試験の質を担保するために、治験実施医療機関から独立した第三者機関として中央判定委員会を設定した。中央判定委員会では、各治験実施医療機関が判定した標的病変が適切であるか及び測定可能であるかを各治験実施医療機関から送付された画像に基づき判定した。標的病変以外の測定可能病変の有無についても判定した。標的病変が測定可能であると判定された症例の投与開始12、24及び52週後の測定可能病変の体積を測定した。体積は、原則、二人以上の放射線専門医が2回以上、別々に測定した結果の平均値を用いた。標的病変以外の測定可能病変の体積も同様に測定した。

SRL-CVA-01試験では、標的病変の奏効率は、各試験実施医療機関で判定することとし、中央判定委員会は設置しなかった。

2.7.3.1.1.4 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週後の標的病変の奏効率とした。投与開始24週後において、解析対象集団の症例のうち、中央判定委員会により測定可能病変ありと判定された症例を対象に「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）を認めた症例の割合を評価した。

標的病変は、MRIで測定可能な血管腫、リンパ管腫又はリンパ浮腫などとした。標的病変を2ヵ所以上有する場合、原則として、最大病変を標的病変とした。しかし、最大病変全体が一つのMRI撮像範囲内におさまらない場合、撮像された病変の中から、標的病変を中央判定委員会がいずれか1ヵ所に決めた。また、びまん性成分であり、病変とほかの組織との境界が明瞭でない場合、測定領域が明確な病変を標的病変として中央判定委員会が決定した。以後、規定された方法で評価をした。MRIは2方向以上の同じシークエンス（ギャップレスの脂肪抑制T2強調画像又は造影後脂肪抑制T1強調画像）で撮影した。1スライスごとの面積をDICOM（Digital Imaging and Communications in Medicine）ビューアーソフトであるOsirixで機械的に計測し（ブラシ法）、標的病変の体積を計算した。原則として、二人以上の放射線専門医が2回以上、別々に測定した結果を平均した値を用いることとした。「標的病変の治療効果判定」は、固形がんの治療効果判定に使用されるRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）ガイドラインを参考に、以下のように定めた(表 2.7.3-4)。

一方、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24及び52週後の標的病変の奏効率をNPC-12T-CVA試験と同様に評価した。

表 2.7.3-4 標的病変の治療効果判定

評価	所見
完全奏効：CR	すべての標的病変の消失
部分奏効：PR	標的病変のベースラインの体積と比較して治療後の体積が 20%以上減少
安定：SD	PR とするには縮小が不十分で、かつ PD とするには治療開始以降の最小の体積に比して腫瘍の増大が不十分
進行：PD	治療開始以降に記録された最小の体積と比較して治療後の体積が 20%以上増加

NPC-12T-CVA 試験の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、出血及び痛みを評価した。また、投与開始後の QOL 改善度及び ADL 改善度を評価した。QOL 評価には PedsQL（Pediatric Quality of Life Inventory）（25 歳以下）及び FACT-G（Functional Assessment of Cancer Therapy General）（26 歳以上）を、ADL（Activities of daily living）評価には Karnofsky PS(Karnofsky performance status)（同意取得時年齢が 10 歳以上）（表 2.7.3-5)、Lansky play-PS（Lansky play-performance scale）（同意取得時年齢が 10 歳未満）（表 2.7.3-6）を用いた。

SRL-CVA-01 試験においても、ほぼ同様の副次評価項目を設定した。

表 2.7.3-5 Karnofsky Performance Status（10 歳以上が使用）

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

表 2.7.3-6 Lansky play-performance scale（10 歳未満が使用）

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

2.7.3.1.1.5 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

  ＜登録時の体重 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＞

  下表（表 2.7.3-7）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。

表 2.7.3-7 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、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 2.7.3-8 に従い、投与開始 25 週目に顆粒剤に切替えを行った。

表 2.7.3-8 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 2.7.3-7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 2.7.3-9及び表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-9 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）	0.7 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）

表 2.7.3-10 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 2.7.3-7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。

2.7.3.1.1.6 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30 kg以上の錠剤の開始用量は、2 mgと設定した。

＜顆粒剤＞

体重30 kg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、AUC_t 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[16)]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、月齢年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[17] 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、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。

2.7.3.1.1.7 試験期間

NPC-12T-CVA 試験では、治験薬投与期を 24 週間、治験薬継続投与期を 28 週間、後観察期を 4 週間とした。

過去に実施された NPC-12T-LM 試験においては、難治性リンパ管疾患は慢性疾患であり、通常生涯にわたって症状が発現していることから、より長期に投与し観察する必要があると判断し、投与期間を 52 週間とした。その結果、投与開始 24 週後の奏効率（標的病変サイズの 20%を超える縮小）は 72.7%（8/11 例）であり、24 週間で十分に有効性が確認されたことから、治験薬投与期間を本剤の一定の評価が可能な 24 週間と設定した。

一方、SRL-CVA-01 試験では、NPC-12T-LM 試験及び NPC-12T-CVA 試験に参加できなかった患者や、NPC-12T-LM 試験及び NPC-12T-CVA 試験に参加した患者で、本剤の投与を中止することで症状が進行するおそれがある患者を受け入れ、52 週間を超える本剤の継続投与を目的として計画した試験である。このため一定の投与期間を設けず、本剤の錠剤又は顆粒剤が承認又は開発が中止されるまでの期間とした。なお、本申請時点では、既に本剤の投与が 3 年を超えて継続している症例が存在している。

2.7.3.1.1.8 目標症例数

NPC-12T-CVA 試験では、予定登録症例数を 10 例以上とした。

平成 25 年から実施されている「難治性血管・リンパ管疾患レジストリ」において、120 例（静脈奇形 17 例、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 7 例、カポジ型血管内皮腫 7 例、房状血管腫 1 例、リンパ管腫症 47 例及びゴーハム病 41 例）のうち、手術、放射線治療、mTOR 阻害剤投与、標的病変がない、データの不十分な症例を除いて、1 年以上観察され、画像評価が行われていた 72 例について、治験の評価と同様に病変部位の縮小率を検討したところ、

6ヵ月及び12ヵ月時点での病変の大きさの変化は乏しく、全例がSD（Stable disease）であり、PR（Partial response）は0%（0/72例）であった。また、平成27年から実施された「リンパ管腫レジストリ」においても、手術、硬化療法、mTOR阻害剤などの有効性評価に影響のある治療を受けていない19例のうち、病変縮小が認められたのは1例（5.3%）であった。以上より、計91例中1例（1.1%）で病変が縮小したという結果であったことから、保守的に見積もり閾値を5%と設定した。一方で、錠剤を用いたリンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病患者に対する医師主導治験（NPC-12T-LM試験）において、投与開始6ヵ月語の奏効率（標的病変サイズの20%を超える縮小）は72.7%（8/11例）であった。また、国内の血管・リンパ管疾患31例（血管性腫瘍9例、リンパ管腫5 例、リンパ管腫症6例、ゴーハム病6例、静脈奇形3例及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群2例）を対象とした臨床試験において、投与開始後6ヵ月の時点で、病変の縮小を認めたのは20例（64.5%）であった。同様に国内のリンパ管疾患20例（リンパ管腫5例、リンパ管腫症6例、ゴーハム病6例及びリンパ管拡張症3例）の報告によると、投与開始後6ヵ月の時点で10例（50.0%）に病変縮小が得られた。以上の結果を併合すると、有効率は61.3%（38/62例）であった。従って、期待値を60%と設定した。α=0.05（両側）、1-β=0.9と設定した場合、必要症例数は7例となる。中止などによる評価不能例の可能性及び複数の疾患を登録することを考慮し、目標症例数を10例とした。なお、本治験の対象疾患は、以下に示すとおり、複数の背景疾患の患者が対象であることから、1例でも多くの患者を組み入れることが可能となるように、予定登録症例数を10例以上とした。

・カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫
・リンパ管腫、リンパ管腫症又はゴーハム病
・静脈奇形又は青色ゴムまり様母斑症候群
・混合型脈管奇形又はクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

SRL-CVA-01試験では、目標症例数を130例とした。本試験の主要評価項目は、有害事象及び副作用であり、安全性を検討する試験であることから、統計学的な症例数の設定は行っていない。

NPC-12T-LM試験では治験薬投与期52週を完了した症例が10例程度、治験以外の難治性血管・リンパ管疾患患者が40例程度組入れが可能であると考え、50例と設定した（本試験開始時)。

しかし、予想よりも新規の組入れ数及び本試験の終了後に再投与が必要となった症例が多く、20■年4月時点で77例と大幅に目標症例数を超えた。また、20■年1月よりNPC-12T-CVA試験が開始となり、当該治験終了後に継続投与を必要とする症例の登録が予想された。そのため、当該治験終了後に投与が必要となる症例が5例、その他、新規又は再開する症例を20■年までに18例と見積もり、目標症例数を50例から100例に変更した。しかし、20■年度の再開症例及び新規症例の組入れが予想よりも多く、20■年2月時点で100例を超えた。20■年までに、さらに再開症例、治験の継続投与症例及び新規症例の組入れが続くことが予想されたため、目標症例数を130例に変更した。

2.7.3.1.1.9 解析手法

NPC-12T-CVA 試験の有効性評価項目に関する解析方法は以下のとおりである。

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（Confidence interval）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（Standard deviation）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。

副次評価項目に関する解析方法の詳細は以下のとおりである。

- 標的病変の奏効率

  中央判定委員会の判定による投与開始 12 及び 52 週後の標的病変の奏効率の点推定値及びその正確な CI を二項分布に基づき算出した。
- 標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度

  投与開始 12、24 及び 52 週後の皮膚病変の改善率の点推定値及びその正確な CI を二項分布に基づき算出した。FAS のうち投与前に皮膚病変があった症例及び FAS を対象とした。
- 胸水

  投与前値及び投与開始 12、24 及び 52 週後の胸水を認めた症例の割合とその CI を算出した。胸水量について、投与前値及び投与開始後の各時点の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与開始 24 週後における検定を行った。
- 腹水

  投与前値及び投与開始 12、24 及び 52 週後の腹水を認めた症例の割合とその CI を算出した。腹水量について、投与前値及び投与開始後の各時点の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与開始 24 週後における検定を行った。
- 血液凝固パラメータ

  投与前値及び投与開始 12、24 及び 52 週後の異常を認めた症例の割合とその CI を算出した。投与前値及び投与開始後の各時点の測定値の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与開始 24 週後における検定を行った。FAS のうち各項目の投与前値が異常であった症例及び FAS を対象とした。
- 出血

  いずれかの部位からの出血及び部位ごとの出血の WHO（World Health Organization）出血スケールによる評価について、投与前値及び投与開始 12、24 及び 52 週後の頻度及び割合並びに投与前値からの変化の頻度及び割合を算出した。いずれかの部位からの出血における Grade は、時点ごとのいずれかの部位の最高 Grade とした。投与開始 24 週後における投与前値からの変化については、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。

- 痛み

  痛みスケール（VAS）による評価について、投与前値及び投与開始 12、24 及び 52 週後の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与開始 24 週後における検定を行った。
- QOL 改善度

  PedsQL 及び FACT-G の総合得点と下位尺度得点について、投与前値及び投与開始 12、24 及び 52 週後の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与開始 24 週後における検定を行った。

  本人から報告されたデータを解析に用いることとしたが、本人から報告されたデータがない場合は、保護者から報告されたデータを解析に用いた。その場合、症例単位で保護者のデータを用いることとした。
- ADL 改善度

  Karnofsky PS（10 歳以上）及び Lansky play PS（10 歳未満）について、投与前値及び投与開始 12、24 及び 52 週後の頻度及び割合並びに投与前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始 24 週後における投与前値からの変化については、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。また、Karnofsky PS と Lansky play PS を併合した結果も示す。

SRL-CVA-01 試験では、適格例 119 例全例が安全性解析対象集団に、4 例を除く 115 例が FAS に採用された。主要評価項目は、有害事象及び副作用であり、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用について、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。なお、剤形別では本試験開始時に投与された剤形で層別した。また、有害事象及び副作用について、重症度〔CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events） Grade〕別に、SOC、PT ごとに発現例数及び発現率を算出した。

副次評価項目は FAS を対象として、全体、剤形別及び疾患群別に以下の解析を行った。なお、剤形別では本試験投与開始時に投与された剤形で解析を行った。

- 標的病変の奏効率

  奏効率の点推定値及びその CI を算出した。
- 呼吸機能

  要約統計量及び平均値の CI を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定及び検定を行った。
- 胸水

  投与開始前から胸水ありの症例を対象として、胸水の消失を認めた症例の割合及びその CI を算出した。胸水の有無の頻度及び割合を算出した。
- 腹水

  投与開始前から腹水ありの症例を対象として腹水の消失を認めた症例の割合及びその CI を算出した。腹水の有無の頻度及び割合を算出した。

- 貧血（ヘモグロビン)、血液凝固パラメータ（血小板数、D-dimer、フィブリノゲン）

投与開始前値異常例を対象として、投与後の変化量及び CI を算出した。全例を対象として、変化量の要約統計量及び平均値の CI を算出した。全例を対象として、時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。

- 出血

投与開始前から出血ありの症例を対象として、出血有無の頻度及び割合を算出した。いずれかの部位からの出血における Grade は、時点ごとのいずれかの部位の最大 Grade とした。

- 痛み（VAS）

VAS の要約統計量及び平均値の CI を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定及び検定を行った。

- ADL 改善度

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

- QOL 改善度

PedsQL（25 歳以下)、FACT-G（26 歳以上）のそれぞれのスコアについて、変化の要約統計量及び平均値の CI を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 NPC-12T-CVA 試験

添付資料番号＜5.3.5.2-1＞

本試験の方法と結果の要約を表 2.7.3-11 に示す。全症例の症例経過表を＜5.3.5.2-1 症例経過表＞に添付した。

本試験は、難治性の脈管腫瘍・脈管奇形のうち、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とした。

主要評価項目は、中央判定委員会の判定による投与開始 24 週後の標的病変の奏効率とし、中央判定委員会により測定可能病変ありと判定された症例を対象に「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）を認めた症例の割合を評価した。

表 2.7.3-11 NPC-12T-CVA 試験の方法と結果の要約

試験番号	NPC-12T-CVA
添付資料番号	＜5.3.5.2-1＞
標題	難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対する NPC-12T（顆粒剤・錠剤）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験
目的	難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象として、mTOR 阻害剤であるシロリムスの顆粒剤・錠剤を用いて有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	難治性の脈管腫瘍・脈管奇形
選択基準	1)　同意取得時の修正月齢が 1 ヵ月以上である患者。 2)　以下の疾患と各治験実施医療機関において確定診断されている患者。 ・カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫 ・リンパ管腫、リンパ管腫症又はゴーハム病 ・静脈奇形又は青色ゴムまり様母斑症候群 ・混合型脈管奇形又はクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 3)　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各治験実施医療機関において判定された患者。 4)　対象疾患により、重度の障害、難治性の症状を有する患者。 5)　登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている患者（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く）。 ・血清 T.bil（Total bilirubin）値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 ・血清 CRE （Creatinine）値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 6)　本治験への参加について、被験者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。
除外基準	1)　シロリムス以外の mTOR 阻害剤（エベロリムス等）、チロシンキナーゼ阻害剤（ベバシズマブ、ソラフェニブ等）等の mTOR 経路に関連する分子標的薬を登録前 8 週間以内に投与された患者。 2)　全身的治療が必要な感染症を有する患者。 3)　脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky PS が 30 以下（10 歳以上）又は Lansky play-PS が 30 以下（10 歳未満）である患者。 4)　以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・　間質性肺疾患 ・　コントロール不良の糖尿病 ・　コントロール不良の高血圧 ・　コントロール不良の高脂血症 ・　慢性の肝疾患

	・　慢性の腎疾患 5）　登録時、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）又はステロイドを長期投与中（4 週以上）の患者。ただし、局所注射、吸入ステロイド、ステロイド外用剤、生理的維持量のステロイドは全身的影響が少ないため、可とする。 6）　シロリムス及び治験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある患者。 7）　治験薬投与開始前1 週間以降に、CYP（Cytochrome P450）3A4 活性に影響を与える薬剤の投与が必要な患者。 8）　HIV（Human immunodeficiency virus）、原発性免疫不全症等の免疫不全のある患者。 9）　B 型肝炎ウイルスのキャリアー、及び/又はC 型肝炎ウイルスのキャリアーである患者。 10）シロリムスの吸収障害を起こす可能性のある患者。 11）同意取得前2 週間以内に、標的病変に対する手術（切除術、硬化療法、血管内治療）を受けた患者及び術後2 週間経過した後でも手術の影響と思われる病変部位の腫脹、感染、リンパ漏等が残存している患者。 12）登録前2 週間以内に、対象疾患に対する治療薬（プロプラノロール、越婢加朮湯、黄耆建中湯、インターフェロン製剤、オクトレオチド、ビスフォスフォネート、デノスマブ等）が投与された患者。 13）登録前4 週間以内に、骨髄抑制を起こす化学療法、生物学的製剤投与、保険適応外の薬剤等の投与を受けた患者。 14）同意取得前24 週以内に、標的病変に対する放射線治療を受けた患者。 15）同意取得前4 週間以内に他の治験に参加している患者。 16）MRI の画像評価に影響を及ぼす可能性がある歯列矯正具、人工内耳等を持つ患者。 17）以下のいずれか一つでも該当する患者。 ・　妊娠中又は妊娠している可能性がある ・　授乳中である ・　本人又はパートナーが本治験期間中の避妊に同意しない 18）過去にシロリムスの臨床試験に参加した患者。 19）その他、治験責任医師／分担医師が本治験への参加は不適当と判断する患者。
治験薬	一般名：シロリムス 治験成分記号：NPC-12T 成分・含量： 顆粒剤：顆粒1 g 中にシロリムス2 mg を含有（ボトル包装）。 錠剤：1 錠中にシロリムス1 mg を含有（PTP 包装）。
用法・用量	① 錠剤を投与する場合 ＜体重30 kg 以上＞ 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2 錠（シロリムス2 mg）から投与開始した。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。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。 ② 顆粒剤を投与する場合 ＜体重30 kg 以上＞ 1 回0.7 g（シロリムスとして1.4 mg）、1 日1 回食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mL となるように用量を増減し、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。 ＜体重30 kg 未満＞（2.7.2.2.2 に設定根拠を示す） 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）、下表の

<table>
<tr><td></td><td>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。
<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>
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、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。</td></tr>
<tr><td>症例数
（解析対象例数）</td><td>計画時：10例以上
解析時：登録例　14例、最大の解析対象集団（FAS）13例、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）13例、安全性解析対象集団13例、薬物動態解析対象集団13例</td></tr>
<tr><td>試験スケジュール</td><td>＜5.3.5.2-1　16.1.1＞参照</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>＜主要評価項目＞
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
＜副次評価項目＞
投与開始12、52週後の標的病変の奏効率
投与開始12、24、52週後の標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度
投与開始12、24、52週後の胸水
投与開始12、24、52週後の腹水
投与開始12、24、52週後の血液凝固パラメータ
投与開始12、24、52週後の出血
投与開始12、24、52週後の痛み
投与開始後のQOL改善度
投与開始後のADL改善度</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象及び副作用、臨床検査値、バイタルサイン</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目に関する解析方法</td><td>本治験の有効性評価は、特記しない限り、FASを対象に解析を行った。ただし、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。
1）主要評価項目の解析
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及びその正確なCIを二項分布に基づき算出した。ただし、中止基準に該当した症例は、非奏効例として扱った。また、二項分布に基づく正確な検定を行った。投与開始24週後の奏効率の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することとした。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。
2）副次評価項目の解析
（1）標的病変の奏効率
中央判定委員会の判定による投与開始12、52週後の標的病変の奏効率の点推定値及びその正確なCIを二項分布に基づき算出した。
（2）標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度
投与開始12、24、52週後の皮膚病変の改善率の点推定値及びその正確なCIを二項分布に基づき算出した。FASのうち投与前に皮膚病変があった症例及びFASを対象とした。
（3）胸水
投与前値及び投与開始12、24、52週後の胸水を認めた症例の割合とそのCIを算出した。胸水量について、投与前値及び投与開始後の各時点の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後</td></tr>
</table>

	の差に対する推定及び投与開始24週後における検定を行った。 （4）腹水 投与前値及び投与開始12、24、52週後の腹水を認めた症例の割合とそのCIを算出した。腹水量について、投与前値及び投与開始後の各時点の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与開始24週後における検定を行った。 （5）血液凝固パラメータ 投与前値及び投与開始12、24、52週後の異常を認めた症例の割合とそのCIを算出した。投与前値及び投与開始後の各時点の測定値の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与開始24週後における検定を行った。FASのうち各項目の投与前値が異常であった症例及びFASを対象とした。 （6）出血 いずれかの部位からの出血及び部位ごとの出血のWHO出血スケールによる評価について、投与前値及び投与開始12、24、52週後の頻度及び割合並びに投与前値からの変化の頻度及び割合を算出した。いずれかの部位からの出血におけるGradeは、時点ごとのいずれかの部位の最高Gradeとした。投与開始24週後における投与前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。 （7）痛み 痛みスケール（VAS）による評価について、投与前値及び投与開始12、24、52週後の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与24週後における検定を行った。 （8）QOL改善度 PedsQL及びFACT-Gの総合得点と下位尺度得点について、投与前値及び投与開始12、24、52週後の要約統計量並びに投与前値からの変化の要約統計量を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与前と投与後の差に対する推定及び投与24週後における検定を行った。本人から報告されたデータを解析に用いることとしたが、本人から報告されたデータがない場合は、保護者から報告されたデータを解析に用いた。その場合、症例単位で保護者のデータを用いることとした。 （9）ADL改善度 Karnofsky PS（10歳以上）及びLansky play PS（10歳未満）について、投与前値及び投与開始12、24、52週後の頻度及び割合並びに投与前値からの変化の頻度及び割合を算出した。投与開始24週後における投与前値からの変化については、Wilcoxonの符号付順位検定を実施した。また、Karnofsky PSとLansky play PSを併合した結果も示す。
有効性の結果	1)主要評価項目 FASにおける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は53.8%（7/13例、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）。 2)副次評価項目 (1)FASにおける投与開始12及び52週後の標的病変の奏効率 いずれも61.5%（8/13例、95%CI：31.6～86.1%）であった。 (2)標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度 FASのうち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。 (3)胸水、(4)腹水 胸水及び腹水は治験期間を通して認められなかった。 (5)血液凝固パラメータ

	FAS（投与開始前値異常例）において、血液凝固パラメータの投与開始前値が異常で投与開始24週後に正常化を認めた症例の割合は、PT-INRで60.0%（3/5例）、APTTで50.0%（1/2例）、血小板数で100.0%（2/2例）、フィブリノゲンで66.7%（4/6例）、D-dimerで50.0%（4/8例）であった。アンチトロンビンⅢでは投与開始前値異常例がいなかった。血液凝固パラメータでは、FAS及びFAS（投与開始前値異常例）において投与開始24週後のフィブリノゲンに、FASにおいて投与開始24週後の血小板数に、投与開始前から統計学的に有意な改善が認められた。 (6)出血 FASにおけるいずれかの部位からの出血について、投与開始24週後の出血のGradeの投与開始前からの変化は統計学的に有意ではなかった。投与開始前に出血が認められた症例5例のうち、投与開始24週後に3例で出血のGradeの改善が認められ、2例は不変であった。 (7)痛み FASにおける投与開始24週後の痛み（VAS）について、投与開始前からの変化量は統計学的に有意ではなかった。投与開始前に痛みが認められた症例4例のうち、投与開始前から投与開始24週後に1例で痛み（VAS）の改善が認められ、2例で悪化が認められ、1例では投与開始24週後に痛みが評価されなかったものの投与開始12及び52週後に改善が認められた。 (8)QOL改善度 FASにおける投与開始24週後のPedsQL（25歳以下の12例）の総合得点について、統計学的に有意な変化はみられなかった。項目別のいずれも、統計学的に有意な変化はみられなかった。投与開始24週後のFACT-G（26歳以上）は評価例数が1例であるため、総合得点及び項目別のいずれも変化の統計学的評価はできなかった。 (9)ADL改善度 FASにおける投与開始24週後のADL改善度（Karnofsky PSとLansky play PSを併合した結果）について、投与開始前から統計学的に有意な改善が認められた。
安全性の結果	(1)有害事象 安全性解析対象集団13例全例（100.0%）に発現した。最もよくみられた有害事象は口内炎（10例、76.9%）であり、次いで、発熱（9例、69.2%）、下痢（4例、30.8%）、上咽頭炎、RSウイルス感染、ざ瘡、上気道の炎症及び好中球数減少（各3例、23.1%）、並びに腹痛、悪心、中耳炎、咽頭炎、上気道感染、倦怠感、皮膚乾燥、鼻漏及び頭痛（各2例、15.4%）の順であった。その他の有害事象はいずれも各1例での発現であった。発現した有害事象の最高重症度がGrade 3であった症例は9例（69.2%）であり、Grade 4及び5であった症例はいなかった。 (2)副作用 安全性解析対象集団13例全例（100.0%）に発現した。最もよくみられた副作用は口内炎（10例、76.9%）であり、次いで、発熱（8例、61.5%）、下痢、ざ瘡及び好中球数減少（各3例、23.1%）、並びに腹痛、悪心、倦怠感、上気道感染、RSウイルス感染、鼻漏、上気道の炎症及び頭痛（各2例、15.4%）の順であった。その他の副作用はいずれも各1例での発現であった。発現した副作用の最高重症度がGrade 3であった症例は8例（61.5%）であり、Grade 4及び5であった症例はいなかった。 (3)死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象は安全性解析対象集団13例中4例（30.8%）に発現し、このうち副作用は3例（23.1%）であった。重篤な有害事象の内訳は、RSウイルス感染（2例、15.4%；各1件）、並びに細菌感染、下部消化管出血、上気道の炎症及び気管支炎（各1例、7.7%；各1件）であった（RSウイルス感染1件、上気道の炎症及び気管支炎は、同一症例に発現）。このうち、下部消化管出血以外の事象は副作用であった。重篤な有害事象の重症度はいずれもGrade 3であり、転帰はすべて回復であった。 治験薬投与中止に至った有害事象の発現はなかった。 (4)臨床検査値に関連する有害事象 好中球数減少が3例（23.1%）に4件、アラニンアミノトランスフェラー

	ゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少症、好中球減少症、高トリグリセリド血症及び蛋白尿が各1例（7.7%）に各1件発現し、そのすべてが副作用として報告された。このうちすべての事象が非重篤であり、重症度はGrade 2又は3であった。治験薬投与中断に至った事象は2例に2件、治験薬減量に至った事象は1例に1件発現した。転帰は、未回復の2例2件及び軽快の1例1件を除き、回復であった。投与剤形によって、臨床検査値の推移に大きな違いはみられなかった。 (5)バイタルサイン バイタルサインに関連する有害事象は、発熱が9例（69.2%）に発現し、このうち8例（61.5%）が副作用として報告された。このうちすべての事象が非重篤であり、重症度はGrade 1又は2であった。転帰は1例では未回復であったが、その他の8例では治験薬の投与を変更せず回復した。
実施施設	4施設（日本）
実施期間	2020年6月1日（最初の症例の同意取得日）～2022年2月7日（最後の症例の観察日）

2.7.3.2.2 SRL-CVA-01試験

添付資料番号＜5.3.5.4-1参＞

本試験の方法と結果の要約を表 2.7.3-12に示す。

本試験は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形のうちリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、青色ゴムまり様母斑症候群、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群及び混合型脈管奇形を対象とした。

表 2.7.3-12 SRL-CVA-01試験の方法と結果の要約

試験番号	SRL-CVA-01
添付資料番号	＜5.3.5.4-1参＞
標題	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験
目的	難治性血管・リンパ管疾患を対象として、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害剤であるシロリムスの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	難治性血管・リンパ管疾患
選択基準	① 難治性血管・リンパ管疾患〔リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カポジ型血管内皮腫（KHE）又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等〕と各試験実施医療機関において確定診断されている患者。 ② 本試験において、シロリムスの投与を開始する症例の場合、対象疾患により、重度の障害、難治性の症状を有する患者。 ③ 登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている患者（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く）。 ・血清T.bil値：年齢別基準値上限の3倍未満 ・血清CRE値：年齢別基準値上限の3倍未満 ④ 本試験への参加について、被験者本人又は代諾者（同意取得時の年齢20歳未満の場合）からの同意が文書で得られている患者。
除外基準	1) 全身的治療が必要な感染症を有する患者。 2) 以下に示す、いずれかの合併症を有する患者。 ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・コントロール不良の高脂血症 ・ヘモグロビン値7 g/dL以上を維持するために、頻回（週に1回以

<table>
<tr><td></td><td>上）の輸血を必要とする失血
3)　シロリムス及び試験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある患者。
4)　原発性免疫不全症や何らかの原因による続発性免疫不全を合併し、シロリムス投与によって明らかに感染症のリスクが増大するおそれのある症例。
5)　同意取得前2週間以内に、標的病変に対する手術（切除術、硬化療法、血管内治療）を受けた患者。
6)　以下のいずれか一つでも該当する患者。
・妊娠中又は妊娠している可能性がある
・授乳中である
・本試験期間中の避妊に同意しない
7)　研究責任医師又は研究分担医師が本試験の対象として不適当と判断する患者。
8)　Performance Status（PS）〔10歳以上はKarnofsky PS、10歳未満はLansky play PSを使用〕が20以下の患者）。</td></tr>
<tr><td>試験薬</td><td>一般名：シロリムス
成分・含量：
ラパリムス錠：1錠中にシロリムス1 mgを含有する錠剤
NPC-12顆粒　：1 g中にシロリムス2 mgを含有する顆粒剤</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムス投与を継続中である場合＞
継続中の用量で開始し、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように用量を増減した。

＜本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムスを投与していない場合（シロリムスを休薬中の症例を含む）＞
・錠剤を投与する場合
【登録時の体表面積1.0 m^2以上】
開始用量2 mgとし、1日1回食後又は空腹時（試験薬投与中は、原則として、一定）に投与した。投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように用量を増減した。
【登録時の体表面積1.0 m^2未満】
開始用量1 mgとし、1日1回食後又は空腹時（試験薬投与中は、原則として、一定）に投与した。投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように用量を増減した。
・顆粒剤を投与する場合
1日1回朝夕食後又は空腹時（試験薬投与中は、原則として、一定）、下表の用量で投与を開始した。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。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。増減の用量は、開始用量の30%とした。
<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>
シロリムス製剤（錠剤・顆粒剤）の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又は長期投与による有害事象の発現が懸念される場合、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、臨床症状・所見が安定している場合、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも増量を行わなくてもよいこととした。</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>投与開始後52週以上</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：130例</td></tr>
</table>

（解析対象例数）	解析時：最大の解析対象集団（FAS）115 例、安全性解析対象集団 119 例、薬物動態解析対象集団 89 例
試験スケジュール	＜5.3.5.4-1 参 16.1.1＞参照
有効性評価項目	投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの標的病変の奏効率 投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの呼吸機能 投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの胸水 投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの腹水 投与開始 4、12、24、52 週後、以後 24 週ごとの貧血（ヘモグロビン）、血液凝固パラメータ（血小板数、D-dimer、フィブリノゲン） 投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの出血 投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの痛み 投与開始 24、52 週後の Quality of life（QOL）改善度 投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの Activities of daily living（ADL）改善度
安全性評価項目	有害事象及び副作用
有効性評価項目に関する解析方法	1)標的病変の奏効率 奏効率の点推定値及びその CI を算出した。 2)呼吸機能 要約統計量及び平均値の CI を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定及び検定を行った。 3)胸水 投与開始前から胸水ありの症例を対象として、胸水の消失を認めた症例の割合及びその CI を算出した。胸水の有無の頻度及び割合を算出した。 4)腹水 投与開始前から腹水ありの症例を対象として腹水の消失を認めた症例の割合及びその CI を算出した。腹水の有無の頻度及び割合を算出した。 5)貧血（ヘモグロビン)、血液凝固パラメータ（血小板数、D-dimer、フィブリノゲン) 投与開始前値異常例を対象として、投与後の変化量及び CI を算出した。全例を対象として、変化量の要約統計量及び平均値の CI を算出した。全例を対象として、時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。 6)出血 投与開始前から出血ありの症例を対象として、出血有無の頻度及び割合を算出した。いずれかの部位からの出血における Grade は、時点ごとのいずれかの部位の最大 Grade とした。 7)痛み（VAS) VAS の要約統計量及び平均値の CI を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定及び検定を行った。 8)ADL 改善度 変化の頻度及び割合を算出した。投与開始 52 週後又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。 9)QOL 改善度 PedsQL（25 歳以下)、FACT-G（26 歳以上）のそれぞれのスコアについて、変化の要約統計量及び平均値の CI を算出した。時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行った。
有効性の結果	1）標的病変の奏効率 FAS を対象とした標的病変の奏効率（例数、95%IC）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 週毎の各時点では、標的病変の奏効率は 51.9%（14/27 例）～100.0%（5/5 例及び 3/3 例）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。 2)呼吸機能、胸水、腹水 呼吸機能（努力性肺活量、1 秒率、経皮的酸素飽和度)、胸水及び腹水に対する本剤の明らかな効果を認められなかった。 3)貧血・血液凝固パラメータ

	貧血、血液凝固パラメータでは、FAS のうち投与開始前値異常例を対象としたヘモグロビン及びフィブリノゲン（それぞれ P<0.001 及び P=0.003）、並びに FAS を対象としたヘモグロビン、血小板数及びフィブリノゲン（それぞれ P=0.003、P=0.043 及び P<0.001）に、投与開始 52 週後の時点で投与開始前から統計学的に有意な改善が認められた。 4)出血 出血の投与開始前からの投与開始 52 週後の出血の Grade の低下は統計学的に有意であった（P<0.001）。 5)痛み 痛み（VAS）の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 24 及び 52 週後でそれぞれ -9.6（61 例、-14.8～-4.3）及び-11.5（43 例、-18.2～-4.8）であり、24 週後の時点で統計学的に有意な変化が認められた（P<0.001）。 6)QOL 改善度、ADL 改善度 QOL（PedsQL の総合得点及び感情的機能）（それぞれ P=0.048 及び P=0.045）及び ADL 改善度（Karnofsky PS スコア及 Lansky play-PS）（それぞれ P ＜ 0.001 及び P ＜ 0.001）に、投与開始 52 週後の時点で投与開始前から統計学的に有意な改善が認められた。
安全性の結果	1)　有害事象 安全性解析対象集団 119 例中 37 例（31.1%）に発現した。最もよくみられた有害事象は口内炎（12 例、10.1%）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎（8 例、6.7%）、蜂巣炎（7 例、5.9%）、軟部組織感染（3 例、2.5%）、並びに肺炎、高トリグリセリド血症、下痢及び好中球数減少（各 2 例、1.7%）の順であった。その他の有害事象はいずれも各 1 例での発現であった。発現した有害事象の最高重症度が Grade 3 であった症例は 18 例（15.1%）、Grade 4 は 1 例（0.8%）、Grade 5 は 4 例（3.4%）であった。 2)　副作用 安全性解析対象集団 119 例中 34 例（28.6%）に発現した。最もよくみられた副作用は口内炎（12 例、10.1%）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎（8 例、6.7%）、蜂巣炎（6 例、5.0%）、軟部組織感染（3 例、2.5%）、並びに肺炎、高トリグリセリド血症、下痢及び好中球数減少（各 2 例、1.7%）の順であった。その他の副作用はいずれも各 1 例での発現であった。発現した副作用の最高重症度が Grade 3 であった症例は 16 例（13.4%）、Grade 4 は 1 例（0.8%）、Grade 5 は 2 例（1.7%）であった。 3)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 有害事象により死亡に至った症例は 4 例であり、このうち 2 例は副作用により死亡に至った。死亡に至った有害事象は、呼吸不全、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心不全（各 1 例；各 1 件、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症は同一症例に発現）であり、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副作用であった。 重篤な有害事象（死亡を含む）は、安全性解析対象集団 119 例中 17 例（14.3%）に発現し、このうち副作用は 13 例（10.9%）であった。 重篤な有害事象（死亡を含む）の内訳は、蜂巣炎（7 例、5.9%；1 例の同一症例に 3 件、2 例の同一症例に各 2 件、それ以外は各 1 件）、肺炎（2 例、1.7%；2 件）、並びに胃腸炎、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、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（各 1 例、0.8%；心不全が 1 例の同一症例に 2 件、それ以外は各 1 件）であった（蜂巣炎 2 件及び臍ヘルニア、蜂巣炎 2 件及びクリッペル・トレノーネイ症候群、心不全 2 件及び末梢性浮腫、ヘモフィルス肺炎及び脊椎炎、腹部膨満及び肺炎 1 件、レンサ球菌性髄膜炎及びリンパ管炎、腹腔内出血及び敗血症、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症、並びに胃腸炎、肺炎 1 件及び上気道感染は、それぞれ同一症例に発現）。このうち、蜂巣炎（6 例、5.0%；1 例の同一症例に 3 件、2 例の同一症例に各 2 件、それ以外は各 1 件）、肺炎（2 例、1.7%；2 件）、及び胃腸炎、リンパ管炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘモフィルス肺炎、敗血症、細菌性胃炎、劇症型溶

	血性レンサ球菌感染症、腹部膨満、腹腔内出血、脊椎炎及び末梢性浮腫は副作用であった。Grade 4 の重篤な副作用として腹腔内出血（投与 25 日目に発現、転帰は未回復）及び肺炎（投与 155 日目に発現、転帰は回復）が発現した。試験薬投与中止に至った有害事象は、9 例に 12 件発現し、心不全を除き、いずれも副作用であった。その内訳は蜂巣炎（2 例；1 例の同一症例に 3 件、それ以外は 1 件）、ざ瘡様皮膚炎（2 例；2 件）並びに脊椎炎、腹膜炎、腹腔内出血、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症及び心不全（各 1 例；各 1 件）であった（細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症は同一症例に発現）。 4)　臨床検査値に関連する有害事象 高トリグリセリド血症及び好中球数減少が各 2 例（1.7%）並びに貧血が 1 例（0.8%）に発現した。いずれの事象も非重篤で、高トリグリセリド血症及び好中球数減少は副作用と判断された。
実施施設	5 施設
実施期間	2017 年 11 月 16 日（最初の症例の同意取得日）～継続中

2.7.3.2.3 その他の試験（文献報告）

2.7.3.2.3.1 臨床報告・システマチックレビュー

本剤の難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する臨床報告を表 2.7.3-13 及び表 2.7.3-14 に、システマチックレビューの報告を表 2.7.3-15 に示す。

表 2.7.3-13 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する本剤の有効性に関する試験報告①

著者名、発表年（国名）	小関、2019[17]（日本）	Adams、2016[18]（米国）	Hammer、2018[19]（ベルギー）	Harbers、2023[40]（オランダ）
試験名	リンパ管異常を有する患者の病変サイズ、臨床症状及び QOL に対するシロリムス療法のインパクト	複雑性脈管異常に対するシロリムスの有効性と安全性	広範囲で複雑型 Slow-flow 脈管奇形に対するシロリムスの治療効果：単施設、前向き第Ⅱ相試験	血管奇形に対する小児と成人間の低濃度のシロリムス治療効果：第Ⅱb 相試験
デザイン	非盲検、非対照	非盲検、非対照	非盲検、非対照	単群、非盲検
シロリムス用量	体表面積 1.0 m^2 以上の場合：1 日 1 回 2 mg（2 錠） 体表面積 1.0 m^2 未満の場合：1 日 1 回 1 mg（1 錠） 血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように用量調節された。	1 日 2 回の本剤の液剤を経口投与とし、開始用量は 1 回あたり 0.8 mg/m^2 であった。本剤の血中トラフ濃度は 10～15 ng/mL の間で維持された。	12 歳未満には本剤の液剤を 1 日 2 回の経口投与とし、開始用量は 1 回あたり 0.8 mg/m^2 であった。また、12 歳以上には錠剤 2 mg/日を 1 日 1 回経口投与で開始し、血中トラフ濃度が 10～15 ng/mL となるように用量調節された。	小児：開始用量 0.8 mg/m^2 を 1 日 2 回 成人：標準開始用量 1 mgを 1 日 2 回 本剤の血中トラフ濃度は、4～10 ng/mL となるように用量調節された。
例数	20 例	60 例	19 例	150 例
内訳	リンパ管腫 5 例 リンパ管腫症 6 例（KLA 3 例、GLA 3 例） ゴーハム病 6 例 リンパ管拡張症 3 例	リンパ管腫 5 例 リンパ管腫症 14 例（GLA 7 例、KLA 7 例） ゴーハム病 3 例 KMP を伴う KHE 10 例 KMP を伴わない KHE 3 例	リンパ管腫 6 例 リンパ管腫症（GLA）2 例 静脈奇形 7 例 毛細血管静脈奇形 1 例 クリッペル・トレノネー症候群 2 例	KHE/TA with KMP 17 例 KHE/TA without KMP 3 例 Not reported with KMP 8 例 Phosphatase and tensin homolog

著者名、発表年（国名）	小関、2019[17]（日本）	Adams、2016[18]（米国）	Hammer、2018[19]（ベルギー）	Harbers、2023[40]（オランダ）
		その他の血管・リンパ管疾患 25 例（混合型脈管奇形 16 例、リンパ管拡張症 3 例、PTEN/動静脈奇形 2 例、PTEN 過誤腫症候群 4 例）	PTEN 過誤腫症候群 1 例	hamartoma 1 例 Phosphatase and tensin homolog overgrowth 4 例 Vascular malformation 9 例 Lymphatic malformation 46 例 Arteriovenous malformation 4 例 Phosphatase and tensin homolog/arteriovenous malformation 2 例 Vombined lymphatic-venous malformation 6 例 Capillary lymphatic venous malformation 18 例 Generalized lymphatic anomaly/Gorham-Stout disease 23 例 Kaposiform lymphangiomatosis 8 例 Unknown 1 例
主たる有効性評価項目	6 ヵ月時点の標的病変の奏効率	6 コース(6 ヵ月)投与終了時の奏効率	投与 12 ヵ月後の標的病変の変化	投与 6 ヵ月後＋追跡期間 12 ヵ月後の臨床効果
結果	6 ヵ月時点で 50%の患者が PR であった。 総重症度スコアと QOL スコアにおいて投与前に対し有意な改善を認めた(それぞれ P=0.0029 及び P=0.0129) 重度の副作用は認められなかった。	6 コース時点では 47/57 例（83%）、12 コース時点では 45/53 例（85%）の患者に奏効例を認めた。そのうち、12 コースでは、難治性リンパ管疾患の各疾患では、リンパ管腫 50%、リンパ管腫症 93%、ゴーハム病 50%であった。カサバッハ・メリット現象を伴うカポジ型血管内皮腫、毛細血管リンパ管静脈奇形(CLVM)、PTEN/動静脈奇形及び静脈リンパ管奇形（混合型脈管奇形）に対する奏効率は 100%であったことが報告されている。 安全性に関して良好な忍容性を示す。	16/19 例について、MRI を用いた画像評価において投与 12 ヵ月後の標的病変の体積が縮小した。	Complete response;5 例(3.33%)、Partial response;123 例(82%)、Stable disease;3(2%)、Progressive disease;7 例(4.67%)、No response;9 例(6%)、Not evaluable for response;3 例(2%)

*KHE;カポジ型血管内皮腫、TA；房状血管腫、KMP；カサバッハ・メリット現象

表 2.7.3-14 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する本剤の有効性に関する試験報告②

著者名、発表年（国名）	Maruani、2021[20]（フランス）	Ji,2021[21]（中国）	Zhou,2021[22]（中国）
試験名	小児の Slow-flow 血管奇形に対するシロリムス投与の治療効果（PERFORMUS 試験）	難治性血管異常に対するシロリムスの前向き多施設共同試験	青色ゴムまり様母斑症候群に対するシロリムスの有効性と安全性
デザイン	非盲検、非対照	非盲検、非対照	非盲検、非対照
シロリムス用量	本剤の液剤又は錠剤 0.08 mg/kgを 1 日 2 回の経口投与とし、血中トラフ濃度が 4～12 ng/mL となるように用量調節された。	本剤 0.8 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与し、血中トラフ濃度が 10～15 ng/mL となるように用量調節された。	3～10 ng/mL のトラフ濃度を維持するために、1.0 mg/m^2 の用量でシロリムスを投与された。
例数	59 例	126 例	11 例
内訳	静脈奇形　22 例 リンパ管奇形　18 例 リンパ管奇形＋静脈奇形 19 例	KHE 25 例、VM 19 例、AVM 5 例、LM 20 例、PL 2 例、GLA 8 例、KLA 4 例、PIL 4 例、CCLA 1 例、GSD 2 例、CVM 6 例、CLM 5 例、LVM 10 例、CLVM 3 例、CVAVM 3 例、KTS 7 例、CLOVES 2 例*	青色ゴムまり様母斑症候群　11 例
主たる有効性評価項目	観察期間中と比較した介入期間中の MRI による標的病変の単位測定あたりの変化	投与 12 ヵ月後の標的病変の変化	ベースライン時及び治療後 3、6 及び 12 ヵ月の病変サイズの変化
結果	MRI で測定された血管奇形の体積の変化について、リンパ管奇形の小児で観察期間中と比較し有意な減少が認められた(mean [SD] difference、 -0.005 [0.005])。	overall：PR 以上、77.8%（98/126 例）at 12 months 体積率：≧20%の減少	平均病変サイズは、シロリムス治療の 3 カ月、6 ヵ月及び 12 ヵ月で、それぞれ 7.4%(P=0.004)、9.3%(P=0.001)及び 13.0%(P ＜ 0.001)減少であった。

*KHE;カポジ型血管内皮腫、VM；静脈奇形、AVM;動静脈奇形、LM；リンパ管奇形、PL；原発性リンパ浮腫、GLA；リンパ管腫症、KLA;カポジ型リンパ管腫症、PIL;原発性腸リンパ管拡張症、CCLA;リンパ管拡張症、GSD;ゴーハム病、CVM;毛細血管静脈奇形、CLM;毛細血管リンパ管奇形、LVM;リンパ静脈奇形、CLVM;毛細血管リンパ管静脈奇形、CVAVM;毛細血管動静脈奇形、KTS;クリッペル・トレノネー症候群、CLOVES;CLOVES 症候群

表 2.7.3-15 難治性脈管腫瘍・脈管奇形の有効性に関するシステマチックレビューの報告

著者名、発表年（国名）	Geeurickx、2021[23]（ベルギー）	Sandbank、2019[24]（イスラエル）
試験名詳細	先天性血管奇形に対するシロリムスの有効性と安全性	血管異常に対するシロリムスの有効性と安全性
対象	2010/1～2019/5 に発表された文献レビュー68 記事、324 例 52 の症例報告（94 例）、8 つのレトロスペクティブ試験（102 例）、5 つのプロスペクティブ試験（85 例）、3 つのランダム化比較試験（43 例）	①　2013/3～2017/12 にシロリムスの治療を受けた血管異常患者 19 例のレトロスペクティブデータ ②　血管異常 150 例が含まれる文献レビュー

著者名、発表年（国名）	Geeurickx、2021[23]（ベルギー）	Sandbank、2019[24]（イスラエル）
内訳	VM 15 例、BRBNS 15 例、VVM 10 例、LMs 136 例、AVM 10 例、LVM 10 例、CVM 1 例、CLVM 16 例、CLOVES 1 例、KTS 5 例*	① CLOVES 症候群 2 例、クリッペル・トレノーネー症候群 5 例、パークス・ウェーバー症候群 1 例、複合リンパ静脈奇形 2 例、リンパ奇形 4 例、青色ゴムまり様母斑症候群 1 例、動静脈奇形 1 例、全身性リンパ管異常 2 例、不明 1 例 ② KHE/TA with KMP 17 例 KHE/TA without KMP 3 例 Not reported with KMP 8 例 Phosphatase and tensin homolog hamartoma 1 例 Phosphatase and tensin homolog overgrowth 4 例 Vascular malformation 9 例 Lymphatic malformation 46 例 Arteriovenous malformation 4 例 Phosphatase and tensin homolog/arteriovenous malformation 2 例 Vombined lymphatic-venous malformation 6 例 Capillary lymphatic venous malformation 18 例 Generalized lymphatic anomaly/Gorham-Stout disease 23 例 Kaposiform lymphangiomatosis 8 例 Unknown 1 例
治療期間（Min～Max）	12 ヵ月（1～60 ヵ月）	データなし
シロリムス用量	最も頻度が高いレジメン 0.8 mg/m^2 を 1 日 2 回	① 経口投与（17 例）は、0.6 mg/m^2 のシロリムスを 1 日 2 回経口投与、局所投与（2 例）は、0.2% シロリムスゲルを 1 日 2 回塗布 ② 開始用量 0.8 mg/m^2 を 1 日 2 回（96%）、0.05 mg/kg を 1 日 2 回（4%）
血中濃度	10～15 ng/ml の目標レベルに到達するように漸増	① 5～12 ng/mL の目標レベルに到達するように漸増 ② 10～15 ng/mL(62%),5～15 ng/mL(8%),報告なし（27%）
有効性評価方法	シロリムス投与 6 ヵ月後の奇形のサイズ、臨床症状	③ 臨床的改善；疼痛レベル、VA サイズ及び分泌の改善、蜂窩織炎及び血栓症イベント減少 ④ 有効性基準；病変サイズの安定化又は縮小、輸血の必要性の減少、疼痛レベルの改善、蜂窩織炎のイベント減少、生命機能の改善

著者名、発表年（国名）	Geeurickx、2021[23]（ベルギー）	Sandbank、2019[24]（イスラエル）
結果	静脈奇形 67%、青色ゴムまり様母斑症候群 93%の患者で奇形のサイズが減少した（6 ヵ月治療後）。 ゴーハム病、全身性リンパ管異常では、80%以上の患者でリンパ管奇形のサイズが改善した。 症候性血管奇形でも多くの患者で奇形サイズが減少し、奇形の種類に関係なくほぼすべての患者で症状が改善した。 副作用発現率は 53%であり、いずれも軽度であった。	Near complete resolution；1 例、Partial response;14 例、no response;2 例、stable disease→progressive disease;2 例 Complete response;5 例(3.33%)、Partial response;123 例(82%)、Stable disease;3(2%)、Progressive disease;7 例(4.67%)、No response;9 例(6%)、Not evaluable for response;3 例(2%) 副作用については、いずれも許容範囲内であった。

* VM；静脈奇形、BRBNS; 青色ゴムまり様母斑症候群、VVM;疣贅静脈奇形、AVM;動静脈奇形、LM；リンパ管奇形、CVM;毛細血管静脈奇形、LVM;リンパ静脈奇形、CLVM;毛細血管リンパ管静脈奇形、KTS;クリッペル・トレノネー症候群、CLOVES;CLOVES 症候群

2.7.3.2.3.2 文献報告

ISSAVA 分類[25]に記載されている疾患のうち、本剤の効果が期待できる疾患〔本申請効能・効果（案）を除く〕に対する文献報告を以下に示す。

・ Pseudomyogenic hemangioendothelioma（PHE；偽性筋原性血管内皮腫）：

「血管内皮腫」に含まれる「偽性筋原性血管内皮腫」は、非常にまれな疾患ではあるが、SRL-CVA-01 試験で登録され、効果が得られており、さらに以下のとおりシロリムスが本疾患に対して有効であることが海外でも報告されている。

1) Gabor ら[26]は、大腿骨と脛骨に沿った多数の骨と筋肉に病変のある PHE 症例 1 例（9 歳男性）について報告した。症例は、化学療法では改善せず、徐々に一人で歩く能力を失い、松葉杖が必要となり、病変の進行が認められた。2 ヵ月後に行われた MRI では、著しい進行が明らかになっていた。シロリムスの経口投与により、患者の筋肉は 2 週間以内に強くなり、シロリムス治療の 4 ヵ月後、短い距離であれば一人で歩くことができ、7 ヵ月後には松葉杖が不要になった。9 ヵ月後には痛みがなく、いくつかのスポーツに参加できるようになった。骨代謝の指標が正常化し、骨の恒常性と機能の改善が示唆された。脛骨と大腿骨の一部病変の縮小（ほかの病変は安定）及びパフォーマンスステータスの改善が認められた。

2) Ren ら[27]は、多発性結節並びに腸骨及び左腰部に病変を持つ PHE 症例 1 例（61 歳男性）について報告した。症例は、急速に進行する多発性結節と左腰部及び左腸骨部の限局性疼痛が 2 ヵ月以上続いていた。皮膚病変は不連続性、隆起性、皮下性で、直径 0.3～1.5 cm、表面は滑らか、表在性リンパ節の腫大はなかった。MRI により、左腰部の腸骨、中臀筋、小臀筋、皮下に複数の病変が認められた。PHE と診断後、触知可能な結節について外科的切除と化学療法（副作用で中止）、次いで、放射線療法が行われたが、明らかな改善は認められず、病変の進行（増大）が認められた。シロリムスの経口投与により、投与 2 ヵ月で皮膚病変の寛解が認められ、投与 5 ヵ月及び 20 ヵ月では腸骨、左腰部の中殿筋、小殿筋及び皮下病変の縮小が経時的に認められ、全体的な改善が示唆

された。

3) Danforth ら[41]は、足の複数の骨、脛骨および腓骨骨幹端の近位および遠位の斑状硬化とともに、遠位腓骨骨幹端の溶解性拡張性骨病変を持つ PHE 症例 1 例（6 歳男性）について報告した。症例は、サッカーの練習中に右足首の痛みが出現してから診断がつくまでに 4 ヵ月を要した。PHE と診断後、初期治療としてゾレドロン酸（2.3 mg/m^2/月）の静脈内投与とシロリムス（3 mg/m^2/日）の経口投与により 2 ヵ月後に部分奏効、13 ヵ月後にはほぼ完全な奏効がみられた。その後、37 ヵ月後も寛解を維持しており、MRI 等により正常な可動性/活動性、腫脹と疼痛の消失が確認され、現在はサッカーを行うなど活発に活動している。

・ 乳児血管腫：

Kaylani ら[28]は、唇の潰瘍化を伴い、右顔面に大部分を覆う分節血管腫を呈する乳児血管腫 1 例（生後 3 週間の女性）について報告した。シロリムスの使用で、10 週間以内に血管腫の改善傾向が認められ、16 週間後には腫瘍の退縮が確認された。治療後 3 ヵ月以内には、自然に眼を開けることが可能となった。

・ 皮膚粘膜の毛細血管奇形（ポートワイン母斑、スタージー・ウェーバー症候群など）：

1) Griffin Jr ら[29]は、パルス色素レーザー治療後のシロリムスの有用性を報告した。広範なポートワイン染色を持つ 56 歳の男性患者に対して、パルス色素レーザー治療後に再発したポートワイン染色の肥厚と結節に局所シロリムス 0.5%軟膏を患部に塗布したところ、ポートワイン染色の色と質感に有意な改善を認めた。治療開始から約 21 ヵ月後には、病変の顕著な白化の持続が認められた。

2) スタージー・ウェーバー症候群患者 23 例を対象に、パルス色素レーザー治療と組み合わせたポートワイン染色に対するシロリムスの有効性と安全性の評価を目的とした無作為化、二重盲検、個人内プラセボ対照試験が行われた。パルス色素レーザー治療とシロリムス投与を行った症例において、デジタル写真画像スコアの有意な改善が認められた[30]。

・ 原発性リンパ浮腫：

2011 年 1 月から 2015 年 12 月の間にシロリムスが投与された 41 例のレトロスペクティブレビューを行った結果、85%（n=35）にリンパ浮腫 2 例を含むリンパ管奇形が認められた。全奏効率は 80.4%で、中央値である 10 週間の時点で画像所見の改善及び症状の軽減が認められた[31]。

・ Verrucous venous malformation (VVM)

2015 年から 2017 年の間に中国の北京にある医療機関でシロリムスが投与された VVM 患者 10 例（病変部位は脚、足首関節、膝関節、腕、指及び手の甲）についてレトロスペクティブに分析した結果、病変部位は元のサイズから 90%以上減少し、明らかな改善が認められた。効果応答時間の中央値は 25 ヵ月であった[32]。

・　動静脈奇形：

頭蓋又は顔面の動静脈奇形に対するシロリムスの治療効果を評価した7つの文献から21例のレビューを行った結果、76.2%の患者でシロリムス治療による効果が確認できた。また、左眼窩から顔面の動静脈奇形を発症した23歳の女性及び長年にわたる顔面・眼窩の動静脈奇形を患っていた28歳の女性に対する塞栓術後のシロリムスの治療効果が確認できた[33)]。

・　マフッチ症候群：

Riouら[34)]は、内軟骨腫と複数の表在性血管異常を持った20歳男性のマフッチ症候群について報告した。患者は重度の障害があり、車椅子に依存していた。いくつかの外科手術、ビンプラスチンの投与で痛み及び浮腫の減少、硬結の軟化、障害スコア（Quick DASH）の改善がみられたものの再発し、ラパマイシンの治療が開始された。治療開始から2週間後には有意な臨床的改善が認められ、4週間後には痛みが完全に消失し、左手の機能を取り戻した。

・　CLOVES症候群

1)　出生時に胸壁の両側に広範なリンパ・静脈血管奇形と四肢の過成長を呈し、CLOVES症候群と診断された男児1例は、7週齢で静脈血管奇形の腫大と出血を伴った生命を脅かす事象が発生し、赤血球輸液と硬化療法が必要となった。シロリムスの治療を生後2ヵ月で開始し、22ヵ月後には嚢胞性病変と過成長がほぼ完全に解消された[24)]。

2)　Denormeら[35)]は、CLOVES症候群及びMCAP症候群を持つ乳幼児1例（男児）について報告した。シロリムスは生後20ヵ月で開始され、1年間の治療後、生後数ヵ月で認められた左肺気管支、生後8ヵ月で認められた手と下肢の腫れの症状の改善がみられた。

・　Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia / cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia（MLT/CAT）

Navaら[36)]は、2007年から2018年までにMLTと診断された患者5例のうちラパマイシンで治療された2例をレトロスペクティブに分析した結果を報告した。皮膚、消化器、肺、甲状腺及び骨に病変のあった1例は39ヵ月間の治療を行った結果、肺、甲状腺及び骨の病変が寛解し、出血のエピソードが少なくなり、血小板減少症が回復した。皮膚病変は変化がなかった。皮膚、消化器及び肺に病変を認めたもう1例は、16ヵ月間の治療を行った結果、すべての病変が軽快した。血小板数の回復は部分的であった。

・　PTEN過誤腫症候群

1)　Marshら[37)]は、PTEN過誤腫症候群に含まれるプロテウス症候群と診断された生後16ヵ月の男児について報告した。治療開始から14ヵ月後に実施されたCT画像で、開始時にみられた前縦隔と骨盤の右側の軟部組織腫瘤の減少、腸間膜リンパ節のサイズが縮小した。

2) Iacobas ら[38]は、左手と前腕の機能の進行性喪失を伴う PTEN 過誤腫症候群に含まれる Bannayan-Riley-Ruvacalba 症候群（BRRS)の症例（6 歳、男性）を報告した。ラパマイシンの治療を開始してから 1 ヵ月以内に痛みが顕著に軽減し、手の機能が改善した。治療から 6 ヵ月後に、手と前腕の血管塊が縮小した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

- NPC-12T-CVA 試験

本試験の患者の内訳を

図 2.7.3-1 に示す。本試験には、14 例が登録され、全例適格例であった。登録例 14 例のうち、1 例が代諾者による同意撤回の申し出があったため、治験薬投与開始前に中止となった。治験薬投与例 13 例のうち、最初に錠剤が投与されたのが 4 例、顆粒剤が投与されたのは 9 例であり、全例において治験が完了した。

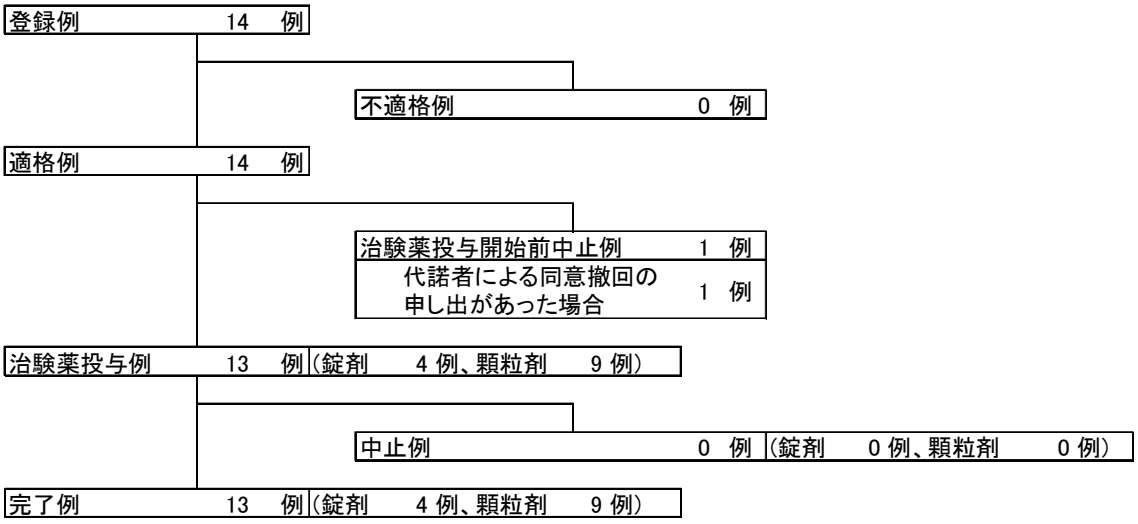


図 2.7.3-1 患者の内訳（NPC-12T-CVA）

Source:＜5.3.5.2-1＞（図 4.1.1_2）

- SRL-CVA-01 試験

本試験の患者の内訳を図 2.7.3-2 に示す。2022 年 12 月現在で継続中であるため、20■年 12 月 31 日をデータカットオフ日としてデータを抽出した。本試験には 119 例が登録され、119 例全例が適格例として試験薬が投与された（錠剤投与 87 例及び顆粒剤投与 32 例）。このうち 56 例が試験継続中であり、36 例が試験を中止し、27 例は本剤による治療を完了した。最も多かった中止理由は、「被験者／代諾者より試験薬投与中止の申し出があった」20 例であった。観察期間が投与開始後 24 週、52 週、2 年及び 3 年に達した症例（それぞれ 24 週完了例、52 週完了例、2 年完了例及び 3 年完了例）は、それぞれ 103 例、72 例、40 例及び 18 例であった。また、試験継続中の 56 例の観察期間の内訳は、投与開始後 24 週未満が 5 例、24 週以上で 52 週未満が 12 例、52 週以上で 2 年未満が 11 例、2 年以上で 3 年未満が 14 例、及び 3 年以上継続中が 14 例であった。

中止例一覧を表 2.7.3-16 に示す。

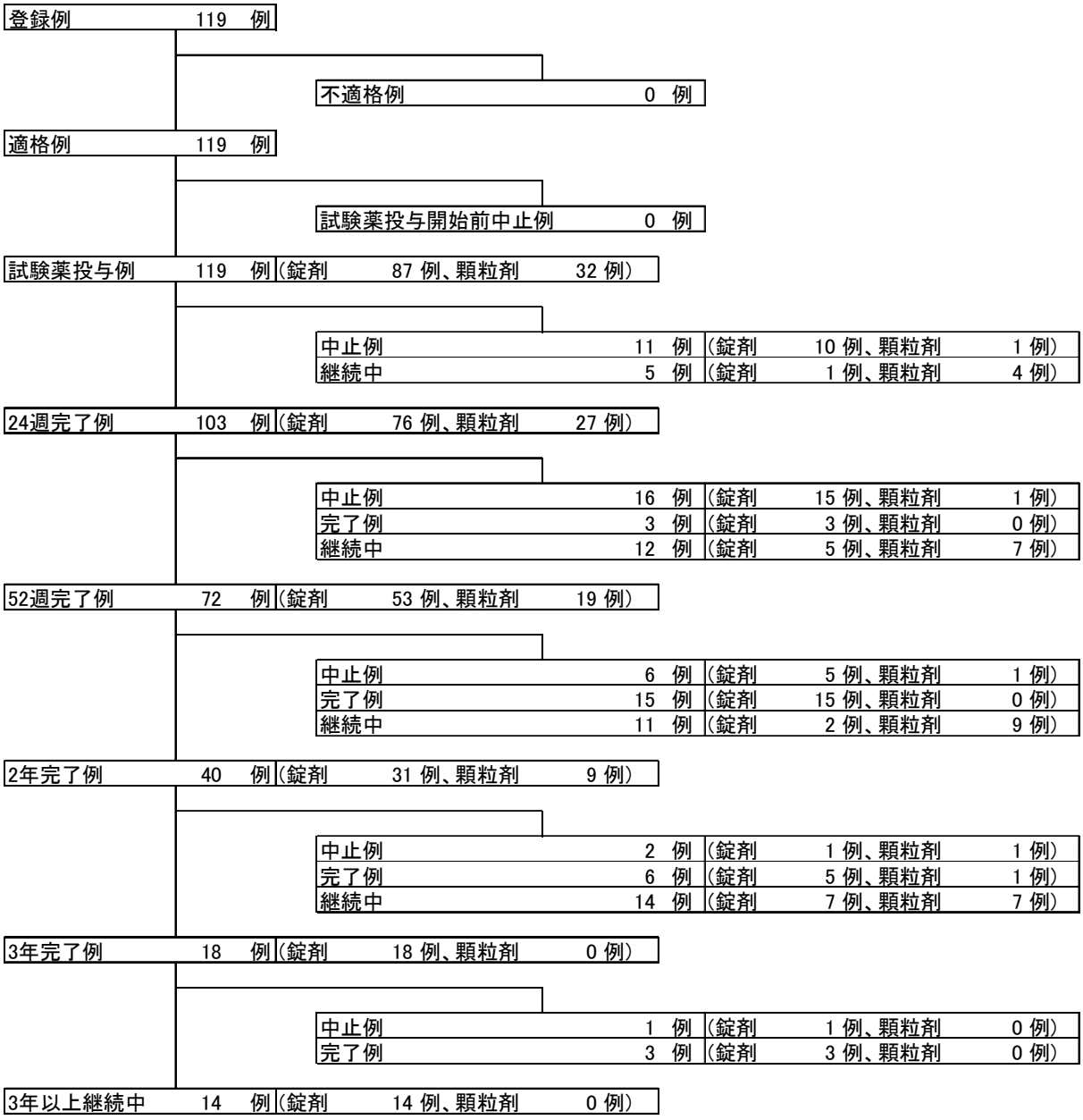


図 2.7.3-2 患者の内訳（SRL-CVA-01）

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T1_2_1）

表 2.7.3-16 中止例一覧(SRL-CVA-01)

症例番号	性別	年齢	対象疾患	投与開始後日数*1	中止理由
[redacted]	女性	[redacted]	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	79 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	5[redacted]	腸管リンパ管拡張症	146 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	[redacted]	混合型脈管奇形	100 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験、薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	男性	[redacted]	KMP を伴う房状血管腫	295 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験、薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	男性	[redacted]	静脈奇形	218 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	3[redacted]	リンパ管腫症	177 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった

症例番号	性別	年齢	対象疾患	投与開始後日数*1	中止理由
[redacted]	男性	1[redacted]	ゴーハム病	293 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	[redacted]	リンパ管腫	408 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	2[redacted]	ゴーハム病	153 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	[redacted]	リンパ管腫	212 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	1[redacted]	静脈奇形	423 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	[redacted]	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	230 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	1[redacted]	リンパ管腫症	211 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	2[redacted]	ゴーハム病	456 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	7[redacted]	リンパ管腫症	147 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	4[redacted]	ゴーハム病	421 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	1[redacted]	静脈奇形	365 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	1[redacted]	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	8 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	2[redacted]	リンパ管腫症	339 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	[redacted]	混合型脈管奇形	764 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	女性	1[redacted]	リンパ管腫症	92 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	男性	[redacted]	リンパ管腫症	25 日目	試験薬投与継続困難と判断した
[redacted]	男性	1[redacted]	静脈奇形	86 日目	被験者の試験が中止となった
[redacted]	女性	1[redacted]	リンパ管腫	215 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	女性	1[redacted]	リンパ管腫症	49 日目	被験者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	1[redacted]	リンパ管腫	299 日目	被験者の試験が中止となった
[redacted]	男性	[redacted]	リンパ管腫	175 日目	被験者の試験が中止となった
[redacted]	男性	1[redacted]	リンパ管腫症	1246 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	女性	1[redacted]	リンパ管腫	736 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	男性	[redacted]	リンパ管腫	442 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	女性	[redacted]	混合型脈管奇形	296 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	男性	1[redacted]	リンパ管腫症	267 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	男性	[redacted]	リンパ管腫	218 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	女性	[redacted]	リンパ管腫症	268 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された
[redacted]	男性	1[redacted]	原発性リンパ浮腫	206 日目	代諾者より試験薬投与中止の申し出があった
[redacted]	男性	1[redacted]	動静脈奇形	176 日目	その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験薬投与中止が適切と判断された

*1：投与開始後日数=中止日-投与開始日+1
Source:＜5.3.5.4-1 参＞（L1_1_1）

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン値

- NPC-12T-CVA 試験

人口統計学的特性及びその他の基準値を表 2.7.3-17 に示す。

性別は、男性が 6 例(46.2%)、女性が 7 例(53.8%)であった。同意取得時年齢の平均値±SD は 11.7±18.8 歳であり、11 歳以下が 9 例(69.2%)、12 歳以上 19 歳以下が 3 例(23.1%)、20 歳以上が 1 例(7.7%)であった。体重の平均値±SD は 27.32±22.21 kg、BMI（Body Mass Index）

の平均値±SDは18.05±4.09 kg/m^{2}であった。体表面積の平均値±SDは0.907±0.525 m^{2}であり、1.0 m^{2}未満が8例（61.5%）、1.0 m^{2}以上が5例（38.5%）であった。

対象疾患は、リンパ管疾患4例(30.8%)、血管性腫瘍1例（7.7%)、静脈奇形3例（23.1%)、混合型脈管奇形5例(38.5%)であった。対象疾患の罹病期間（診断日と同意取得日から算出）の平均値±SDは8.2±6.7年であった。

Karnofsky PS（同意取得時年齢が10歳以上の4例）の平均値±SDは75.0±10.0であり、範囲は60～80であった。Lansky play-PS（同意取得時年齢が10歳未満の9例）の平均値±SDは80.0±15.0であり、範囲は60～100であった。

初回に使用した治験薬の剤形の種類の内訳は、錠剤4例（30.8%)、顆粒剤9例（69.2%）であった。剤形別の同意取得時年齢の平均値±SDは、錠剤が14.3±3.9歳、顆粒剤10.6±22.8歳であり、顆粒剤の方が低年齢であった。体重の平均値±SDは、錠剤が46.43±18.32 kg、顆粒剤が18.82±18.71 kg、BMIの平均値±SDは、錠剤が17.78±2.74 kg/m^2、顆粒剤が18.18±4.71 kg/m^2、体表面積の平均値±SDは、錠剤が1.421±0.370 m^{2}で、顆粒剤が0.679±0.414 m^{2}であり、体格が小さい集団に対して顆粒剤が投与された傾向にあった。錠剤においては、リンパ管疾患及び血管性腫瘍の症例への投与はなかった。

表 2.7.3-17 人口統計学的特性(NPC-12T-CVA)

		全体		錠剤		顆粒剤	
項目		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/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
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
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

		全体		錠剤		顆粒剤	
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 PS		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]）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_1_1）

- SRL-CVA-01 試験

人口統計学的特性及びその他の基準値を表 2.7.3-18 に示す。

適格例 119 例のうち、投与後の有効性評価のない 3 例及び登録後に不適格であると判明した 1 例の合計 4 例を除いた 115 例を FAS とした。115 例の特性は以下のとおりであった。

性別は、男性が 56 例(48.7%)、女性が 59 例（51.3%）であった。同意取得時年齢の平均値±SD は 12.1±12.6 歳であり、12 歳未満が 68 例(59.1%)、12 歳以上 19 歳以下が 26 例(22.6%)、20 歳以上が 21 例（18.3%)であった。体重の平均値±SD は 31.14±21.09 kg、BMI の平均値±SD は 18.49±4.27 kg/m^2 であった。体表面積の平均値±SD は 0.983±0.491 m^2 であり、1.0 m^2 未満が 62 例（53.9%)、1.0 m^2 以上が 53 例（46.1%）であった。

対象疾患は、リンパ管疾患 65 例(56.5%)、血管性腫瘍 14 例（12.2%)、静脈奇形 12 例（10.4%)、混合型脈管奇形 16 例(13.9%)、その他 8 例(7.0%)であった。NPC-12T-CVA 試験の 52 週間投与が終了し、更なる継続投与が必要な患者（3 例）（症例番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）も含まれており、その内訳は、青色ゴムまり様母斑症候群 2 例及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 1 例であった。対象疾患の罹病期間（診断日と同意取得日から算出）の平均値±SD は 7.2±8 年であった。

Karnofsky PS（同意取得時年齢が 10 歳以上の 55 例）の平均値±SD は、76.7±16.7 であり、範囲は 20～100 であった。Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 59 例）の平均値±SD は 81.9±15.1 であり、範囲は 20～100 であった。

初回に使用した試験薬の剤形の種類の内訳は、錠剤 86 例（74.8%)、顆粒剤 29 例（25.2%）であった。剤形別の同意取得時年齢の平均値±SD は、錠剤が 14.7±13.1 歳、顆粒剤 4.4±6.0 歳であり、顆粒剤の方が低年齢であった。体重の平均値±SD は、錠剤が 36.45±21.15 kg、顆粒剤が 15.41±10.49 kg、BMI の平均値±SD は、錠剤が 19±4.5 kg/m^2、顆粒剤が 16.9±3.1 kg/m^2、体表面積の平均値±SD は、錠剤が 1.1±0.5 m^2、顆粒剤が 0.6±0.3 m^2 であり、体格が小さい集団に対して顆粒剤が投与された傾向にあった。

表 2.7.3-18 人口統計学的特性(SRL-CVA-01)

		全体		錠剤		顆粒剤	
項目		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	－
	Pseudomyogenic 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
SpO_2(%)		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-PS	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]：1 例、[redacted]：1 例、[redacted]：3 例、[redacted]：3 例、[redacted]：1 例、[redacted]：1 例、[redacted]：1 例、[redacted]：1 例、[redacted]：1 例、[redacted]：1 例）
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T1_4_2）

2.7.3.3.1.3 曝露量

- NPC-12T-CVA 試験

本剤の投与状況を表 2.7.3-19 に示す。

治験薬の服薬率の平均値±SD は 96.91±5.53%であった。服薬率 90%以上の患者は 12 例（92.3%）と大部分を占め、残りの 1 例は 81.9%であった。治験薬投与期間の平均値±SD は 364.5±8.1 日であり、全例が 353 日以上服薬した。

治療期 52 週後の治験薬 1 日用量の平均値±SD は 2.14±1.24 mgであり、錠剤で 2.45±0.53 mg、顆粒剤で 2.01±1.47 mgであった。症例ごとの治験薬投与状況を一覧に示す（5.3.5.2-1 表 4.3.2）。

表 2.7.3-19 本剤投与状況(NPC-12T-CVA)

項目		全体			錠剤			顆粒剤		
		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		
	<85	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=85, <169	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=169, <253	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=253, <337	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=337	13	100.0		4	100.0		9	100.0	
服薬率（%）*1		13	96.91	5.53	4	98.42	3.16	9	96.24	6.36
	<50	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=50, <75	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=75, <90	1	7.7		0	0.0		1	11.1	
	>=90	12	92.3		4	100.0		8	88.9	
治験薬用量*2		13	2.14	1.24	4	2.45	0.53	9	2.01	1.47
	1 mg 未満/日	1	7.7		0	0.0		1	11.1	
	1～2 mg 未満/日	6	46.2		0	0.0		6	66.7	
	2～3 mg 未満/日	3	23.1		3	75.0		0	0.0	
	3～4 mg 未満/日	1	7.7		1	25.0		0	0.0	
	4 mg/日	1	7.7		0	0.0		1	11.1	
	4 mg/日超	1	7.7		0	0.0		1	11.1	

*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 週の治験薬用量
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.3_1）

- SRL-CVA-01 試験

本剤の投与状況を表 2.7.3-20 に示す。

試験薬の服薬率の平均値±SD は 98.13±6.76%であった。服薬率 90%以上の症例は 109 例（94.8%）と大部分を占めた。試験薬投与期間の平均値±SD は 580.2±408.5 日であり、337 日以上服薬した症例が 78 例(67.8%)であった。

治療期 52 週の試験薬 1 日用量の平均値±SD は 1.58±1.03 mgで、錠剤で 1.66±1.12 mg、顆粒剤で 1.34±0.66 mgであった。症例ごとの治験薬投与状況を一覧に示す(5.3.5.4-1 参、L1_4_1)。

表 2.7.3-20 試験薬投与状況（SRL-CVA-01）

項目		全体			錠剤			顆粒剤		
		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	413.59	87	599.5	450.3	32	459.1	271.3
	Min-Max		5-1488			7-1488			5-813	
	<85	8	6.7		5	5.7		3	9.4	
	>=85, <169	8	6.7		6	6.9		2	6.3	
	>=169, <253	16	13.4		11	12.6		5	15.6	
	>=253, <337	9	7.6		7	8.0		2	6.3	
	>=337	78	65.5		58	66.7		20	62.5	
服薬率（%)*1		119	98.05	6.72	87	98.31	6.95	32	97.34	6.10
	<50	1	0.8		1	1.1		0	0.0	
	>=50, <75	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=75, <90	6	5.0		2	2.3		4	12.5	
	>=90	112	94.1		84	96.6		28	87.5	
試験薬用量*2		119	1.56	1.03	87	1.67	1.12	32	1.27	0.66
	1mg 未満/日	34	28.6		20	23.0		14	43.8	
	1～2mg 未満/日	36	30.3		23	26.4		13	40.6	
	2～3mg 未満/日	30	25.2		25	28.7		5	15.6	
	3～4mg 未満/日	15	12.6		15	17.2		0	0.0	
	4mg/日	3	2.5		3	3.4		0	0.0	
	4mg/日超	1	0.8		1	1.1		0	0.0	

*1：服薬率=試験薬を服薬した日数/試験薬服薬期間(日)*100
*2：カットオフ日又は中止時の試験薬用量
Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T1_5_1）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性評価項目別の結果

2.7.3.3.2.1.1 標的病変の奏効率

NPC-12T-CVA 試験の主要評価項目は、投与開始 24 週後において、解析対象集団の症例のうち、中央判定委員会により測定可能病変ありと判定された症例を対象に「標的病変の治療効果判定」において改善〔完全奏効（CR）もしくは部分奏効（PR)〕を認めた症例を奏効例とし、中央判定委員会が判定を行った。標的病変は、MRI で測定可能な血管腫、リンパ管腫又はリンパ浮腫などとし、標的病変を 2 ヵ所以上有する場合、最大病変を標的病変とした。最大病変全体が一つの MRI 撮像範囲内におさまらない場合、撮像された病変の中から、標的病変を中央判定委員会がいずれか 1 ヵ所に決めた。

副次評価項目は、投与開始 12 及び 52 週後の「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）を認めた症例の割合を評価した。

一方、SRL-CVA-01 試験の主要評価項目は有害事象及び副作用であったが、副次評価項目として、投与開始 24 及び 52 週後における「標的病変の治療効果判定」において完全奏効もしくは部分奏効を認めた症例の割合を評価したため、この結果を本項に記載した。本試験では担当医師が「標的病変の治療効果判定」（表 2.7.3-21）に従い、判定を行った。

表 2.7.3-21 標的病変の治療効果判定

評価	所見
完全奏効：CR	すべての標的病変の消失
部分奏効：PR	標的病変のベースラインの体積と比較して治療後の体積が 20%以上減少
安定：SD	PR とするには縮小が不十分で、かつ PD とするには治療開始以降の最小の体積に比して腫瘍の増大が不十分
進行：PD	治療開始以降に記録された最小の体積と比較して治療後の体積が 20%以上増加

- NPC-12T-CVA 試験

投与開始 12、24 及び 52 週後の標的病変の奏効率を表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23 に示す。

主要評価項目である投与開始 24 週後に標的病変の CR を認めた症例はなく、PR を認めた症例は 7/13 例であった。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）。

剤形別の投与開始 24 週後の奏効率は、錠剤で 50.0%（95%CI：6.8～93.2%）、顆粒剤で 55.6%（95%CI：21.2～86.3%）であった。

本剤を投与した 13 例の疾患の内訳は、リンパ管腫 3 例、リンパ管腫症 1 例、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、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 3 例であった。なお、本試験の対象疾患であるゴーハム病及び房状血管腫の登録はなかった。

疾患群別は、リンパ管腫、リンパ管腫症を含むリンパ管疾患とそれ以外の疾患を血管疾患等として解析した。

疾患群別（リンパ管疾患及び血管疾患等）の投与開始 24 週後の奏効率は、それぞれ 25.0%（1/4 例）（95%CI：0.6～80.6%）及び 66.7%（6/9 例）（95%CI：29.9～92.5%）であった。

表 2.7.3-22 標的病変の奏効率（全体、剤形別）(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） 95%CI P 値	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)

		投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
		例数（%）		
	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]

*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 2.7.3-23 標的病変の奏効率（疾患群別）（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）

本剤を投与した13例の投与開始24週後の標的病変の体積変化を図 2.7.3-3に示す。標的病変のベースラインの体積と比較して13例中7例が20%以上の減少（PR）を示し、最大-64%であった（症例番号■）。

また、体積変化率（縮小率）の経時推移を

図 2.7.3-4に示す。投与開始24週後にPRと判定された症例は投与開始12週後時点で既に縮小が認められていた。

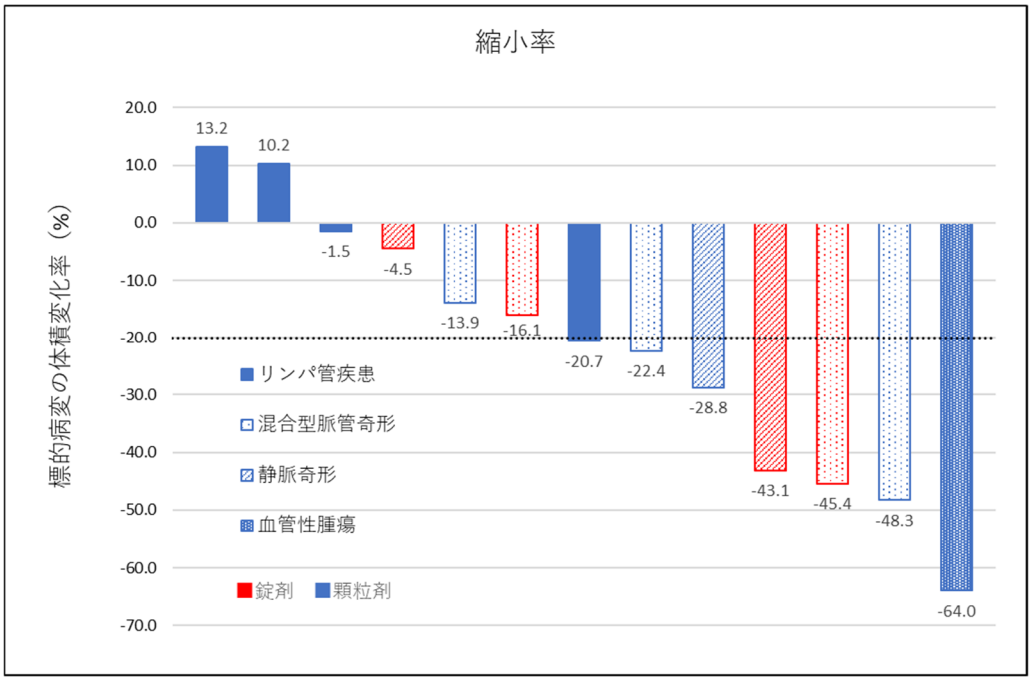


図 2.7.3-3 投与 24 週後の標的病変の体積変化率（縮小率）（NPC-12T-CVA）

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.3_1）

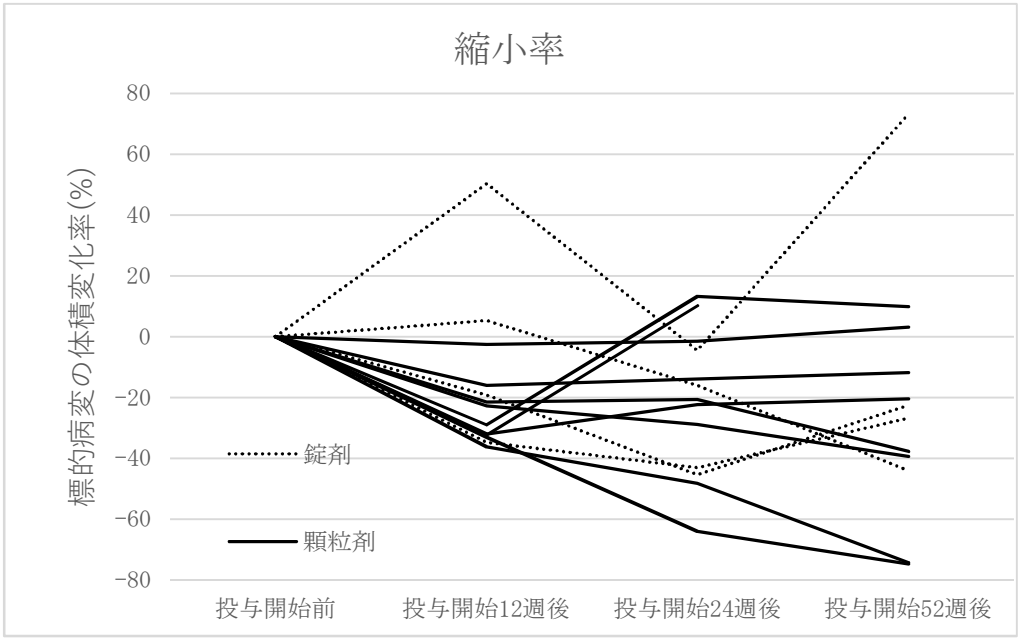


図 2.7.3-4 標的病変の体積変化率（縮小率）の経時推移（NPC-12T-CVA）

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.3_1）

各症例の標的病変の体積変化及び投与開始 24 週後のその他の臨床症状を表 2.7.3-24 に示す。

最大の体積変化率を認めた症例番号■（血管性腫瘍）においては、投与開始前より左後頸三角から鎖骨上窩に境界不明瞭な腫瘤を認め、投与中に縮小を認めた。体積変化率は、投与開始 12 週後が-33.1%、投与開始 24 週後が-64.0%、投与開始 52 週後が-74.7%であった。体積変化

のほか、皮膚病変が著明改善し、ADL や QOL の改善もみられた。また、症例番号■（混合型脈管奇形）は、投与開始前より左胸壁を中心に 53 mm 大の辺縁不聖な腫瘤を認め、造影後は全体に増強したが、投与中に縮小を認め投与開始 52 週後には 30 mm大まで縮小した。体積変化率は、投与開始 12 週後が-36.3%、投与開始 24 週後が-48.3%、投与開始 52 週後が-74.3%であった。その他の臨床症状では、出血及び ADL の改善を認めた。

投与開始 24 週後に SD を認めた 4 例のうち、1 例（症例番号■）においては、投与開始 52 週後には標的病変の縮小がみられた。残りの 3 例のうち 2 例（症例番号■、■）においては、投与中に標的病変の縮小は認められなかったものの、その他の臨床症状の改善がみられた。

表 2.7.3-24 症例一覧（NPC-12T-CVA）

症例番号	疾患	年齢 性別 体重（kg） 体表面積（m^2）	用量（g）（剤形）*	標的病変の体積変化率(%)（治療効果判定）		その他の臨床症状*					
				24 週後	52 週後	皮膚病変	血液凝固パラメータ	出血	痛み	ADL	QOL
■	混合型脈管奇形	1■歳 男性 69.7 1.87	4 mg （錠剤）	-45.4 (PR)	-22.5 (PR)	-	異常変動なし	-	-	-	本人：改善 保護者：-
■	混合型脈管奇形	■歳 男性 ■.■ ■.■■	1.22 mg （顆粒剤）	-48.3 (PR)	-74.3 (PR)	改善	異常変動なし	改善	-	改善	本人：- 保護者：悪化
■	青色ゴムまり様母斑症候群	■歳 女性 21.0 0.83	3.08 mg （顆粒剤）	-28.8 (PR)	-39.4 (PR)	やや改善	異常変動なし	改善	改善	改善	本人：改善 保護者：改善
■	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	■■■ 女性 ■.■ ■.■■	1.03 mg （顆粒剤）	-22.4 (PR)	-20.5 (PR)	改善	異常変動なし	改善	-	改善	本人：- 保護者：改善
■	リンパ管腫	7■歳 女性 67.0 1.69	4.1 mg （顆粒剤）	13.2 (PD)	9.8 (PD)	改善	異常変動なし	なし （不変）	悪化	改善	本人：悪化 保護者：-
■	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	■歳 男性 12.6 0.55	1.7 mg （顆粒剤）	-13.9 (SD)	-11.8 (SD)	不変	異常変動なし	不変	悪化	不変	本人：- 保護者：悪化
■	リンパ管腫	■歳 女性 14.2 0.61	1.5 mg （顆粒剤）	-20.7 (PR)	-37.8 (PR)	-	異常変動なし	なし （不変）	-	不変	本人：- 保護者：悪化
■	静脈奇形	1■歳 男性 52.4 1.57	2 mg （錠剤）	-43.1 (PR)	-26.7 (PR)	不変	異常変動なし	なし （不変）	悪化	不変	本人：改善 保護者：改善
■	青色ゴムまり様母斑症候群	1■歳 男性 32.6 1.16	2 mg （錠剤）	-4.5 (SD)	73.3 (PD)	不変	異常変動なし	なし （不変）	悪化	不変	本人：改善 保護者：改善
■	リンパ管腫症	■歳 女性 19.7 0.78	1.4 mg （顆粒剤）	-1.5 (SD)	3.1 (SD)	不変	異常変動なし	なし （不変）	不変	不変	本人：改善 保護者：改善
■	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	■歳 男性 31.0	2 mg （錠剤）	-16.1 (SD)	-44.1 (PR)	不変	異常変動なし	なし （不変）	不変	不変	本人：不変 保護者：不変

症例番号	疾患	年齢 性別 体重（kg） 体表面積（m^2）	用量（g）（剤形）*	標的病変の体積変化率(%)（治療効果判定）		その他の臨床症状*					
				24 週後	52 週後	皮膚病変	血液凝固パラメータ	出血	痛み	ADL	QOL
		1.08									
■	カポジ型血管内皮腫	■歳 女性 ■.■ ■.■	0.87 mg（顆粒剤）	-64.0（PR）	-74.7（PR）	著明改善	異常変動なし	なし（不変）	-	改善	本人：- 保護者：改善
■	リンパ管腫	■歳 女性 ■.■ ■.■	1.27 mg（顆粒剤）	10.2（PD）	-	やや改善	異常変動なし	不変	-	改善	本人：- 保護者：改善

*投与開始 24 週後時点の用量、剤形及び臨床症状
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.3_1、表 4.4.3_2、表 4.4.3_3、表 4.2.2_1、表 4.3.2）

副次評価項目である投与開始 12 及び 52 週後の奏効率を表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23 に示す。

投与開始 12 及び 52 週後に標的病変の CR を認めた症例はなく、PR を認めたのはそれぞれ 8/13 例であり、投与開始 12 及び 52 週後の標的病変は、いずれも 61.5%（8/13 例、95%CI：31.6～86.1%）であった。なお、投与開始 12 及び 52 週後に PD を認めた症例は、それぞれ 1/13 例及び 2/13 例であった。

剤形別の投与開始 12 週後の奏効率は、錠剤で 25.0%（95%CI：0.6～80.6%）、顆粒剤で 77.8%（95%CI：40.0～97.2%）、投与開始 52 週後の奏効率は、錠剤で 75.0%（95%CI：19.4～99.4%）、顆粒剤で 55.6%（95%CI：21.2～86.3%）であった。

疾患群別（リンパ管疾患及び血管疾患等）の投与開始 12 週後の奏効率は、リンパ管疾患で 75.0%（95%CI：19.4～99.4%）、血管疾患等で 55.6%（95%CI：21.2～86.3%）及び投与開始 52 週後の奏効率は、リンパ管疾患で 25.0%（95%CI：0.6～80.6%）、血管疾患等は 77.8%（95%CI：40.0～97.2%）であった。

また、剤形別疾患群別の投与開始 24 及び 52 週後の奏効率を表 2.7.3-25 に示す。錠剤の血管疾患等に対する奏効率は、投与開始 24 週後で 50.0%（2/4 例）、52 週後で 75.0%（3/4 例）であり、顆粒剤のリンパ管疾患に対する奏効率は、投与開始 24 及び 52 週後でともに 25.0%（1/4 例）、血管疾患等に対する奏効率は、投与開始 24 及び 52 週後でともに 80.0%（4/5 例）であった。

表 2.7.3-25 剤形別疾患群別の標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	投与開始 24 週後				投与開始 52 週後			
	錠剤		顆粒剤		錠剤		顆粒剤	
	奏効率（%）	奏効例数/対象例数	奏効率（%）	奏効例数/対象例数	奏効率（%）	奏効例数/対象例数	奏効率（%）	奏効例数/対象例数
リンパ管疾患	-	0/0	25.0	1/4	-	0/0	25.0	1/4
血管疾患等	50.0%	2/4	80.0%	4/5	75.0%	3/4	80.0%	4/5

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

- SRL-CVA-01 試験

FAS を対象とした投与開始 12、24 及び 52 週後における標的病変の奏効率を表 2.7.3-26 及び表 2.7.3-27 に示す。

投与開始 12、24 及び 52 週後に標的病変の CR を認めた症例はなく、PR を認めた症例はそれぞれ 4/10 例、35/70 例及び 25/54 例であった。また、投与開始 12、24 及び 52 週後の標的病変の奏効率は、それぞれ 40.0%（95%CI：12.2～73.8%）、50.0%（95%CI：37.8～62.2%）、46.3%（95%CI：32.6～60.4%）であった。なお、投与開始 12、24 及び 52 週後に PD を認めた症例はいなかった。

剤形別では、投与開始 12 週後の奏効率は、錠剤で 40.0%（95%CI：12.2～73.8%）、顆粒剤では評価対象例はいなかった。投与開始 24 週後の奏効率は、錠剤で 46.9%（95%CI：32.5～61.7%）、顆粒剤で 57.1%（95%CI：34.0～78.2%）、投与開始 52 週後の奏効率は、錠剤で 43.9%（95%CI：28.5～60.3%）、顆粒剤で 53.8%（95%CI：25.1～80.8%）であった。

本剤を投与した 115 例の疾患の内訳は、本試験の対象疾患であるリンパ管腫 28 例、リンパ管腫症 27 例、ゴーハム病 7 例、リンパ管拡張症 3 例、カポジ型血管内皮腫 11 例、房状血管腫 3 例、静脈奇形 6 例、青色ゴムまり様母斑症候群 6 例、混合型脈管奇形 8 例及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 8 例、本試験の対象疾患ではないが、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に含まれる疾患として登録された動静脈奇形 3 例、Congenital angiomatosis 1 例、Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia 1 例、Pseudomyogenic hemangioendothelioma 1 例、原発性リンパ浮腫 1 例及び良性リンパ管内皮腫 1 例であった。

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、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、混合型脈管奇形を含む血管疾患等及びそれ以外の疾患をその他として疾患群別に解析した。

疾患群別（リンパ管疾患、血管疾患等及びその他）では、投与開始 12 週後の奏効率は、リンパ管疾患で 28.6%（95%CI：3.7～71.0%）、血管疾患等で 66.7%（95%CI：9.4～99.2%）、その他では評価対象例がいなかった。投与開始 24 週後の奏効率は、リンパ管疾患は 36.4%（95% CI：20.4～54.9%）、血管疾患等は 66.7%（95%CI：47.2～82.7%）、その他は 42.9%（95% CI：9.9～81.6%）であった。投与開始 52 週後の奏効率は、リンパ管疾患で 35.3%（95%CI：19.7～53.5%）、血管疾患等は 64.7%（95%CI：38.3～85.8%）、その他で 66.7%（95%CI：9.4～99.2%）であった。

また、剤形別疾患群別の投与開始 24 及び 52 週後の奏効率を表 2.7.3-28 に示す。錠剤のリンパ管疾患に対する投与開始 24 及び 52 週後の奏効率は、それぞれ 34.6%（9/26 例）及び 32.1%（9/28 例）、血管疾患等に対する投与開始 24 及び 52 週後の奏効率は、それぞれ 68.4%（13/19 例）及び 75.0%（9/12 例）であった。顆粒剤のリンパ管疾患に対する投与開始 24 及び 52 週後の奏効率は、それぞれ 42.9%（3/7 例）及び 50.0%（3/6 例）、血管疾患等に対する奏効率は、それぞれ 63.6%（7/11 例）及び 40.0%（2/5 例）、その他に対してそれぞれ 66.7%（2/3 例）及び 100.0%（2/2 例）であった。

表 2.7.3-26 標的病変の奏効率（全体、剤形別）（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]	50.0 [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]

※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）

表 2.7.3-27 標的病変の奏効率（疾患群別）（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_1）

表 2.7.3-28 剤形別疾患群別の標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	投与開始24週後				投与開始52週後			
	錠剤		顆粒剤		錠剤		顆粒剤	
	奏効率(%)	奏効例数/対象例数	奏効率(%)	奏効例数/対象例数	奏効率(%)	奏効例数/対象例数	奏効率(%)	奏効例数/対象例数
リンパ管疾患	34.6	9/26	42.9	3/7	32.1	9/28	50.0	3/6
血管疾患等	68.4	3/19	63.6	7/11	75.0	9/12	40.0	2/5
その他	25.0	1/4	66.7	2/3	0.0	0/1	100.0	2/2

奏効率（CR＋PR）
Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_1_1、T2_1_2）

- 結果の比較

NPC-12T-CVA 試験において、主要評価項目である投与開始24週後の標的病変の奏効率は53.8%（7/13例）であり、本剤が難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して有効であることが示された。SRL-CVA-01試験においても、投与開始24週後の標的病変の奏効率は50.0%（35/70例）であり、両試験で同程度の結果が得られた。

剤形別の比較では、いずれの試験においても剤形による明らかな奏効率の違いはみられなかった。

疾患別では、NPC-12T-CVA 試験において、投与開始24及び52週後の奏効率がリンパ管疾患に比べて血管疾患等で高かった。SRL-CVA-01試験においては、どの時点においてもリンパ管疾患に比べて血管疾患等の奏効率が高かった。

先に製造販売承認を取得した難治性リンパ管疾患を対象としたNPC-12T-LM試験[39]とNPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験におけるリンパ管疾患の標的病変の奏効率を表 2.7.3-29に示す。投与開始24及び52週後においてNPC-12T-LM試験が最も高い奏効率をであった。

NPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験における、疾患ごとの投与開始24及び52週後の標的病変の奏効率を表 2.7.3-30に示す。

NPC-12T-CVA試験の投与開始24及び52週後の奏効率は、カポジ型血管内皮腫、静脈奇形及び混合型脈管奇形ではいずれも100.0%、青色ゴムまり様母斑症候群では50.0%、リンパ管腫及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群ではいずれも33.3%の奏効例が認められた。「ゴーハム病」及び「房状血管腫」の登録はなかった。

SRL-CVA-01試験の奏効率は、投与開始24週後のカポジ型血管内皮腫、房状血管腫、Congenital angiomatosis、Psuedomyogenic hemangioendothelioma及び良性リンパ管内皮腫でいずれも100.0%、投与開始52週後のカポジ型血管内皮腫、房状血管腫、青色ゴムまり様母斑症候群、Congenital angiomatosis、良性リンパ管内皮腫でいずれも100.0%であった。リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、静脈奇形、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群では、投与開始24あるいは52週後において、8.3～60.0%の奏効率が認められた。

なお、NPC-12T-CVA試験の対象疾患であったが症例登録がなかった「房状血管腫」については表 2.7.3-31に示すとおり、SRL-CVA-01試験において3例登録され、いずれも標的病変のPRを認めた。

また、SRL-CVA-01試験に登録された「Pseudomyogenic hemangioendothelioma（PHE；偽性筋原性血管内皮腫）」の症例は、左下腿骨と脊椎骨に多発する病変を認めたため、本剤を投与した

症例であり、投与開始24週後で標的病変が20%以上の縮小を認め（PR）、その後標的病変は経時的に縮小し、196週時点で標的病変（左下腿骨）はPR、非標的病変である脊椎骨病変はすべて消失した。また、日常生活動作（ADL）（Karnofsky PS）が70から90へ改善し、投与初期に認められていた疼痛（VAS）も、投与開始196週時点では消失した（表 2.7.3-31）。

表 2.7.3-29 標的病変の奏効率（リンパ管疾患）

	時点	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
NPC-12T-CVA試験	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
SRL-CVA-01試験	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
NPC-12T-LM試験	対象例数	11	11	11
	奏効率(%)	72.7	72.7	54.5
	95%CI	39.0 ～ 94.0	39.0 ～ 94.0	23.4～ 83.3

奏効率（CR＋PR）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表4.4.1_1、表4.4.2_1）、＜5.3.5.4-1参＞（T2_1_1）

表 2.7.3-30 標的病変の奏効率（疾患別）

		NPC-12T-CVA				SRL-CVA-01※2			
		投与開始24週後		投与開始52週後		投与開始24週後		投与開始52週後	
		奏効率(%)	奏効例/評価対象	奏効率(%)	奏効例/評価対象	奏効率(%)	奏効例/評価対象	奏効率(%)	奏効例/評価対象
難治性リンパ管疾患	リンパ管腫	33.3	1/3	33.3	1/3	58.8	10/17	43.8	7/16
	リンパ管腫症	0.0	0/1	0.0	0/1	8.3	1/12	33.3	4/12
	ゴーハム病	-	-	-	-	50.0	1/2	25.0	1/4
	リンパ管拡張症※1	-	-	-	-	0.0	0/2	0.0	0/2
難治性血管疾患	カポジ型血管内皮腫	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	8/8	100.0	6/6
	房状血管腫	-	-	-	-	100.0	2/2	100.0	2/2
	静脈奇形	100.0	1/1	100.0	1/1	25.0	1/4	0.0	0/2
	青色ゴムまり様母斑症候群	50.0	1/2	50.0	1/2	50.0	2/4	100.0	1/1
	混合型脈管奇形	100.0	2/2	100.0	2/2	57.1	4/7	40.0	2/5

		NPC-12T-CVA				SRL-CVA-01※2			
		投与開始 24 週後		投与開始 52 週後		投与開始 24 週後		投与開始 52 週後	
		奏効率 (%)	奏効例/評価対象	奏効率 (%)	奏効例/評価対象	奏効率 (%)	奏効例/評価対象	奏効率 (%)	奏効例/評価対象
	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	33.3	1/3	66.7	2/3	60.0	3/5	0.0	0/1
その他	Congenital angiomatosis※1	-	-	-	-	100.0	1/1	100.0	1/1
	Pseudomyogenic hemangioendothelioma※1	-	-	-	-	100.0	1/1	0.0	0/1
	原発性リンパ浮腫※1	-	-	-	-	0.0	0/1	-	-
	動静脈奇形※1	-	-	-	-	0.0	0/3	-	-
	良性リンパ管内皮腫※1	-	-	-	-	100.0	1/1	100.0	1/1

奏効率（CR＋PR）
※1：NPC-12T-CVA 試験の対象ではない疾患
※2：SRL-CVA-01 試験に Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia が 1 例登録されているが、MRI での評価を行っていないため集計から除外した。当該疾患は、NPC-12T-CVA 試験の対象ではない
Source:＜5.3.5.2-1＞（T4_4_3_3、T4_2_2_1）、＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L2_1_3）

表 2.7.3-31 症例一覧（SRL-CVA-01）

疾患名	症例番号	年齢	性別	観察時点	標的病変の治療効果	ADL (Karnofsky PS)	痛み (VAS)
房状血管腫	[redacted]	1[redacted]	男性	投与前	-	90	
				24 週間後	PR	100	0
				36 週間後	-	100	
	[redacted]	[redacted]	女性	投与前	-	80	60
				24 週間後	PR	90	0
				52 週間後	PR	100	0
				100 週間後	PR	-	-
				124 週間後	PR	90	-
				148 週間後	PR	90	-
	[redacted]	[redacted]	女性	52 週間後	PR	90	0
				76 週間後	PR	90	0
				100 週間後	PR	90	0
Pseudomyogenic hemangioendothelioma	[redacted]	1[redacted]	男性	投与前	-	70	-
				24 週間後	PR	80	69
				52 週間後	SD	80	2
				100 週間後	PR	80	-
				196 週間後	PR#	90	0

#：標的病変（左下腿骨）は PR であるが、非標的病変である脊椎の多発骨病変は、196 週間後に全て消失した。
Source: ＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L2_1_1、L2_1_3）

2.7.3.3.2.1.2 標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度

- NPC-12T-CVA 試験

投与開始前に皮膚病変があった症例について、投与開始 12、24 及び 52 週後の標的病変以外の病変の改善度を表 2.7.3-32 及び表 2.7.3-33 に示す。

皮膚病変の評価は、治験薬開始前に皮膚病変を有する症例のみを対象に実施することとしており、投与前に皮膚病変がなかった症例 1 例（症例番号 ■）では投与開始 12、24 及び 52 週後の皮膚病変の評価は実施されなかった。

皮膚病変の重症度の治験薬投与開始からの変化を著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化及び悪化の 6 段階で担当医師が評価した。

投与開始 12、24 及び 52 週後に、著明改善、改善、やや改善を認めた症例の割合は、それぞれ 33.3%（95%CI：9.9～65.1%）、54.5%（95%CI：23.4～83.3%）及び 50.0%（95%CI：21.1～78.9%）であった。

投与開始前よりも悪化がみられた症例は、投与開始 52 週後に 1 例（症例番号 ■、顆粒剤、血管疾患）であった。

剤形別の解析では、投与開始 12 週後の皮膚病変の改善を認めた症例の割合は、錠剤で 25.0%（95%CI：0.6～80.6%）、顆粒剤で 37.5%（95%CI：8.5～75.5%）、投与開始 24 週後は、錠剤で 0.0%（95%CI：0.0～70.8%）、顆粒剤で 75.0%（95%CI：34.9～96.8%）、投与開始 52 週後は、錠剤で 25.0%（95%CI：0.6～80.6%）、顆粒剤で 62.5%（95%CI：24.5～91.5%）であった。

疾患別（リンパ管疾患及び血管疾患等）の投与開始 12 週後の皮膚病変の改善を認めた症例の割合は、リンパ管疾患で 33.3%（95%CI：0.8～90.6%）、血管疾患等で 33.3%（95%CI：7.5～70.1%）、投与開始 24 週後では、リンパ管疾患で 66.7%（95%CI：9.4～99.2%）、血管疾患等で 50.0%（95%CI：15.7～84.3%）、投与開始 52 週後では、リンパ管疾患で 33.3%（95%CI：0.8～90.6%）、血管疾患等で 55.6%（95%CI：21.2～86.3%）であった。

表 2.7.3-32 標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度
（投与開始前に皮膚病変があった症例）（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	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	対象例数	12		11		12	
	著明改善	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(8.3)
	改善	2	(16.7)	3	(27.3)	4	(33.3)
	やや改善	2	(16.7)	2	(18.2)	1	(8.3)
	不変	8	(66.7)	5	(45.5)	5	(41.7)
	やや悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)
	改善率[*1]	4	(33.3)	6	(54.5)	6	(50.0)
	95%CI	[9.9,65.1]		[23.4,83.3]		[21.1,78.9]	
錠剤	対象例数	4		3		4	
	著明改善	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	改善	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	やや改善	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(25.0)

	不変	3	(75.0)	3	(100.0)	3	(75.0)
	やや悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	改善率*1	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
	95%CI	[0.6,80.6]		[0.0,70.8]		[0.6,80.6]	
顆粒剤	対象例数	8		8		8	
	著明改善	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
	改善	2	(25.0)	3	(37.5)	4	(50.0)
	やや改善	1	(12.5)	2	(25.0)	0	(0.0)
	不変	5	(62.5)	2	(25.0)	2	(25.0)
	やや悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
	改善率*1	3	(37.5)	6	(75.0)	5	(62.5)
	95%CI	[8.5,75.5]		[34.9,96.8]		[24.5,91.5]	

*1：著明改善、改善、やや改善を認めた症例の割合
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_2_1）

表 2.7.3-33 標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度
（投与開始前に皮膚病変があった症例）疾患別（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	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	対象例数	12		11		12	
	著明改善	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(8.3)
	改善	2	(16.7)	3	(27.3)	4	(33.3)
	やや改善	2	(16.7)	2	(18.2)	1	(8.3)
	不変	8	(66.7)	5	(45.5)	5	(41.7)
	やや悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)
	改善率*1	4	(33.3)	6	(54.5)	6	(50.0)
	95%CI	[9.9,65.1]		[23.4,83.3]		[21.1,78.9]	
リンパ管疾患	対象例数	3		3		3	
	著明改善	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	改善	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)
	やや改善	1	(33.3)	1	(33.3)	0	(0.0)
	不変	2	(66.7)	1	(33.3)	2	(66.7)
	やや悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	改善率*1	1	(33.3)	2	(66.7)	1	(33.3)
	95%CI	[0.8,90.6]		[9.4,99.2]		[0.8,90.6]	
血管疾患等	対象例数	9		8		9	
	著明改善	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(11.1)
	改善	2	(22.2)	2	(25.0)	3	(33.3)
	やや改善	1	(11.1)	1	(12.5)	1	(11.1)
	不変	6	(66.7)	4	(50.0)	3	(33.3)
	やや悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
	改善率*1	3	(33.3)	4	(50.0)	5	(55.6)
	95%CI	[7.5,70.1]		[15.7,84.3]		[21.2,86.3]	

*1：著明改善、改善、やや改善を認めた症例の割合

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_2_1、表 4.4.2_2_2）

2.7.3.3.2.1.3 胸水

- NPC-12T-CVA 試験

投与開始前に胸水が認められた症例はなく、投与開始 12、24 及び 52 週後に胸水が認められた症例もいなかった。

本治験では、ドレーンが留置されている症例では、各観察時点までの 1 週間における胸水の排液総量の変化を解析することとしていたが、胸水の排液総量が測定された症例はいなかった＜5.2.5.2-1 表 4.4.2.3_1、表 4.4.2.3_2＞。

- SRL-CVA-01 試験

胸水の集計を表 2.7.3-34 及び表 2.7.3-35 に示す。

胸水を認めた症例の割合及び胸水量の変化を評価した。胸水量は、ドレーンが留置されている症例では、各評価時点までの 1 週間における胸水の排液総量とし、ドレーンが留置されていない症例では、胸部 X 線写真を用いて胸水の減少及び消失の評価を行った。

【胸水を認めた症例の割合】

「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。

剤形別の解析では、錠剤で投与開始前が 15.1%（13/86 例）、投与開始 12 週後では 22.2%(2/9 例)、投与開始 24 週後では 16.2%（11/68 例）、投与開始 52 週後では 20.8%（11/53 例）であり、顆粒剤で投与開始前が 3.4%（1/29 例）、投与開始 24 週後では 8.3%（2/24 例）、投与開始 52 週後では 5.3%（1/19 例）であった。投与開始 12 週後では評価対象症例がいなかった。

疾患別の解析では、リンパ管疾患で投与開始前が 21.5%（14/65 例）、投与開始 12 週後では 40.0%(2/5 例)、投与開始 24 週後では 23.5%（12/51 例）、投与開始 52 週後では 26.1%（12/46 例）であり、血管疾患等で投与開始前が 0.0%（0/42 例）、投与開始 12 週後では 0.0%(0/4 例)、投与開始 24 週後では 0.0%（0/33 例）、投与開始 52 週後では 0.0%（0/22 例）であった。その他では、投与開始前が 0.0%（0/8 例）、投与開始 24 週後では 12.5%（1/8 例）、投与開始 52 週後では 0.0%（0/4 例）でり、投与開始 12 週後では評価対象症例がいなかった。

表 2.7.3-34 胸水に対する効果（剤形別）(SRL-CVA-01)

	投与開始前	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI
全体	115 14　(12.2%) 6.8 , 19.6	9 2　(22.2%) 2.8 , 60.0	92 13　(14.1%) 7.7 , 23.0	72 12　(16.7%) 8.9 , 27.3

	投与開始前	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI
錠剤	86 13　(15.1%) 8.3 , 24.5	9 2　(22.2%) 2.8 , 60.0	68 11　(16.2%) 8.4 , 27.1	53 11　(20.8%) 10.8 , 34.1
顆粒剤	29 1　(3.4%) 0.1 , 17.8	0 0　- -	24 2　(8.3%) 1.0 , 27.0	19 1　(5.3%) 0.1 , 26.0

＊：胸水が認められた症例
Source:＜5.3.5.4-1参＞（T2_7_1）

表 2.7.3-35 胸水に対する効果（疾患別）（SRL-CVA-01）

	投与開始前	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI
リンパ管疾患	65 14　(21.5%) 12.3 , 33.5	5 2　(40.0%) 5.3 , 85.3	51 12　(23.5%) 12.8 , 37.5	46 12　(26.1%) 14.3 , 41.1
血管疾患等	42 0　(0.0%) 0.0 , 8.4	4 0　(0.0%) 0.0 , 60.2	33 0　(0.0%) 0.0 , 10.6	22 0　(0.0%) 0.0 , 15.4
その他	8 0　(0.0%) 0.0 , 36.9	0 0　- -	8 1　(12.5%) 0.3 , 52.7	4 0　(0.0%) 0.0 , 60.2

＊：胸水が認められた症例
Source:＜5.3.5.4-1参＞（T2_7_1）

【胸水の排液総量】

胸水の排液総量（各時点までの1週間における排液総量）の報告があった症例は、投与開始前に2例、ベースライン後では、投与開始36週後に1例のみであった。これらの症例は、投与開始時の錠剤の使用例であった。投与開始時の顆粒剤の使用例では、胸水の排液総量の報告はなかった。

ドレーンが留置され、ベースライン後の排液量が特定された1例の胸水の排液総量は、投与開始前2000 mLから投与開始36週後に1000 mLに減少し、投与開始52週後には胸水は認められるものの排液総量は測定されず、投与開始76週後には胸水の有無は不明であった（5.3.5.4-1参、L2_1_3）。

2.7.3.3.2.1.4 腹水

- NPC-12T-CVA試験

投与開始前に腹水が認められた症例はなく、投与開始12、24及び52週後に腹水が認められた症例もいなかった。

本治験では、ドレーンが留置されている症例では、各観察時点までの 1 週間における腹水の排液総量の変化を解析することとしていたが、腹水の排液総量が測定された症例はいなかった＜5.3.5.2-1、表 4.4.2_4_2＞。

- SRL-CVA-01 試験

腹水の集計を表 2.7.3-36 及び表 2.7.3-37 に示す。

腹水を認めた症例の割合及び腹水量の変化を評価した。腹水量は、ドレーンが留置されている症例では、各評価時点までの 1 週間における腹水の排液総量とし、ドレーンが留置されていない症例では、腹部超音波検査を用いて腹水の減少、消失の評価を行った。

【腹水を認めた症例の割合】

「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。

剤形別の解析では、錠剤で投与開始前が 7.0%（6/86 例）、投与開始 12 週後では 11.1%（1/9 例）、投与開始 24 週後では 14.5%（10/69 例）、投与開始 52 週後では 13.2%（7/53 例）であり、顆粒剤で投与開始前が 3.4%（1/29 例）、投与開始 24 週後では 8.0%（2/25 例）、投与開始 52 週後では 0.0%（0/19 例）であった。投与開始 12 週後では評価対象例がいなかった。

疾患別の解析では、リンパ管疾患で投与開始前が 10.8%（7/65 例）、投与開始 12 週後では 20.0%（1/5 例）、投与開始 24 週後では 15.1%（8/53 例）、投与開始 52 週後では 15.2%（7/46 例）であり、血管疾患等で投与開始前が 0.0%（0/42 例）、投与開始 12 週後では 0.0%（0/4 例）、投与開始 24 週後では 6.1%（2/33 例）、投与開始 52 週後では 0.0%（0/22 例）であった。その他で、投与開始前が 0.0%（0/8 例）、投与開始 24 週後では 25.0%（2/8 例）、投与開始 52 週後では 0.0%（0/4 例）であり、投与開始 12 週後では評価対象症例がいなかった。

表 2.7.3-36 腹水に対する効果（剤形別）（SRL-CVA-01）

	投与開始前	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI
全体	115 7 (6.1%) 2.5 , 12.1	9 1 (11.1%) 0.3 , 48.2	94 12 (12.8%) 6.8 , 21.2	72 7 (9.7%) 4.0 , 19.0
錠剤	86 6 (7.0%) 2.6 , 14.6	9 1 (11.1%) 0.3 , 48.2	69 10 (14.5%) 7.2 , 25.0	53 7 (13.2%) 5.5 , 25.3
顆粒剤	29 1 (3.4%) 0.1 , 17.8	0 0 - -	25 2 (8.0%) 1.0 , 26.0	19 0 (0.0%) 0.0 , 17.6

＊：腹水が認められた症例

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_8_1）

表 2.7.3-37 腹水に対する効果（疾患群別）（NPC-12T-CVA）

	投与開始前	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI	評価例数 有症例*数(%) 95%CI
リンパ管疾患	65 7　(10.8%) 4.4 , 20.9	5 1　(20.0%) 0.5 , 71.6	53 8　(15.1%) 6.7 , 27.6	46 7　(15.2%) 6.3 , 28.9
血管疾患等	42 0　(0.0%) 0.0 , 8.4	4 0　(0.0%) 0.0 , 60.2	33 2　(6.1%) 0.7 , 20.2	22 0　(0.0%) 0.0 , 15.4
その他	8 0　(0.0%) 0.0 , 36.9	0 0　- -	8 2　(25.0%) 3.2 , 65.1	4 0　(0.0%) 0.0 , 60.2

＊：腹水が認められた症例
Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_8_1）

【腹水の排液総量】

本試験では、ドレーンが留置されている症例では、各時点までの 1 週間における腹水の排液総量の変化を解析することとしていたが、腹水の排液総量が測定された症例はいなかった＜5.3.5.4-1 参、L2_1_3＞。

2.7.3.3.2.1.5 血液凝固パラメータ

- NPC-12T-CVA 試験

【PT-INR（Prothrombin time-international normalized ratio）】

PT-INR の変化を表 2.7.3-38 に示す。

投与開始前の平均値±SD は 1.012±0.046 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.033（両側 95%CI：-0.093～0.001; P=0.056）であり、有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-38 PT-INR の変化（NPC-12T-CVA）

観察時点	例数	平均値	SD	開始前からの変化量					
				例数	平均値	SD	調整済平均値	調整済平均値の 95%IC	P 値
投与開始前	13	1.012	0.108						
12 週後	13	0.978	0.103	13	-0.033	0.074	-0.033	-0.078,0.011	-
24 週後	12	0.963	0.111	12	-0.040	0.076	-0.046	-0.093,0.001	0.056
52 週後	13	0.961	0.081	13	-0.051	0.085	-0.051	-0.102,0.001	-

「－」：評価せず
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

投与開始前値が異常であった症例における PT-INR の変化を表 2.7.3-39 に示す。

投与開始前値が異常であった症例の平均値±SD は 0.997±0.124 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.091（両側 95%CI：-0.194～0.013; P=0.074）であり、有意な変化は認められなかった。

剤形別の解析では、投与開始前の PT-INR の平均値±SD は錠剤が 1.110±0.000、顆粒剤が 0.940±0.113 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、錠剤が -0.142（両側 95%CI：-0.432～0.147; P=0.155）で、顆粒剤が-0.048（両側 95%CI：－0.151～0.056; P=0.327）であり、どちらも有意な変化は認められなかった。

疾患群別の解析では、投与開始前の PT-INR の平均値±SD は、リンパ管疾患で 0.885±0.007、血管疾患等で 1.053±0.115 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、リンパ管疾患で-0.010（両側 95%CI：-0.224～0.204; P=0.897）、血管疾患等で-0.106（両側 95%CI：-0.175～-0.036; P=0.008）であり、血管疾患等で有意な変化が認められた。

表 2.7.3-39 投与開始前値異常例の PT-INR の変化（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	例数	平均値	SD	P 値（投与開始 24 週後）
全体	投与開始前	6	0.997	0.124	
	12 週後	6	0.973	0.100	
	24 週後	5	0.914	0.094	0.074
	52 週後	6	0.940	0.095	
錠剤	投与開始前	2	1.110	0.000	
	12 週後	2	1.060	0.028	
	24 週後	1	1.000	-	0.155
	52 週後	2	0.985	0.092	
顆粒剤	投与開始前	4	0.940	0.113	
	12 週後	4	0.930	0.094	
	24 週後	4	0.893	0.093	0.327
	52 週後	4	0.918	0.101	
リンパ管疾患	投与開始前	2	0.885	0.007	
	12 週後	2	0.935	0.092	
	24 週後	2	0.875	0.092	0.897
	52 週後	2	0.895	0.092	
血管疾患等	投与開始前	4	1.053	0.115	
	12 週後	4	0.993	0.111	
	24 週後	3	0.940	0.104	0.008
	52 週後	4	0.963	0.101	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

PT-INR の異常例数を表 2.7.3-40 に示す。

投与開始前値の異常例 6 例について、投与開始 24 及び 52 週後の異常例は 2 例であった。

表 2.7.3-40 PT-INR の異常例数（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	評価例数	PT-INR の異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	6	6	100.0	54.1 , 100.0
	12 週後	6	2	33.3	4.3 , 77.7
	24 週後	5	2	40.0	5.3 , 85.3
	52 週後	6	2	33.3	4.3 , 77.7
錠剤	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
	24 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
顆粒剤	投与開始前	4	4	100.0	39.8 , 100.0
	12 週後	4	2	50.0	6.8 , 93.2
	24 週後	4	2	50.0	6.8 , 93.2
	52 週後	4	2	50.0	6.8 , 93.2
リンパ管疾患	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	24 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
血管疾患等	投与開始前	4	4	100.0	39.8 , 100.0
	12 週後	4	1	25.0	0.6 , 80.6
	24 週後	3	1	33.3	0.8 , 90.6
	52 週後	4	1	25.0	0.6 , 80.6

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_1）

【APTT】

APTT の変化を表 2.7.3-41 に示す。

投与開始前の APTT の平均値±SD は 29.72±4.07 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.68（両側 95%CI：-2.16～0.80；P=0.336）であり、有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-41 APTT の変化（NPC-12T-CVA）

観察時点	例数	平均値	SD	開始前からの変化量					
				例数	平均値	SD	調整済平均値	調整済平均値の 95%IC	P 値
投与開始前	13	29.72	4.07						
12 週後	13	28.96	3.47	13	-0.76	3.23	-0.76	-2.71,1.19	-
24 週後	12	29.09	3.01	12	-0.59	2.47	-0.68	-2.16,0.80	0.336
52 週後	13	29.35	2.61	13	-0.37	3.50	-0.37	-2.48,1.75	-

「－」：評価せず

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

投与開始前が異常であった症例における APTT の変化を表 2.7.3-42 に示す。

投与開始前が異常であった症例の APTT の平均値±SD は 29.15±10.54 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-2.15（両側 95%CI：-16.76～12.46；P=0.673）であり、有意な変化は認められなかった。

錠剤を服用した症例はいなかったため、錠剤の解析は行わなかった。

また、リンパ管疾患、血管疾患等それぞれ1例であったため疾患別の解析は行われなかった。

表 2.7.3-42 投与開始前値異常例の APTT の変化（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 （投与開始 24 週後）
全体	投与開始前	2	29.15	10.54	
	12 週後	2	27.70	6.08	
	24 週後	2	27.00	6.79	0.673
	52 週後	2	26.20	3.96	
錠剤	投与開始前	0	－	－	
	12 週後	0	－	－	
	24 週後	0	－	－	－
	52 週後	0	－	－	
顆粒剤	投与開始前	2	29.15	10.54	
	12 週後	2	27.70	6.08	
	24 週後	2	27.00	6.79	0.673
	52 週後	2	26.20	3.96	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

APTT の異常例数を表 2.7.3-43 に示す。

投与開始前値の異常例 2 例について、投与開始 24 及び 52 週後の異常例は 1 例であった。

錠剤を服用した症例はいなかったため、錠剤の解析は行わなかった。

表 2.7.3-43 APTT の異常例数（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	評価例数	APTT の異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	24 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
錠剤	投与開始前	0	0	－	－, －
	12 週後	0	0	－	－, －
	24 週後	0	0	－	－, －
	52 週後	0	0	－	－, －
顆粒剤	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	24 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
リンパ管疾患	投与開始前	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	12 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	24 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	52 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
血管疾患等	投与開始前	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	12 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	24 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_1）

【血小板数】

血小板数の変化を表 2.7.3-44 に示す。

投与開始前の血小板数の平均値±SD は 23.25±10.48 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、8.02（両側 95%CI：0.89～15.15；P=0.031）であり、有意な変化が認められた。

表 2.7.3-44 血小板数の変化（NPC-12T-CVA）

観察時点	例数	平均値	SD	開始前からの変化量					
				例数	平均値	SD	調整済平均値	調整済平均値の 95%IC	P 値
投与開始前	13	23.25	10.48						
12 週後	13	27.82	8.10	13	4.56	8.62	4.56	-0.65,9.77	-
24 週後	12	31.92	10.99	12	8.32	12.13	8.02	0.89,15.15	0.031
52 週後	13	30.07	8.79	13	6.82	13.32	6.82	-1.23,14.86	-

「－」：評価せず

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

投与開始前値が異常であった症例における血小板数の変化を表 2.7.3-45 に示す。

投与開始前値が異常であった症例の血小板数の平均値±SD は 8.75±4.60 であった。投与開始 24 週後の投与開始からの変化量の調整済平均値は、20.85（両側 95%CI：-12.86～54.56；P=0.149）であり、有意な変化は認められなかった。

錠剤を服用した症例はいなかったため、錠剤の解析は行わなかった。

また、リンパ管疾患の症例はいなかったため、リンパ管疾患の解析は行われなかった。

表 2.7.3-45 投与開始前値異常例の血小板数の変化（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P 値（投与開始 24 週後）
全体	投与開始前	2	8.75	4.60	
	12 週後	2	21.35	7.28	
	24 週後	2	29.60	14.71	0.149
	52 週後	2	28.00	16.40	
錠剤	投与開始前	0	-	-	
	12 週後	0	-	-	
	24 週後	0	-	-	-
	52 週後	0	-	-	
顆粒剤	投与開始前	2	8.75	4.60	
	12 週後	2	21.35	7.28	
	24 週後	2	29.60	14.71	0.149
	52 週後	2	28.00	16.40	
リンパ管疾患	投与開始前	0	-	-	
	12 週後	0	-	-	
	24 週後	0	-	-	-
	52 週後	0	-	-	
血管疾患等	投与開始前	2	8.75	4.60	
	12 週後	2	21.35	7.28	

分類	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P 値（投与開始 24 週後）
	24 週後	2	29.60	14.71	0.149
	52 週後	2	28.00	16.40	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

血小板数の異常例数を表 2.7.3-46 に示す。

投与開始前値の異常例 2 例について、投与開始 24 週後の異常例はなし、52 週後の異常例は 1 例であった。

錠剤を服用した症例はいなかったため、錠剤の解析は行わなかった。

また、リンパ管疾患の症例はいなかったため、リンパ管疾患の解析は行われなかった。

表 2.7.3-46 血小板数の異常例数（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	評価例数	血小板数の異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	24 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
錠剤	投与開始前	0	0	-	- , -
	12 週後	0	0	-	- , -
	24 週後	0	0	-	- , -
	52 週後	0	0	-	- , -
顆粒剤	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	24 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
リンパ管疾患	投与開始前	0	0	-	- , -
	12 週後	0	0	-	- , -
	24 週後	0	0	-	- , -
	52 週後	0	0	-	- , -
血管疾患等	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	24 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_1）

【フィブリノゲン】

フィブリノゲンの変化を表 2.7.3-47 に示す。

投与開始前のフィブリノゲンの平均値±SD は 198.5±78.8 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、69.9（両側 95%CI：30.3～109.5; P=0.002）であり、有意な変化が認められた。

表 2.7.3-47 フィブリノゲンの変化（NPC-12T-CVA）

観察時点	例数	平均値	SD	開始前からの変化量					
				例数	平均値	SD	調整済平均値	調整済平均値の 95%IC	P 値
投与開始前	13	198.5	78.8						
12 週後	13	269.4	108.6	13	70.8	69.4	70.8	28.9,112.8	-
24 週後	12	271.0	110.7	12	70.6	66.4	69.9	30.3,109.5	0.002
52 週後	13	262.2	109.5	13	63.6	60.3	63.6	27.2,100.0	-

「－」：評価せず
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

投与開始前値が異常であった症例におけるフィブリノゲンの変化を表 2.7.3-48 に示す。

投与開始前の平均値±SD は 146.4±45.9 であった。投与開始 24 週後の投与開始からの変化量の調整済平均値は、74.8（両側 95%CI：17.4～132.1；P=0.019）であり、有意な変化が認められた。

剤形別の解析では、投与開始前のフィブリノゲンの平均値±SD は、錠剤が 171.5±6.4、顆粒剤が 136.4±52.0 であった。投与開始 24 週後の投与開始からの変化量の調整済平均値は、錠剤が 32.5（両側 95%CI：-58.3～123.3；P=0.337）、顆粒剤が 84.2（両側 95%CI：-1.3～169.79；p=0.052）でありどちらも有意な変化が認められなかった。

疾患別の解析では、リンパ管疾患の症例は 1 例であったため解析は行われなかった。血管疾患等における投与開始前のフィブリノゲンの平均値±SD は 142.5±49.0 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、80.3（両側 95%CI：9.9～150.7；P=0.032）であり、有意な変化が認められた。

表 2.7.3-48 投与開始前値異常例のフィブリノゲンの変化（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P 値（投与開始 24 週後）
全体	投与開始前	7	146.4	45.9	
	12 週後	7	230.7	104.4	
	24 週後	6	217.8	102.8	0.019
	52 週後	7	206.0	77.7	
錠剤	投与開始前	2	171.5	6.4	
	12 週後	2	283.0	39.6	
	24 週後	1	204.0	-	0.337
	52 週後	2	214.0	4.2	
顆粒剤	投与開始前	5	136.4	52.0	
	12 週後	5	209.8	118.5	
	24 週後	5	220.6	114.7	0.052
	52 週後	5	202.8	94.9	
リンパ管疾患	投与開始前	1	170.0	-	
	12 週後	1	190.0	-	
	24 週後	1	234.0	-	-
	52 週後	1	245.0	-	
血管疾患等	投与開始前	6	142.5	49.0	
	12 週後	6	237.5	112.7	

分類	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P 値（投与開始 24 週後）
	24 週後	5	214.6	114.6	0.032
	52 週後	6	199.5	83.0	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

フィブリノゲンの異常例数を表 2.7.3-49 に示す。

投与開始前値の異常例 7 例について、投与開始 24 及び 52 週後の異常例は 2 例であった。

表 2.7.3-49 フィブリノゲンの異常例数（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	評価例数	フィブリノゲンの異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	7	7	100.0	59.0 , 100.0
	12 週後	7	3	42.9	9.9 , 81.6
	24 週後	6	2	33.3	4.3 , 77.7
	52 週後	7	2	28.6	3.7 , 71.0
錠剤	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
	24 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
顆粒剤	投与開始前	5	5	100.0	47.8 , 100.0
	12 週後	5	3	60.0	14.7 , 94.7
	24 週後	5	2	40.0	5.3 , 85.3
	52 週後	5	2	40.0	5.3 , 85.3
リンパ管疾患	投与開始前	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	12 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	24 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
血管疾患等	投与開始前	6	6	100.0	54.1 , 100.0
	12 週後	6	2	33.3	4.3 , 77.7
	24 週後	5	2	40.0	5.3 , 85.3
	52 週後	6	2	33.3	4.3 , 77.7

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_1）

【アンチトロンビンⅢ】

アンチトロンビンⅢの変化を表 2.7.3-50 に示す。

投与開始前のアンチトロンビンⅢの平均値±SD は 1.012±0.108 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-0.046（両側 95%CI：-0.093～0.001; P=0.056）であり、有意な変化が認められなかった。

表 2.7.3-50 アンチトロンビンⅢの変化（NPC-12T-CVA）

観察時点	例数	平均値	SD	開始前からの変化量					
				例数	平均値	SD	調整済平均値	調整済平均値の 95%IC	P 値
投与開始前	13	1.012	0.108						
12 週後	13	0.978	0.103	13	-0.033	0.074	-0.033	-0.078,0.011	-

24 週後	12	0.963	0.111	12	-0.040	0.076	-0.046	-0.093,0.001	0.056
52 週後	13	0.961	0.081	13	-0.051	0.085	-0.051	-0.102,0.001	-

「－」：評価せず
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

アンチトロンビンⅢでは、投与開始前に異常であった症例はいなかった。

【D-dimer】

D-dimer の変化を表 2.7.3-51 に示す。

投与開始前の D-dimer の平均値±SD は 10.06±14.16 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-4.73（両側 95%CI：-9.89～0.42；P=0.069）であり、有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-51 D-dimer の変化（NPC-12T-CVA）

観察時点	例数	平均値	SD	開始前からの変化量					
				例数	平均値	SD	調整済平均値	調整済平均値の 95%IC	P 値
投与開始前	13	10.06	14.16						
12 週後	13	7.03	13.98	13	-3.03	10.20	-3.03	-9.20,3.13	-
24 週後	12	5.58	10.76	12	-5.28	8.61	-4.73	-9.89,0.42	0.069
52 週後	13	5.73	11.55	13	-4.33	9.03	-4.33	-9.79,1.13	-

「－」：評価せず
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

投与開始前値が異常であった症例における D-dimer の変化を表 2.7.3-52 に示す。

投与開始前の平均値±SD は 16.01±15.45 であった。投与開始 24 週後の投与開始からの変化量の調整済平均値は、-8.00（両側 95%CI：-15.98～-0.02；P=0.050）であり、有意な変化が認められた。

剤形別の解析では、投与開始前の平均値±SD は、錠剤が 2.40±1.41、顆粒剤が 20.55±15.33 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、錠剤が-0.15（両側 95%CI：-4.43,4.13；P=0.923)、顆粒剤が-10.62（両側 95%CI：-20.83、-0.40；P=0.044）であり、顆粒剤で有意な変化が認められた。

疾患別の解析では、リンパ管疾患の症例は 1 例であったため解析は行われなかった。血管疾患等における投与開始前の D-dimer の平均値±SD は 17.91±15.64 であった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-8.90（両側 95%CI：-18.10～0.30；P=0.056）であり、有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-52 投与開始前値異常例の D-dimer の変化（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P 値（投与開始 24 週後）
全体	投与開始前	8	16.01	15.45	
	12 週後	8	10.84	17.08	
	24 週後	8	8.01	12.70	0.05
	52 週後	8	8.76	14.19	
錠剤	投与開始前	2	2.40	1.41	
	12 週後	2	2.15	0.35	
	24 週後	2	2.25	1.91	0.923
	52 週後	2	1.15	0.78	
顆粒剤	投与開始前	6	20.55	15.33	
	12 週後	6	13.73	19.18	
	24 週後	6	9.93	14.41	0.044
	52 週後	6	11.30	15.84	
リンパ管疾患	投与開始前	1	2.70	-	
	12 週後	1	1.40	-	
	24 週後	1	1.00	-	-
	52 週後	1	1.60	-	
血管疾患等	投与開始前	7	17.91	15.64	
	12 週後	7	12.19	17.98	
	24 週後	7	9.01	13.38	0.056
	52 週後	7	9.79	15.00	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_2）

D-dimer の異常例数を表 2.7.3-53 に示す。

投与開始前値の異常例 8 例について、投与開始 24 週後の異常例は 4 例、52 週後の異常例は 5 例であった。

表 2.7.3-53 D-dimer の異常例数（NPC-12T-CVA）

分類	観察時点	評価例数	D-dimer の異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	8	8	100.0	63.1 , 100.0
	12 週後	8	7	87.5	47.3 , 99.7
	24 週後	8	4	50.0	15.7 , 84.3
	52 週後	8	5	62.5	24.5 , 91.5
錠剤	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	24 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
顆粒剤	投与開始前	6	6	100.0	54.1 , 100.0
	12 週後	6	5	83.3	35.9 , 99.6
	24 週後	6	3	50.0	11.8 , 88.2
	52 週後	6	4	66.7	22.3 , 95.7
リンパ管疾患	投与開始前	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	12 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
	24 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	52 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0
血管疾患等	投与開始前	7	7	100.0	59.0 , 100.0
	12 週後	7	6	85.7	42.1 , 99.6
	24 週後	7	4	57.1	18.4 , 90.1
	52 週後	7	4	57.1	18.4 , 90.1

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_5_1）

- SRL-CVA-01 試験

【ヘモグロビン】

ヘモグロビンの変化を表 2.7.3-54 に示す。

投与開始前のヘモグロビンの平均値±SD は 12.20±1.91 であった。投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、0.61（両側 95%CI：0.21～1.01；P=0.003）であり、有意な変化が認められた。

表 2.7.3-54 ヘモグロビンの変化（SRL-CVA-01）

観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
				例数	平均値	標準偏差	調整済平均値	調整済平均値の95%信頼区間	p 値
投与開始前	112	12.20	1.91						
12 週後	98	12.58	1.55	95	0.30	1.30	0.35	0.14 , 0.57	-
24 週後	98	12.67	1.56	95	0.39	1.29	0.36	0.07 , 0.64	-
52 週後	69	12.91	1.22	67	0.45	1.29	0.61	0.21 , 1.01	0.003

「－」：評価せず

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_4_1）

投与開始前値が異常であった症例におけるヘモグロビンの変化を表 2.7.3-55 に示す。

ヘモグロビンの投与開始前値異常例（登録時のヘモグロビンが 12 g/dL 以下）（46 例）では、投与開始前のヘモグロビンの平均値±SD は 10.42±1.56 g/dL であった。投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 52 週後で 1.50 g/dL（24 例、0.80～2.19 g/dL）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化が認められた（P<0.001）。

剤形別の解析では、ヘモグロビンの投与開始前値異常例（登録時のヘモグロビンが 12 g/dL 以下）では、ヘモグロビンの投与開始前の平均値±SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、錠剤でそれぞれ 10.68±1.60 g/dL（27 例）及び 1.24 g/dL（13 例、0.22～2.25 g/dL）、顆粒剤でそれぞれ 10.04±1.47 g/dL（19 例）及び 1.83 g/dL（11 例、0.92～2.74 g/dL）であり、錠剤及び顆粒剤で統計学的に有意な変化が認められた（それぞれ P=0.018 及び P<0.001）。

疾患別の解析では、投与開始前値異常例（登録時のヘモグロビンが 12 g/dL 以下）では、ヘモグロビンの投与開始前の平均値±SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、リンパ管疾患でそれぞれ 10.81±1.64 g/dL（20 例）及び 1.30 g/dL（13 例、0.44～2.15 g/dL）、血管疾患等でそれぞれ 10.11±1.43 g/dL（24 例）及び 1.58 g/dL（10 例、0.45～2.70 g/dL）であり、リンパ管疾患及び血管疾患等で統計学的に有意な変化が認められた（それぞれ P=0.003 及び P=0.006）。

表 2.7.3-55 投与開始前値異常例のヘモグロビンの変化（SRL-CVA-01）

分類	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
全体	投与開始前	46	10.42	1.56	
	12 週後	40	11.48	1.50	
	24 週後	38	11.54	1.58	
	52 週後	24	12.02	0.96	<0.001
錠	投与開始前	27	10.68	1.60	
	12 週後	22	11.30	1.67	
	24 週後	22	11.35	1.84	
	52 週後	13	12.13	0.92	0.018
顆粒	投与開始前	19	10.04	1.47	
	12 週後	18	11.69	1.28	
	24 週後	16	11.81	1.14	
	52 週後	11	11.88	1.04	<0.001
リンパ管疾患	投与開始前	20	10.81	1.64	
	12 週後	17	11.70	1.18	
	24 週後	17	11.63	1.47	
	52 週後	13	12.22	0.88	0.003
血管疾患等	投与開始前	24	10.11	1.43	
	12 週後	21	11.19	1.70	
	24 週後	19	11.38	1.76	
	52 週後	10	11.78	1.09	0.006
その他	投与開始前	2	10.15	2.47	
	12 週後	2	12.65	1.48	
	24 週後	2	12.25	0.64	
	52 週後	1	11.70	－	0.441

「－」：評価せず
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T2_3_1）

ヘモグロビンの異常例数を表 2.7.3-56 に示す。

投与開始前値の異常例 46 例について、投与開始 24 週後の異常例は 21 例、52 週後の異常例は 12 例であった。

表 2.7.3-56 ヘモグロビンの異常例数（SRL-CVA-01）

分類	観察時点	評価例数	ヘモグロビンの異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	46	46	100.0	92.3 , 100.0
	12 週後	40	23	57.5	40.9 , 73.0
	24 週後	38	21	55.3	38.3 , 71.4
	52 週後	24	12	50.0	29.1 , 70.9
錠	投与開始前	27	27	100.0	87.2 , 100.0
	12 週後	22	12	54.5	32.2 , 75.6
	24 週後	22	12	54.5	32.2 , 75.6
	52 週後	13	6	46.2	19.2 , 74.9
顆粒	投与開始前	19	19	100.0	82.4 , 100.0
	12 週後	18	11	61.1	35.7 , 82.7
	24 週後	16	9	56.3	29.9 , 80.2
	52 週後	11	6	54.5	23.4 , 83.3
リンパ管疾患	投与開始前	20	20	100.0	83.2 , 100.0

分類	観察時点	評価例数	ヘモグロビンの異常あり		
			例数	(%)	95%CI
	12 週後	17	9	52.9	27.8 , 77.0
	24 週後	17	9	52.9	27.8 , 77.0
	52 週後	13	4	30.8	9.1 , 61.4
血管疾患等	投与開始前	24	24	100.0	85.8 , 100.0
	12 週後	21	13	61.9	38.4 , 81.9
	24 週後	19	11	57.9	33.5 , 79.7
	52 週後	10	7	70.0	34.8 , 93.3
その他	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	24 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	52 週後	1	1	100.0	2.5 , 100.0

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_13_1）

【血小板数】

血小板数の変化を表 2.7.3-57 に示す。

投与開始前の血小板数の平均値±SD は 28.43±13.36 であった。投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、3.51（両側 95%CI：0.11～6.91；P=0.043）であり、有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-57 血小板数の変化（SRL-CVA-01）

観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
				例数	平均値	標準偏差	調整済平均値	調整済平均値の95%信頼区間	P 値
投与開始前	112	28.43	13.36						
12 週後	98	31.62	14.28	95	4.04	13.51	3.70	1.78 , 5.62	-
24 週後	98	31.84	11.94	95	2.68	10.34	2.48	0.00 , 4.97	-
52 週後	69	32.21	12.23	67	2.50	10.99	3.51	0.11 , 6.91	0.043

「－」：評価せず

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_4_1）

投与開始前値が異常であった症例における血小板数の変化を表 2.7.3-58 に示す。

投与開始前値異常例（登録時の血小板数が 10 万/μL 以下）（10 例）では、投与開始前の血小板数の平均値±SD は 3.77±2.06 万/μL であった。投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 52 週後で 16.72 万/μL（7 例、-0.69～34.12 万/μL）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。

剤形別の解析では、投与開始前値異常例（登録時の血小板数が 10 万/μL 以下）では、血小板数の投与開始前の平均値±SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、錠剤でそれぞれ 4.41±1.94 万/μL（7 例）及び 5.95 万/μL（5 例、-3.15 万～15.06 万/μL）、顆粒剤でそれぞれ 2.27±1.69 万/μL（3 例）及び 41.08 万/μL（2 例、-14.23 万～67.94 万/μL）であった。

疾患別の解析では、投与開始前値異常例（登録時の血小板数が 10 万/μL 以下）では、血小板数の投与開始前の平均値±SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調

整済平均値（評価例数、95%CI）は、リンパ管疾患でそれぞれ 5.40±1.76 万/μL（4 例）及び 0.87 万/μL（3 例、-3.38～5.12 万/μL）、血管疾患等でそれぞれ 2.90 ± 1.62 万/μL（4 例）及び 33.37 万/μL（2 例、-2.88 万～69.63 万/μL）であった。

表 2.7.3-58 投与開始前値異常例の血小板数の変化（SRL-CVA-01）

剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
全体	投与開始前	10	3.77	2.06	
	12 週後	8	29.14	30.29	
	24 週後	8	21.55	18.24	
	52 週後	7	20.04	18.43	0.059
錠	投与開始前	7	4.41	1.94	
	12 週後	5	9.74	8.02	
	24 週後	5	11.16	12.15	
	52 週後	5	10.72	11.35	0.192
顆粒	投与開始前	3	2.27	1.69	
	12 週後	3	61.47	23.98	
	24 週後	3	38.87	12.22	
	52 週後	2	43.35	1.48	0.007
リンパ管疾患	投与開始前	4	5.40	1.76	
	12 週後	3	6.67	3.86	
	24 週後	2	7.50	1.41	
	52 週後	3	6.17	4.17	0.661
血管疾患等	投与開始前	4	2.90	1.62	
	12 週後	4	40.73	36.05	
	24 週後	4	27.35	17.43	
	52 週後	2	36.30	8.49	0.068
その他	投与開始前	2	2.25	1.63	
	12 週後	1	50.20	-	
	24 週後	2	24.00	29.56	
	52 週後	2	24.60	28.00	0.474

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_3_1）

血小板数の異常例数を表 2.7.3-59 に示す。

投与開始前値の異常例 10 例について、投与開始 24 週後の異常例は 4 例、52 週後の異常例は 3 例であった。

表 2.7.3-59 血小板数の異常例数（SRL-CVA-01）

分類	観察時点	評価例数	血小板数の異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	10	10	100.0	69.2 , 100.0
	12 週後	8	3	37.5	8.5 , 75.5
	24 週後	8	4	50.0	15.7 , 84.3
	52 週後	7	3	42.9	9.9 , 81.6
錠	投与開始前	7	7	100.0	59.0 , 100.0
	12 週後	5	3	60.0	14.7 , 94.7
	24 週後	5	4	80.0	28.4 , 99.5
	52 週後	5	3	60.0	14.7 , 94.7
顆粒	投与開始前	3	3	100.0	29.2 , 100.0

分類	観察時点	評価例数	血小板数の異常あり		
			例数	(%)	95%CI
	12 週後	3	0	0.0	0.0 , 70.8
	24 週後	3	0	0.0	0.0 , 70.8
	52 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
リンパ管疾患	投与開始前	4	4	100.0	39.8 , 100.0
	12 週後	3	2	66.7	9.4 , 99.2
	24 週後	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	52 週後	3	2	66.7	9.4 , 99.2
血管疾患等	投与開始前	4	4	100.0	39.8 , 100.0
	12 週後	4	1	25.0	0.6 , 80.6
	24 週後	4	1	25.0	0.6 , 80.6
	52 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
その他	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	24 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7
	52 週後	2	1	50.0	1.3 , 98.7

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_13_1）

【フィブリノゲン】

フィブリノゲンの変化を表 2.7.3-60 に示す。

投与開始前のフィブリノゲンの平均値±SD は 252.9±116.0 であった。投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、53.4（両側 95%CI：24.0～82.9；P ＜0.001）であり、有意な変化が認められた。

表 2.7.3-60 フィブリノゲンの変化（SRL-CVA-01）

観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
				例数	平均値	標準偏差	調整済平均値	調整済平均値の95%信頼区間	p 値
投与開始前	110	252.9	116.0						
12 週後	94	291.8	108.7	91	40.0	89.5	38.3	21.9 , 54.7	-
24 週後	92	299.7	94.8	89	45.2	97.0	40.0	18.7 , 61.3	-
52 週後	65	305.8	119.2	62	48.4	121.1	53.4	24.0 , 82.9	＜0.001

「－」：評価せず

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_4_1）

投与開始前値が異常であった症例におけるフィブリノゲンの変化を表 2.7.3-61 に示す。

フィブリノゲンの投与開始前値異常例（登録時のフィブリノゲンが施設基準値下限以下）（33 例）では、投与開始前のフィブリノゲンの平均値±SD は 137.8±49.9 mg/dL であった。投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 52 週後で 71.8 mg/dL（17 例、24.1～119.5 mg/dL）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化が認められた（P=0.003）。

剤形別の解析では、投与開始前値異常例（登録時のフィブリノゲンが施設基準値下限以下）では、フィブリノゲンの投与開始前の平均値±SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、錠剤でそれぞれ 144.9±51.8 mg/dL（20

例）及び 60.1 mg/dL（10 例、2.7～117.4 mg/dL）で、顆粒剤で 127.0±46.8 mg/dL（13 例）及び 87.2 mg/dL（7 例、5.0～169.4 mg/dL）であり、両剤形で統計学的に有意な変化が認められた（それぞれ P=0.040 及び P=0.038）。

疾患別の解析では、投与開始前値異常例（登録時のフィブリノゲンが施設基準値下限以下）では、フィブリノゲンの投与開始前の平均値 ± SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、リンパ管疾患でそれぞれ 162.7±37.2 mg/dL（11 例）及び 53.7 mg/dL（7 例、-15.9～123.3 mg/dL）であり、血管疾患等でそれぞれ 121.3±51.4 mg/dL（20 例）及び 79.5 mg/dL（8 例、6.1～153.0 mg/dL）であり、統計学的に有意な変化が認められた（それぞれ P=0.034）。

表 2.7.3-61 投与開始前値異常例のフィブリノゲンの変化（SRL-CVA-01）

剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
全体	投与開始前	33	137.8	49.9	
	12 週後	28	196.8	83.5	
	24 週後	27	231.2	77.9	
	52 週後	17	207.7	99.8	0.003
錠	投与開始前	20	144.9	51.8	
	12 週後	15	174.9	80.9	
	24 週後	15	207.5	72.7	
	52 週後	10	202.5	86.5	0.040
顆粒	投与開始前	13	127.0	46.8	
	12 週後	13	222.1	82.2	
	24 週後	12	260.8	76.8	
	52 週後	7	215.1	123.4	0.038
リンパ管疾患	投与開始前	11	162.7	37.2	
	12 週後	9	203.1	84.2	
	24 週後	9	235.9	72.7	
	52 週後	7	213.3	94.5	0.128
血管疾患等	投与開始前	20	121.3	51.4	
	12 週後	18	184.9	78.3	
	24 週後	16	225.2	86.1	
	52 週後	8	195.3	119.8	0.034
その他	投与開始前	2	167.0	41.0	
	12 週後	1	353.0	-	
	24 週後	2	258.0	45.3	
	52 週後	2	238.0	45.3	0.151

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_3_1）

フィブリノゲンの異常例数を表 2.7.3-62 に示す。

投与開始前値の異常例 33 例について、投与開始 24 週後の異常例は 7 例、52 週後の異常例は 5 例であった。

表 2.7.3-62 フィブリノゲンの異常例数（SRL-CVA-01）

分類	観察時点	評価例数	フィブリノゲンの異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	33	33	100.0	89.4 , 100.0
	12 週後	28	15	53.6	33.9 , 72.5
	24 週後	27	7	25.9	11.1 , 46.3
	52 週後	17	5	29.4	10.3 , 56.0
錠	投与開始前	20	20	100.0	83.2 , 100.0
	12 週後	15	10	66.7	38.4 , 88.2
	24 週後	15	6	40.0	16.3 , 67.7
	52 週後	10	3	30.0	6.7 , 65.2
顆粒	投与開始前	13	13	100.0	75.3 , 100.0
	12 週後	13	5	38.5	13.9 , 68.4
	24 週後	12	1	8.3	0.2 , 38.5
	52 週後	7	2	28.6	3.7 , 71.0
リンパ管疾患	投与開始前	11	11	100.0	71.5 , 100.0
	12 週後	9	5	55.6	21.2 , 86.3
	24 週後	9	3	33.3	7.5 , 70.1
	52 週後	7	2	28.6	3.7 , 71.0
血管疾患等	投与開始前	20	20	100.0	83.2 , 100.0
	12 週後	18	10	55.6	30.8 , 78.5
	24 週後	16	4	25.0	7.3 , 52.4
	52 週後	8	3	37.5	8.5 , 75.5
その他	投与開始前	2	2	100.0	15.8 , 100.0
	12 週後	1	0	0.0	0.0 , 97.5
	24 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2
	52 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_13_1）

【D-dimer】

D-dimer の変化を表 2.7.3-63 に示す。

投与開始前の D-dimer の平均値±SD は 13.40±24.98 であった。投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値は、-3.67（両側 95%CI：-8.72～1.38；P=0.154）であり、有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-63 D-dimer の変化（SRL-CVA-01）

観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					
				例数	平均値	標準偏差	調整済平均値	調整済平均値の95%信頼区間	p 値
投与開始前	110	13.40	24.98						
12 週後	94	9.01	18.18	91	-4.34	18.54	-3.88	-6.65 , -1.11	-
24 週後	92	5.92	14.28	89	-5.08	19.78	-4.33	-7.97 , -0.70	-
52 週後	68	7.75	21.48	64	-0.81	21.22	-3.67	-8.72 , 1.38	0.154

「－」：評価せず

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_4_1）

投与開始前値が異常であった症例における D-dimer の変化を表 2.7.3-64 に示す。

投与開始前値異常例（登録時の D-dimer が 2.0 μg/mL 以上）（61 例）では、投与開始前の D-dimer の平均値±SD は 23.55±29.97 μg/mL であった。投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 52 週後で-6.30 μg/mL（33 例、-15.40～2.80 μg/mL）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。

剤形別の解析では、投与開始前値異常例（登録時の D-dimer が 2.0 μg/mL 以上）では、D-dimer の投与開始前の平均値±SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、錠剤でそれぞれ 25.02±33.28 μg/mL（42 例）及び-2.19 μg/mL（21 例、-14.90～10.52 μg/mL）、顆粒剤でそれぞれ 20.30±21.32 μg/mL（19 例）及び 13.96 μg/mL（12 例、-24.32～-3.61 μg/mL）であった。

疾患別の解析では、投与開始前値異常例（登録時の D-dimer が 2.0 μg/mL 以上）では、D-dimer の投与開始前の平均値±SD（評価例数）及び投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、リンパ管疾患でそれぞれ 20.49±21.58 μg/mL（33 例）及び-0.11 μg/mL（21 例、-9.08～8.85 μg/mL）、血管疾患等でそれぞれ 29.56±39.21 μg/mL（25 例）及び-17.95 μg/mL（10 例、-38.02～2.11 μg/mL）であった。

表 2.7.3-64 投与開始前値異常例の D-dimer の変化（SRL-CVA-01）

剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
全体	投与開始前	61	23.55	29.97	
	12 週後	51	15.84	22.57	
	24 週後	46	11.04	18.93	
	52 週後	33	15.02	29.33	0.174
錠	投与開始前	42	25.02	33.28	
	12 週後	33	19.71	25.21	
	24 週後	29	14.79	22.39	
	52 週後	21	20.09	34.41	0.735
顆粒	投与開始前	19	20.30	21.32	
	12 週後	18	8.75	14.81	
	24 週後	17	4.64	7.82	
	52 週後	12	6.13	14.61	0.009
リンパ管疾患	投与開始前	33	20.49	21.58	
	12 週後	27	12.46	18.09	
	24 週後	23	9.54	11.17	
	52 週後	21	19.58	34.58	0.980
血管疾患等	投与開始前	25	29.56	39.21	
	12 週後	21	22.28	27.51	
	24 週後	20	14.12	26.04	
	52 週後	10	8.32	15.99	0.079
その他	投与開始前	3	7.07	5.68	
	12 週後	3	1.23	0.81	
	24 週後	3	2.00	2.34	
	52 週後	2	0.55	0.07	0.037

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_3_1）

D-dimer の異常例数を表 2.7.3-65 に示す。

投与開始前値の異常例 61 例について、投与開始 24 週後の異常例は 29 例、52 週後の異常例は 18 例であった。

表 2.7.3-65 D-dimer の異常例数（SRL-CVA-01）

分類	観察時点	評価例数	D-dimer の異常あり		
			例数	(%)	95%CI
全体	投与開始前	61	61	100.0	94.1 , 100.0
	12 週後	51	34	66.7	52.1 , 79.2
	24 週後	46	29	63.0	47.5 , 76.8
	52 週後	33	18	54.5	36.4 , 71.9
錠	投与開始前	42	42	100.0	91.6 , 100.0
	12 週後	33	24	72.7	54.5 , 86.7
	24 週後	29	20	69.0	49.2 , 84.7
	52 週後	21	13	61.9	38.4 , 81.9
顆粒	投与開始前	19	19	100.0	82.4 , 100.0
	12 週後	18	10	55.6	30.8 , 78.5
	24 週後	17	9	52.9	27.8 , 77.0
	52 週後	12	5	41.7	15.2 , 72.3
リンパ管疾患	投与開始前	33	33	100.0	89.4 , 100.0
	12 週後	27	21	77.8	57.7 , 91.4
	24 週後	23	17	73.9	51.6 , 89.8
	52 週後	21	13	61.9	38.4 , 81.9
血管疾患等	投与開始前	25	25	100.0	86.3 , 100.0
	12 週後	21	12	57.1	34.0 , 78.2
	24 週後	20	11	55.0	31.5 , 76.9
	52 週後	10	5	50.0	18.7 , 81.3
その他	投与開始前	3	3	100.0	29.2 , 100.0
	12 週後	3	1	33.3	0.8 , 90.6
	24 週後	3	1	33.3	0.8 , 90.6
	52 週後	2	0	0.0	0.0 , 84.2

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_13_1）

2.7.3.3.2.1.6 出血

- NPC-12T-CVA 試験

【出血が認められた症例の割合】

WHO 出血スケール（Grade 1～4）を用いて評価したいずれかの部位からの出血の集計を＜5.3.5.2-1、表 4.4.2_6_1＞に示す。いずれかの部位からの出血における Grade は、時点ごとのいずれかの部位で最高 Grade とした。

いずれかの部位からの出血が認められた症例は、投与開始前では 5/13 例〔Grade 1 が 3 例（23.1%）及び Grade 2 が 2 例（15.4%）〕であり、投与開始 24 週後では 2/12 例〔Grade 1 が 1 例（8.3%）及び Grade 2 が 1 例（8.3%）〕であった。

「口腔、鼻腔」の出血が認められた症例は、投与開始前では 1/13 例〔Grade 1 が 1 例（7.7%）〕であり、投与開始後では、いずれの時点でも認められなかった＜5.3.5.2-1、表 4.4.2_6_3＞。

「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」の出血が認められた症例は、投与開始前では 3/13 例〔Grade 1 が 2 例（15.4%）及び Grade 2 が 1 例（7.7%）〕であり、投与開始 24 週後では 2/12 例〔Grade 1 が 1 例（8.3%）及び Grade 2 が 1 例（8.3%）〕であった＜5.3.5.2-1、表 4.4.2_6_5＞。

「消化器」の出血が認められた症例は、投与開始前では 1/13 例〔Grade 2 が 1 例（7.7%）〕であり、投与開始後ではいずれの時点でも認められなかった＜5.3.5.2-1、表 4.4.2_6_7＞。

「泌尿生殖器」の出血が認められた症例は、投与開始前では 1/13 例〔Grade 1 が 1 例（7.7%）〕であり、投与開始 24 週後では 1/12 例〔Grade 1 が 1 例（8.3%）〕であった＜5.3.5.2-1、表 4.4.2_6_9＞。

【出血を認めた症例の内容】

治験期間中に出血を認めた症例の一覧を表 2.7.3-66 に示す。

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。

表 2.7.3-66 治験期間中に出血を認めた症例一覧（NPC-12T-CVA）

投与開始 24 週後の効果	症例番号	剤形	疾患	部位	投与開始前	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
改善	■	顆粒剤	混合型脈管奇形	皮膚、軟部組織、筋肉、骨	Grade 1	None	None	None
	■	顆粒剤	静脈奇形	消化器	Grade 2	None	None	None
				皮膚、軟部組織、筋肉、骨	None	Grade 1	None	None
	■	顆粒剤	混合型脈管奇形	皮膚、軟部組織、筋肉、骨	Grade 1	None	None	None
不変	■	顆粒剤	混合型脈管奇形	皮膚、軟部組織、筋肉、骨	Grade 2	Grade 2	Grade 2	Grade 2
				泌尿生殖器	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1
	■	顆粒剤	リンパ管疾患	口腔、鼻腔	Grade 1	None	None	None
				皮膚、軟部組織、筋肉、骨	None	None	Grade 1	None

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.2.2_1、表 4.3_2、表 4.4.3_2）

【出血に対する効果】

治験期間中の出血に対する効果を表 2.7.3-67 及び表 2.7.3-68 に示す。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。

表 2.7.3-67 出血に対する効果（剤形別）（NPC-12T-CVA）

	評価例数	効果	投与開始 12 週後		投与開始 24 週後		投与開始 52 週後	
全体	5	有症例*数	5		5		5	
		改善	4	(80.0%)	3	(60.0%)	4	(80.0%)
		不変	1	(20.0%)	2	(40.0%)	1	(20.0%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
錠剤	0	有症例*数	0		0		0	
		改善	0	-	0	-	0	-
		不変	0	-	0	-	0	-
		悪化	0	-	0	-	0	-
顆粒剤	5	有症例*数	5		5		5	
		改善	4	(80.0%)	3	(60.0%)	4	(80.0%)
		不変	1	(20.0%)	2	(40.0%)	1	(20.0%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)

*：試験開始前に出血ありの症例

表 2.7.3-68 投与開始 12、24、52 週後の出血に対する効果（疾患別）（NPC-12T-CVA）

	評価例数	効果	投与開始 12 週後		投与開始 24 週後		投与開始 52 週後	
リンパ管疾患	1	有症例*数	1		1		1	
		改善	1	(100.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
		不変	0	(0.0%)	1	(100.0%)	0	(0.0%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
血管疾患等	4	有症例*数	4		4		4	
		改善	3	(75.0%)	3	(75.0%)	3	(75.0%)
		不変	1	(25.0%)	1	(25.0%)	1	(25.0%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)

*：試験開始前に出血ありの症例

- SRL-CVA-01 試験

【出血が認められた症例】

WHO 出血スケール（Grade 1～4）を用いて評価したいずれかの部位からの出血の集計を＜5.3.5.4-1 参、T2_14_1＞に示す。

本試験では Grade 4 の出血は認められなかった。出血が認められた症例については、Grade 1、2 及び 3 が、投与開始前（評価例数：114 例、以下同様）ではそれぞれ 20 例（17.5%）、13 例（11.4%）及び 3 例（2.6%）であり、投与開始 52 週後（72 例）ではそれぞれ 5 例（6.9%）、1 例（1.4%）及び 0 例であった。

剤形別の解析では、錠剤の出血が認められた症例については、Grade 1、2 及び 3 が、投与開始前（評価例数：85 例、以下同様）ではそれぞれ 16 例（18.8%）、5 例（5.9%）及び 3 例（3.5%）であり、投与開始 52 週後（53 例）ではそれぞれ 5 例（9.4%）、1 例（1.9%）及び 0

例であった。顆粒剤の出血が認められた症例については、Grade 1、2 及び 3 が、投与開始前（評価例数：29 例、以下同様）ではそれぞれ 4 例（13.8%）、8 例（27.6%）及び 0 例であり、投与開始 52 週後（19 例）ではすべて 0 例であった。

疾患群別の解析では、リンパ管疾患の出血が認められた症例については、Grade 1、2 及び 3 が、投与開始前（評価例数：64 例、以下同様）ではそれぞれ 11 例（17.2%）、6 例（9.4%）及び 1 例（1.6%）であり、投与開始 52 週後（46 例）ではそれぞれ 5 例（10.9%）、1 例（2.2%）及び 0 例であった。血管疾患等の出血が認められた症例については、Grade 1、2 及び 3 が、投与開始前（評価例数：42 例、以下同様）ではそれぞれ 9 例（21.4%）、5 例（11.9%）及び 2 例（4.8%）であり、投与開始 52 週後（8 例）ではすべて 0 例であった。その他の出血が認められた症例については、Grade 1、2 及び 3 が、投与開始前（評価例数：8 例、以下同様）ではそれぞれ 0 例、2 例（25.0%）及び 0 例であり、投与開始 52 週後（4 例）ではすべて 0 例であった。

【出血を認めた症例の内容】

試験期間中に出血を認めた症例の一覧を表 2.7.3-69 に示す。

FAS 採用例 114 例中 78 例に試験期間を通して出血は認められず、試験期間中に出血が認められたのは 36 例であった。

表 2.7.3-69 試験期間中に出血を認めた症例一覧（SRL-CVA-01）

症例識別番号	剤形	疾患名	投与開始前	投与開始 12 週後		投与開始 24 週後		投与開始 52 週後	
			出血最大 Grade	出血最大 Grade	出血改善度	出血最大 Grade	出血改善度	出血最大 Grade	出血改善度
[redacted]	錠剤	静脈奇形	Grade1			None	改善		
[redacted]	錠剤	静脈奇形	Grade3			Grade1	改善		
[redacted]	錠剤	静脈奇形	Grade1	None	改善				
[redacted]	錠剤	混合型脈管奇形	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	錠剤	混合型脈管奇形	Grade1			None	改善		
[redacted]	錠剤	混合型脈管奇形	Grade1						
[redacted]	錠剤	混合型脈管奇形	Grade1			None	改善		
[redacted]	錠剤	血管性腫瘍	Grade2			None	改善	None	改善
[redacted]	錠剤	血管性腫瘍	Grade3	None	改善			None	改善
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade3			Grade3	不変		
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			Grade1	不変		
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade2	None	改善				
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade2	Grade2	不変				
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	Grade1	不変
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	Grade1	不変
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade2			None	改善	Grade1	改善
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			Grade1	不変	Grade1	不変
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善		
[redacted]	錠剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	錠剤	その他	Grade2			None	改善	None	改善
[redacted]	顆粒剤	静脈奇形	Grade2						
[redacted]	顆粒剤	静脈奇形	Grade1			Grade1	不変	None	改善
[redacted]	顆粒剤	混合型脈管奇形	Grade2			Grade1	改善	None	改善

症例識別番号	剤形	疾患名	投与開始前	投与開始12週後		投与開始24週後		投与開始52週後	
			出血最大Grade	出血最大Grade	出血改善度	出血最大Grade	出血改善度	出血最大Grade	出血改善度
[redacted]	顆粒剤	混合型脈管奇形	Grade2			None	改善	None	改善
[redacted]	顆粒剤	混合型脈管奇形	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	顆粒剤	血管性腫瘍	Grade2			None	改善		
[redacted]	顆粒剤	血管性腫瘍	Grade1			None	改善		
[redacted]	顆粒剤	リンパ管疾患	Grade2			Grade1	改善	None	改善
[redacted]	顆粒剤	リンパ管疾患	Grade2			Grade1	改善		
[redacted]	顆粒剤	リンパ管疾患	Grade2			None	改善	None	改善
[redacted]	顆粒剤	リンパ管疾患	Grade1			None	改善	None	改善
[redacted]	顆粒剤	その他	Grade2			None	改善	None	改善

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（L2_1_2）

【出血に対する効果】

試験期間中の出血に対する効果を表 2.7.3-70 及び表 2.7.3-71 に示す。試験期間中に出血が認められた 36 例のうち、投与開始 24 週後に 26 例(86.7%)、投与開始 52 週後に 18 例(85.7%)で改善を認めた。悪化例はいなかった。

剤形別においては、錠剤で試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%)で改善を認めた。顆粒剤で試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%)で改善を認めた。

表 2.7.3-70 出血に対する効果（剤形別）（SRL-CVA-01）

	評価例数	効果	投与開始12週後		投与開始24週後		投与開始52週後	
全体	36	有症例*数	4		30		21	
		改善	3	(75.0%)	26	(86.7%)	18	(85.7%)
		不変	1	(25.0%)	4	(13.3%)	3	(14.3%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
錠剤	24	有症例*数	4		19		13	
		改善	3	(75.0%)	16	(84.2%)	10	(76.9%)
		不変	1	(25.0%)	3	(15.8%)	3	(23.1%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
顆粒剤	12	有症例*数	0		11		8	
		改善	0	-	10	(90.9%)	8	(100.0%)
		不変	0	-	1	(9.1%)	0	(0.0%)
		悪化	0	-	0	(0.0%)	0	(0.0%)

*：試験開始前に出血ありの症例

表 2.7.3-71 出血に対する効果（疾患別）（SRL-CVA-01）

	評価例数	効果	投与開始12週後		投与開始24週後		投与開始52週後	
リンパ管疾患	18	有症例*数	2		16		12	
		改善	1	(50.0%)	13	(81.3%)	9	(75.0%)
		不変	1	(50.0%)	3	(18.8%)	3	(25.0%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
血管疾患等	16	有症例*数	2		12		7	
		改善	2	(100.0%)	11	(91.7%)	7	(100.0%)
		不変	0	(0.0%)	1	(8.3%)	0	(0.0%)
		悪化	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
その他	2	有症例*数	0		2		2	
		改善	0	-	2	(100.0%)	2	(100.0%)
		不変	0	-	0	(0.0%)	0	(0.0%)
		悪化	0	-	0	(0.0%)	0	(0.0%)

*：試験開始前に出血ありの症例

2.7.3.3.2.1.7 痛み

- NPC-12T-CVA 試験

【VAS の評価】

FAS を対象に、痛み（VAS）の解析を表 2.7.3-72 及び表 2.7.3-73 に示す。

VAS を用いて痛みが評価された症例は FAS の 13 例のうち 8 例であった＜5.3.5.2-1、表 4.4.3_2＞。

投与開始前の痛み（VAS）（評価例数 8 例）の平均値±SD は 23.9±32.7 であった。痛み（VAS）の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 12、24 及び 52 週後でそれぞれ-5.1（8 例、-22.3～12.0）、15.4（7 例、-21.3～52.2）及び-10.9（8 例、-35.4～13.7）であり、投与開始 24 週後の時点で痛みの変化は統計学的に有意ではなかった。

剤形別では、錠剤の投与開始前の痛み（VAS）（評価例数 4 例）の平均値±SD は 30.3±35.5 であった。痛み（VAS）の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 12、24 及び 52 週後でそれぞれ-6.8（4 例、-53.2～39.7）、24.3（3 例、-50.5～99.1）及び-7.0（4 例、-58.9～44.9）であり、投与開始 24 週後の時点で痛みの変化は統計学的に有意ではなかった。顆粒剤の投与開始前の痛み（VAS）（評価例数 4 例）の平均値±SD は 17.5±33.7 であった。痛み（VAS）の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 12、24 及び 52 週後でそれぞれ-3.5（4 例、-21.1～14.1）、8.8（4 例、-69.4～86.9）及び-14.8（4 例、-62.8～33.3）であり、投与開始 24 週後の時点で痛みの変化は統計学的に有意ではなかった。

疾患群別では、リンパ管疾患の投与開始前の痛み（VAS）（評価例数 2 例）の平均値±SD は 0±0 であった。痛み（VAS）の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 12、24 及び 52 週後でそれぞれ 1.5（2 例、-17.6～20.6）、0.5（2 例、-5.9～6.9）及び 0.5（2 例、-5.9～6.9）であり、投与開始 24 週後の時点で痛みの変化は統計学的に有意ではなかった。血管疾患等の投与開始前の痛み（VAS）（評価例数 6 例）の平均値±SD は 31.8±34.6 であった。痛み（VAS）の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始

12、24 及び 52 週後でそれぞれ-7.3（6 例、-32.3～17.6）、21.4（5 例、-37.0～79.8）及び-14.7（6 例、-50.1～20.8）であり、投与開始 24 週後の時点で痛みの変化は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.3-72 痛み（VAS）の解析（剤形別）（NPC-12T-CVA）

		投与開始前	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
			変化量	変化量	変化量
全体	評価例数	8	8	7	8
	平均±SD	23.9±32.7	-5.1±20.5	15.4±39.7	-10.9±29.4
	差の 95%CI	-	(-22.3～12.0)	(-21.3～52.2)	(-35.4～13.7)
	P 値	-	-	0.936	-
錠剤	評価例数	4	4	3	4
	平均±SD	30.3±35.5	-6.8±29.2	24.3±30.1	-7.0±32.6
	差の 95%CI	-	(-53.2～39.7)	(-50.5～99.1)	(-58.9～44.9)
	P 値	-	-	0.638	-
顆粒剤	評価例数	4	4	4	4
	平均±SD	17.5±33.7	-3.5±11.1	8.8±49.1	-14.8±30.2
	差の 95%CI	-	(-21.1～14.1)	(-69.4～86.9)	(-62.8～33.3)
	P 値	-	-	0.659	-

P 値はベースラインで調整の値
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_7）

表 2.7.3-73 痛み（VAS）の解析（疾患別）（NPC-12T-CVA）

		投与開始前	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
			変化量	変化量	変化量
リンパ管疾患	評価例数	2	2	2	2
	平均±SD	0.0±0.0	1.5±2.1	0.5±0.7	0.5±0.7
	差の 95%CI	-	(-17.6～20.6)	(-5.9～6.9)	(-5.9～6.9)
	P 値	-	-	0.729	-
血管疾患等	評価例数	6	6	5	6
	平均±SD	31.8±34.6	-7.3±23.8	21.4±47.0	-14.7±33.8
	差の 95%CI	-	(-32.3～17.6)	(-37.0～79.8)	(-50.1～20.8)
	P 値	-	-	0.916	-

P 値はベースラインで調整の値

【VAS 評価スケール】

VAS を用いて痛みが評価された 8 例の評価スケール一覧を表 2.7.3-74 に示す。

投与開始前に痛みが認められた症例は 4 例であり、このうち投与開始前から投与開始 24 週後に VAS の改善が認められた症例が 1 例、悪化が認められ症例が 2 例であった。1 例では投与開始 24 週後に痛みが評価されなかったものの投与開始 12 及び 52 週後に改善が認められた。投与開始前に痛みが認められなかった 4 例のうち、2 例は投与開始後に新たに痛みが認められ、2 例は観察時点を通して痛みが認められなかった＜5.3.5.2-1、表 4.4.3_2＞。

表 2.7.3-74 VAS 評価スケール（痛み）（NPC-12T-CVA）

症例番号	疾患	年齢性別	用量（g）剤形*	VAS（0～100）			
				投与開始前	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
[redacted]	リンパ管疾患	7[redacted]歳女性	4.1 mg顆粒剤	0	3	1	1
[redacted]	リンパ管疾患	[redacted]歳女性	1.4 mg顆粒剤	0	0	0	0
[redacted]	混合型脈管奇形	1[redacted]歳男性	4 mg錠剤	53	4	-	0
[redacted]	混合型脈管奇形	[redacted]歳男性	1.7 mg顆粒剤	2	5	78	2
[redacted]	混合型脈管奇形	[redacted]歳男性	2 mg錠剤	0	0	0	0
[redacted]	静脈奇形	[redacted]歳女性	3.08 mg顆粒剤	68	48	26	8
[redacted]	静脈奇形	1[redacted]歳男性	2 mg錠剤	68	72	83	92
[redacted]	静脈奇形	1[redacted]歳男性	2 mg錠剤	0	18	58	1

*投与開始24週時点
Source:＜5.3.5.2-1＞（表4.4.3_2）（図4.6_2）

- SRL-CVA-01 試験

【VAS】

FAS を対象に、痛み（VAS）の解析を表 2.7.3-75 及び表 2.7.3-76 に示す。

痛み（VAS）の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 24 及び 52 週後でそれぞれ-9.6（61 例、-14.8～-4.3）及び-11.5（43 例、-18.2～-4.8）であり、投与開始 24 及び 52 週後の時点で差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。

剤形別の解析では、錠剤の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 24 及び 52 週後でそれぞれ-8.8（47 例、-15.0～-2.6）及び-9.9（35 例、-17.1～-2.6）であり、投与開始 24 及び 52 週後の時点で差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。顆粒剤の投与開始 24 及び 52 週後で、それぞれ-12.2（14 例、-22.9～-1.5）及び-18.8（8 例、-138.7～1.2）であり、投与開始 24 週後の時点で差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。

疾患群別の解析では、リンパ管疾患の投与開始前からの変化量の平均値（評価例数、95%CI）は、投与開始 24 及び 52 週後でそれぞれ-7.1（33 例、-13.9～-0.2）及び-5.7（29 例、-12.0～0.6）であり、投与開始 24 週後の時点で差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。血管疾患等の投与開始 24 及び 52 週後で、それぞれ-13.8（22 例、-23.9～-3.7）及び-23.5（12 例、-40.5～-6.5）であり、投与開始 24 及び 52 週後の時点で差の 95%CI が 0 を下回り減少が認められた。

表 2.7.3-75 痛み(VAS)の解析（剤形別）（SRL-CVA-01）

		投与開始時	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
			変化量	変化量	変化量
全体	評価例数	88	2	61	43
	平均±SD	21.2 ± 24.7	-49.5 ± 13.4	-9.6 ± 20.5	-11.5 ± 21.7
	差の 95%CI	-	(-170.2～71.2)	(-14.8～-4.3)	(-18.2～-4.8)
錠剤	評価例数	71	2	47	35
	平均±SD	21.7 ± 25.5	-49.5 ± 13.4	-8.8 ± 21.2	-9.9 ± 21.2
	差の 95%CI	-	(-170.2～71.2)	(-15.0～-2.6)	(-17.1～-2.6)
顆粒剤	評価例数	17	0	14	8
	平均±SD	19.4 ± 21.4	- ± -	-12.2 ± 18.6	-18.8 ± 23.8
	差の 95%CI	-	-	(-22.9～-1.5)	(-38.7～1.2)

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_11_1）

表 2.7.3-76 痛み(VAS)の解析（疾患別）（SRL-CVA-01）

		投与開始時	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
			変化量	変化量	変化量
リンパ管疾患	評価例数	52	1	33	29
	平均±SD	17.7 ± 22.8	-59.0 ± -	-7.1 ± 19.2	-5.7 ± 16.6
	差の 95%CI	-	-	(-13.9～-0.2)	(-12.0～0.6)
血管疾患等	評価例数	29	1	22	12
	平均±SD	27.0 ± 28.3	-40.0 ± -	-13.8 ± 22.8	-23.5 ± 26.8
	差の 95%CI	-	-	(-23.9～-3.7)	(-40.5～-6.5)
その他	評価例数	7	0	6	2
	平均±SD	23.4 ± 19.8	- ± -	-8.0 ± 19.3	-24.0 ± 33.9
	差の 95%CI	-	-	(-28.3～12.3)	(-328.9～280.9)

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_11_2）

2.7.3.3.2.1.8 QOL 改善度

- NPC-12T-CVA 試験

【QOL（PedsQL)】

QOL（PedsQL）の解析（総合得点、身体機能、感情的機能、社会的機能及び学校に関する機能）を表 2.7.3-77 及び表 2.7.3-78 に示す。

QOL は、本人から報告されたデータを解析に用いた。本人から報告されたデータがない場合は、保護者から報告されたデータを解析に用い、その場合は、症例単位で保護者のデータを用いた。

投与開始 12、24 及び 52 週後の PedsQL（25 歳以下、いずれの時点も評価例数は 12 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点がそれぞれ 8.4（-1.63～18.44)、10.47（-2.82～23.76）及び 12.75（2.64～22.86）であり、投与開始 24 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。項目別のいずれも、投与開始 24 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。

剤形別では、錠剤の投与開始 12、24 及び 52 週後の PedsQL（25 歳以下、いずれの時点も評価例数は 4 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点がそれぞれ 19.02（1.61～36.44)、26.9（3.04～50.76）及び 20.11（-12.74～52.96）であり、投与

開始24週後の時点で統計学的に有意な変化がみられた(P=0.031)。顆粒剤の投与開始12、24及び52週後のPedsQL（25歳以下、いずれの時点も評価例数は8例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点がそれぞれ3.09（-7.37～13.56)、2.25（-11.13～15.64）及び9.07（-2.86～21.01）であり、投与開始24週後の時点で統計学的に有意な変化がみられなかった。項目別では、感情的機能において、錠剤のみ投与開始24週後の時点で統計学的に有意な変化はみられた(P=0.042)。

疾患群別には、リンパ管疾患の投与開始12、24及び52週後のPedsQL（25歳以下、いずれの時点も評価例数は3例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点がそれぞれ2.56（-9.82～14.94)、5.12（-9.71～19.96）及び7.33（-9.50～24.16）であり、投与開始24週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。血管疾患等の投与開始12、24及び52週後のPedsQL（25歳以下、いずれの時点も評価例数は3例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点がそれぞれ10.35（-3.08～23.78)、12.25（-5.91～30.41）及び14.56（1.96～27.16）であり、投与開始24週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。

項目別のいずれも、投与開始24週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。

表 2.7.3-77 QOL（PedsQL）の解析（全体・剤形別）(NPC-12T-CVA)

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P値(投与開始24週後)
総合得点	全体	投与開始前	12	70.44	24.23	
		12週後	12	78.84	20.86	
		24週後	12	80.91	18.52	0.111
		52週後	12	83.19	20.25	
	錠剤	投与開始前	4	56.25	34.40	
		12週後	4	75.27	28.56	
		24週後	4	83.15	19.54	0.031
		52週後	4	76.36	27.30	
	顆粒剤	投与開始前	8	77.54	15.58	
		12週後	8	80.63	17.97	
		24週後	8	79.79	19.27	0.703
		52週後	8	86.61	16.87	
身体機能	全体	投与開始前	12	63.80	35.03	
		12週後	12	77.52	28.90	
		24週後	12	75.81	31.26	0.189
		52週後	12	79.28	30.86	
	錠剤	投与開始前	4	36.72	42.72	
		12週後	4	66.41	38.98	
		24週後	4	67.19	38.23	0.167
		52週後	4	64.06	41.58	
	顆粒剤	投与開始前	8	77.34	22.76	
		12週後	8	83.07	23.58	
		24週後	8	80.12	29.08	0.663
		52週後	8	86.89	23.60	
感情的機能	全体	投与開始前	12	72.36	25.48	
		12週後	12	80.69	18.63	
		24週後	12	84.48	14.83	0.176
		52週後	12	83.54	19.38	

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P値（投与開始24週後）
	錠剤	投与開始前	4	63.75	38.60	
		12週後	4	87.50	18.93	
		24週後	4	93.75	7.50	0.042
		52週後	4	87.50	15.00	
	顆粒剤	投与開始前	8	76.67	17.84	
		12週後	8	77.29	18.77	
		24週後	8	79.84	15.74	0.727
		52週後	8	81.56	21.92	
社会的機能	全体	投与開始前	12	82.92	18.76	
		12週後	12	85.00	18.09	
		24週後	12	85.52	18.46	0.714
		52週後	12	89.90	14.15	
	錠剤	投与開始前	4	76.25	30.92	
		12週後	4	83.75	19.74	
		24週後	4	95.00	10.00	0.143
		52週後	4	87.50	18.93	
	顆粒剤	投与開始前	8	86.25	10.26	
		12週後	8	85.63	18.60	
		24週後	8	80.78	20.39	0.372
		52週後	8	91.09	12.49	
学校に関する機能	全体	投与開始前	7	66.67	34.48	
		12週後	8	71.67	28.78	
		24週後	8	84.58	18.49	0.13
		52週後	8	80.00	25.23	
	錠剤	投与開始前	4	60.00	46.90	
		12週後	4	68.75	37.50	
		24週後	4	86.25	17.02	0.161
		52週後	4	73.75	31.98	
	顆粒剤	投与開始前	3	75.56	7.70	
		12週後	4	74.58	22.46	
		24週後	4	82.92	22.38	0.774
		52週後	4	86.25	18.92	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表4.4.2_8_1）

表 2.7.3-78 QOL（PedsQL）の解析（疾患別）（NPC-12T-CVA）

項目	疾患	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P値（投与開始24週後）
総合得点	リンパ管疾患	投与開始前	3	84.87	7.10	
		12週後	3	87.43	8.02	
		24週後	3	89.99	8.09	0.438
		52週後	3	92.20	9.14	
	血管疾患等	投与開始前	9	65.63	26.28	
		12週後	9	75.98	23.35	
		24週後	9	77.88	20.35	0.158
		52週後	9	80.19	22.41	
身体機能	リンパ管疾患	投与開始前	3	92.82	10.12	
		12週後	3	92.59	12.83	
		24週後	3	95.37	8.02	0.764
		52週後	3	99.07	1.60	
	血管疾患等	投与開始前	9	54.13	35.23	

項目	疾患	観察時点	例数	平均値	標準偏差	P 値（投与開始 24 週後）
		12 週後	9	72.49	31.53	
		24 週後	9	69.29	33.71	0.21
		52 週後	9	72.69	33.36	
感情的機能	リンパ管疾患	投与開始前	3	83.47	3.01	
		12 週後	3	84.17	8.04	
		24 週後	3	87.50	12.50	0.683
		52 週後	3	84.31	25.40	
	血管疾患等	投与開始前	9	68.66	28.79	
		12 週後	9	79.54	21.34	
		24 週後	9	83.47	16.08	0.211
		52 週後	9	83.29	18.84	
社会的機能	リンパ管疾患	投与開始前	3	90.00	10.00	
		12 週後	3	95.00	5.00	
		24 週後	3	90.00	0.00	1.000
		52 週後	3	91.67	14.43	
	血管疾患等	投与開始前	9	80.56	20.83	
		12 週後	9	81.67	19.84	
		24 週後	9	84.03	21.41	0.716
		52 週後	9	89.31	14.88	
学校に関する機能	リンパ管疾患	投与開始前	1	80.00	－	
		12 週後	2	85.83	8.25	
		24 週後	2	95.83	5.89	0.152
		52 週後	2	95.83	5.89	
	血管疾患等	投与開始前	6	64.44	37.22	
		12 週後	6	66.94	32.24	
		24 週後	6	80.83	20.10	0.229
		52 週後	6	74.72	27.39	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_8_1）

【QOL（FACT-G）】

QOL（FACT-G）の解析（総合得点、身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態及び活動状況）を表 2.7.3-79 及び表 2.7.3-80 に示す。

投与開始 12、24 及び 52 週後の FACT-G（26 歳以上、いずれの時点も評価例数は 1 例）について、投与開始前からの変化量の平均値は、総合得点がそれぞれ 2.00、-3.33 及び-5.33 であった。評価例数が 1 例であるため、総合得点及び項目別のいずれも、投与開始 24 週後の時点の変化の統計学的評価はできなかった。

表 2.7.3-79 QOL（FACT-G）の解析（全体・剤形別）（NPC-12T-CVA）

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P 値（投与開始 24 週後）
総合得点	全体	投与開始前	1	81.33	－	
		12 週後	1	83.33	－	
		24 週後	1	78.00	－	－
		52 週後	1	76.00	－	
	錠剤	投与開始前	0	－	－	
		12 週後	0	－	－	
		24 週後	0	－	－	－

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P値 (投与開始24週後)
		52週後	0	－	－	
	顆粒剤	投与開始前	1	81.33	－	
		12週後	1	83.33	－	
		24週後	1	78.00	－	－
		52週後	1	76.00	－	
身体症状	全体	投与開始前	1	20.00	－	
		12週後	1	27.00	－	
		24週後	1	26.00	－	－
		52週後	1	25.00	－	
	錠剤	投与開始前	0	－	－	
		12週後	0	－	－	
		24週後	0	－	－	－
		52週後	0	－	－	
	顆粒剤	投与開始前	1	20.00	－	
		12週後	1	27.00	－	
		24週後	1	26.00	－	－
		52週後	1	25.00	－	
社会的・家族との関係	全体	投与開始前	1	23.33	－	
		12週後	1	16.33	－	
		24週後	1	14.00	－	－
		52週後	1	14.00	－	
	錠剤	投与開始前	0	－	－	
		12週後	0	－	－	
		24週後	0	－	－	－
		52週後	0	－	－	
	顆粒剤	投与開始前	1	23.33	－	
		12週後	1	16.33	－	
		24週後	1	14.00	－	－
		52週後	1	14.00	－	
精神的状態	全体	投与開始前	1	16.00	－	
		12週後	1	19.00	－	
		24週後	1	18.00	－	－
		52週後	1	15.00	－	
	錠剤	投与開始前	0	－	－	
		12週後	0	－	－	
		24週後	0	－	－	－
		52週後	0	－	－	
	顆粒剤	投与開始前	1	16.00	－	
		12週後	1	19.00	－	
		24週後	1	18.00	－	－
		52週後	1	15.00	－	
活動状況	全体	投与開始前	1	22.00	－	
		12週後	1	21.00	－	
		24週後	1	20.00	－	－
		52週後	1	22.00	－	
	錠剤	投与開始前	0	－	－	
		12週後	0	－	－	
		24週後	0	－	－	－
		52週後	0	－	－	
	顆粒剤	投与開始前	1	22.00	－	
		12週後	1	21.00	－	

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P値 (投与開始24週後)
		24週後	1	20.00	-	-
		52週後	1	22.00	-	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表4.4.2_8_2）

表 2.7.3-80 QOL（FACT-G）の解析（疾患群別）(NPC-12T-CVA)

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P値 （投与開始 24週後）
総合得点	リンパ管疾患	投与開始前	1	81.33	-	
		12週後	1	83.33	-	
		24週後	1	78.00	-	-
		52週後	1	76.00	-	
	血管疾患等	投与開始前	0	-	-	
		12週後	0	-	-	
		24週後	0	-	-	-
		52週後	0	-	-	
身体症状	リンパ管疾患	投与開始前	1	20.00	-	
		12週後	1	27.00	-	
		24週後	1	26.00	-	-
		52週後	1	25.00	-	
	血管疾患等	投与開始前	0	-	-	
		12週後	0	-	-	
		24週後	0	-	-	-
		52週後	0	-	-	
社会的・家族との関係	リンパ管疾患	投与開始前	1	23.33	-	
		12週後	1	16.33	-	
		24週後	1	14.00	-	-
		52週後	1	14.00	-	
	血管疾患等	投与開始前	0	-	-	
		12週後	0	-	-	
		24週後	0	-	-	-
		52週後	0	-	-	
精神的状態	リンパ管疾患	投与開始前	1	16.00	-	
		12週後	1	19.00	-	
		24週後	1	18.00	-	-
		52週後	1	15.00	-	
	血管疾患等	投与開始前	0	-	-	
		12週後	0	-	-	
		24週後	0	-	-	-
		52週後	0	-	-	
活動状況	リンパ管疾患	投与開始前	1	22.00	-	
		12週後	1	21.00	-	
		24週後	1	20.00	-	-
		52週後	1	22.00	-	
	血管疾患等	投与開始前	0	-	-	
		12週後	0	-	-	
		24週後	0	-	-	-
		52週後	0	-	-	

Source:＜5.3.5.2-1＞（表4.4.2_8_2）

- SRL-CVA-01 試験

【QOL（PedsQL）】

QOL（PedsQL）の解析（総合得点、身体機能、感情的機能、社会的機能及び学校に関する機能）を表 2.7.3-81 及び表 2.7.3-82 に示す。

QOL は、本人から報告されたデータを解析に用いた。本人から報告されたデータがない場合は、保護者から報告されたデータを解析に用い、その場合は、症例単位で保護者のデータを用いた。

投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下、評価例数は 20 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点が 7.99（0.08～15.89）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化がみられた(P=0.048)。項目別では「感情的機能」において、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化がみられた(P=0.045)。

剤形別では、錠剤の投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下、評価例数は 11 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点が 1.25（-7.57～10.07）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。顆粒剤の投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下、評価例数は 9 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点が 19.09（3.79～34.39）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化がみられた(P=0.016)。項目別では、顆粒剤における「感情的機能」において投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化がみられた(P=0.003)。

疾患群別では、リンパ管疾患の投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下、評価例数は 10 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点が-3.88（-12.63～4.87）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。血管疾患等の投与開始 52 週後の PedsQL（25 歳以下、評価例数は 8 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点が 12.67（-1.52～26.87）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。項目別では、リンパ管疾患における「社会的機能」において、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化がみられた（P=0.046）。

表 2.7.3-81 QOL（PedsQL）の解析（全体・剤形別）（SRL-CVA-01）

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
総合得点	全体	投与開始前	48	78.07	19.78	
		12 週後	9	83.70	10.36	
		24 週後	33	85.37	13.35	
		52 週後	28	87.72	11.23	0.048
	錠	投与開始前	32	81.11	16.67	
		12 週後	3	82.65	8.14	
		24 週後	22	84.38	14.27	
		52 週後	17	85.79	11.24	0.778
	顆粒	投与開始前	16	72.00	24.34	
		12 週後	6	84.23	12.00	
		24 週後	11	87.35	11.67	
		52 週後	11	90.70	11.07	0.016
身体機能	全体	投与開始前	49	71.68	27.82	
		12 週後	9	84.02	16.19	

項目	剤形	観察時点	例数	平均値	SD	P値 (投与開始52週後)
		24週後	33	82.92	18.24	
		52週後	28	86.57	12.58	0.100
	錠	投与開始前	33	73.82	26.08	
		12週後	3	78.70	16.47	
		24週後	22	80.71	19.14	
		52週後	17	86.95	10.44	0.759
	顆粒	投与開始前	16	67.27	31.54	
		12週後	6	86.68	16.89	
		24週後	11	87.34	16.21	
		52週後	11	85.98	15.89	0.061
感情的機能	全体	投与開始前	48	82.64	20.10	
		12週後	9	82.22	12.93	
		24週後	33	87.15	16.55	
		52週後	28	89.23	13.57	0.045
	錠	投与開始前	32	86.78	17.72	
		12週後	3	89.72	9.14	
		24週後	22	87.84	18.36	
		52週後	17	85.93	13.95	0.933
	顆粒	投与開始前	16	74.35	22.52	
		12週後	6	78.47	13.54	
		24週後	11	85.76	12.88	
		52週後	11	94.32	11.79	0.003
社会的機能	全体	投与開始前	48	86.90	20.56	
		12週後	9	91.67	8.29	
		24週後	33	90.57	12.16	
		52週後	28	90.36	12.09	0.595
	錠	投与開始前	32	89.53	16.91	
		12週後	3	90.00	8.66	
		24週後	22	89.09	12.78	
		52週後	17	88.82	12.44	0.651
	顆粒	投与開始前	16	81.64	26.25	
		12週後	6	92.50	8.80	
		24週後	11	93.52	10.74	
		52週後	11	92.73	11.70	0.208
学校に関する機能	全体	投与開始前	37	73.11	26.71	
		12週後	5	79.00	11.94	
		24週後	26	82.56	21.31	
		52週後	22	87.35	20.61	0.126
	錠	投与開始前	29	73.39	25.70	
		12週後	2	72.50	17.68	
		24週後	21	81.67	23.09	
		52週後	15	82.11	23.21	0.527
	顆粒	投与開始前	8	72.08	32.02	
		12週後	3	83.33	7.64	
		24週後	5	86.33	12.27	
		52週後	7	98.57	3.78	0.057

Source:＜5.3.5.4-1参＞（T2_5_1）

表 2.7.3-82 QOL(PedsQL)の解析（疾患群別）（SRL-CVA-01）

項目	疾患群	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
総合得点	リンパ管疾患	投与開始前	17	82.99	13.05	
		12 週後	1	74.04	-	
		24 週後	12	85.18	6.42	
		52 週後	14	81.69	12.07	0.372
	血管疾患等	投与開始前	24	78.13	23.04	
		12 週後	7	85.86	10.82	
		24 週後	14	85.60	19.19	
		52 週後	11	93.03	6.75	0.079
	その他	投与開始前	7	65.92	18.28	
		12 週後	1	78.26	-	
		24 週後	7	85.24	8.77	
		52 週後	3	96.38	2.51	0.03
身体機能	リンパ管疾患	投与開始前	17	80.27	21.29	
		12 週後	1	61.11	-	
		24 週後	12	85.56	13.06	
		52 週後	14	81.80	12.81	0.637
	血管疾患等	投与開始前	25	69.62	31.52	
		12 週後	7	89.03	14.42	
		24 週後	14	83.26	23.53	
		52 週後	11	91.54	12.01	0.218
	その他	投与開始前	7	58.18	23.85	
		12 週後	1	71.88	-	
		24 週後	7	77.73	14.67	
		52 週後	3	90.63	5.41	0.081
感情的機能	リンパ管疾患	投与開始前	17	87.30	15.91	
		12 週後	1	79.17	-	
		24 週後	12	86.01	15.74	
		52 週後	14	84.23	15.14	0.769
	血管疾患等	投与開始前	24	83.47	19.72	
		12 週後	7	83.69	14.49	
		24 週後	14	87.74	20.72	
		52 週後	11	93.11	11.01	0.062
	その他	投与開始前	7	68.45	26.46	
		12 週後	1	75.00	-	
		24 週後	7	87.92	8.57	
		52 週後	3	98.33	2.89	0.106
社会的機能	リンパ管疾患	投与開始前	17	90.88	12.78	
		12 週後	1	85.00	-	
		24 週後	12	90.42	11.96	
		52 週後	14	84.64	13.37	0.046
	血管疾患等	投与開始前	24	86.04	25.92	
		12 週後	7	93.57	8.52	
		24 週後	14	91.34	13.20	
		52 週後	11	95.00	8.06	0.155
	その他	投与開始前	7	80.18	14.15	
		12 週後	1	85.00	-	
		24 週後	7	89.29	12.05	
		52 週後	3	100.00	0.00	0.13
学校に関する機能	リンパ管疾患	投与開始前	13	76.15	29.45	

項目	疾患群	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
		12 週後	0	-	-	
		24 週後	10	79.67	23.71	
		52 週後	11	76.97	25.02	0.513
	血管疾患等	投与開始前	18	72.50	28.37	
		12 週後	4	77.50	13.23	
		24 週後	10	80.00	24.42	
		52 週後	8	96.88	6.20	0.055
	その他	投与開始前	6	68.33	16.33	
		12 週後	1	85.00	-	
		24 週後	6	91.67	7.53	
		52 週後	3	100.00	0.00	0.013

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_5_1）

【QOL（FACT-G）】

QOL（FACT-G）の解析（総合得点、身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態及び活動状況）を表 2.7.3-83 及び表 2.7.3-84 に示す。

投与開始 52 週後の FACT-G（26 歳以上、評価例数は 2 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点が-8.45（-26.31～9.41）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。項目別では、投与開始前からの変化量の調整済平均値（評価例数、95%CI）は、活動状況が投与開始 52 週後で-18.25（2 例、-28.98～-7.52）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化が認められ（P=0.004）、その他の項目ではいずれも投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。

剤形別の解析では、すべての時点で、評価対象例の全例が投与開始時では錠剤の使用例であり、顆粒剤の使用例はいなかった。

疾患群別では、リンパ管疾患の投与開始 52 週後の FACT-G（26 歳以上、評価例数は 2 例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値（95%CI）は、総合得点が-7.32（-24.34～9.70）であり、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化はみられなかった。血管疾患等及びその他では、総合得点及びいずれの項目でも投与開始 52 週後の評価対象例がいなかった。項目別では、リンパ管疾患における「活動状況」において、投与開始 52 週後の時点で統計学的に有意な変化がみられた（P=0.016）。

表 2.7.3-83 QOL（FACT-G）の解析（SRL-CVA-01）

項目	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
総合得点	投与開始前	7	69.98	13.40	
	12 週後	2	82.08	9.78	
	24 週後	5	75.14	9.48	
	52 週後	3	67.72	14.77	0.302
身体症状	投与開始前	8	19.46	5.99	
	12 週後	3	23.67	3.79	
	24 週後	5	20.04	5.52	
	52 週後	3	23.67	1.15	0.428
社会的・家族との関係	投与開始前	8	18.15	4.63	

項目	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
	12 週後	3	19.56	2.38	
	24 週後	5	18.70	6.02	
	52 週後	3	18.72	7.66	0.376
精神的状態	投与開始前	7	14.86	4.22	
	12 週後	2	19.00	1.41	
	24 週後	5	17.80	2.59	
	52 週後	3	17.67	2.08	0.424
活動状況	投与開始前	7	18.57	6.83	
	12 週後	2	18.00	5.66	
	24 週後	5	18.60	5.90	
	52 週後	3	7.67	10.79	0.004

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_6_1）

表 2.7.3-84 QOL(FACT-G)の解析（疾患群別）（SRL-CVA-01）

項目	疾患群	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
総合得点	リンパ管疾患	投与開始前	6	69.83	14.67	
		12 週後	0	－	－	
		24 週後	3	73.17	12.85	
		52 週後	2	60.58	11.43	0.315
	血管疾患等	投与開始前	1	70.83	－	
		12 週後	2	82.08	9.78	
		24 週後	2	78.10	0.14	
		52 週後	1	82.00	－	－
身体症状	リンパ管疾患	投与開始前	6	17.11	4.87	
		12 週後	0	－	－	
		24 週後	3	16.33	3.06	
		52 週後	2	23.00	0.00	0.179
	血管疾患等	投与開始前	2	26.50	0.71	
		12 週後	3	23.67	3.79	
		24 週後	2	25.60	0.57	
		52 週後	1	25.00	－	0.662
社会的・家族との関係	リンパ管疾患	投与開始前	6	19.06	4.84	
		12 週後	0	－	－	
		24 週後	3	22.50	3.04	
		52 週後	2	18.08	10.72	0.717
	血管疾患等	投与開始前	2	15.42	3.65	
		12 週後	3	19.56	2.38	
		24 週後	2	13.00	4.24	
		52 週後	1	20.00	－	0.628
精神的状態	リンパ管疾患	投与開始前	6	15.67	3.98	
		12 週後	0	－	－	
		24 週後	3	16.67	1.53	
		52 週後	2	18.00	2.83	0.589
	血管疾患等	投与開始前	1	10.00	－	
		12 週後	2	19.00	1.41	
		24 週後	2	19.50	3.54	
		52 週後	1	17.00	－	－
活動状況	リンパ管疾患	投与開始前	6	18.00	7.29	

項目	疾患群	観察時点	例数	平均値	SD	P 値 (投与開始 52 週後)
		12 週後	0	-	-	
		24 週後	3	17.67	8.08	
		52 週後	2	1.50	2.12	0.016
	血管疾患等	投与開始前	1	22.00	-	
		12 週後	2	18.00	5.66	
		24 週後	2	20.00	1.41	
		52 週後	1	20.00	-	-

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_6_1）

2.7.3.3.2.1.9 ADL 改善度

- NPC-12T-CVA 試験

【Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上)】

Karnofsky PS スコアのの集計を表 2.7.3-85 に示す。

投与開始前の Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上の 4 例）は、スコア 60 が 1 例（25.0%）及び 80 が 3 例（75.0%）であった。

剤形別では、錠剤の投与開始前の Karnofsky PS スコア 60 が 1 例(33.3%)及び 80 が 2 例(66.7%)であり、顆粒剤では、スコア 80 が 1 例(100.0%)であった。

疾患別では、リンパ管疾患の投与開始前の Karnofsky PS スコアスコア 80 が 1 例(100.0%)であり、血管疾患等では、スコア 60 が 1 例(33.3%)、80 が 2 例(66.7%)であった。

表 2.7.3-85 Karnofsky PS スコア(NPC-12T-CVA)

分類	観察時点	評価	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
		例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
全体	投与開始前	4	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0
	12 週後	4	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
	24 週後	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	52 週後	4	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0
錠	投与開始前	3	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
	12 週後	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	24 週後	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	52 週後	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
顆粒	投与開始前	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	12 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	24 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	52 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ管疾患	投与開始前	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	12 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	24 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	52 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管疾患等	投与開始前	3	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
	12 週後	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	24 週後	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	52 週後	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_9_1）

Karnofsky PS スコアの変化量の集計を表 2.7.3-86 に示す。

投与開始 24 週後（評価例数 3 例）の投与開始前からのスコアの変化量は、0 が 2 例（66.7%）及び 10 が 1 例（33.3%）であり、統計学的に有意な変化はみられなかった。

剤形別では、投与開始 24 週後の Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上）の評価対象症例数は、錠剤が 2 例、顆粒剤が 1 例と少なく、剤形別のスコア変化量の評価は行わなかった。

疾患別では、投与開始 24 週後の Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上）の評価対象症例数は、リンパ管疾患が 1 例、血管疾患等が 2 例と少なく、疾患群別のスコア変化量の評価は行わなかった。

表 2.7.3-86 Karnofsky PS スコアの投与前値からの変化（NPC-12T-CVA）

開始前からの変化量		評価	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50	60	P 値*
分類	観察時点	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	
全体	12 週後	4	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1.000
	24 週後	3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
	52 週後	4	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	
錠	12 週後	3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	-
	24 週後	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
	52 週後	3	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
顆粒	12 週後	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1.000
	24 週後	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	52 週後	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ管疾患	12 週後	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1.000
	24 週後	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	52 週後	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
血管疾患等	12 週後	3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	-
	24 週後	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
	52 週後	3	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	

*Wilcoxon 検定（投与開始 24 週後）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_9_2）

【Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満）】

Lansky play-PS スコアの集計を表 2.7.3-87 に示す。

投与開始前の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 9 例）は、スコア 60 が 1 例（11.1%）、70 が 4 例（44.4%）、90 が 2 例（22.2%）及び 100 が 2 例（22.2%）であった。

剤形別では、錠剤の投与開始前の Lansky play-PS スコア 100 が 1 例(100.0%)、顆粒剤のスコア 60 が 1 例(12.5%)、70 が 4 例(50.0%)、90 が 2 例(25.0%)、100 が 1 例(12.5%)であった。

疾患別では、リンパ管疾患の投与開始前の Lansky play-PS スコア 60、90 及び 100 がそれぞれ 1 例(33.3%)、血管疾患等のスコア 70 が 4 例(66.7%)、90 及び 100 がそれぞれ 1 例(16.7%)であった。

表 2.7.3-87 Lansky play-PS スコア(NPC-12T-CVA)

分類	観察時点	評価	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
		例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
全体	投与開始前	9	0	0	0	0	0	0	1	4	0	2	2
	12 週後	9	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	2
	24 週後	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2
	52 週後	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2
錠	投与開始前	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	12 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	24 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	52 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
顆粒	投与開始前	8	0	0	0	0	0	0	1	4	0	2	1
	12 週後	8	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	1
	24 週後	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1
	52 週後	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1
リンパ管疾患	投与開始前	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	12 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	24 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	52 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
血管疾患等	投与開始前	6	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	1
	12 週後	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1
	24 週後	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1
	52 週後	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_9_1）

Lansky play-PS の変化量の集計を表 2.7.3-88 に示す。

投与開始前からスコアが減少した症例は、投与開始後のいずれの時点でも認められなかった。投与開始 24 週後（評価例数 9 例）の投与開始前からの変化量は、0 が 4 例(44.4%)、20 が 4 例(44.4%)及び 30 が 1 例(11.1%)であり、統計学的に有意な変化はみられなかった。

剤形別では、投与開始 24 週後の Lansky play-PS の評価対象例数は、錠剤が 1 例、顆粒剤が 8 例であり、剤形別のスコア変化量の評価は行わなかった。

疾患別では、投与開始前からスコアが減少した症例は、投与開始後のいずれの時点でも認められなかった。投与開始 24 週後の投与開始前からの変化量は、リンパ管疾患で 0 が 2 例(66.7%)、30 が 1 例(33.3%)であり、統計学的に有意な変化はみられなかった。血管疾患等で 0 が 2 例（33.3%)、20 が 4 例(66.7%)であり統計学的に有意な変化はみられなかった。

表 2.7.3-88 Lansky play-PS スコアの投与前値からの変化（NPC-12T-CVA）

開始前からの変化量		評価	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50	60	P 値*
分類	観察時点	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	
全体	12 週後	9	0	0	0	0	0	4	1	4	0	0	0	0	0.063
	24 週後	9	0	0	0	0	0	4	0	4	1	0	0	0	
	52 週後	9	0	0	0	0	0	4	0	4	1	0	0	0	
錠	12 週後	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	-
	24 週後	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	52 週後	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
顆粒	12 週後	8	0	0	0	0	0	3	1	4	0	0	0	0	0.063
	24 週後	8	0	0	0	0	0	3	0	4	1	0	0	0	
	52 週後	8	0	0	0	0	0	3	0	4	1	0	0	0	
リンパ管疾患	12 週後	3	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1.000
	24 週後	3	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	
	52 週後	3	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	
血管疾患等	12 週後	6	0	0	0	0	0	2	1	3	0	0	0	0	0.125
	24 週後	6	0	0	0	0	0	2	0	4	0	0	0	0	
	52 週後	6	0	0	0	0	0	2	0	4	0	0	0	0	

*Wilcoxon 検定（投与開始 24 週後）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_9_2）

【Karnofsky PS スコアと Lansky play-PS の併合】

Karnofsky PS スコアと Lansky play-PS 併合のスコアの集計を表 2.7.3-89 に示す。

投与開始前では、スコア 60 が 2 例(15.4%)、70 が 4 例(30.8%)、80 が 3 例(23.1%)、90 が 2 例(15.4%)及び 100 が 2 例（15.4%）であった。

表 2.7.3-89 ADL スコア（NPC-12T-CVA）

観察時点	評価	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
投与開始前	13	0	0	0	0	0	0	2	4	3	2	2
12 週後	13	0	0	0	0	0	0	1	0	3	7	2
24 週後	12	0	0	0	0	0	0	1	0	1	8	2
52 週後	13	0	0	0	0	0	0	1	1	0	9	2

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_9_1）

また、Karnofsky PS スコアと Lansky play-PS 併合の投与開始前からの変化量を表 2.7.3-90 に示す。

投与開始 24 週後（評価例数 12 例）の投与開始前からのスコアの変化量は、0 が 6 例（50.0%）、10 が 1 例(8.3%)、20 が 4 例(33.3%)及び 30 が 1 例(8.3%)であり、統計学的に有意な変化が認められた（P=0.031）。

表 2.7.3-90 ADL スコアの投与前値からの変化（NPC-12T-CVA）

開始前からの変化量	評価	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50	P 値*
観察時点	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	
12 週後	13	0	0	0	0	0	6	3	4	0	0	0	0.031
24 週後	12	0	0	0	0	0	6	1	4	1	0	0	
52 週後	13	0	0	0	0	1	5	2	4	1	0	0	

*Wilcoxon 検定（投与開始 24 週後）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.2_9_2）

- SRL-CVA-01 試験

【Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上)】

Karnofsky PS スコアの集計を表 2.7.3-91 に示す。

投与開始前の Karnofsky PS スコアは、スコア 20 が 1 例（1.9%)、40 が 1 例（1.9%)、50 が 3 例（5.7%)、60 が 8 例（15.1%)、70 が 7 例（13.2%)、80 が 12 例（22.6%)、90 が 17 例（32.1%）及び 100 が 4 例（7.5%）であった。

剤形別では、錠剤の投与開始前の Karnofsky PS スコアは、スコア 20 が 1 例（2.0%)、40 が 1 例（2.0%)、50 が 3 例（6.0%)、60 が 8 例（16.0%)、70 が 7 例（14.0%)、80 が 11 例（22.0%)、90 が 15 例（30.0%）及び 100 が 4 例（8.0%）であった。顆粒剤の投与開始前の Karnofsky PS スコアは、スコア 80 が 1 例（33.3%）及び 90 が 2 例（66.7%）であった。

疾患別の解析では、リンパ管疾患の投与開始前の Karnofsky PS スコアは、スコア 20 が 1 例（2.8%)、40 が 1 例（2.8%)、50 が 3 例（8.3%)、60 が 4 例（11.1%)、70 が 4 例（11.1%)、80 が 7 例（19.4%)、90 が 14 例（38.9%）及び 100 が 2 例（5.6%）であった。血管疾患等の投与開始前の Karnofsky PS スコアは、スコア 60 が 4 例（30.8%)、80 が 5 例（38.5%)、90 が 3 例(23.1%)及び 100 が 1 例(7.7%)であった。

表 2.7.3-91 Karnofsky PS スコア（SRL-CVA-01）

分類	観察時点	評価	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
		例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
全体	投与開始前	53	0	0	1	0	1	3	8	7	12	17	4
	12 週後	49	0	0	1	0	0	0	4	4	15	21	4
	24 週後	48	0	0	0	0	1	0	3	4	12	24	4
	52 週後	33	0	0	0	0	0	0	1	1	5	22	4
錠	投与開始前	50	0	0	1	0	1	3	8	7	11	15	4
	12 週後	45	0	0	1	0	0	0	4	4	14	18	4
	24 週後	44	0	0	0	0	1	0	3	4	11	21	4
	52 週後	30	0	0	0	0	0	0	1	1	5	20	3
顆粒	投与開始前	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	12 週後	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0
	24 週後	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0
	52 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
リンパ管疾患	投与開始前	36	0	0	1	0	1	3	4	4	7	14	2
	12 週後	35	0	0	1	0	0	0	2	3	11	15	3
	24 週後	34	0	0	0	0	1	0	3	2	7	18	3
	52 週後	26	0	0	0	0	0	0	1	1	4	17	3
血管疾患等	投与開始前	13	0	0	0	0	0	0	4	0	5	3	1
	12 週後	11	0	0	0	0	0	0	2	0	3	6	0
	24 週後	10	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	0
	52 週後	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1
その他	投与開始前	4	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1
	12 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	24 週後	4	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
	52 週後	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_16_1）

Karnofsky PS スコアの変化量の集計を表 2.7.3-92 に示す。

投与開始 52 週後の投与開始前からのスコアの変化量は、10、20、30 及び 40 でそれぞれ 11 例（34.4%）、2 例（6.3%）、2 例（6.3%）及び 1 例（3.1%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P<0.001）。

剤形別の解析では、錠剤の投与開始 52 週後の投与開始前からのスコアの変化量は、-10、10、20、30 及び 40 でそれぞれ 1 例（3.4%）、9 例（31.0%）、2 例（6.9%）、2 例（6.9%）及び 1 例（3.4%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P<0.001）。顆粒剤の投与開始 52 週後の投与開始前からのスコアの変化があった 2 例(66.7%)のスコアの変化量は 10 であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善は認められなかった。

疾患別の解析では、リンパ管疾患の投与開始 52 週後の投与開始前からのスコアの変化量は、10、20、30 及び 40 でそれぞれ 7 例（28.0%）、2 例（8.0%）、2 例（8.0%）及び 1 例（4.0%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P<0.001）。血管疾患等では投与開始 52 週後の投与開始前からのスコアの変化量は、-10、10 それぞれ 1 例（16.7%）及び 3 例（50.0%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善は認められなかった。

表 2.7.3-92 Karnofsky PS スコアの投与前値からの変化（SRL-CVA-01）

開始前からの変化量		評価	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50	60	P 値*
分類	観察時点	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	
全体	12 週後	46	0	0	0	0	0	30	11	3	1	1	0	0	
	24 週後	45	0	0	0	1	0	26	13	2	2	1	0	0	
	52 週後	32	0	0	0	0	1	15	11	2	2	1	0	0	<0.001
錠	12 週後	43	0	0	0	0	0	28	10	3	1	1	0	0	
	24 週後	42	0	0	0	1	0	24	12	2	2	1	0	0	
	52 週後	29	0	0	0	0	1	14	9	2	2	1	0	0	<0.001
顆粒	12 週後	3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
	24 週後	3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
	52 週後	3	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0.500
リンパ管疾患	12 週後	32	0	0	0	0	0	21	7	2	1	1	0	0	
	24 週後	31	0	0	0	0	0	18	9	1	2	1	0	0	
	52 週後	25	0	0	0	0	0	13	7	2	2	1	0	0	<0.001
血管疾患等	12 週後	11	0	0	0	0	0	7	3	1	0	0	0	0	
	24 週後	10	0	0	0	1	0	5	3	1	0	0	0	0	
	52 週後	6	0	0	0	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0.625
その他	12 週後	3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
	24 週後	4	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	
	52 週後	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1.000

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_17_1）

【Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満）】

Lansky play-PS の改善度の集計を表 2.7.3-93 に示す。

投与開始前の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 58 例）は、スコア 20 が 1 例（1.7%）、50 が 3 例（5.2%）、60 が 3 例（5.2%）、70 が 6 例（10.3%）、80 が 16 例（27.6%）、90 が 22 例（37.9%）及び 100 が 7 例（12.1%）であった。

剤形別の解析では、錠剤の投与開始前の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 33 例）は、スコア 20 が 1 例（3.0%）、50 が 3 例（9.1%）、60 が 1 例（3.0%）、70 が 3 例（9.1%）、80 が 6 例（18.2%）、90 が 14 例（42.4%）及び 100 が 5 例（15.2%）であった。顆粒剤の投与開始前の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 25 例）は、スコア 60 が 2 例(8.0%)、70 が 3 例（12.0%）、80 が 10 例（40.0%）、90 が 8 例（32.0%）及び 100 が 2 例(8.0%)であった。

疾患別の解析では、リンパ管疾患の投与開始前の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 25 例）は、スコア 50 が 3 例（12.0%）、70 が 2 例（8.0%）、80 が 5 例（20.0%）、90 が 10 例（40.0%）及び 100 が 5 例（20.0%）であった。血管疾患等の投与開始前の Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満の 29 例）は、スコア 20 が 1 例（3.4%）、60 が 3 例（10.3%）、70 が 3 例（10.3%）、80 が 10 例（34.5%）及び 90 が 12 例(41.4%)であった。

表 2.7.3-93 Lansky play-PS スコア（SRL-CVA-01）

分類	観察時点	評価	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
		例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
全体	投与開始前	58	0	0	1	0	0	3	3	6	16	22	7
	12 週後	49	0	0	0	0	0	1	1	2	8	25	12
	24 週後	50	0	0	0	0	0	0	1	3	9	27	10
	52 週後	37	0	0	0	0	0	0	0	1	5	23	8
錠	投与開始前	33	0	0	1	0	0	3	1	3	6	14	5
	12 週後	25	0	0	0	0	0	1	1	1	0	13	9
	24 週後	29	0	0	0	0	0	0	0	2	3	17	7
	52 週後	21	0	0	0	0	0	0	0	1	2	12	6
顆粒	投与開始前	25	0	0	0	0	0	0	2	3	10	8	2
	12 週後	24	0	0	0	0	0	0	0	1	8	12	3
	24 週後	21	0	0	0	0	0	0	1	1	6	10	3
	52 週後	16	0	0	0	0	0	0	0	0	3	11	2
リンパ管疾患	投与開始前	25	0	0	0	0	0	3	0	2	5	10	5
	12 週後	21	0	0	0	0	0	0	1	1	2	9	8
	24 週後	22	0	0	0	0	0	0	1	2	4	10	5
	52 週後	18	0	0	0	0	0	0	0	1	3	9	5
血管疾患等	投与開始前	29	0	0	1	0	0	0	3	3	10	12	0
	12 週後	25	0	0	0	0	0	1	0	1	5	15	3
	24 週後	24	0	0	0	0	0	0	0	1	4	16	3
	52 週後	16	0	0	0	0	0	0	0	0	2	13	1
その他	投与開始前	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
	12 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	24 週後	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	52 週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_16_1）

Lansky play-PS の変化量の集計を表 2.7.3-94 に示す。

投与開始 52 週後（評価例数 37 例）の投与開始前からのスコアの変化量は、10、20 及び 30 でそれぞれ 7 例（18.9%）、6 例（16.2%）及び 3 例（8.1%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P<0.001）。

剤形別の解析では、錠剤の投与開始 52 週後（評価例数 21 例）の投与開始前からのスコアの変化量は、10、20 及び 30 でそれぞれ 4 例（19.0%）、4 例（19.0%）及び 2 例（9.5%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P=0.002）。顆粒剤の投与開始 52 週後（評価例数 16 例）の投与開始前からのスコアの変化量は、10、20 及び 30 でそれぞれ 3 例（18.8%）、2 例（12.5%）及び 1 例（6.3%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P=0.031）。

疾患別の解析では、リンパ管疾患の投与開始 52 週後（評価例数 18 例）の投与開始前からのスコアの変化量は、10、20 及び 40 でそれぞれ 3 例（16.7%）、2 例（11.1%）及び 1 例（5.6%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P=0.031）。血管疾患等の投与開始 52 週後（評価例数 16 例）の投与開始前からのスコアの変化量は、10、20、30 でそれぞれ 4 例（25.0%）、3 例（18.8%）及び 2 例（12.5%）であり、投与開始前に比し、投与開始 52 週後に統計学的に有意な改善が認められた（P=0.004）。

表 2.7.3-94 Lansky play-PS の投与前値からの変化（SRL-CVA-01）

開始前からの変化量		評価	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50	60	P 値*
分類	観察時点	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	
全体	12 週後	48	0	0	0	0	0	30	9	6	3	0	0	0	
	24 週後	49	0	0	0	1	0	29	10	4	3	0	2	0	
	52 週後	37	0	0	0	0	0	21	7	6	3	0	0	0	<0.001
錠	12 週後	24	0	0	0	0	0	13	6	3	2	0	0	0	
	24 週後	28	0	0	0	0	0	16	7	1	2	0	2	0	
	52 週後	21	0	0	0	0	0	11	4	4	2	0	0	0	0.002
顆粒	12 週後	24	0	0	0	0	0	17	3	3	1	0	0	0	
	24 週後	21	0	0	0	1	0	13	3	3	1	0	0	0	
	52 週後	16	0	0	0	0	0	10	3	2	1	0	0	0	0.031
リンパ管疾患	12 週後	20	0	0	0	0	0	16	3	1	0	0	0	0	
	24 週後	21	0	0	0	1	0	16	2	0	1	0	1	0	
	52 週後	18	0	0	0	0	0	12	3	2	1	0	0	0	0.031
血管疾患等	12 週後	25	0	0	0	0	0	12	6	4	3	0	0	0	
	24 週後	24	0	0	0	0	0	10	8	3	2	0	1	0	
	52 週後	16	0	0	0	0	0	7	4	3	2	0	0	0	0.004
その他	12 週後	3	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	
	24 週後	4	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	
	52 週後	3	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1.000

*Wilcoxon 検定（投与開始 52 週後）
Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_17_1）

2.7.3.3.2.2 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.2.2.1 年齢別

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の標的病変の奏効率を年齢別にそれぞれ表 2.7.3-95 及び表 2.7.3-96 に示す。

NPC-12T-CVA 試験において、投与開始 24 週後の奏効率は、12 ヵ月以下の症例で 75.0%（両側 95%CI：19.4～99.4%）、1～5 歳以下の症例で 50.0%（両側 95%CI：1.3～98.7%）、6～19 歳以下の症例で 50%（両側 95%CI：11.8～88.2%）、20 歳以上の症例で 0.0%(両側 95%CI：0.0～97.5%）であった。

SRL-CVA-01 試験において、投与開始 24 週後の奏効率は、12 ヵ月以下の症例で 63.6%（両側 95%CI：30.8～89.1%）、1～5 歳以下の症例で 76.5%（両側 95%CI：50.1～93.2%）、6～19 歳以下の症例で 40.0%（両側 95%CI：22.7～59.4%）、20 歳以上の症例で 25.0%（両側 95%CI：5.5～57.2%）であった。

表 2.7.3-95 年齢別標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	例数	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	評価例数	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
＜12 ヵ月	評価例数	1	1	1
	奏効率(%)	100.0	100.0	100.0
	95%CI	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0
≦5 歳	評価例数	5	5	5
	奏効率(%)	80.0	60.0	60.0
	95%CI	28.4 ～ 99.5	14.7 ～ 94.7	14.7 ～ 94.7
≦19 歳	評価例数	6	6	6
	奏効率(%)	33.3	50.0	66.7
	95%CI	4.3 ～ 77.7	11.8 ～ 88.2	22.3 ～ 95.7
20 歳以上	評価例数	1	1	1
	奏効率(%)	100.0	0.0	0.0
	95%CI	2.5 ～ 100.0	0.0 ～ 97.5	0.0 ～ 97.5

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

表 2.7.3-96 年齢別標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	例数	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	評価例数	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
＜12 ヵ月	評価例数	2	11	8
	奏効率(%)	100.0	63.6	75.0
	95%CI	15.8 ～ 100.0	30.8 ～ 89.1	34.9 ～ 96.8
≦5 歳	評価例数	1	17	17
	奏効率(%)	0.0	76.5	64.7
	95%CI	0.0 ～ 97.5	50.1 ～ 93.2	38.3 ～ 85.8

≦19 歳	評価例数	6	30	22
	奏効率(%)	16.7	40.0	27.3
	95%CI	0.4 ～ 64.1	22.7 ～ 59.4	10.7 ～ 50.2
20 歳以上	評価例数	1	12	7
	奏効率(%)	100.0	25.0	28.6
	95%CI	2.5 ～ 100.0	5.5 ～ 57.2	3.7 ～ 71.0

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_1）

2.7.3.3.2.2.2 性別

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の投与開始 24 週後の奏効率を男女別にそれぞれ表 2.7.3-97 及び表 2.7.3-98 に示す。

NPC-12T-CVA 試験において、投与開始 24 週後の奏効率は、男性で 50.0%（両側 95%CI：11.8～88.2%）、女性で 57.1%（両側 95%CI：18.4～90.1%）であった。

SRL-CVA-01 試験において、投与開始 24 週後の奏効率は、男性で 59.5%（両側 95%CI：42.1～75.2%）、女性で 39.4%（両側 95%CI：22.9～57.9%）であった。

表 2.7.3-97 性別標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	例数	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	評価例数	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
男性	評価例数	6	6	6
	奏効率(%)	33.3	50.0	66.7
	95%CI	4.3 ～ 77.7	11.8 ～ 88.2	22.3 ～ 95.7
女性	評価例数	7	7	7
	奏効率(%)	85.7	57.1	57.1
	95%CI	42.1 ～ 99.6	18.4 ～ 90.1	18.4 ～ 90.1

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

表 2.7.3-98 性別標的病変の奏効率（SRL-CVA-01 試験）

	例数	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	評価例数	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
男性	評価例数	6	37	23
	奏効率(%)	50.0	59.5	56.5
	95%CI	11.8 ～ 88.2	42.1 ～ 75.2	34.5 ～ 76.8
女性	評価例数	4	33	31
	奏効率(%)	25.0	39.4	38.7
	95%CI	0.6 ～ 80.6	22.9 ～ 57.9	21.8 ～ 57.8

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_1）

2.7.3.3.2.2.3 体重別

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の投与開始 24 週後の奏効率を体重別にそれぞれ表 2.7.3-99 及び表 2.7.3-100 に示す。

NPC-12T-CVA 試験において、投与開始 24 週後の奏効率は、10 kg未満の症例で 66.7%（両側 95%CI：9.4～99.2%）、10～30 kg未満の症例で 60.0%（両側 95%CI：14.7～94.7%）、30～50 kg未満の症例で 0.0%（両側 95%CI：0.0～84.2%）、50 kg以上の症例で 66.7%（両側 95% CI：9.4～99.2%）であった。

SRL-CVA-01 試験において、投与開始 24 週後の奏効率は、10 kg未満の症例で 64.3%（両側 95%CI：35.1～87.2%）、10～30 kg未満の症例で 70.8%（両側 95%CI：48.9～87.4%）、30～50 kg未満の症例で 23.5%（両側 95%CI：6.8～49.9%）、50 kg以上の症例で 33.3%（両側 95%CI：11.8～61.6%）であった。

表 2.7.3-99 体重別標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	例数	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	評価例数	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
10 kg未満	評価例数	3	3	3
	奏効率(%)	100.0	66.7	66.7
	95%CI	29.2 ～ 100.0	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2
10～30 kg未満	評価例数	5	5	5
	奏効率(%)	60.0	60.0	60.0
	95%CI	14.7 ～ 94.7	14.7 ～ 94.7	14.7 ～ 94.7
30～50 kg未満	評価例数	2	2	2
	奏効率(%)	0.0	0.0	50.0
	95%CI	0.0 ～ 84.2	0.0 ～ 84.2	1.3 ～ 98.7
50 kg以上	評価例数	3	3	3
	奏効率(%)	66.7	66.7	66.7
	95%CI	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2

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

表 2.7.3-100 体重別標的病変の奏効率（SRL-CVA-01 試験）

	例数	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	評価例数	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
10 kg未満	評価例数	2	14	12
	奏効率(%)	100.0	64.3	66.7
	95%CI	15.8 ～ 100.0	35.1 ～ 87.2	34.9 ～ 90.1
10～30 kg未満	評価例数	4	24	23
	奏効率(%)	25.0	70.8	56.5
	95%CI	0.6 ～ 80.6	48.9 ～ 87.4	34.5 ～ 76.8
30～50 kg未満	評価例数	3	17	11
	奏効率(%)	0.0	23.5	9.1
	95%CI	0.0 ～ 70.8	6.8 ～ 49.9	0.2 ～ 41.3

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
50 kg以上	評価例数	1	15	8
	奏効率(%)	100.0	33.3	37.5
	95%CI	2.5 ～ 100.0	11.8 ～ 61.6	8.5 ～ 75.5

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_1）

2.7.3.3.2.2.4 体表面積別

NPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験の投与開始24週後の奏効率を体表面積別にそれぞれ表2.7.3-101及び表 2.7.3-102に示す。

NPC-12T-CVA試験において、投与開始24週後の奏効率は、0.6 m^2未満の症例で60.0%（両側95%CI：14.7～94.7%）、0.6～1.0 m^2未満の症例で66.7%（両側95%CI：9.4～99.2%）、1 m^2以上の症例で40.0%（両側95%CI：5.3～85.3%）であった。

SRL-CVA-01試験において、投与開始24週後の奏効率は、0.6 m^2未満の症例で66.7%（両側95%CI：44.7～84.4%）、0.6～1.0 m^2未満の症例で71.4%（両側95%CI：41.9～91.6%）、1 m^2以上の症例で28.1%（両側95%CI：13.7～46.7%）であった。

表 2.7.3-101 体表面積別標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
全体	評価例数	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
0.6 m^2未満	評価例数	5	5	5
	奏効率(%)	80.0	60.0	60.0
	95%CI	28.4 ～ 99.5	14.7 ～ 94.7	14.7 ～ 94.7
0.6～1.0 m^2未満	評価例数	3	3	3
	奏効率(%)	66.7	66.7	66.7
	95%CI	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2
1 m^2以上	評価例数	5	5	5
	奏効率(%)	40.0	40.0	60.0
	95%CI	5.3 ～ 85.3	5.3 ～ 85.3	14.7 ～ 94.7

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

表 2.7.3-102 体表面積別標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
全体	評価例数	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
0.6 m^2未満	評価例数	3	24	18
	奏効率(%)	66.7	66.7	72.2
	95%CI	9.4 ～ 99.2	44.7 ～ 84.4	46.5 ～ 90.3
0.6～1.0 m^2未満	評価例数	3	14	16
	奏効率(%)	33.3	71.4	50.0
	95%CI	0.8 ～ 90.6	41.9 ～ 91.6	24.7 ～ 75.3

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
1 ㎡以上	評価例数	4	32	20
	奏効率(%)	25.0	28.1	20.0
	95%CI	0.6 ～ 80.6	13.7 ～ 46.7	5.7 ～ 43.7

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_1）

2.7.3.3.2.2.5 疾患別

NPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験の投与開始24週後の奏効率を疾患別にそれぞれ表 2.7.3-103及び表 2.7.3-104に示す。

NPC-12T-CVA試験において、投与開始24週後の奏効率は、リンパ管疾患で25.0%（両側95% CI：0.6～80.6%）、血管性腫瘍で100.0%（両側95%CI：2.5～100.0%）、静脈奇形で66.7%（両側95%CI：9.4～99.2%）、混合型脈管奇形で60.0%（両側95%CI：14.7～94.7%）であった。

SRL-CVA-01試験において、投与開始24週後の奏効率は、リンパ管疾患で36.4%（両側95% CI：20.4～54.9%）、血管性腫瘍で100.0%（両側95%CI：69.2～100.0%）、静脈奇形で37.5%（両側95%CI：8.5～75.5%）、混合型脈管奇形で58.3%（両側95%CI：27.7～84.8%）であった。

表 2.7.3-103 疾患別標的病変の奏効率（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
血管性腫瘍	対象例数	1	1	1
	奏効率(%)	100.0	100.0	100.0
	95%CI	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0
静脈奇形	対象例数	3	3	3
	奏効率(%)	66.7	66.7	66.7
	95%CI	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2
混合型脈管奇形	対象例数	5	5	5
	奏効率(%)	40.0	60.0	80.0
	95%CI	5.3 ～ 85.3	14.7 ～ 94.7	28.4 ～ 99.5

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

表 2.7.3-104 疾患別標的病変の奏効率（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
血管性腫瘍	対象例数	1	10	8
	奏効率(%)	100.0	100.0	100.0
	95%CI	2.5 ～ 100.0	69.2 ～ 100.0	63.1 ～ 100.0
静脈奇形	対象例数	0	8	3
	奏効率(%)	-	37.5	33.3
	95%CI	-	8.5 ～ 75.5	0.8 ～ 90.6
混合型脈管奇形	対象例数	2	12	6
	奏効率(%)	50.0	58.3	33.3
	95%CI	1.3 ～ 98.7	27.7 ～ 84.8	4.3 ～ 77.7
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_1）

2.7.3.3.2.2.6 用量別

NPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験の投与開始24週後の奏効率を用量別にそれぞれ表2.7.3-105及び表 2.7.3-106に示す。

NPC-12T-CVA試験において、投与開始24週後の奏効率は、1 mg/日未満の症例で100.0%（両側95%CI：2.5～100.0%）、1mg超～2 mg/日以下の症例で44.4%（両側95%CI：13.7～78.8%）、2mg超～3 mg/日以下の症例は評価症例なし、3 mg/日超の症例で66.7%（両側95% CI：9.4～99.2%）であった。

SRL-CVA-01試験において、投与開始24週後の奏効率は、1 mg/日未満の症例で63.2%（両側95%CI：38.4～83.7%）、1mg超～2 mg/日以下の症例で55.3%（両側95%CI：38.3～71.4%）、2 mg超～3 mg/日以下の症例で22.2%（両側95%CI：2.8～60.0%）、3 mg/日超の症例で0.0%（両側95%CI：0～70.8%）であった。

表 2.7.3-105 用量別標的病変の奏効率(NPC-12T-CVA)

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
全体	評価例数	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
＜1 mg/日	評価例数	1	1	1
	奏効率(%)	100.0	100.0	100.0
	95%CI	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0
1～2 mg/日	評価例数	9	9	9
	奏効率(%)	55.6	44.4	55.6
	95%CI	21.2 ～ 86.3	13.7 ～ 78.8	21.2 ～ 86.3
＞2～3 mg/日	評価例数	0	0	0

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
	奏効率(%)	－	－	－
	95%CI	－ ～ －	－ ～ －	－ ～ －
＞3 mg/日	評価例数	3	3	3
	奏効率(%)	66.7	66.7	66.7
	95%CI	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2	9.4 ～ 99.2

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

表 2.7.3-106 用量別標的病変の奏効率(SRL-CVA-01)

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
全体	評価例数	8	69	54
	奏効率(%)	37.5	50.7	46.3
	95%CI	8.5 ～ 75.5	38.4 ～ 63.0	32.6 ～ 60.4
＜1 mg/日	評価例数	2	19	16
	奏効率(%)	50.0	63.2	62.5
	95%CI	1.3 ～ 98.7	38.4 ～ 83.7	35.4 ～ 84.8
1～2 mg/日	評価例数	6	38	29
	奏効率(%)	33.3	55.3	48.3
	95%CI	4.3 ～ 77.7	38.3 ～ 71.4	29.4 ～ 67.5
＞2～3 mg/日	評価例数	0	9	8
	奏効率(%)	－	22.2	12.5
	95%CI	－	2.8 ～ 60.0	0.3 ～ 52.7
＞3 mg/日	評価例数	0	3	1
	奏効率(%)	－	0.0	0.0
	95%CI	－	0.0 ～ 70.8	0.0 ～ 97.5

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_1）

2.7.3.3.2.2.7 平均血中濃度トラフ別

NPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験の投与開始24週後の奏効率を平均血中濃度別にそれぞれ表 2.7.3-107及び表 2.7.3-108に示す。

NPC-12T-CVA試験において、投与開始24週後の奏効率は、5 ng/mL未満の症例で100.0%（両側95%CI：2.5～100.0%）、5～7 ng/mL未満の症例で60.0%（両側95%CI：14.7～94.7%）、7 ng/mL以上の症例で42.9%（両側95%CI：9.9～81.6%）であった。

SRL-CVA-01試験において、投与開始24週後の奏効率は、5 ng/mL未満の症例で55.2%（両側95%CI：35.7～73.6%）、5～7 ng/mL未満の症例で40.0%（両側95%CI：12.2～73.8%）、7 ng/mL以上の症例で52.9%（両側95%CI：27.8～77.0%）であった。

表 2.7.3-107 平均血中濃度トラフ別標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
全体	評価例数	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
5 ng/mL未満	評価例数	1	1	1
	奏効率(%)	100.0	100.0	100.0
	95%CI	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0	2.5 ～ 100.0
5～7 ng/mL未満	評価例数	5	5	5
	奏効率(%)	60.0	60.0	80.0
	95%CI	14.7 ～ 94.7	14.7 ～ 94.7	28.4 ～ 99.5
7 ng/mL以上	評価例数	7	7	7
	奏効率(%)	57.1	42.9	42.9
	95%CI	18.4 ～ 90.1	9.9 ～ 81.6	9.9 ～ 81.6

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

表 2.7.3-108 平均血中濃度トラフ別標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	例数	投与開始12週後	投与開始24週後	投与開始52週後
全体	評価例数	6	56	41
	奏効率(%)	33.3	51.8	46.3
	95%CI	4.3 ～ 77.7	38.0 ～ 65.3	30.7 ～ 62.6
5 ng/mL未満	評価例数	4	29	24
	奏効率(%)	25.0	55.2	45.8
	95%CI	0.6 ～ 80.6	35.7 ～ 73.6	25.6 ～ 67.2
5～7 ng/mL未満	評価例数	2	10	10
	奏効率(%)	50.0	40.0	50.0
	95%CI	1.3 ～ 98.7	12.2 ～ 73.8	18.7 ～ 81.3
7 ng/mL以上	評価例数	0	17	7
	奏効率(%)	-	52.9	42.9
	95%CI	-	27.8 ～ 77.0	9.9 ～ 81.6

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_1）

2.7.3.3.2.3 有効性結果の要約

2.7.3.3.2.3.1 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。
- 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。
- 年齢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。
- 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%、1～5 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。

2.7.3.3.2.3.2 標的病変以外の病変（皮膚病変）の改善度

- 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。

2.7.3.3.2.3.3 血液凝固パラメータ

- 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）。

2.7.3.3.2.3.4 出血

- 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。

2.7.3.3.2.3.5 痛み

- 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。

2.7.3.3.2.3.6 QOL の改善度

- 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)。

2.7.3.3.2.3.7 ADLの改善度

・ 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)。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨する用法・用量及び関連する注意

本剤の錠剤では、既に「リンパ脈管筋腫症」及び「難治性リンパ管疾患」の効能・効果で承認されている。本項では、「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の効能効果案に対して、錠剤と顆粒剤の用法・用量及び関連する注意を示し、それらの設定根拠を示す。

《用法及び用量》（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に関連する項目のみ）
〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉
ラパリムス錠 1mg
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0m^2 以上の場合は 2mg、1.0m^2 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。
ラパリムス顆粒 0.2%
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0m^2 以上の場合は 2mg、0.6m^2 以上 1.0m^2 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 0.6m^2 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 1 mgまで）	1 日あたり最大用量 （最大 4 mgまで）
3 ヵ月未満	0.02 mg/kg	0.08mg/kg
3 ヵ月以上 6 ヵ月未満	0.04 mg/kg	0.16mg/kg
6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	0.06 mg/kg	0.24mg/kg
12 ヵ月以上	0.08 mg/kg	0.32mg/kg

《用法及び用量に関連する注意》（本申請で変更した項目のみ）
7.5 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 以内を目安として用量を調節すること。
7.6 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。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

(1) ラパリムス錠 1 mg の有効性

ラパリムス錠 1 mg は「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」のうち「難治性リンパ管疾患」に対する適応を取得しており、当該用法・用量の根拠については、先の承認申請資料（承認番号：23000AMX00464000）に示した。

本申請では「難治性リンパ管疾患」を、混合型疾患を含めた「血管疾患等」と合わせて「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に対象を広げるが、当該疾患に対する用法・用量は、承認済みの「難治性リンパ管疾患」の用法・用量と同一とした。

体表面積が 1.0 m^2 以上の場合に開始用量を 2 mg とした根拠は、NPC-12T-CVA 試験の結果に基づいた。当該試験の開始用量は体重換算で行われ、体重 30 kg 以上で本錠剤 2 mg/日と設定し、定期的に血中トラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL となるように用量を調整した。なお、この設定は、日本人の体重 30 kg での平均身長が男子 133 cm、女子 136 cm であることから、体表面積は

それぞれ 1.06 m^2、1.07 m^2 であり、おおむね体表面積 1.0 m^2 で投与量 2 mg/日に等しい。この結果、本錠剤の「血管疾患等」に対する奏効率は、投与開始 24 週後で 50.0%（2/4 例）、52 週後で 75.0%（3/4 例）であった（表 2.7.3-109）。また、同様の用量で行われた SRL-CVA-01 試験では、「血管疾患等」に対する錠剤の奏効率は、投与開始 24 週後で 68.4%（13/19 例）、52 週後で 75.0%（9/12 例）であった（表 2.7.3-110）。

体表面積が 1.0m^2 未満の場合に開始用量を 1 mg とした根拠は、SRL-CVA-01 試験の結果に基づいた。当該試験の開始用量は体表面積 1.0 m^2 未満の場合は 1 mg/日と設定し、定期的に血中トラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL となるように用量を調整した。この結果、本錠剤 1 mg で投与開始した体表面積 0.5～0.96 m^2 の「血管疾患等」対する奏効率は投与開始 24 週後で 100.0%（4/4 例）、52 週も 100.0%（3/3 例）であった。

以上から、ラパリムス錠 1 mg の「難治性リンパ管疾患」に対する用法・用量は、「血管疾患等」を含む「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に対しても有効な用法・用量であると考えた。

(2) ラパリムス顆粒 0.2%の有効性

ラパリムス顆粒 0.2%の NPC-12T-CVA 試験時の開始用量は、体重 30 kg 以上の患者には 1.4 mg/日と設定した。また、1 歳以上かつ体重 30 kg 未満の患者には、シロリムスとして 0.08 mg/kg/日とし、最大 1.4 mg/日を超えないよう投与した。さらに 1 歳未満では、月齢に応じて、3 ヵ月未満齢、3～6 ヵ月未満齢、6～12 ヵ月未満齢で、それぞれ 0.02 mg/kg/日、0.04 mg/kg/日、0.06 mg/kg/日とした（2.7.2.2.2）。いずれの患者にも定期的に血中トラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL となるように用量を調整した。この結果、顆粒剤投与例の奏効率は、投与開始 24 週後、52 週後でともに 55.6%（5/9 例）であった。疾患別では「リンパ管疾患」に対する顆粒剤の奏効率は、投与開始 24 週後、52 週後でともに 25.0%（1/4 例）、「血管疾患等」に対する奏効率は、投与開始 24 週後、52 週後でともに 80.0%（4/5 例）であった（表 2.7.3-109）。また、同様の用量で行われた SRL-CVA-01 試験の結果では、顆粒剤投与例の奏効率は、投与開始 24 週後で 57.1%（12/21 例）、52 週後で 53.8%（7/13 例）であった。疾患別では「リンパ管疾患」に対する顆粒剤の奏効率は、投与開始 24 週後で 42.9%（3/7 例）、52 週後で 50.0%（3/6 例）、「血管疾患等」に対する奏効率は、投与開始 24 週後で 63.3%（7/11 例）、52 週後で 40.0%（2/5 例）であった（表 2.7.3-110）。

以上から、ラパリムス顆粒 0.2%で設定した用法・用量は、「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に有効な用法・用量であると考えた。

表 2.7.3-109 剤形別疾患群別の標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	投与開始 24 週後				投与開始 52 週後			
	錠剤		顆粒剤		錠剤		顆粒剤	
全体	50.0%	(2/4)	55.6%	(5/9)	75.0%	(3/4)	55.6%	(5/9)
リンパ管疾患	-	(0/0)	25.0%	(1/4)	-	(0/0)	25.0%	(1/4)
血管疾患等	50.0%	(2/4)	80.0%	(4/5)	75.0%	(3/4)	80.0%	(4/5)

奏効率（CR＋PR）

Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.1_1、表 4.4.2_1）

表 2.7.3-110 剤形別疾患群別の標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	投与開始24週後				投与開始52週後			
	錠剤		顆粒剤		錠剤		顆粒剤	
全体	46.9%	(23/49)	57.1%	(12/21)	43.9%	(18/41)	53.8%	(7/13)
リンパ管疾患	34.6%	(9/26)	42.9%	(3/7)	32.1%	(9/28)	50.0%	(3/6)
血管疾患等	68.4%	(13/19)	63.6%	(7/11)	75.0%	(9/12)	40.0%	(2/5)
その他	25.0%	(1/4)	66.7%	(2/3)	0.0%	(0/1)	100.0%	(2/2)

奏効率（CR＋PR）
Source:＜5.3.5.4-1参＞（T2_1_1、T2_1_2）

(3) 錠剤と顆粒剤の用量比

本剤錠剤（NPC-12T錠）と顆粒剤（NPC-12K顆粒）を用い、健康成人を対象として生物学的同等性試験を実施した結果（2.7.1）、AUC_t、C_{max}ともに生物学的に同等と判定できず、顆粒剤は錠剤に対して、AUC_tで1.48倍（幾何平均比）、C_{max}で2.30倍（幾何平均比）と高値であった（2.7.1.3.2）。AUC_tの結果から、NPC-12T-CVA試験、SRL-CVA-01試験では、錠剤の1 mgに対して顆粒剤は0.7 mg（≒1/1.48）と等価とし、両試験での顆粒剤の用量を設定し、実施した。本申請では、健康成人のみならず、小児から成人の患者から得られた試験データを含めたすべての日本人の利用可能な薬物濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を実施し、あらためて錠剤と顆粒剤が等価となる用量比を求めた。この結果、剤形の違いが薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子の一つであることが確認され、顆粒剤は、錠剤に比し1.23倍（90%CI：1.09～1.37）血中トラフ濃度が高まることが明らかとなった(2.7.2.3.1)。このことから錠剤と顆粒剤の用量比は、１：0.8（錠剤1 mgに対して顆粒剤0.8 mg）で血中トラフ濃度が両製剤でほぼ同レベルになると考えられた。

(4)剤形の切り替え

NPC-12T-CVA試験では、錠剤から顆粒剤への切り替えが1例、顆粒剤から錠剤の切り替えが1例であった。SRL-CVA-01試験では、6例の剤形切り替え例があり、錠剤から顆粒剤への切り替えが5例、錠剤と顆粒剤の切り替えを複数回行った症例が1例であった。これら8例の個々の症例の概略を2.7.4.5.2.3に記載したとおり、有効性、安全性とも切り替の影響はほとんどないと考えられた。

(5) 血中トラフ濃度の実測値による目標トラフ濃度の確認

乳幼児から成人までの日本人難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象に行ったNPC-12T-CVA試験13例及びSRL-CVA-01試験89例の血中トラフ濃度を確認した。顆粒剤又は錠剤を1日1回、52週間以上経口投与し、血中シロリムストラフ濃度が5～15 ng/mLになるように用量を調節した結果、平均血中シロリムストラフ濃度は、複数観測された時点でおおむね目標トラフ濃度の5 ng/mLを超え、目標トラフ濃度を維持していた（2.7.2.2.2、2.7.2.2.3）。

(6) 母集団薬物動態シミュレーションによる目標トラフ濃度の確認

最終母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態シミュレーションを行った（2.7.2.3.1）。

シミュレーションでは、0～17 歳及び 18 歳以上を各年齢及び性別ごとにそれぞれ 100 人以上の仮想症例を発生させ、体表面積（BSA）を推定し、シミュレーションを実施した。シミュレーションの結果から、目標トラフ濃度 5～15 ng/mL の範囲で推移する患者の割合を求めた。本剤錠剤を投与する場合、［BSA 1 m^2 未満］の患者に対しては 1 mg QD（1 日 1 回）、［BSA 1 m^2 以上］の患者では 2 mg QD 以上で高い患者の割合を示すと考えられた。一方、本剤顆粒剤においては、［BSA<0.6 m^2］では 1 mg QD、［BSA ≥0.6～<1.0 m^2］では 1 mg QD 以上、［BSA 1.0～<1.5 m^2］では 2 mg QD 以上が高い患者の割合が得られた。

同様の方法にて、1 歳未満の乳児を含む小児に本剤顆粒剤を体重あたりで投与した場合のシミュレーションを実施した。顆粒剤の用量は、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 歳以上に、顆粒剤をそれぞれ 0.02 mg/kg/日、0.04 mg/kg/日、0.06 mg/kg/日、0.08 mg/kg/日の用量とした。また、1 歳以上で［BSA<0.6 m^2］の場合も加えた。この結果、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を推移し、想定した用量が妥当であると考えられた（表 2.7.3-111）。なお、錠剤においては、体表面積が 1.0 m^2 未満の小児の開始用量が 1 mg/日であり、1 日あたりの最大投与量を 4 倍量の 4 mg/日としたことに準じて、顆粒剤においても、体表面積が 0.6 m^2 未満の開始用量は 1 mgを上限に月齢ごとの体重あたりの用量とし、1 日あたりの最大用量は開始用量の 4 倍を超えないこととした。

表 2.7.3-111 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

$C_{min,ss}$=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 歳未満の症例は体重 30 kg 未満のみを対象とした。
Source: 2.7.2　表 2.7.2-19

(7) 安全性

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 (2.7.4.2.1.1.1)。最もよくみられた有害事象は口内炎 76.9%(10/13 例)であり、その他に 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、本剤錠剤で最もよくみられた有害事象は口内炎 100%（4/4 例）であり、その他 2 例以上には、頭痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少がみられた。本剤顆粒剤で最もよくみられた有害事象は発熱 77.8%（7/9 例）であり、その他 3 例以上には、口内炎、RS ウイルス感染、上気道の炎症及び下痢がみられた。

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%（12/119 例）であり、その他に 5%以上の発現率には、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、錠剤で最もよくみられた有害事象は口内炎 9.2%（7/9 例）であり、その他 2 例以上には、ざ瘡様皮膚炎、蜂巣炎及び下痢がみられた。顆粒剤で最もよくみられた有害事象は蜂巣炎及び口内炎で各 12.5%（各 4/32

例）であり、その他2例以上には、軟部組織感染、ざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少がみられた。

NPC-12T-CVA試験において、「リンパ管疾患」では4例全例が顆粒剤であり、有害事象の発現率は100.0%（4/4例）であった（2.7.4.2.1.1.3）。顆粒剤で2例以上に発現した有害事象は口内炎、発熱及びざ瘡であった。「血管疾患等」では有害事象の発現率は、錠剤で100.0%（4/4例）、顆粒剤で100.0%（5/5例）であった。錠剤で2例以上に発現した有害事象は口内炎、頭痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少であり、顆粒剤で3例以上に発現した有害事象は発熱及び口内炎であった。

SRL-CVA-01試験において、「リンパ管疾患」では有害事象の発現率は、錠剤で29.1%（16/55例）、顆粒剤で63.6%（7/11例）であった。錠剤で2例以上には口内炎及びざ瘡様皮膚炎がみられ、顆粒剤で2例以上には蜂巣炎、軟部組織感染及びざ瘡様皮膚炎がみられた。「血管疾患等」の発現率は、錠剤で18.5%（5/27例）、顆粒剤で27.8%（5/18例）であった。錠剤で2例以上に蜂巣炎であり、顆粒剤で2例以上には口内炎及び蜂巣炎があった。

重篤な有害事象では、剤形間、疾患群間の明らかな違いはなかった。

先の承認申請時の有害事象（NPC-12T-LM試験）のSOC別発現率を今回の試験結果と比較した。NPC-12T-CVA試験（表 2.7.3-112）とNPC-12T-LM試験との間では、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」、及び「呼吸器、胸郭および縦郭障害」の発現率が両試験で高く、試験間に有害事象の種類に大きな差はみられなかった。なお、NPC-12T-LM試験では「傷害、中毒および処置合併症」（節足動物刺傷、皮膚擦過傷等）と「筋骨格系および結合組織障害」（筋肉痛等）の発現率はNPC-12T-CVA試験より高値を示したが、いずれも重篤なものではなかった。SRL-CVA-01試験（表 2.7.3-113）では、中間報告1（カットオフ日：20■年3月31日）と中間報告3（カットオフ日：20■年12月31日）で有害事象の種類、頻度に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3-112 SOC別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA、NPC-12T-LM）#

有害事象の種類(SOC)	NPC-12T-CVA*1		NPC-12T-LM*2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13		11	
全ての有害事象	13	100.0	11	100.0
胃腸障害	12	92.3	11	100.0
感染症および寄生虫症	11	84.6	8	72.7
一般・全身障害および投与部位の状態	9	69.2	8	72.7
皮膚および皮下組織障害	7	53.8	10	90.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	46.2	5	45.5
臨床検査	4	30.8	3	27.3
神経系障害	3	23.1	3	27.3
血液およびリンパ系障害	2	15.4	1	9.1
代謝および栄養障害	1	7.7	5	45.5
精神障害	1	7.7	0	
眼障害	1	7.7	0	
腎および尿路障害	1	7.7	1	9.1
傷害、中毒および処置合併症	0		5	45.5
筋骨格系および結合組織障害	0		4	36.4

有害事象の種類(SOC)	NPC-12T-CVA[*1]		NPC-12T-LM[*2]	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
生殖系および乳房障害	0		3	27.3
免疫系障害	0		1	9.1
血管障害	0		1	9.1
肝胆道系障害	0		1	9.1

#：NPC-12T-CVA は今回の評価資料であり、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした試験、NPC-12T-LM は先の申請時の評価資料であり、難治性リンパ管疾患を対象とした試験
*1：MedDRA/J Ver.25.0、*2：MedDRA/J Ver.22.1

表 2.7.3-113 SOC 別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象の種類(SOC)	中間報告 3[#、*1]		中間報告 1[#、*2]	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119		77	
全ての有害事象	37	31.1	14	18.2
胃腸障害	18	15.1	7	9.1
感染症および寄生虫症	17	14.3	6	7.8
皮膚および皮下組織障害	8	6.7	4	5.2
神経系障害	3	2.5	1	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2.5	1	1.3
代謝および栄養障害	2	1.7	1	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1.7	0	
臨床検査	2	1.7	0	
血液およびリンパ系障害	1	0.8	0	
心臓障害	1	0.8	1	1.3
血管障害	1	0.8	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害	1	0.8	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.8	0	

*1：MedDRA/J Ver.25.0、*2：MedDRA/J Ver.23.0
#：SRL-CVA-01 試験は、NPC-12T-CVA 試験及び NPC-12T-LM 試験（先の申請時の資料）の継続投与例を含む試験であり、現時点も進行中。中間報告 1 のカットオフ日は 20[redacted]年 3 月 31 日（先の申請時の資料）、中間報告 3 のカットオフ日は 20[redacted]年 12 月 31 日。

これらの安全性の情報から、症例数が限られるものの、剤形間や疾患群間に有害事象の発現率、種類が異なるという情報は得られず、患者の安全は確保できていたと考えられた。

(8) 開始用量に関する考察

母集団薬物動態解析（CTD2.7.2 図 2.7.2-8～11、表 2.7.2-18）の結果から、本剤顆粒剤を体表面積 1.0 m^2 以上（体重 30 kg 以上に相当）に 2 mg、0.6～1.0 m^2 未満に 1 mg 投与した場合の血中トラフ濃度は、概ね 15 ng/mL 以内で推移していること、本剤は血中トラフ濃度に応じて用量調節する（固定用量ではない）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、生物学的同等性が確認されていないものの、医療現場の混乱を避けるために、本剤錠剤と本剤顆粒剤の開始用量を同じとすることとした。一方、体表面積 0.6 m^2 未満に対しては、母集団薬物動態解析の結果からトラフ濃度の中央値が 13.0 ng/mL と高く、90 パーセンタイル上限は 68.7 ng/mL と目標トラフ濃度をはるかに超えるトラフ濃度が予測されたことから、体表面積 0.6 m^2 未満で 1 歳未満における本剤顆粒剤の開始用量は、1 mg を上限とした体重あたりの投与量（0.08 mg/kg）とした。

(9) 結論

設定した用法・用量の範囲において本剤錠剤、顆粒剤とも有効性が認められ、かつ剤形間や疾患群間にも明らかな差はなく、安全性も許容でき、頻度、種類も両製剤間で大きな相違は認められなかったことから本設定は妥当であると考えた。ただし、本剤の血中濃度は個体間変動が大きかったため、定期的な薬物濃度のモニタリングにより、適宜、用量の調整が必要であると考えられた（2.7.2.3.1、2.7.2.3.3）。

2.7.3.4.3 用法・用量に関連する注意の設定根拠

現行の「ラパリムス錠 1 mg」添付文書に記載の用法・用量に関連する注意で 7.1～7.4 項については変更なし。今回の申請において、以下のとおり 7.5 項の対象疾患を〈難治性リンパ管疾患〉から〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉に変更し、7.6 項を追記した。

注意項目	設定根拠
7.5 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 以内を目安として用量を調節すること。	以下の理由が難治性リンパ管疾患の効能追加時と同様であることから、〈難治性リンパ管疾患〉の効能追加時に設定した 7.5 を〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉に対する注意に変更した。 ・ 本剤の投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように用量を増減し NPC-12T-CVA 試験を実施し、有効性及び安全性が確認された。 ・ 本剤の血中濃度は患者間、患者内でもバラツキ（分散）が大きいため、定期的な薬物濃度のモニタリングにより、NPC-12T-CVA 試験で設定した目標血中トラフ濃度（5～15 ng/mL）を目安に本剤の用量の適宜調整が必要であると考えられる。 ・ 本疾患患者においては、血中トラフ濃度を 5 ng/mL 以上に維持されるように厳密に管理する必要性は低いと考えられる。
7.6 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。	錠剤と顆粒剤の生物学的同等性が示されておらず、さらに、母集団薬物動態解析の結果から顆粒剤と錠剤の $C_{min,ss}$ が異なることから注意喚起した（2.7.2.3.1、2.7.2.3.3）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

(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、全例が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（表 2.7.3-114）。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。

表 2.7.3-114 標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	例数	奏効率(%) (CR+PR)	95%CI
投与開始12週後	4	40.0	[12.2 , 73.8]
投与開始24週後	35	50.0	[37.8 , 62.2]
投与開始52週後	25	46.3	[32.6 , 60.4]
投与開始76週後	15	60.0	[38.7 , 78.9]
投与開始100週後	14	51.9	[31.9 , 71.3]
投与開始124週後	8	66.7	[34.9 , 90.1]
投与開始148週後	6	85.7	[42.1 , 99.6]
投与開始172週後	5	100.0	[47.8 , 100.0]
投与開始196週後	3	100.0	[29.2 , 100.0]

Source:＜5.3.5.4-1参＞（T2_1_1）

(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。（表 2.7.3-115）。

表 2.7.3-115 休薬期間50日以上の症例一覧（SRL-CVA-01）

症例番号	年齢	性別	観察時点	胸水	腹水	痛み VAS	標的病変の 治療効果判定	出血（最大 Grade）
[redacted]	2[redacted]	女性	投与開始前	なし	あり	0	－	None
			24週間後	なし	あり	0	SD	None
			52週間後	なし	あり	0	SD	None
[redacted]	1[redacted]	女性	投与開始前	なし	なし	0	－	None
			12週間後	なし	なし	－	SD	－
			24週間後	－	－	14	－	None
			52週間後	なし	なし	23	SD	None
			76週間後	なし	なし	24	－	None
			100週間後	なし	なし	12	SD	None
[redacted]	1[redacted]	女性	投与開始前	なし	なし	15	－	Grade 2
			24週間後	なし	なし	－	－	Grade 1
[redacted]	[redacted]	男性	投与開始前	なし	あり	0	—	None
			24週後	あり	あり	0	SD	None

Source:＜5.3.5.4-1参＞（L2_1_2、L2_1_3、L4_1_4）

2.7.3.6 付録

なし

2.7.3.7 参考文献

1 Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Successful treatment of kaposiform lymphangiomatosis with sirolimus. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jul;62(7):1291-3

2 Kobayashi S, Kishimoto T, Kamata S, Otsuka M, Miyazaki M, Ishikura H. Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. Cancer Sci. 2007 May;98(5):726-33.

3 Boscolo E, Coma S, Luks VL, Greene AK, Klagsbrun M, Warman ML,Bischoff J. AKT hyper-phosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation. Angiogenesis. 2015 Apr;18(2):151-62.

4 Boscolo E, Limaye N, Huang L, Kang KT, Soblet J,Uebelhoner M et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. J Clin Invest. 2015; 125: 3491-604.

5 Limaye N, Kangas J, Mendola A, Godfraind C, Schlogel MJ, Helaers R et al. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. Am J Hum Genet. 2015 Dec 3;97(6):914-21.

6 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」班　研究代表者　小関道夫（内部資料を含む）

7 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

8 小児慢性特定疾病情報センター　カサバッハ・メリット症候群

9 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017

10 難病情報センター　巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）
https://www.nanbyou.or.jp/entry/4893

11 難病情報センター　リンパ管腫症／ゴーハム病 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4637

12 Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer. 2016;63:832-838.

13 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）
https://www.nanbyou.or.jp/entry/4756

14 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

15 難病情報センター（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群）
https://www.nanbyou.or.jp/entry/4600

16 Mizuno T, Emoto C, Fukuda T, Hammill AM, Adams DM, Vinks AA. Model-based precision dosing of sirolimus in pediatric patients with vascular anomalies. Eur J Pharm Sci. 2017 Nov 15;109S:S124-S131.

17 Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 13;14(1):141.

18 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.

19 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(1):191.

20 Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D,et al. Sirolimus (rapamycin) for slow-flow malformations in children: The observational-

phase randomized clinical PERFORMUS trial. JAMA Dermatol. 2021 Nov1;157(11):1289-98.
21 Ji Y, Chen S, Yang K, Zhou J, Zhang X, Jiang X, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. J Vasc Surg. 2021 Nov;74(5):1673-81.
22 Zhou J, Zhao Z, Sun T, Liu W, Yu Z, Liu J,et al. Efficacy and safety of sirolimus for blue rubber bleb nevus syndrome: A prospective study. Am J Gastroenterol. 2021 May 1;116(5):1044-52.
23 Geeurickx M, Labarque V. A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Sep;9(5):1321-33.
24 Sandbank S, Molho-Pessach V, Farkas A, Barzilai A, Greenberger S. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: A multicentre study and review. Acta Derm Venereol.2019 Oct 1;99(11):990-6.
25 ISSVA Classification of Vascular Anomalies©2018, International Society for the Study of Vascular Anomalies, Available at "issva.org/classification" Accessed [15 November 2022]
26 Gabor KM, Sapi Z, Tiszlavicz LG, Fige A, Bereczki C, Bartyik K. Sirolimus therapy in the treatment of pseudomyogenic hemangioendothelioma. Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2).
27 Ren J, Wang X, Zhou Y, Yue X, Chen S, Ding X, et al. A novel SERPINE1-FOSB fusion gene in pseudomyogenic hemangioendothelioma results in activation of intact FOSB and the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway and responsiveness to sirolimus. J Dermatol. 2021 Dec;48(12):1900-6.
28 Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome. Pediatr Dermatol. 2013 Nov-Dec;30(6):e194-7.
29 Griffin TD Jr, Foshee JP, Finney R, Saedi N. Port wine stain treated with a combination of pulsed dye laser and topical rapamycin ointment. Lasers Surg Med. 2016 Feb;48(2):193-6.
30 Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagare E et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):151-8.
31 Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sanchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. Eur J Pediatr Surg. 2017 Feb;27(1):86-90.
32 Zhang G, Chen H, Zhen Z, Chen J, Zhang S, Qin Q, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: a retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol 2019 Feb;80(2):556-8.
33 Govindarajan V, Burks JD, Luther EM, Thompson JW, Starke RM. Medical adjuvants in the treatment of surgically refractory arteriovenous malformations of the head and face: case report and review of literature. Cerebrovasc Dis. 2021;50(5):493-9.
34 Riou S, Morelon E, Guibaud L, Chotel F, Dijoud F, Marec-Berard P. Efficacy of rapamycin for refractory hemangioendotheliomas in Maffucci's syndrome. J Clin Oncol. 2012 Aug 10;30(23):e213-5.
35 Denorme P, Morren MA, Hollants S, Spaepen M, Suaer K, Zutterman N, et al. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA)-

related overgrowth spectrum: A brief report. Pediatr Dermatol. 2018 May;35(3):e186-8.
36 Nava FB, Barrial M, Muñoz AJ, Beato MJ, Díaz M, Triana P, et.al.Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: phenotypic variability and response to rapamycin. Cir Pediatr. 2021 Apr 1;34(2):105-10.
37 Marsh DJ, Trahair TN, Martin JL, et al. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. Nat Clin Pract Oncol. 2008 Jun;5(6):357-61.
38 Iacobas I, Burrows PE, Adams DM, et al. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation. Pediatr Blood Cancer. 2011 Aug;57(2):321-3.
39 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）
40 Harbers VEM, Zwerink LGJM, Rongen GA, Klein WM, van der Vleuten CJM,et al. Clinical differences in sirolimus treatment with low target levels between children and adults with vascular malformations - A nationwide trial. Clin Transl Sci. 2023 May;16(5):781-796.
41 Danforth OM, Tamulonis K, Vavra K, Oh C, Brickman A, Ebersole J, et al. Effective Use of Sirolimus and Zoledronic Acid for Multiosteotic Pseudomyogenic Hemangioendothelioma of the Bone in a Child: Case Report and Review of Literature. J Pediatr Hematol Oncol. 2019 Jul;41(5):382-387.