目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 項で引用した文献」 2
2.7.5.2 「2.7.2 項で引用した文献」 2
2.7.5.3 「2.7.3 項で引用した文献」 3
2.7.5.4 「2.7.4 項で引用した文献」 6

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.1＞
1. 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、2013
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、2019
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

2.7.5.2 「2.7.2 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.2＞
1. 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 1 mg 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 (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 (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.

2.7.5.3 「2.7.3 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.3＞
1. 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.

2.7.5.4 「2.7.4 項で引用した文献」

添付資料番号＜5.4.4＞
1. PRESCRIBING INFORMATION, RAPAMUNE (sirolimus) oral solution, RAPAMUNE (sirolimus) tablets, for oral use, August 2022
2. PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE_SIROLIMUS, [redacted]20[redacted]
3. NPC-12T 治験安全性最新報告，20[redacted]年11月11日
4. ラパリムス錠1 mg添付文書，2023年8月改訂
5. 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第14回），20[redacted]年6月8日

目次

略語・略号一覧 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 NPC-12T-1 試験 4
2.7.6.1.1 試験方法の概略 4
2.7.6.1.2 試験結果の要約 6
2.7.6.1.2.1 薬物動態の結果 6
2.7.6.1.2.2 安全性の結果 8
2.7.6.1.3 結論 8
2.7.6.2 NPC-12T-CVA 試験 9
2.7.6.2.1 試験方法の概略 9
2.7.6.2.2 試験結果の要約 14
2.7.6.2.2.1 有効性の結果 14
2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果 16
2.7.6.2.2.3 安全性の結果 16
2.7.6.2.3 結論 18
2.7.6.3 SRL-CVA-01 試験 19
2.7.6.3.1 試験方法の概略 19
2.7.6.3.2 試験結果の要約 23
2.7.6.3.2.1 有効性の結果 23
2.7.6.3.2.2 安全性の結果 24
2.7.6.3.3 結論 25

略語・略号一覧

略語･略号	用語又は定義	
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC_t	Area under the concentration-time curve to last quantifiable	最終定量可能時点ｔまでの血中濃度-時間曲線下面積（台形法により算出）
AUC_∞	Area under the concentration-time curve to infinity	無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	―
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Clearance/吸収率	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
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
FACT-G	Functional assessment of cancer therapy-general	―
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HBc 抗体	Hepatitis B virus core antigen antibody	B型肝炎ウイルスコア抗原抗体
HBs 抗原	Hepatitis B virus surface antigen	B型肝炎ウイルス表面抗原
HBs 抗体	Hepatitis B virus surface antigen antibody	B型肝炎ウイルス表面抗原抗体
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Lansky play-PS	Lansky play-performance scale	―
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRT_t	Mean residence time to last quantifiable	最終定量可能時点までの平均滞留時間
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
PedsQL	Paediatric quality of life	―
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
PS	Performance status	―
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
QOL	Quality of life	生活の質
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oxymetry	経皮的動脈血酸素飽和度
$t_{1/2}$	Half life	半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale	―
Vd/F	Distribution volume/bioavailability	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
λ_z	Terminal disposition rate constant	対数変換した血中濃度の末端排泄相について直線回帰（最小二乗法）を行い算出した消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

難治性脈管腫瘍・脈管奇形（難治性血管・リンパ管疾患）を対象としたシロリムスの有効性及び安全性を評価した臨床試験は、「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-CVA)」＜5.3.5.2-1＞である。試験名、課題名、対象及び例数（解析時)、デザイン、被験薬並びに添付資料番号を表 2.7.6-1 に示した。また、安全性の評価を主目的とした進行中の「難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験（SRL-CVA-01)」＜5.3.5.4-1 参＞、及び試験製剤として顆粒剤（NPC-12K 顆粒）と標準製剤として錠剤（NPC-12T 錠）の生物学的同等性を評価した「NPC-12 の顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（NPC-12T-1)」＜5.3.4.1-1＞についても、表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験名	課題名	対象 例数（解析時）	デザイン	被験薬	添付資料番号
NPC-12T-1 試験	NPC-12 の顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験	日本人健康成人 10 例	非盲検 クロスオーバー法	NPC-12T 錠（1 mg） NPC-12K 顆粒（0.2%）	5.3.4.1-1
NPC-12T-CVA 試験（医師主導治験）	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	リンパ管疾患 4 例 血管性腫瘍 1 例 静脈奇形 3 例 混合型脈管奇形 5 例	非盲検 非対照	NPC-12T 錠（1 mg） NPC-12K 顆粒（0.2%）	5.3.5.2-1
SRL-CVA-01 試験（特定臨床研究）	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験	リンパ管疾患 66 例 血管性腫瘍 15 例 静脈奇形 13 例 混合型脈管奇形 17 例 その他 8 例 ［例数はデータカットオフ日（2021 年 12 月 31 日）時点］	非盲検 非対照	NPC-12T 錠（1 mg） NPC-12K 顆粒（0.2%）	5.3.5.4-1 参

2.7.6.1 NPC-12T-1 試験

添付資料番号＜5.3.4.1-1＞

2.7.6.1.1 試験方法の概略

本試験の目的は、日本人健康成人を対象に、試験製剤として顆粒剤（以下、NPC-12K 顆粒）と標準製剤として錠剤（以下、NPC-12T 錠）の血中薬物濃度を比較し、生物学的同等性を検討することであった。試験方法の概略を表 2.7.6-2 に示した。

表 2.7.6-2 試験方法の概略(NPC-12T-1)

試験番号	NPC-12T-1
標題	NPC-12 の顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験
目的	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する。
試験デザイン	非盲検、2 剤 2 群 2 期クロスオーバー法
対象	日本人健康成人
選択基準	(1) 年齢 20 歳～39 歳の日本人健康成人男性又は女性。 (2) 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者。 (3) 第Ⅰ期入院前 30 日以内にスクリーニング検査を行い、検査の結果から治験担当医師が本治験への参加に問題がないと判断した者。 (4) 投与前日の各検査の結果から、治験担当医師が本治験への参加に問題がないと判断した者。 (5) 自由意思に基づいて本治験の参加を希望し、文書による同意が得られた者。 (6) 治験期間中の遵守項目に従うことができる者。
除外基準	(1) 本薬の成分又はシロリムス誘導体に対して過敏症の既往歴のある者。 (2) 薬物過敏症（アレルギーを含む）のある者又は既往歴のある者。 (3) 急性又は慢性の感染症を有している者。 (4) 副作用の重篤度分類の Grade 1 以上に該当し、本治験への参加が不適当と治験担当医師が認める心血管疾患、肺疾患、肝疾患、血液疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌系疾患、脳疾患もしくは精神神経疾患の現病歴又は既往歴がある者。 (5) アルコール依存と判断された者又はその既往がある者。 (6) スクリーニング検査時の胸部コンピューター断層撮影（CT）検査の結果、異常所見（肺炎等）が認められる者。 (7) 治験薬初回投与前 12 週間に、他の治験薬（プラセボを含む）を投与された者。 (8) 下記の採血又は献血を行った者。 ・ 治験薬初回投与前 4 週間に 200 mL 以上の全血 ・ 男性の場合、治験薬初回投与前 12 週間に 400 mL 以上の全血 ・ 女性の場合、治験薬初回投与前 16 週間に 400 mL 以上の全血 ・ 治験薬初回投与前 2 週間に血液成分 (9) B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）、B 型肝炎ウイルス表面抗原抗体（HBs 抗体）、B 型肝炎ウイルスコア抗原抗体（HBc 抗体）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原・抗体、梅毒血清反応のいずれかが陽性の者。 (10) 治験薬初回投与前 1 週間に、一般用又は医療用医薬品を服用した者。 (11) 現在妊娠中もしくは授乳中の者、又は妊娠を希望しておりスクリーニング検査から最終投与後 8 週間までの間の避妊に同意しない者（男性被験者も含む）。 (12) 日本語による会話及び読み書きができない者。 (13) その他、治験担当医師が不適当と判断した者。
治験薬	(1) 一般名：シロリムス (2) 成分・含量：

	NPC-12T 錠（標準製剤）：1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する錠剤。 NPC-12K 顆粒（試験製剤）：0.5 g 中にシロリムス 1 mg を含有する顆粒剤。
用量	第Ⅰ期、第Ⅱ期（いずれも 5 日間）の 2 日目、被験者は 10 時間以上の絶食後、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）を水 150 mL とともに服用した。被験者の割付け順に投与し、投与後 4 時間までは絶食とした。第Ⅰ期投与と第Ⅱ期投与との間の休薬期間は、第Ⅰ期の治験薬投与日を休薬開始日、第Ⅱ期の治験薬投与日を休薬終了日とし、14 日間以上とした。
投与期間	単回
試験スケジュール	表 2.7.6-3 を参照
症例数 （解析対象例数）	計画時 10 例（男性 5 例、女性 5 例） 解析時：登録例数 10 例（男性 5 例、女性 5 例）、薬物動態解析対象例 10 例、安全性解析対象例 10 例
薬物動態学的評価項目	・薬物濃度：全血中シロリムス（ng/mL） ・生物学的同等性評価パラメータ： AUC_t；最終定量可能時点 t までの血中濃度-時間曲線下面積（台形法により算出） C_{max}；最高血中濃度 ・生物学的同等性参考パラメータ： t_{max}；最高血中濃度到達時間 AUC_∞；無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積 λ_z；対数変換した血中濃度の末端排泄相について直線回帰（最小二乗法）を行い算出した消失速度定数 MRT_t；最終定量可能時点までの平均滞留時間 $t_{1/2}$；半減期 CL/F；見かけのクリアランス Vd/F；見かけの分布容積
安全性評価項目	・有害事象及び副作用 ・診察、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図
解析方法	＜薬物動態学的評価項目に関する解析方法＞ （1）薬物濃度推移 剤形別に薬物濃度の実測スケールと対数スケールの両方で薬物濃度-時間曲線を図示した。 （2）薬物動態パラメータに基づく解析 モデルによらないノンコンパートメント解析法により、生物学的同等性評価パラメータ及び生物学的同等性参考パラメータを求めた。各パラメータについて分散分析を実施した。また、各パラメータについて剤形間の差（NPC-12K 顆粒-NPC-12T 錠）の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を求めた。生物学的同等性試験ガイドラインの生物学的同等の許容域を参考として、C_{max} 及び AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90%CI が、生物学的同等の許容域である log(0.80)～log(1.25)の範囲内である場合、試験製剤（NPC-12K 顆粒）は標準製剤（NPC-12T 錠）と生物学的に同等であると判定することとした。 ＜安全性評価項目に関する解析方法＞ （1）有害事象及び副作用 発現例数及び発現件数を集計し、発現頻度を算出した。 （2）診察、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図 異常の有無を集計し、一覧表を作成した。
実施施設	医療法人社団 順裕会 クリニック ソワニエ（日本）
実施期間	2018 年 11 月～2018 年 12 月

表 2.7.6-3 治験スケジュール(NPC-12T-1)

		スクリーニング	第Ⅰ期及び第Ⅱ期（入院）														
			1日目	2日目										3日目		4日目	5日目
採血時間		-30日～		-1時間	0	0.5時間	1時間	1.5時間	2時間	4時間	8時間	9時間	12時間	18時間	24時間	48時間	72時間
同意		●															
診察		●	●	●						●					●	●	●
身体検査		●															
バイタルサイン		●	●	●						●					●	●	●
12誘導心電図		●	●														●
胸部CT		●															
臨床検査	血液学的検査	●	●														●
	血液生化学的検査	●	●														●
	尿検査	●	●														●
免疫学的検査		●															
妊娠検査[1]		●	●														
入院			●														
退院																	●
食事			●[2]							●[3]		●[2]			●[3]	●[3]	
治験薬投与					●												
薬物濃度測定用採血				●		●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●
有害事象の調査					←												→

1)女性のみ実施した。
2)夕食は医療機関指定の時間とした。
3)採血後に食事を摂取した。
※治験薬投与後の中止の場合、診察、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査、薬物濃度測定用採血を実施することとした。

2.7.6.1.2 試験結果の要約

2.7.6.1.2.1 薬物動態の結果

(1) 全血中シロリムス濃度

剤形別全血中シロリムス濃度の経時的推移（実測スケール、平均値±標準偏差）を図2.7.6-1に示した。

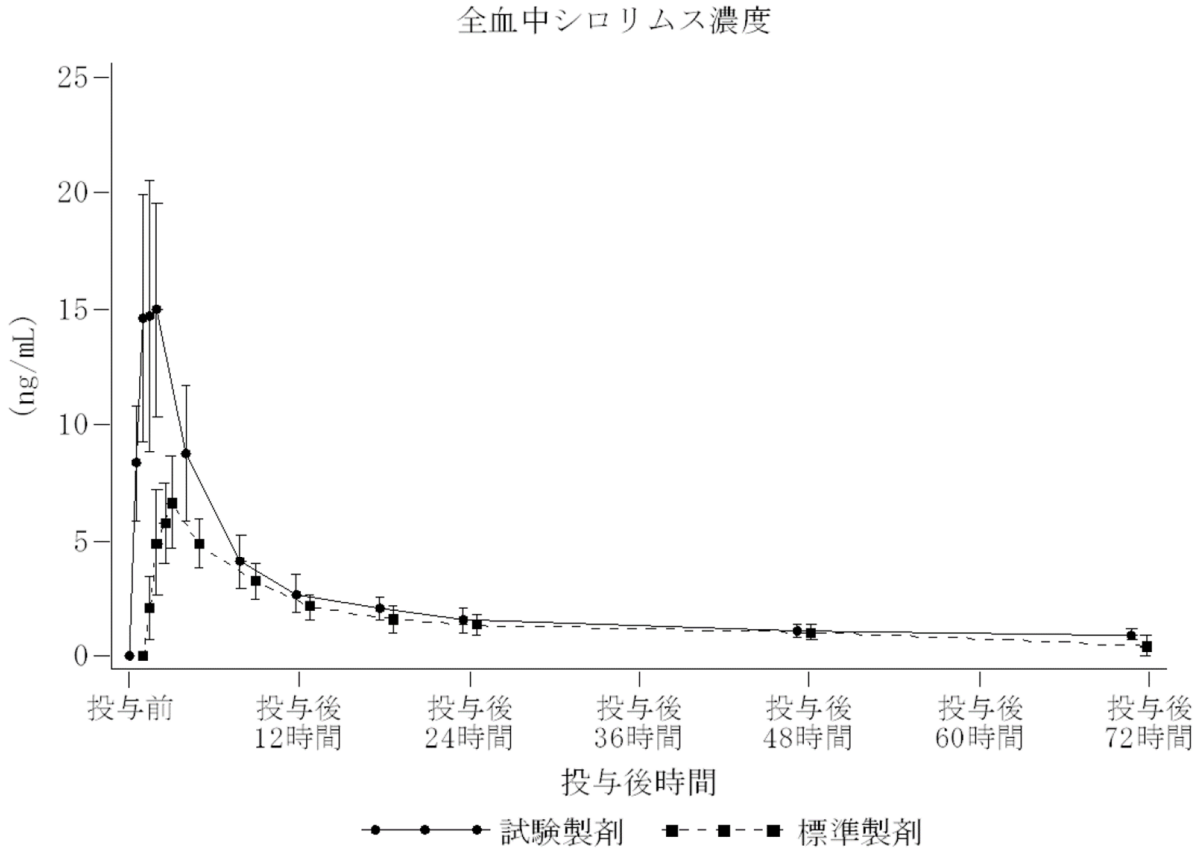


図 2.7.6-1 剤形別全血中シロリムス濃度の経時的推移（実測スケール、平均値±標準偏差）（NPC-12T-1）

Source：＜5.3.4.1-1＞（図 11.4-1）

(2) 全血中シロリムス濃度の薬物動態パラメータ

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を表 2.7.6-4 に示した。

t_{max} の平均値は、NPC-12K 顆粒で 1.60 時間、NPC-12T 錠で 2.35 時間であり、剤形間で有意な差が認められた（P=0.0094）。

表 2.7.6-4 全血中シロリムス濃度 薬物動態パラメータの要約統計量（NPC-12T-1）

治験薬		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_t (ng･hr/mL)	AUC_∞ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
試験製剤（NPC-12K 顆粒）	例数	10	10	10	10	10	10	10
	平均値	16.24	1.60	165.288	243.329	56.80	8.721	688.825
	標準偏差	5.45	0.46	39.703	66.207	19.87	2.119	226.781
標準製剤（NPC-12T 錠）	例数	10	10	10	10	10	10	10
	平均値	6.89	2.35	110.993	160.231	46.54	13.265	842.110
	標準偏差	1.75	0.88	23.684	43.436	19.86	3.432	264.850

Source：＜5.3.4.1-1＞（表 11.4-2）

(3) 生物学的同等性

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を表 2.7.6-5 に示した。

NPC-12K 顆粒は NPC-12T 錠に対して、AUC_t が 1.48 倍（幾何平均比）、C_{max} が 2.30 倍（幾何平

均比）といずれも高値であった。
全血中シロリムス濃度の AUC_t 及び C_{max} の対数値について、NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠の平均値の差（90%CI）は、ともに生物学的同等性の判定基準とした log(0.80)～log(1.25)を満たさなかった。

表 2.7.6-5 全血中シロリムス濃度 判定パラメータ（NPC-12T-1）

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(1.4800)	log(1.2174)	log(1.7992)
C_{max}	（対数変換）	log(2.3022)	log(1.9044)	log(2.7830)

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

2.7.6.1.2.2 安全性の結果

(1) 有害事象及び副作用
本治験では、有害事象は発現しなかった。

(2) 診察、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図
本治験では、治験担当医師が有害事象と判断した臨床検査値及びバイタルサインの変動はなかった。診察及び 12 誘導心電図の異常所見はなかった。

2.7.6.1.3 結論

20～39 歳の日本人健康成人 10 例（男性 5 例、女性 5 例）を対象に、NPC-12T 錠又は NPC-12K 顆粒を単回投与した。その結果、本治験の目的である試験製剤（NPC-12K 顆粒）と標準製剤（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 で 1.48 倍（幾何平均比）を示した。また、t_{max} の平均値は、NPC-12K 顆粒で 1.60 時間であったのに対し、NPC-12T 錠で 2.35 時間であった。

なお、本治験において両剤形の安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.2 NPC-12T-CVA 試験

添付資料番号＜5.3.5.2-1＞

2.7.6.2.1 試験方法の概略

本試験の主目的は、難治性の脈管腫瘍及び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・ウェーバー症候群の患者を対象として、錠剤（以下、NPC-12T 錠）及び顆粒剤（以下、NPC-12K 顆粒）の有効性及び安全性を検討することであった。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た。試験方法の概略を表 2.7.6-6 に示した。

表 2.7.6-6 試験方法の概略（NPC-12T-CVA）

試験番号	NPC-12T-CVA
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	難治性の脈管腫瘍、脈管奇形を対象として、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（治験成分記号：NPC-12T）の顆粒剤及び錠剤の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	難治性の脈管腫瘍及び脈管奇形のうち、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
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) 治療開始前の磁気共鳴画像（MRI）で 1 つ以上の測定可能な標的病変を有すると各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、重度の障害又は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）。 ・血清総ビリルビン値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 ・血清クレアチニン値：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、患者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている患者。
除外基準	(1) シロリムス以外の 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) 全身的治療の必要性のある感染症を有する患者。 (3) 脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky performance status（PS）スコアが 30 以下（10 歳以上）又は Lansky play-performance scale（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、シトクロム P450（CYP）3A4 活性に影響を与える薬剤の投与が必要である患者。 (8) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、原発性免疫不全症等の免疫不全のある患者。 (9) B 型肝炎ウイルスのキャリアー及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）のキャリアーである患者。 (10) シロリムスの吸収障害を起こす可能性のある患者。 (11) 同意取得前 2 週間以内に、標的病変に対する手術（切除術、硬化療法、血管内治療）を受けた患者及び術後 2 週間経過した後でも、手術の影響と思われる病変部位の腫脹、感染、リンパ漏等が残存している患者。 (12) 登録前 2 週間以内に、対象疾患に対する治療薬（プロプラノロール、越婢加朮湯、黄耆建中湯、インターフェロン製剤、オクトレオチド、ビスフォスフォネート、デノスマブ等）が投与された患者。 (13) 登録前 4 週間以内に、骨髄抑制を起こす化学療法、生物学的製剤、保険適用外の薬剤等の投与を受けた患者。 (14) 同意取得前 24 週間以内に、標的病変に対する放射線治療を受けた患者。 (15) 同意取得前 4 週間以内に他の治験に参加している患者。 (16) MRI の画像評価に影響を及ぼす可能性がある歯列矯正具、人工内耳等を持つ患者。 (17) 以下のいずれか一つでも該当する患者。 ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である ・本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) 治験責任医師／分担医師が本治験への参加は不適当と判断する患者。
治験薬	(1) 一般名：シロリムス (2) 成分・含量： NPC-12T 錠：1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する錠剤。 NPC-12K 顆粒：1 g 中にシロリムス 2 mg を含有する顆粒剤。
用量	(1) NPC-12T 錠を投与する場合 ＜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。 (2) NPC-12K 顆粒を投与する場合 ＜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。 ＜体重 30 kg 未満＞ 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><td></td><td>
<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
（NPC-12K顆粒の量）</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>

NPC-12T錠及びNPC-12K顆粒のいずれも、投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように用量を増減し、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。有害事象等が発現した場合、必要に応じて減量し、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも可とした。
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>52週間（投与後の後観察期間4週間）</td></tr>
<tr><td>試験スケジュール</td><td>表 2.7.6-7を参照</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：登録例数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>有効性評価項目</td><td>（1）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
（2）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Quality of life（QOL）改善度
・投与開始後のActivities of daily living（ADL）改善度</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価項目</td><td>・薬物動態</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[体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）]</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>＜有効性評価項目に関する解析方法＞
本治験の有効性評価は、特記しない限り、FASを対象に解析を行った。ただし、主要評価項目については感度解析の観点からPPSを対象にした解析も行った。

（1）主要評価項目の解析
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信頼区間（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、平均値と標準偏差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</td></tr>
</table>

	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。 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世界保健機関（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[Visual analogue scale（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 Paediatric quality of life（PedsQL）及びFunctional assessment of cancer therapy-general（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スコア（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スコアとLansky play-PSを併合した結果も示した。 ＜薬物動態評価項目に関する解析方法＞ 1）薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象として、シロリムス血中薬物濃度について、各時点の要約統計量を算出するとともに、個々の症例の推移を重ね合わせた推移図を作成した。また、症例ごとに治験薬の剤形別の治験薬投与量とシロリムス血中薬物濃度の推移を図示した。推移図はいずれも実際の投与量変更日、採血日に基づいて作成した。

	＜安全性評価項目に関する解析方法＞ 1）有害事象及び副作用 安全性解析対象集団を対象として、発現頻度、発現割合及びその CI を器官別大分類、基本語ごとに、事象別、重篤度別、重症度［有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade］別に算出した。 2）臨床検査値 安全性解析対象集団を対象として、検査項目ごとに時点別に頻度及び割合、又は要約統計量を用いて記述した。 3）バイタルサイン 安全性解析対象集団を対象として、検査項目ごとに時点別に要約統計量を用いて記述するとともに、個々の症例の推移を重ね合わせた推移図を作成した。また、治験薬投与前からの変化量について、各時点の要約統計量及び平均値の CI を示した。 ＜サブグループ解析＞ 1）標的病変の奏効率 各時点の標的病変の奏効率について、剤形（投与開始時に NPC-12T 錠／NPC-12K 顆粒を投与された症例）、対象疾患グループ、性別、年齢カテゴリ、体重カテゴリ、体表面積カテゴリ別に、点推定値及びその CI を推定した。 2）有害事象及び副作用 有害事象及び副作用について、有害事象発現時の剤形別に発現頻度及び発現割合を事象ごと、重篤度ごとに算出した。発現割合の分母は各剤形が一度でも投与された症例数とした。 3）臨床検査値 臨床検査値について、「＜安全性評価項目に関する解析方法＞ 2）臨床検査値」と同様の評価を剤形別に行った。投与開始前の検査値は投与開始時の剤形とし、投与開始後の検査値は採血・採尿の直前に服用した剤形として集計した。 4）薬物動態 シロリムス血中薬物濃度について、剤形、年齢カテゴリ、体重カテゴリ別に、各時点の例数、中央値、範囲（最小値、最大値）を示すとともに、中央値の推移図を作成した。
実施施設	4 施設（日本）
実施期間	2020 年 6 月～2022 年 2 月

表 2.7.6-7 治験スケジュール（NPC-12T-CVA）

		スクリーニング期			治験薬投与期						治験薬継続投与期				後観察期
		同意	登録前#1	投与前#2	1週目	2週目	3週目	5週目	9-21週目（4週ごと）	13/25週目	27週目#11	29/37/45週目	53週目	中止時	最終投与後4週
日					1#3	8	15	29	57-141	85/169	183	197/253/309	365	—	
許容範囲（日）						±2	±2	±10	±14	±14	±7	±14	±14	+28	±14
文書同意		○													
治験薬投与					<---------->						<---------->				
基本情報 疾患情報			○												
身体所見	PS		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	体重・身長		○							○#10			○		
	バイタルサイン		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	心機能		○#9										○	○	
	皮膚病変#4		○#9							○			○	○	
臨床検査			○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血中濃度#5						○	○	○	○	○	○	○	○		
画像	MRI検査		○#9							○			○	○	
	胸部X線		○#9							○			○	○	
	全身骨X線#6		○#9												
QOL調査				○						○			○	○	
胸水・腹水#7			○							○			○	○	
疼痛評価				○						○			○	○	
出血評価				○						○			○	○	
併用薬・療法#8					<---------->										
有害事象#8					<---------->										

#1：登録前 7 日以内に実施した。
#2：治験薬投与前日又は当日の治験薬投与前までに実施した。
#3：治験薬投与後、バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、Sp02）、臨床症状について、検査・観察した。
#4：治験薬開始前に皮膚病変を持つ症例のみ実施した。
#5：治験薬を休薬後、2 週間以上経過している場合は、必須とはしなかった。
#6：治験薬開始前に骨病変を持つ症例のみ実施した。
#7：胸水は胸部 X 線単純写真、腹水は腹部超音波検査で評価した。
#8：治験薬投与最終日より 4 週間以内に新たに発生したものはすべて取得した。
#9：画像検査について、登録前 28 日以内に撮影され、条件を満たしている場合、同意取得前に実施された検査の結果を採用することができることとした。心超音波について、登録前 14 日以内に実施されている場合、同意取得前に実施された検査の結果を採用することができることとした。
#10：治験薬投与 25 週目（投与開始 24 週後）のみ実施した。
#11：治験薬投与 25 週目（投与開始 24 週後）に剤形を変更した症例のみ実施した。

2.7.6.2.2 試験結果の要約

2.7.6.2.2.1 有効性の結果

主要評価項目

(1) 中央判定委員会の判定による投与開始 24 週後の標的病変の奏効率

FAS 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）又は部分奏効（PR）]を認めた症例の割合を奏効率として評価した。

投与開始 24 週後の標的病変の奏効率（例数、95%CI、以下同様）は 53.8%（7/13 例、25.1%～80.8%）であり、本剤が有効であることが示された（帰無仮説「奏効率≦5%」に対する片側検定、P<0.001）。

剤形別でみると、投与開始 24 週後の標的病変の奏効率は、投与開始時に NPC-12T 錠を投与された症例で 50.0%（2/4 例、6.8%～93.2%）、投与開始時に NPC-12K 顆粒を投与された症例で 55.6%（5/9 例、21.2%～86.3%）であった。

対象疾患グループ別でみると、投与開始 24 週後の標的病変の奏効率は、難治性リンパ管疾患で 25.0%（1/4 例、0.6%～80.6%）、血管性腫瘍で 100.0%（1/1 例、2.5%～100.0%）、静脈奇形で 66.7%（2/3 例、9.4%～99.2%）、混合型脈管奇形で 60.0%（3/5

例、14.7%～94.7%）であった。なお、難治性リンパ管疾患において、投与開始12週後の標的病変の奏効率は、75.0%（3/4例、19.4%～99.4%）であった。

副次評価項目

(1) 投与開始12、52週後の標的病変の奏効率

FASにおける投与開始12及び52週後の標的病変の奏効率（例数、95%CI）はいずれも61.5%（8/13例、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（投与開始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週後の改善率（皮膚病変の著明改善、改善及びやや改善を認めた症例の割合）（例数、95%CI）は、それぞれ33.3%（4/12例、9.9%～65.1%）、54.5%（6/11例、23.4%～83.3%）及び50.0%（6/12例、21.1%～78.9%）であった。

(3) 胸水

FASにおいて、投与開始前に胸水が認められた症例はなく、治験期間を通しても認められなかった。

(4) 腹水

FASにおいて、投与開始前に腹水が認められた症例はなく、治験期間を通しても認められなかった。

(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（例数）は、プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）で60.0%（3/5例）、活性化部分トロンボプラスチン時間（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投与開始前から有意な改善が認められ（それぞれP=0.002及びP=0.019）、FASにおいて24週後の血小板数に投与開始前から有意な改善が認められた（P=0.031）。

(6) 出血

FASにおける投与開始24週後の出血（いずれかの部位）のGradeについて、投与開始前からの変化は有意ではなかった。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24週後に痛みが評価されなかったものの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、有意な変化はみられなかった。項目別ではいずれの項目でも、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例であったため、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スコアとLansky play-PSを併合した結果）について、投与開始前から有意な改善が認められた(P=0.031)。

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

(1) 薬物動態

本治験では、全血中シロリムストラフ濃度を、投与開始1、2、4週後、それ以降は4週間ごとに測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるようにシロリムスの用量を増減した。
平均全血中シロリムストラフ濃度は、観察した全時点で目標トラフ濃度の5 ng/mLを超え、個々の患者でもおおむね目標トラフ濃度の5～15 ng/mLの範囲で維持していた。

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

(1) 有害事象

有害事象の発現率は100.0%（13/13例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎76.9%（10/13例）であり、次いで、発熱69.2%（9/13例）、下痢30.8%（4/13例）、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23.1%（3/13例）、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15.4%（2/13例）の順であった。本治験ではGrade 4以上の有害事象は発現しなかった。最高重症度がGrade 3の有害事象は、RSウイルス感染及び好中球数減少各15.4%（2/13例）、並びに気管支炎、蜂巣炎、細菌感染、リンパ球減少症、好中球減少症、上気道の炎症、下部消化管出血、蛋白尿、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各7.7%（1/13例）であった。
剤形別でみると、有害事象発現時のNPC-12T錠の使用例（以下、NPC-12T錠）では、有害事象の発現率は100.0%（5/5例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎100.0%（5/5例）であり、次いで、発熱60.0%（3/5例）、並びに倦怠感、好中球数減少及び頭痛各40.0%（2/5例）の順であった。有害事象発現時のNPC-12K顆粒の使用例（以下、NPC-12K顆粒）では、有害事象の発現率は90.0%（9/10例）であった。最もよくみられた有害事象は発熱60.0%（6/10例）であり、次いで、口内炎50.0%（5/10例）、下痢、RSウイルス感染及び上気道の炎症各30.0%（3/10例）、並びに上咽頭炎、中耳炎、ざ瘡、皮膚乾燥及び鼻漏各20.0%（2/10例）の順であった。
有害事象の発現状況に、発現時の剤形による大きな違いはみられなかった。

(2) 副作用

副作用の発現率は100.0%（13/13例）であった。最もよくみられた副作用は口内炎76.9%（10/13例）であり、次いで、発熱61.5%（8/13例）、下痢、ざ瘡及び好中球数減少各23.1%（3/13例）、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15.4%（2/13例）の順であった。本治験ではGrade 4以上の副作用は発現しなかった。最高重症度がGrade 3の副作用は、RSウイルス感染及び好中球数減少各15.4%（2/13例）、並びに気管支炎、蜂巣炎、細菌感染、リンパ球減少症、好中球減少症、上気道の炎症、蛋白尿、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各7.7%（1/13例）であった。

剤形別でみると、NPC-12T錠では、副作用の発現率は100.0%（5/5例）であった。最もよくみられた副作用は口内炎100.0%（5/5例）であり、次いで、発熱60.0%（3/5例）、並びに倦怠感、好中球数減少及び頭痛各40.0%（2/5例）の順であった。NPC-12K顆粒では、副作用の発現率は90.0%（9/10例）であった。最もよくみられた副作用は口内炎及び発熱各50.0%（5/10例）であり、次いで、下痢、RSウイルス感染、鼻漏、上気道の炎症及びざ瘡各20.0%（2/10例）の順であった。

副作用の発現状況に、発現時の剤形による大きな違いはみられなかった。

(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

本治験では死亡例はなかった。重篤な有害事象は13例中4例（30.8%）に6件発現し、その内訳はRSウイルス感染（2例、15.4%；各1件）、並びに気管支炎、細菌感染、上気道の炎症及び下部消化管出血（各1例、7.7%；各1件）であった。これらのうち、下部消化管出血以外の事象は副作用であった。いずれも重症度はGrade 3であり、治験薬の処置（中止、中断又は減量）を行わず回復した。

治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

剤形別でみると、NPC-12T錠では、重篤な有害事象は5例中1例（20.0%）に1件（下部消化管出血）発現し、重篤な副作用は発現しなかった。NPC-12K顆粒では、重篤な有害事象は10例中3例（30.0%）に5件RSウイルス感染（2例；各1件）、気管支炎、細菌感染及び上気道の炎症（各1例；各1件）発現し、いずれも副作用であった。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現状況に、発現時の剤形による大きな違いはみられなかった。

(4) 臨床検査値

臨床検査値に関連する有害事象は、好中球数減少が23.1%（3/13例）、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7.7%（1/13例）に発現した。いずれも副作用であった。いずれも非重篤であり、重症度はGrade 2又は3であった。治験薬投与中止に至った事象はなく、治験薬投与中断に至った事象は2例、治験薬減量に至った事象は1例に発現した。転帰は未回復の2例及び軽快の1例を除き、回復であった。

その他の臨床検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

臨床検査値の推移に、剤形による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69.2%（9/13例）に発現し、このうち副作

用は61.5%（8/13例）であった。いずれも非重篤であり、重症度はGrade 1又は2であった。転帰は1例で未回復であったが、その他の8例で治験薬の処置（中止、中断又は減量）を行わず回復した。
その他のバイタルサインについて、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

本治験の対象とした難治性の脈管腫瘍及び脈管奇形のうち、カポジ型血管内皮腫、リンパ管腫、リンパ管腫症、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・ウェーバー症候群の0[redacted]～71歳の患者13例を対象に、NPC-12T錠又はNPC-12K顆粒を52週間投与した。その結果、投与開始24週後の標的病変の奏効率（例数、95% CI）は53.8%（7/13例、25.1%～80.8%）であり、本剤が有効であることが示された。剤形別では、投与開始24週後の標的病変の奏効率は、投与開始時にNPC-12T錠を投与された症例及び投与開始時にNPC-12K顆粒を投与された症例のいずれでも50%以上であった。安全性について、認められた副作用はほとんど既知又は薬効から予測される事象であった。本治験では死亡例はなかった。重篤な有害事象は4例（30.8%）に発現したが、いずれも重症度はGrade 3で、治験薬の処置（中止、中断又は減量）を行わず回復し、管理可能であった。以上から、本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断された。

2.7.6.3 SRL-CVA-01 試験

添付資料番号＜5.3.5.4-1 参＞

2.7.6.3.1 試験方法の概略

本試験の主目的は、難治でかつ致死的な難治性血管・リンパ管疾患患者を対象として、錠剤（以下、NPC-12T 錠）及び顆粒剤（以下、NPC-12K 顆粒）の安全性を検討することであった。対象には、先の承認時に評価資料とした医師主導試験である NPC-12T-LM 試験、又は NPC-12T-CVA 試験（2.7.6.2）で治験薬投与期間の 52 週間を完了した患者も含まれた。本試験は特定臨床研究として実施され現在進行中であり、20■年 12 月 31 日をデータカットオフ日とし、それまでに得られた結果を中間報告としてまとめ、本項に示した。試験方法の概略を表 2.7.6-8 に示した。

表 2.7.6-8 試験方法の概略（SRL-CVA-01）

試験番号	SRL-CVA-01
標題	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験
目的	難治性血管・リンパ管疾患を対象として、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患者の場合、対象疾患により、重度の障害、難治性の症状#を有する患者。 (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）。 ・血清総ビリルビン値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 ・血清クレアチニン値：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、患者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている患者。 #：本試験における重度の障害、難治性の症状とは、血管・リンパ管疾患によって、全身又は局所に病変による明らかな臨床症状があり、何らかの治療を必要とするものを指す。重度、難治性の厳密な定義はないが、無治療の場合、日常生活に明らかな支障をきたし、手術や硬化療法等の既存治療のみでは、改善、治癒する見込みが低い場合に該当することとする。
除外基準	(1) 全身的治療が必要な感染症を有する患者。 (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*。

<table>
<tr><td></td><td>(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スコア、10歳未満はLansky play-performance scale (Lansky play-PS) を使用]が20以下の患者。

*：本試験において除外されるべき免疫不全とは、先天性、続発性に免疫能低下状態があり、シロリムス投与によって悪化、又は明らかに感染症等のリスクが増大するおそれのある状態を指す。具体的には、治療開始時点で低栄養、免疫抑制療法、蛋白漏出等によって、白血球数や免疫グロブリン数が低下している場合（目安は、年齢基準値下限未満）、又は過去に敗血症や感染症を繰り返したことがある等の既往がある場合を指す。

+：除外基準には抵触しないが、全身状態が不良である、又は治療適応の判断が困難な症例は、症例検討会を開き、研究代表医師、各施設の研究責任医師及び研究分担医師によって、この試験の適格性を協議することとした。</td></tr>
<tr><td>試験薬</td><td>(1) 一般名：シロリムス
(2) 成分・含量：
NPC-12T錠：1錠中にシロリムス1 mgを含有する錠剤。
NPC-12K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>用量</td><td>＜本試験での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。

＜本試験での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）＞
NPC-12T錠を投与する場合
【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。
NPC-12K顆粒を投与する場合
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
（NPC-12K顆粒の量）</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（NPC-12T錠・NPC-12K顆粒）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。有害事象等が発現した</td></tr>
</table>

	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。
投与期間	投与開始後 52 週以上
試験スケジュール	表 2.7.6-9 を参照
症例数 （解析対象例数）	計画時：130 例 解析時：登録例数 119 例、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
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 ・臨床検査値
解析方法	＜有効性評価項目に関する解析方法＞ FAS を対象として、全体及び剤形別、疾患群別に以下の解析を行った。剤形別の解析では、投与開始時に使用された剤形で層別した。 （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（努力性肺活量、一秒率） 要約統計量及び平均値の信頼区間（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及び検定を行った。 （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[Visual analogue scale（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）QOL 改善度 Paediatric quality of life（PedsQL）（25 歳以下）、Functional assessment of cancer therapy-general（FACT-G）（26 歳以上）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及び検定を行った。 （9）ADL 改善度

	Karnofsky PS スコア（同意取得時年齢が 10 歳以上）、Lansky play-PS（同意取得時年齢が 10 歳未満）それぞれのスコアについて、変化の頻度及び割合を算出した。投与開始後 52 週又は中止時においては、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。 ＜安全性評価項目に関する解析方法＞ 剤形別の解析では、投与開始時に使用された剤形で層別した。 （1）有害事象及び副作用 安全性解析対象集団を対象として、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、基本語ごとに発現例数、発現率及びその 95%CI を算出した。また、有害事象、副作用について、重症度［有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade］別に、器官別大分類、基本語ごとに発現例数及び発現率を算出した。 （2）臨床検査値 安全性解析対象集団を対象として、全体及び剤形別に、時点ごとに測定値と変化量について、連続量に関して要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、95%CI）を算出し要約した。また個々の症例の推移図を示した。
実施施設	5 施設（日本）
実施期間	2017 年 11 月～2025 年 3 月（予定）（データカットオフ日：20[redacted]年 12 月 31 日）

表 2.7.6-9 試験スケジュール

		同意	登録前	試験薬投与						
				5 週目 1)	13 週目 1)	25 週目	37 週目	53 週目	53 週目以降 24 週毎	中止時
				投与開始 4 週後	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 36 週後	投与開始 52 週後	投与開始 76 週後以降 24 週毎	
日				29	85	168	252	365	533	
許容範囲（日）				±14	±14	±14	±14	±28	±28	＋28
文書同意		○								
試験薬投与				<----------	----------	----------	----------	----------	---------->	
基本情報 疾患情報			○							
身体所見	PS		○	○	○	○	○	○	○	○
	体重・身長		○					○	○2)	
臨床検査			○	○	○	○	○	○	○	○
MRI 検査			○			○		○	○	○
QOL 調査 3)			○			○		○		○
呼吸機能検査			○			○		○	○	○
胸水量・腹水量			○			○		○	○	○
疼痛評価			○			○		○	○	○
出血評価			○			○		○	○	○
貧血・血液凝固評価 4)			○	○	○	○		○	○	○
併用薬・療法				<----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->
有害事象				<----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->

1）：投与開始 5 週目、13 週目の検査等は、本試験において、初めてシロリムスを投与した症例（過去にシロリムスの投与経験なし）、4 週以上休薬した症例で実施。
2）：53 週目以降、53 週ごと
3）：本試験で初めてシロリムスを投与した症例（過去にシロリムスの投与経験なし）で実施。
4）：登録時に貧血、血液凝固障害があった場合は、ヘモグロビン及び血液凝固パラメータ（血小板数、D-dimer、フィブリノゲン）の正常化までの期間を評価するため、主治医の判断で定期的に検査を施行。

2.7.6.3.2 試験結果の要約

2.7.6.3.2.1 有効性の結果

(1) 投与開始 24、52 週後、以後 24 週ごとの標的病変の奏効率

「標的病変の治療効果判定」において改善[完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）]を認めた症例の割合を奏効率として評価した。

FAS において、標的病変の奏効率（例数、95%CI）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 週ごと投与開始 196 週後までの各時点では、標的病変の奏効率（例数）は 51.9%（14/27 例）～100.0%（5/5 例及び 3/3 例）の範囲で推移した。

剤形別でみると、投与開始時の NPC-12T 錠の使用例（以下、NPC-12T 錠）と NPC-12K 顆粒の使用例（以下、NPC-12K 顆粒）との間で明らかな違いはみられなかった。

疾患群別でみると、投与開始 52 週後の標的病変の奏効率（例数、95%CI）は、難治性リンパ管疾患で 35.3%（12/34 例、19.7%～53.5%）、血管性腫瘍で 100.0%（8/8 例、63.1%～100.0%）、静脈奇形で 33.3%（1/3 例、0.8%～90.6%）、混合型脈管奇形で 33.3%（2/6 例、4.3%～77.7%）、その他で 66.7%（2/3 例、9.4%～99.2%）であり、血管性腫瘍で他の疾患群より高かった。以後 24 週ごと投与開始 196 週後までの各時点では、評価例数及び時点が限られているものの、難治性リンパ管疾患の投与開始 76 及び 100 週後、静脈奇形の投与開始 100 及び 124 週後、並びに混合型脈管奇形の投与開始 100 週後を除いて、標的病変の奏効率は 50%以上であった。

(2) 呼吸機能、胸水及び腹水

FAS において、呼吸機能（努力性肺活量、一秒率）、胸水及び腹水に対する本剤の明らかな効果は認められなかった。

(3) 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）

貧血、血液凝固パラメータでは、投与開始 52 週後の投与開始前からの変化量は、FAS（投与開始前異常例）においてヘモグロビン及びフィブリノゲンで有意な改善（それぞれ P<0.001 及び P=0.003）が認められ、FAS においてヘモグロビン、血小板数及びフィブリノゲンで有意な改善（それぞれ P=0.003、P=0.043 及び P<0.001）が認められた。

(4) 出血

FAS（投与開始前出血あり症例）において、投与開始 24 及び 52 週後に出血なしとなった症例の割合（例数、95%CI）は、それぞれ 73.3%（22/30 例、54.1%～87.7%）及び 81.0%（17/21 例、58.1%～94.6%）であり、出血が改善する傾向が認められた。

(5) 痛み

FAS における痛み（VAS）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、投与開始 24 及び 52 週後でそれぞれ-10.0（61 例、-14.0～-6.1）及び-12.0（43 例、-17.7～-6.2）であり、52 週後の時点で有意な改善が認められた（P<0.001）。

(6) QOL 改善度、ADL 改善度

FAS において、QOL 改善度では PedsQL の総合得点及び感情的機能に投与開始 52 週後の時点で投与開始前から有意な改善が認められ（それぞれ P=0.048 及び P=0.045）、ADL 改善度では Karnofsky PS スコア及び Lansky play-PS に、投与開始 52 週後の時点で投与開始前から有意な改善が認められた（いずれも P<0.001）。

2.7.6.3.2.2 安全性の結果

(1) 有害事象

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、次いで、ざ瘡様皮膚炎 6.7%（8/119 例）、蜂巣炎 5.9%（7/119 例）、軟部組織感染 2.5%（3/119 例）、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 1.7%（2/119 例）の順であった。

剤形別でみると、NPC-12T 錠では、有害事象の発現率は 26.4%（23/87 例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎 9.2%（8/87 例）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎 6.9%（6/87 例）、蜂巣炎 3.4%（3/87 例）及び下痢 2.3%（2/87 例）の順であった。NPC-12K 顆粒では、有害事象の発現率は 43.8%（14/32 例）であった。最もよくみられた有害事象は蜂巣炎及び口内炎各 12.5%（4/32 例）、軟部組織感染 9.4%（3/32 例）、並びにざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少各 6.3%（2/32 例）の順であった。

(2) 副作用

副作用の発現率は 28.6%（34/119 例）であった。最もよくみられた副作用は口内炎 10.1%（12/119 例）であり、次いで、ざ瘡様皮膚炎 6.7%（8/119 例）、蜂巣炎 5.0%（6/119 例）、軟部組織感染 2.5%（3/119 例）、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 1.7%（2/119 例）の順であった。

剤形別でみると、NPC-12T 錠では、副作用の発現率は 23.0%（20/87 例）であった。最もよくみられた副作用は口内炎 9.2%（8/87 例）、ざ瘡様皮膚炎 6.9%（6/87 例）、並びに蜂巣炎及び下痢各 2.3%（2/87 例）の順であった。NPC-12K 顆粒では、副作用の発現率は 43.8%（14/32 例）であった。最もよくみられた副作用は蜂巣炎及び口内炎各 12.5%（4/87 例）、軟部組織感染 9.4%（3/87 例）、並びにざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少各 6.3%（2/87 例）の順であった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡例は 4 例であった。死亡に至った有害事象は 4 例に 5 件発現し、その内訳は呼吸不全、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）であった。このうち敗血症、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象（死亡を含む）は、119 例中 17 例（14.3%）に 32 件発現した。その内訳は蜂巣炎（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、呼吸不全、乳び胸、腹部膨満、臍ヘルニア、腹腔内出血、脊椎炎、クリッペル・トレノーネイ症候群及び末梢性浮腫（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。このうち重篤な副作用（死亡を含む）は、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、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、腹部膨満、腹腔内出血、脊椎炎及び末梢性浮腫（各 1 例、0.8%；各 1 件）であった。重篤な有害事象（死亡を含む）の重症度は、クリッペル・トレノーネイ症候群及び筋痙直（いずれも Grade 2）を除き、いずれも Grade 3 以上であった。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。

剤形別でみると、NPC-12T 錠では重篤な有害事象（死亡を含む）は 87 例中 11 例（12.6%）に 19 件発現し、重篤な副作用（死亡を含む）は 7 例（8.0%）に 13 件発現した。NPC-12K 顆粒では重篤な有害事象（死亡を含む）は 32 例中 6 例（18.8%）に 13 件発現し、重篤な副作用（死亡を含む）は 6 例（18.8%）に 11 件発現した。

試験薬投与中止に至った有害事象は、9 例に 12 件発現した。その内訳は蜂巣炎（2 例；1 例の同一症例に 3 件、もう 1 例に 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。これらの事象は心不全を除き、いずれも副作用であった。ざ瘡様皮膚炎 2 件及び腹膜炎を除き、いずれも重篤であった。試験薬投与中止以外の処置は、ざ瘡様皮膚炎 2 件、脊椎炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症を除くすべての事象で実施された。転帰は、回復が蜂巣炎 4 件、脊椎炎、ざ瘡様皮膚炎 1 件及び心不全、軽快が腹膜炎、未回復が腹腔内出血及びざ瘡様皮膚炎 1 件、死亡が細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症であった。

(4) 臨床検査値

臨床検査値に関連する有害事象は、高トリグリセリド血症及び好中球数減少が各 1.7%（2/119 例）並びに貧血が 0.8%（1 例）に発現した。このうち、高トリグリセリド血症及び好中球数減少は副作用であった。いずれも非重篤で、転帰は軽快又は回復であった。

その他の臨床検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

難治かつ致死的な難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管疾患、血管性腫瘍、静脈奇形及び混合型脈管奇形）の 0[redacted]～71 歳の患者 119 例を対象に、NPC-12T 錠又は NPC-12K 顆粒を 5～1488 日間投与した。その結果、投与開始 52 週後における奏効率（例数、95%CI）は 46.3%（25/54 例、32.6%～60.4%）であった。安全性について、有害事象の発現率は 31.1%（37/119 例）であり、副作用の発現率は 28.6%（34/119 例）であった。対象が重度の障害、致死的な症状を有する患者であるものの、死亡を含む重篤な有害事象を発現した症例は 119 例中 17 例（14.3%）であった。以上から、本剤の安全性、有効性が示され、本剤は有用な治療薬であることが確認された。なお、本剤を使用するにあたっては、本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断され、患者の十分な観察のもと慎重に投与する必要があると考えられる。