

再審査報告書

令和 7 年 10 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ラパリムス錠 1 mg
有 効 成 分 名	シロリムス
申 請 者 名	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①リンパ脈管筋腫症 ②③下記の難治性脈管腫症及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<リンパ脈管筋腫症> 通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。 <難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形> 通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m ² 以上の場合は 2 mg、1.0 m ² 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
承 認 年 月 日	①平成 26 年 7 月 4 日 ②令和 3 年 9 月 27 日（効能追加：難治性リンパ管疾患として） ③令和 6 年 1 月 18 日（効能追加：②と合わせて難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形として）
再 審 査 期 間	①10 年 ②10 年 ③10 年
承 認 条 件 ※ 1	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※1：今回の再審査対象の承認時に付された承認条件「国内での投与経験が極めて限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（令和 6 年 12 月 11 日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリ 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ラパリムス錠 1 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクに「発育遅延」が設定された (令和 3 年 9 月) ¹⁾。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患 重篤な感染症 アナフィラキシー 体液貯留 (心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水) 脂質異常症 創傷治癒不良 腎障害 消化管障害 皮膚障害 CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性リンパ腫及び悪性腫瘍 性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象 汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等 静脈血栓塞栓症 (肺塞栓症、深部静脈血栓症等) 血栓性微小血管障害 肺胞蛋白症 高血糖 発育遅延 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (リンパ脈管筋腫症) リンパ脈管筋腫症患者に対するシロリムス投与の安全性に関する多施設共同臨床研究 (A) 一般使用成績調査 (リンパ管腫 [リンパ管奇形]、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症) 一般使用成績調査 (血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群) 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (リンパ脈管筋腫症) 一般使用成績調査 (リンパ管腫 [リンパ管奇形]、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症) 一般使用成績調査 (血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成と提供 患者向け手帳 (「ラパリムス錠を服用される方へ」 [リンパ脈管筋腫症]、 「ラパリムス錠・顆粒を服用される方へ」 [難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形]、 「服用ダイアリー」) の作成と提供 製品サイト

下線部：今回の再審査対象

¹⁾ 難治性リンパ管疾患の効能追加における審査に基づく

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（リンパ脈管筋腫症）	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握
安全性検討事項	間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象、汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）、血栓性微小血管障害、肺胞蛋白症、高血糖
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式（全例調査方式）
対象患者	本剤が使用された全症例
実施期間	平成 26 年 12 月～令和 5 年 10 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年間。ただし、間質性肺疾患による中止症例は、中止後 1 年間にわたり本剤再投与の有無を調査し、再投与された場合は開始後 6 カ月間、調査を継続する。
実施施設数	185 施設
収集症例数	516 例（症例統合後 474 例 ^{※1} ）
安全性解析対象症例数	473 例
有効性解析対象症例数 ^{※2}	431 例
備考	※1：調査担当医師の署名のない 4 例の他、症例統合により同一症例 27 例、投与開始後 1 年（観察期間）より後の転院症例 11 例が除外された。 ※2：安全性解析対象症例から、適応外使用症例 41 例及び有効性評価が「不明」又は「未記載」の症例 3 例が除外された（除外理由の重複あり）。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、間質性肺疾患の検出及び発現した場合の使用上の注意を提供する。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍
具体的な方法	本剤納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供・説明し、資材の活用を依頼する。非専門医が本剤を使用する際には、Web サイトにおける e-learning と同じ内容の DVD 等を利用して、リンパ脈管筋腫症治療及び本剤の適正使用に関する知識を提供する。
実施期間	平成 26 年 12 月～継続中

表 5 患者向け手帳の作成と提供の概要

患者向け手帳（「ラパリムス錠を服用される方へ」、「服用ダイアリー」）の作成と提供	
目的	疾病と薬剤に関する理解を深めるための情報を提供する。服薬記録とし、医療機関とのコミュニケーション促進に寄与する。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍
具体的な方法	本剤納入時に MR が提供・説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 12 月～継続中

表 6 製品サイトの概要

製品サイト	
目的	ラパリムス及びリンパ脈管筋腫症の専門情報の処方医及び患者への提供と疾患啓発を目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍
具体的な方法	ラパリムスに関する詳細な製品情報のほか、リンパ脈管筋腫症に関する疾患情報、処方医からの質問にリンパ脈管筋腫症の専門医が回答できるWebメールシステムをWebサイトで公開し、適正使用ガイド、患者向け手帳等で案内を行う。
実施期間	平成 26 年 12 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 473 例における副作用発現割合は 79.7% (377/473 例) であり、承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現割合 99.1% (108/109 例) を上回ることはなかった。発現した副作用は、口内炎 226 例、発疹 85 例、頭痛 47 例等であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 7 のとおりであった。承認時までの臨床試験では認められず、使用成績調査で発現した「CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用」、「悪性リンパ腫及び悪性腫瘍」、「高血糖」については、いずれも既に添付文書において注意喚起しており、発現した副作用についても添付文書の記載内容と異なる症例はないことから、新たな注意喚起は不要と判断した。なお、「高血糖」について、使用成績調査において本剤の投与開始後に血糖値が上昇する傾向は認められなかった。その他の検討事項については、承認時までの発現状況を上回ることはなく、追加の対応が必要となる新たな問題は認められないと判断した。

承認後に設定された重要な潜在的リスク「発育遅延」については、再審査期間中に該当する副作用（定義は別添参照）は収集されなかった。

表 7 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	473 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
間質性肺疾患	6 (1.3)	1 (0.2)
重篤な感染症	28 (5.9)	0
アナフィラキシー	0	0
体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）	1 (0.2)	7 (1.5)
脂質異常症	2 (0.4)	56 (11.8)
創傷治癒不良	0	2 (0.4)
腎障害	1 (0.2)	10 (2.1)
消化管障害	5 (1.1)	262 (55.4)
皮膚障害	1 (0.2)	131 (27.7)
CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用	2 (0.4)	5 (1.1)
重要な潜在的リスク		
悪性リンパ腫及び悪性腫瘍	2 (0.4)	0

²⁾ MILES 試験及び MLSTS 試験の併合解析結果。

性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)
汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等	3 (0.6)	9 (1.9)
静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）	0	0
血栓性微小血管障害	0	0
肺胞蛋白症	0	0
高血糖	0	5 (1.1)

各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 27.0

また、承認時の審査報告書³⁾において製造販売後の使用成績調査で検討することとされた、心血管系事象、長期投与時の安全性については表 8 のとおりであった。

表 8 使用成績調査におけるその他の検討事項

安全性解析対象症例数		473 例
検討事項		副作用発現割合 (%) (発現症例/該当症例数)
心血管系事象		3.2 (15/473)
長期投与時の安全性* (副作用発現時期)	1 カ月未満	38.7 (183/473)
	1 カ月以上 3 カ月未満	34.7 (163/470)
	3 カ月以上 6 カ月未満	28.4 (131/462)
	6 カ月以上 9 カ月未満	27.0 (121/448)
	9 カ月以上	28.7 (125/436)

※：副作用の発現時期が不明な症例は除外している

心血管系事象

当該事象の発現割合は承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現割合 12.8% (14/109 例) を上回ることはなく、発現した副作用の種類及び重篤性についても特徴的な傾向は認められなかった。なお、承認時までの臨床試験では、本剤投与群に脂質異常症の発現が多い傾向が認められており、脂質異常症と心血管系事象との因果関係が懸念されたが、使用成績調査では心血管系事象と脂質関連検査値に関連性は示唆されなかった。

長期投与時の安全性

投与期間の延長に伴い、発現する副作用の種類が異なる又は副作用の重篤性が高まる傾向は認められなかった。

以上の検討から、使用実態下でのリンパ脈管筋腫症患者における本剤の安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 118 例 160 件、予測できない重篤な副作用は 26 例 34 件、予測できない非重篤な副作用は 93 例 112 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との

³⁾ 平成 26 年 5 月 15 日付けラパリムス錠 1 mg 審査報告書

関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。なお、再審査期間中の副作用の集積、海外措置報告又は他効能・効果追加時の臨床試験成績を踏まえ、「高血糖」（平成 30 年 1 月）、「無精子症」（令和 2 年 7 月）、「低 γ グロブリン血症」（令和 5 年 8 月）及び「頭部不快感」（令和 6 年 1 月）を添付文書の「その他の副作用」に記載し、「蜂巣炎」をその他の副作用から重大な副作用に変更（令和 3 年 9 月）する注意喚起を行った。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類※	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	112	146	26	34	93	112
代謝および栄養障害	9	10	0	0	9	10
糖尿病	3	3	0	0	3	3
低亜鉛血症	2	2	0	0	2	2
亜鉛欠乏	3	3	0	0	3	3
精神障害	6	6	1	1	5	5
不安	2	2	0	0	2	2
神経系障害	4	5	1	1	4	4
片頭痛	2	2	0	0	2	2
血管障害	8	8	3	3	5	5
ほてり	2	2	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	13	4	4	8	9
喘息	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	24	26	3	5	21	21
口角口唇炎	3	3	0	0	3	3
舌炎	4	4	0	0	4	4
口の感覚鈍麻	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	5	5	0	0	5	5
皮膚乾燥	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	12	13	4	5	8	8
状態悪化	2	2	2	2	0	0
臨床検査	35	36	5	5	31	31
血中クレアチンホスホキナーゼ	5	5	1	1	4	4
薬物濃度増加	10	10	1	1	9	9
好酸球数増加	2	2	0	0	2	2
血小板数減少	5	5	3	3	2	2
薬物濃度治療量以下	4	4	0	0	4	4
KL-6 増加	5	5	0	0	5	5

※：総数 2 件以上の副作用とその器官別大分類を記載

MedDRA/J version 27.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 431 例のうち、呼吸機能が測定された症例における FEV₁⁴⁾ 及び FVC の推移は表 10 のとおりであり、承認時までの臨床試験の変化量を下回ることはなく、使用実態下でのリンパ脈管筋腫症患者における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

⁴⁾1 秒量。努力肺活量（最大吸気位から最大呼気位まで一気に呼出した空気の量。FVC）の最初の 1 秒間の呼気量。

表 10 本剤投与後の呼吸機能の推移

測定項目		投与前	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
FEV ₁	測定値	1,629±628 (276)	1,781±683 (142)	1,705±628 (186)	1,728±691 (129)	1,708±609 (141)
	変化量		121±267 (104)	72±256 (148)	121±344 (91)	85±207 (119)
FVC	測定値	2,713±697 (276)	2,879±649 (141)	2,879±652 (186)	2,890±666 (129)	2,839±635 (141)
	変化量		138±269 (103)	125±311 (147)	175±317 (91)	119±260 (119)
承認時までの臨床試験（MLSTS 試験）（各評価時点において欠測症例は除く）						
FEV ₁	測定値	1806±687 (56)	1,823±644 (51)	1,821±678 (50)	1,844±683 (51)	1,935±639 (42)
	変化量		17±162 (50)	21±213 (49)	30±220 (50)	56±240 (42)
FVC	測定値	2,863±533 (56)	2,851±531 (51)	2,841±586 (50)	2,887±586 (51)	2,935±546 (42)
	変化量		-6±180 (50)	-20±208 (49)	6±221 (50)	-1±222 (42)

平均値±標準偏差（評価例数）で記載。単位はいずれも mL。変化量は投与前値からの変化量を記載。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 14 件、研究報告は 46 件であった（表 11）。検討の結果、措置報告①、③及び⑤については、以下のとおり添付文書に追記を行った。

- ・措置報告①：措置報告後の症例集積を踏まえ、「その他の副作用」の項に「高血糖」を追記（平成 30 年 1 月）。
- ・措置報告③：「その他の副作用」の項に「無精子症」を追記（令和 2 年 7 月）。
- ・措置報告⑤：「併用注意」の項にレテルモビルとの相互作用を追記（令和 3 年 9 月）。

なお、研究報告⑦について、1 項、表 2、A の最終報告（24 カ月までの投与成績）において、承認時点で得られていた 12 カ月までの成績と比べて、投与継続時の有害事象発現傾向に変化は認められなかった。

その他の報告について、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① CCDS の改訂（糖尿病、可逆性後頭葉白質脳症の追記）（米国、平成 26 年 11 月） ② 米国添付文書の改訂（胎・胎児毒性に関する追記）（米国、平成 30 年 6 月） ③ 米国添付文書の改訂（胎児毒性、男性不妊に関する追記と生ワクチン接種を避けるべきとの警告）（2 件、米国、令和元年 7 月及び同年 8 月） ④ EMA の PRAC による添付文書改訂勧告とその後の欧州及び米国添付文書改訂（cannabidiol による相互作用 [当該薬がカルシニューリン阻害剤及び mTOR 阻害剤の血漿中濃度を上昇させる]）（4 件、EU・米国、令和 2 年 12 月～令和 4 年 9 月） ⑤ 米国及び欧州添付文書の改訂（レテルモビルとの相互作用によるシロリムス濃度の増加）（2 件、米国・EU、令和 3 年 6 月及び同年 11 月） ⑥ アミオダロンの製品情報にシロリムスとの相互作用（併用によりシロリムスの毒性が増強される）を追記すべきとの欧州 PRAC の判断に対して欧州 CMDh が同意した旨の勧告（ドイツ、令和 4 年 4 月） ⑦ EMA の PRAC による、パキロビッドパックを安全域の狭いカルシニューリン阻害剤及び mTOR 阻害剤（シロリムスを含む）と併用した場合の、薬物相互作用による致命的な副作用リスクの注意喚起（及び欧州における医療従事者向けレター発出、swissmedic の HP での注意喚起）（3 件、EU・ドイツ・フランス・スイス、令和 6 年 2 月～同年 5 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① GVHD 予防を目的に移植患者に投与した場合の副作用（TMA、静脈閉塞性疾患、感染症等）及び死亡リスクの増加（20 件、平成 26 年 10 月～令和 5 年 6 月） ② 男性の生殖能力低下に関する臨床試験の報告（平成 30 年 12 月） ③ 米国のデータベース情報に基づく NOD リスク及び急性腎障害報告の増加（2 件、平成 29 年 8 月及び令和 2 年 10 月） ④ ADPKD 患者への mTOR 阻害剤投与は総腎臓容積を低下させず、タンパク尿、高コレステロール血症、重篤な有害事象等のリスクが増加した（平成 26 年 9 月） ⑤ カサバツハ・メリット現象を伴うカボジ型血管内皮腫患者にシロリムスを投与した際の副作用報告（平成 28 年 1 月） ⑥ 他効能開発時の安全性確認試験結果（2 件、平成 27 年 11 月及び平成 28 年 11 月） ⑦ 1 項、表 2、A の結果報告（24 カ月の臨床研究最終報告）（2 件、平成 27 年 6 月及び同年 8 月） ⑧ 難治性転移性固形腫瘍患者対象のメトロノーム療法にヒドロキシクロキシンと共に追加したレジメンにおける副作用報告（平成 28 年 5 月） ⑨ シロリムス（及びシロリムス類縁体）の毒性評価又は毒性発現機序に関する動物試験結果（9 件、平成 27 年 12 月～令和 6 年 5 月） ⑩ TSC 及び難治性てんかんの患児を対象とした、てんかん発作頻度検討の試験結果（平成 28 年 9 月） ⑪ カルシニューリン阻害剤との併用時のがん関連副作用のリスク増加（2 件、令和 2 年 4 月及び令和 4 年 12 月） ⑫ mTOR 阻害剤による卵巣嚢胞リスクの増加（令和 3 年 10 月） ⑬ 抗癌剤及び Covid-19 治療薬（シロリムスが含まれた）との併用時の潜在的な相互作用の検出（令和 3 年 11 月） ⑭ 第一世代シロリムス溶出ステント処置による心筋梗塞発生率及び心筋梗塞からの生存率の悪化（対ベアメタルステント処置）（令和 4 年 6 月）

CCDS：企業中核データシート、EMA：欧州医薬品庁、PRAC：ファーマコビジランスリスク評価委員会、mTOR 阻害剤：哺乳類ラバマイシン標的タンパク質阻害剤（シロリムスを含む）、EU：欧州連合、CMDh：ヒト用医薬品相互認証と分散型手続きのための調整グループ、GVHD：移植片対宿主病、TMA：血栓性微小血管症、NOD：新規発症糖尿病、ADPKD：常染色体顕性（優性）多発性嚢胞腎、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TSC：結節性硬化症、PPAR：ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体、FDA：米国食品医薬品局

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
間質性肺疾患	SMQ：「間質性肺疾患」(狭域)に包含される PT
重篤な感染症	SOC：「感染症および寄生虫症」に包含される PT かつ重篤なもの
アナフィラキシー	SMQ：「アナフィラキシー反応」(狭域)に包含される PT
体液貯留(心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水)	SMQ：「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」(狭域)に包含される PT
脂質異常症	SMQ：「脂質異常症」(狭域)に包含される PT
創傷治癒不良	PT：治癒不良
腎障害	SOC：「腎および尿路障害」又は SMQ：「慢性腎臓病」(広域)、「急性腎不全」(狭域)、「腎血管障害」(狭域)に包含される PT
消化管障害	SOC：「胃腸障害」に包含される PT
皮膚障害	SOC：「皮膚および皮下組織障害」に包含される PT
CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用	PT：薬物濃度増加、薬物相互作用、増強的薬物相互作用、薬物濃度減少、薬物濃度治療量以下、抑制的薬物相互作用
悪性リンパ腫及び悪性腫瘍	SMQ：「悪性リンパ腫」又は「悪性腫瘍」(いずれも狭域)に包含される PT
性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象	HLT：「性ホルモン検査」又は SMQ：「骨粗鬆症/骨減少症」(広域)に包含される PT
汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等	PT：汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血液障害、貧血、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少
静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症等)	PT：静脈塞栓症、肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓症
血栓性微小血管障害	PT：血栓性微小血管症
肺胞蛋白症	PT：肺胞蛋白症
高血糖	SMQ：「高血糖/糖尿病の発症」(狭域)に包含される PT
発育遅延	PT：発育遅延、発育不全、成長不全、成長障害、成長遅延、骨発育異常、軟骨発育障害、顎骨発育不全、生後発育不全、骨障害、骨肥厚、軟骨肥厚、低身長症、低身長、筋骨格障害
心血管系事象	SOC：「心臓障害」又は「血管障害」に包含される PT