

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

mTOR阻害剤

ラパリムス[®]錠1mg

ラパリムス[®]顆粒0.2%

Rapalimus[®] Tablets 1mg, Granules 0.2%

剤形	ラパリムス錠1mg：糖衣錠 ラパリムス顆粒0.2%：顆粒	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	ラパリムス錠1mg：1錠中シロリムス1mg ラパリムス顆粒0.2%：1g中シロリムス2mg	
一般名	和名：シロリムス (JAN) 洋名：Sirolimus (JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日	ラパリムス錠1mg：2014年7月4日 ラパリムス顆粒0.2%：2024年1月18日
	薬価基準収載年月日	ラパリムス錠1mg：2014年9月2日 ラパリムス顆粒0.2%：2024年4月17日
	販売開始年月日	ラパリムス錠1mg：2014年12月22日 ラパリムス顆粒0.2%：2024年7月8日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9:00～18:00（土、日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト： https://nobelpark.jp/	

本IFは2025年2月改訂（第6版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・

判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

略語表	1	4. 力価	14
I. 概要に関する項目		5. 混入する可能性のある夾雑物	14
1. 開発の経緯	3	6. 製剤の各種条件下における安定性	14
2. 製品の治療学的特性	5	7. 調製法及び溶解後の安定性	15
3. 製品の製剤学的特性	6	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	6	9. 溶出性	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7	10. 容器・包装	16
(1) 承認条件	7	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	16
(2) 流通・使用上の制限事項	7	(2) 包装	16
6. RMPの概要	8	(3) 予備容量	16
		(4) 容器の材質	16
II. 名称に関する項目		11. 別途提供される資材類	16
1. 販売名	9	12. その他	16
(1) 和名	9	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名	9	1. 効能又は効果	17
(3) 名称の由来	9	2. 効能又は効果に関連する注意	19
2. 一般名	9	3. 用法及び用量	20
(1) 和名（命名法）	9	4. 用法及び用量に関連する注意	24
(2) 洋名（命名法）	9	5. 臨床成績	26
(3) ステム	9	(1) 臨床データパッケージ	26
3. 構造式又は示性式	9	(2) 臨床薬理試験	32
4. 分子式及び分子量	9	(3) 用量反応探索試験	33
5. 化学名（命名法）又は本質	10	(4) 検証的試験	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	1) 有効性検証試験	34
		2) 安全性試験	70
III. 有効成分に関する項目		(5) 患者・病態別試験	82
1. 物理化学的性質	11	(6) 治療的使用	85
(1) 外観・性状	11	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調 査）、製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	85
(2) 溶解性	11	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	85
(3) 吸湿性	11	(7) その他	85
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	11		
(5) 酸塩基解離定数	11	VI. 薬効薬理に関する項目	
(6) 分配係数	11	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	86
(7) その他の主な示性値	11	2. 薬理作用	86
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	(1) 作用部位・作用機序	86
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	(2) 薬効を裏付ける試験成績	89
		(3) 作用発現時間・持続時間	110
IV. 製剤に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 剤形	13	1. 血中濃度の推移	111
(1) 剤形の区別	13	(1) 治療上有効な血中濃度	111
(2) 製剤の外観及び性状	13	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	111
(3) 識別コード	13	(3) 中毒域	115
(4) 製剤の物性	13	(4) 食事・併用薬の影響	116
(5) その他	13	2. 薬物速度論的パラメータ	118
2. 製剤の組成	13		
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	13		
(2) 電解質等の濃度	13		
(3) 熱量	13		
3. 添付溶解液の組成及び容量	14		

(1) 解析方法	118
(2) 吸収速度定数	118
(3) 消失速度定数	118
(4) クリアランス	118
(5) 分布容積	118
(6) その他	118
3. 母集団（ポピュレーション）解析	119
(1) 解析方法	119
(2) パラメータ変動要因	119
4. 吸収	121
5. 分布	122
(1) 血液－脳関門通過性	122
(2) 血液－胎盤関門通過性	122
(3) 乳汁への移行性	123
(4) 髄液への移行性	123
(5) その他の組織への移行性	123
(6) 血漿蛋白結合率	123
6. 代謝	124
(1) 代謝部位及び代謝経路	124
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	125
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	125
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	125
7. 排泄	125
8. トランスポーターに関する情報	125
9. 透析等による除去率	126
10. 特定の背景を有する患者	126
(1) 肝機能障害	126
11. その他	126

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	127
2. 禁忌内容とその理由	129
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	129
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	129
5. 重要な基本的注意とその理由	130
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	132
(1) 合併症・既往歴等のある患者	132
(2) 腎機能障害患者	133
(3) 肝機能障害患者	133
(4) 生殖能を有する者	133
(5) 妊婦	133
(6) 授乳婦	134
(7) 小児等	134
(8) 高齢者	135
7. 相互作用	136
(1) 併用禁忌とその理由	136
(2) 併用注意とその理由	137
8. 副作用	139
(1) 重大な副作用と初期症状	139
(2) その他の副作用	142
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	150
10. 過量投与	150

11. 適用上の注意	150
12. その他の注意	151
(1) 臨床使用に基づく情報	151
(2) 非臨床試験に基づく情報	151

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	152
(1) 薬効薬理試験	152
(2) 安全性薬理試験	152
(3) その他の薬理試験	153
2. 毒性試験	154
(1) 単回投与毒性試験	154
(2) 反復投与毒性試験	154
(3) 遺伝毒性試験	155
(4) がん原性試験	155
(5) 生殖発生毒性試験	156
(6) 局所刺激性試験	156
(7) その他の特殊毒性	157

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	158
2. 有効期間	158
3. 包装状態での貯法	158
4. 取扱い上の注意	158
5. 患者向け資材	158
6. 同一成分・同効薬	158
7. 国際誕生年月日	159
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	159
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	159
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	160
11. 再審査期間	160
12. 投薬期間制限に関する情報	160
13. 各種コード	161
14. 保険給付上の注意	161

XI. 文献

1. 引用文献	162
2. その他の参考文献	166

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	167
2. 海外における臨床支援情報	171

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	174
(1) 粉碎	174
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	174
2. その他の関連資料	178

略語表

略語	内容
ADL	日常生活動作 (Activities of daily living)
AKT	プロテインキナーゼB (Protein kinase B)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
AML	血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma)
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated partial thromboplastin time)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
BMI	肥満度 (Body Mass Index)
BrdU	ブロモデオキシウリジン
CAST	結節性硬化症又はリンパ脈管筋腫症で血管筋脂肪腫 (AML) を有する患者を対象としてsirolimusのAMLに対する効果を検討した臨床試験 (Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial)
CI	信頼区間 (Confidence Interval)
CL/F	見かけのクリアランス (apparent clearance)
COPD	慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease)
CR	完全奏効 (Complete response)
CRE	クレアチニン (Creatinine)
CTCAE	有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DL _{co}	肺拡散能力 (Carbon monoxide diffusing capacity)
% DL _{co}	対標準肺拡散能力：健康人のDL _{co} に対する患者のDL _{co} 実測値の比率 (% Carbon monoxide diffusing capacity)
DMEM	ダルバッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium)
DMSO	ジメチルスルフォキシド
4E-BP1	4E-Binding Protein 1
EGF	上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor)
eIF-4E	Eukaryotic translation Initiation Factor 4E
EOMA	マウス血管内皮腫
EuroQOL-VAS	EuroQOL Visual-Analogue Scales
FAS	最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)
FBS	胎児牛血清
FEV ₁	1秒量 (Forced Expiratory Volume in 1 second)
% FEV ₁	対標準1秒量：健康人のFEV ₁ に対する患者のFEV ₁ 実測値の比率 (% Forced Expiratory Volume in 1 second)
FPI	日常生活を送る上での難易度を評価する尺度 (Functional Performance Inventory)
FRC	機能的残気量 (Functional Residual Capacity)
% FRC	対標準機能的残気量：健康人のFEV ₁ に対する患者のFEV ₁ 実測値の比率 (% Functional Residual Capacity)
FVC	努力肺活量 (Forced Vital Capacity)
% FVC	対標準努力肺活量：健康人のFVCに対する患者のFVC実測値の比率 (% Forced Vital Capacity)
GDP	グアノシン二リン酸 (Guanosine Diphosphate)
GSK3 β	グリコーゲンシンターゼキナーゼ3ベータ (glycogen synthase kinase-3 beta)
GTP	グアノシン三リン酸 (Guanosine Triphosphate)
GWBQ	全般的な健康の良好さを評価する質問表 (General Well-Being Questionnaire)
HD	正常ヒト皮膚 (Human dermal)
HDL	高比重リポタンパク (High-density lipoprotein)
HDMECs	ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus)
HUVEC	ヒト臍帯静脈細胞
ISSVA	国際血管腫・血管奇形学会 (The International Society for the Study of Vascular Anomalies)
Ka	吸収速度定数 (Absorption rate constant)
KMP	カサバハ・メリット現象 (Kasabach-Merritt phenomenon)
LAM	リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis)

LAMD-SM	ヒトリンパ脈管筋腫症由来の平滑筋
LECs	リンパ管内皮細胞 (Lymphatic Endothelial Cells)
LM	リンパ管奇形 (lymphatic malformation)
LYVE-1	リンパ管内皮ヒアルロン酸受容体1
MedDRA	ICH国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MILES	sirolimusのLAM患者の呼吸機能に対する効果を検証するために実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (MILES試験) (Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus)
MLSTS	sirolimusを日本人LAM患者に投与したときの安全性確認を主な目的とする多施設共同オープン試験 (Multicenter Lymphangioliomyomatosis Sirolimus Trial for Safety)
MMPs	マトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase)
mTOR	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mammalian Target Of Rapamycin)
n	例数
NPC-12T-CVA	難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形を対象としたシロリムスの医師主導治験の試験識別番号
NPC-12T-LM	難治性リンパ管疾患を対象としたシロリムスの医師主導治験の試験識別番号
NPC-12T-1	健康成人を対象としたシロリムス製剤 (錠剤、顆粒剤) の生物学的同等性試験の試験識別番号
PD	進行 (Progressive disease)
PDGF	血小板由来成長因子 (Platelet-Derived Growth Factor)
PI3K	ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (Phosphatidylinositol 3-kinase)
PKB	プロテインキナーゼ B (Protein Kinase B)
PML	進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)
PR	部分奏効 (partial response)
PS	Performance Status
PT	基本語 (Preferred Term)
PT	プロトロンビン時間 (prothrombin time)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10
PT-INR	プロトロンビン時間 国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio)
Q/F	コンパートメント間のクリアランス
QOL	生活の質 (Quality Of Life)
Rheb	Ras homolog enriched in brain
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)
RV	残気量 (Residual Volume)
% RV	対標準残気量：健康人のRVに対する患者のRV実測値の比率 (% Residual Volume)
SD	安定 (Stable disease)
SD	標準偏差 (Standard Deviation)
SE	標準誤差 (Standard Error)
SF-36	包括的QOL尺度 (Multiple Outcome Survey Short-Form 36)
SGRQ	セント・ジョージ呼吸系アンケート (The St. George's Hospital Respiratory Questionnaire)
S-LAM	孤発性リンパ脈管筋腫症 (Sporadic LAM)
SOC	器官別大分類 (System Organ Class)
SRL-CVA-01	難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形を対象としたシロリムスの特定臨床研究の試験識別番号
S6K1	S6 キナーゼ 1 (S6 Kinase 1)
T.bil	総ビリルビン (Total Bilirubin)
TLC	全肺気量 (Total Lung Capacity)
% TLC	対標準全肺気量：健康人のTLCに対する患者のTLC実測値の比率 (% Total Lung Capacity)
TSC	結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex)
TSC1	結節性硬化症遺伝子1 (Tuberous Sclerosis Complex 1)
TSC2	結節性硬化症遺伝子2 (Tuberous Sclerosis Complex 2)
TSC-LAM	結節性硬化症に合併するLAM (LAM with Tuberous Sclerosis Complex)
TUNEL	TdT-mediated dUTP nick end labeling
Vc/F	見かけの体循環コンパートメントの分布容積 (apparent central volume of distribution)
VEGF	血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor)
Vp/F	末梢コンパートメントの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラパリムス錠・顆粒（以下、「本剤」という。）の有効成分であるシロリムス（別名：ラパマイシン）は、イースター島の土壌から分離された放線菌*Streptomyces hygroscopicus*の代謝産物であり、1970年代にマクロライド系抗生物質として見出された。その後、シロリムスは免疫抑制作用を有することが明らかとなり、1999年9月に米国で、2001年3月にヨーロッパで「腎移植患者における臓器拒絶反応の予防」を効能又は効果として承認され、「Rapamune[®]」の販売名で使用されている。シロリムスは細胞の分裂や増殖、生存等を調節する哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin：mTOR）の作用を阻害することで免疫反応を抑制すると考えられている。

〈リンパ脈管筋腫症〉

リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis：LAM）は妊娠可能な女性に好発する希少疾患^{*1}であり、遺伝子異常を起こした平滑筋様細胞（LAM細胞）が肺やリンパ節等で増殖し、肺において組織破壊を引き起こすことで嚢胞が形成される。LAMには遺伝性のない孤発性LAM（S-LAM）と遺伝性の結節性硬化症（TSC）に合併するLAM（TSC-LAM）の2種類がある。TSCの原因遺伝子として*TSC2*遺伝子が1993年に、*TSC1*遺伝子が1997年に同定されたことをきっかけに、LAM患者に*TSC1*又は*TSC2*の遺伝子変異が報告された^{*2}。これらの遺伝子によりそれぞれコードされるハマルチン及びツペリンは複合体を形成することでmTORの活性を抑制しているが、LAMでは*TSC*遺伝子の変異により機能を消失し、mTORが恒常的に活性化されていることが明らかとなった。このことから、mTORの阻害作用を有するシロリムスがLAM治療薬の候補として着目され、開発が進められた。

本剤^{*3}のLAMに対する有効性を検討した臨床試験（CAST試験¹⁾）は2003年に米国で開始された。CAST試験¹⁾において、本剤の結節性硬化症あるいはLAM患者の血管筋脂肪腫の大きさに対する影響及びLAM患者の呼吸機能に対する影響が検討された。その結果、本剤の投与で血管筋脂肪腫の縮小を認めるとともに、LAM患者の呼吸機能を改善することが示唆された。この結果を受け、LAM患者のみを対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（MILES試験^{2, 3)}）が2006年に開始され、本剤錠剤の肺機能等の改善効果と安全性プロファイルが検討された。さらに国内では、中田、井上らにより、日本人LAM患者を対象に、本剤錠剤の安全性の検討を主目的とした多施設共同の医師主導治験（MLSTS試験⁴⁾）が2年間の継続投与の計画で2012年8月に開始され、その1年間の中間報告の結果から日本人LAM患者に対する安全性に重大な問題は認められなかった。また、2012年9月13日にリンパ脈管筋腫症（LAM）に対する希少疾病用医薬品の指定を受けた（指定番号：(24薬)第286号）。

上記の結果を踏まえて、ノーベルファーマ社は2013年10月に製造販売承認申請を行い、2014年7月に「リンパ脈管筋腫症」を効能又は効果としてラパリムス錠1mgが承認された。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

脈管異常は、主に小児期における血管やリンパ管の形成異常が起こる疾患群であり、頸胸部への浸潤による呼吸障害の発現、重篤な出血傾向、骨組織の進行性溶解等を示す難治性かつ

時に致死的な病態を有する希少疾患^{*4}である。脈管異常は、「脈管腫瘍」と「脈管奇形」の2つのカテゴリーに大別される。脈管腫瘍には血管内皮腫、房状血管腫等が含まれ、脈管奇形にはリンパ管奇形〔リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症等〕や、血管奇形〔静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群等〕が含まれる。さらに、2つ以上の脈管奇形病変が混在した混合型〔混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群等〕も存在する。血管やリンパ管組織の発達等にはPI3K/AKT/mTOR系のシグナル伝達が重要であることが知られており、脈管腫瘍及び脈管奇形ではその経路の異常が確認されている^{5,6)}。このため、mTORの異常活性を抑制するシロリムスが難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形治療薬の候補として着目され、国内で小関らにより、開発が開始された。本剤錠剤の多施設共同第Ⅲ相医師主導治験（NPC-12T-LM試験⁷⁾）は、2017年10月に開始され、難治性リンパ管疾患患者に対する有効性及び安全性を検討した。また、予定される効能又は効果を難治性脈管腫瘍・脈管奇形として2020年11月に希少疾病用医薬品指定を受けた〔指定番号（R2薬）第491号〕。

上記の結果を踏まえて、ノーベルファーマ社はラパリムス錠1mgについて製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年9月に「難治性リンパ管疾患：リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症」の効能又は効果で承認を受けた。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形は主に小児期に発症する疾患であり、小児用製剤が必要であると考えられたことから、顆粒剤が開発され、2018年11月～12月に本剤錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験（NPC-12T-1試験⁸⁾）が実施された。2020年6月には、本剤錠剤・顆粒剤の多施設共同第Ⅲ相医師主導治験（NPC-12T-CVA試験⁹⁾）が開始され、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者に対する有効性及び安全性が検討された。

上記の結果を踏まえて、2024年1月にラパリムス錠1mgの効能又は効果のうち「難治性リンパ管疾患」が「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に変更され、「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」が適応に追加されるとともに、ラパリムス顆粒0.2%が「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形：リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」の効能又は効果で承認された。

※1 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」による2006年度の疫学調査では、LAMの有病率は人口100万対1.9～4.5人（全国で242～574人）と推定されている。平成26年度（2014年）のLAMの医療受給者数は689人である。

※2 TSC-LAMではTSC1あるいはTSC2遺伝子どちらの異常でも発生しうるが、S-LAMではTSC2遺伝子の異常により発生する。

※3 剤形は不明である。

※4 「厚生労働省 平成27年7月1日施行の指定難病（新規・更新）」に示されている「巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）」、「リンパ管腫症／ゴーハム病」、「巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）」及び「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」の推定国内患者数はそれぞれ約600例、約100例、約200例、約3000例とされている。さらに、「小児慢性特定疾病の対象疾病リスト（令和4年4月1日版）」の対象疾患である「巨大静脈奇形」及び「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」の成人も含めた推定国内患者数は、いずれも約3000例とされている。以上より、本剤の効能又は効果である「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の対象患者数は、4000～6000例前後と考えられる。

2. 製品の治療学的特性

〈リンパ脈管筋腫症〉

1. 本剤はmTOR阻害作用を有し、リンパ脈管筋腫症（LAM）におけるLAM細胞の増殖及び転移を抑制することにより病態の進行を抑制するLAMで承認された唯一有用な分子標的治療薬である。

（86～87頁参照）

2. 本剤は血管内皮増殖因子（VEGF）（*in vitro*）及びマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）（マウス）の産生を阻害することによりLAMの病態進行を抑制した。

（94～95頁参照）

3. 本剤錠剤はLAM患者の1秒量（FEV₁）及び努力肺活量（FVC）を維持した。

MILES試験^{2,3)}において、LAM患者のFEV₁及びFVCが本剤錠剤投与期間中（12ヵ月）安定したことが報告された。

（39～40頁参照）

4. 乳び滲出液に対する効果

MILES試験^{2,3)}で乳び胸水があるため除外となったLAM患者のうち、乳び滲出液が認められた12例を対象とした試験において、本剤（剤形不明）の投与により9例で完全に消失し、2例で部分的消失が認められた。

（84頁参照）

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

1. 本剤はmTOR阻害作用を有し、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形における血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞の異常な脈管形成、細胞増殖、遊走を抑制することにより腫瘍性病変を縮小する分子標的治療薬である。

（88頁参照）

2. 本剤は、リンパ管内皮細胞及び血管内皮腫細胞においてPI3K/AKT/mTORシグナル系のリン酸化亢進を抑制した（*in vitro*）。また、VEGF発現を是正（*in vitro*）し、リンパ管及び血管の過剰新生を抑制（マウス）した。

（99～100、104～105、108～109頁参照）

3. 難治性リンパ管疾患患者における、本剤錠剤投与開始52週後の標的病変の部分奏効例は11例中6例であり、奏効率は54.5%であった。

NPC-12T-LM試験⁷⁾において、本剤錠剤投与開始52週後の標的病変の奏効（CR+PR）例は6例、奏効率は54.5%（両側95%信頼区間：23.4～83.3）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値5%を上回ったことから本剤錠剤が有効であることが示された（ $p < 0.001$ ；検証的な解析結果、二項検定、有意水準片側2.5%）。

（49頁参照）

4. 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者における、本剤錠剤・顆粒剤の投与開始24週後の標的病変の部分奏効例は13例中7例であり、奏効率は53.8%であった。

NPC-12T-CVA試験⁹⁾において、本剤錠剤・顆粒剤の投与開始24週後の標的病変の奏効（CR+PR）例は7例、奏効率は53.8%（95%信頼区間：25.1～80.8）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値5%を上回ったことから本剤錠剤・顆粒剤が有効であることが示された（ $p < 0.001$ ；検証的な解析結果、二項検定、有意水準片側2.5%）。

（62頁参照）

重大な副作用として、間質性肺疾患、感染症、消化管障害、アナフィラキシー、進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症、体液貯留、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、皮膚障害があらわれることがある。

また、主な副作用（5%以上で発現）は、鼻咽頭炎*、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎、食欲減退、頭痛、浮動性めまい、高血圧、上気道の炎症、呼吸障害、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、腹痛、便秘、口唇炎、胃腸障害、上腹部痛、筋骨格障害、背部痛、不規則月経、疼痛、発熱、倦怠感、疲労、白血球数減少、好中球数減少、ALT増加、AST増加であった。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

（139～149頁参照）

*：鼻咽頭炎と上咽頭炎は同義語であるが、MedDRAのversionによって読み替えることとする。

3. 製品の製剤学的特性

〈ラパリムス錠1mg〉

光に対して不安定であるため、製剤は糖衣錠とした。

〈ラパリムス顆粒0.2%〉

小児にも服用が容易で体重に応じた投与量の調節が可能な顆粒剤とした。

酸素及び水分で分解するため、包装形態は「乾燥機能付脱酸素剤入りボトル／アルミラミネート袋」とした。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材：「適正使用ガイド」（「XIII. 備考」の項参照） ・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」（「XIII. 備考」の項参照） ・製品サイト（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2025年2月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

〈効能共通〉医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 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】
間質性肺疾患	悪性リンパ腫及び悪性腫瘍	なし
重篤な感染症	性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象	
アナフィラキシー	汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等	
体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）	静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）	
脂質異常症	血栓性微小血管障害	
創傷治療不良	肺胞蛋白症	
腎障害	高血糖	
消化管障害	発育遅延	
皮膚障害		
CYP3A及びP-糖蛋白に関する薬物相互作用		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等からの有害事象報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 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）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
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）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ラパリムス錠1mg

ラパリムス顆粒0.2%

(2) 洋 名

Rapalimus Tablets 1mg

Rapalimus Granules 0.2%

(3) 名称の由来

一般名の「シロリムス（別名：ラパマイシン）」の「ラパ」と「リムス」に由来する。

なお、本化合物はイースター島（ポリネシア語名：ラパ・ヌイ）の土壌から分離された細菌の代謝産物であり、抗生物質として見出されたことから「ラパマイシン」と名付けられている。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シロリムス（JAN）

(2) 洋名（命名法）

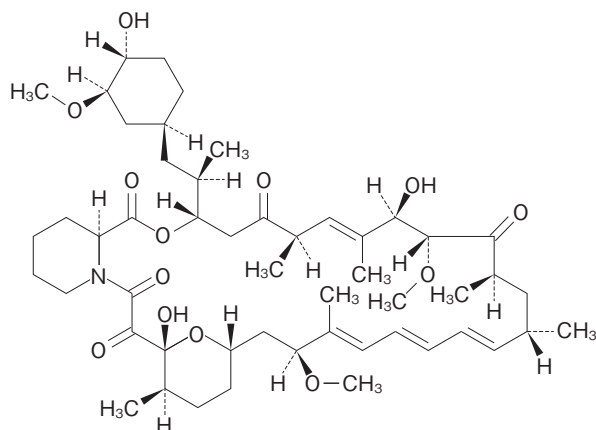
Sirolimus（JAN）、sirolimus（r-INN）

(3) ステム

immunosuppressants, rapamycin derivatives：-rolimus

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₅₁H₇₉NO₁₃

分子量：914.17

5. 化学名（命名法）又は本質

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：ラパマイシン (Rapamycin)

治験番号：NPC-12 (開発記号)

CAS登録番号：53123-88-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。
光により分解する。

(2) 溶解性

本品はクロロホルム、アセトン、メタノール又はアセトニトリルに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
本品は、pH 1～10のいずれのpHでもほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約179℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

本品は、pH 1～10でイオン化する官能基を持たない。

(6) 分配係数

オクタノール／水系における本品の分配係数は約10000（LogP = 4.02）で、脂溶性の化合物である。

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{25}$: -138 ～ -152° (0.1g、アセトニトリル、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃ ± 3℃	三重のポリエチレン袋（シリカゲル入り外袋） /金属缶	36ヵ月	規格内
加速試験		25℃ ± 2℃/60%RH ± 5%RH	三重のポリエチレン袋（シリカゲル入り外袋） /金属缶	12ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	40℃	ポリエチレン袋（シリカゲル無）/アルミ缶	6ヵ月	規格内
		51℃	ポリエチレン袋（シリカゲル無）/アルミ缶、 褐色ガラス容器（シリカゲル無）	3ヵ月	規格内
		40℃/75%RH	ポリエチレン袋（シリカゲル無）/アルミ缶、 褐色ガラス容器（シリカゲル無）	6ヵ月	規格内
	光	25℃、60%RH、照 度約5000lx（昼光色 蛍光ランプ）	フリントガラス容器（シリカゲル無）	3ヵ月	規格外 （類縁物 質の増 加、含 量の低 下）

測定項目：性状、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法のペースト法又は臭化カリウム錠剤法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別

ラパリムス錠1mg：糖衣錠

ラパリムス顆粒0.2%：顆粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
色・剤形		白色の糖衣錠	白色の顆粒
形状	表面		—
	裏面		—
	側面		—
大きさ	直径（高さ）	約9.8mm	—
	厚さ	約4.7mm	—
	重量	約360mg	—

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
有効成分	1錠中にシロリムス1mgを含有する。	1g中にシロリムス2mgを含有する。
添加剤	カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、セラック、タルク、トコフェロール、乳糖水和物、ポビドン、ポリエチレングリコール8000、ポリエチレングリコール20000、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、モノオレイン酸グリセリン、硫酸カルシウム	トコフェロール、D-マンニトール

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混在する可能性のある夾雑物は、本剤の原薬製造工程由来の不純物に加え、本剤の製造工程で生じる分解物がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈ラパリムス錠1mg〉

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ ± 2℃/60%RH ± 5%RH	PTP包装	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃ ± 2℃/75%RH ± 5%RH	PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験	光	120万lx・h 200W・h/m ²	PTP包装	規格内

測定項目：性状、類縁物質1、類縁物質2、溶出性、水分、含量

〈ラパリムス顆粒0.2%〉

試験名		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ ± 2℃/60%RH ± 5%RH	乾燥機能付脱酸素剤入りボトル ／アルミラミネート袋	12 ヶ月 (36 ヶ月まで 継続中)	規格内
中間的試験		30℃ ± 2℃/65%RH ± 5%RH		6 ヶ月 (12 ヶ月まで 継続中)	規格内
加速試験		40℃ ± 2℃/75%RH ± 5%RH		6 ヶ月	規格内 (含量 低下あり)
苛酷試験	温度	50℃ ± 2℃	ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	類縁物質2、 溶出率及び含 量が規格外
	湿度	30℃ ± 2℃/75%RH ± 5%RH	ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	規格内 (含量 低下あり)
	光	25℃ ± 2℃/60%RH ± 5%RH/ 2000lx (D65)	ガラスシャーレ (曝光)	20万lx・h 57.2W・h/m ²	類縁物質1、 類縁物質2、 溶出率及び含 量が規格外
			ガラスシャーレ (遮光)	120万lx・h 348.5W・h/m ²	規格内
			乾燥機能付脱酸素剤入りボトル (曝光)	120万lx・h 348.5W・h/m ²	規格内
ボトル開封後の 安定性	25℃ ± 2℃/60%RH ± 5%RH	乾燥機能付脱酸素剤入りボトル ^{注1)}	6 ヶ月	規格内 ^{注2)}	
	30℃ ± 2℃/75%RH ± 5%RH		6 ヶ月	規格内 ^{注2)}	
無包装の安定性	25℃ ± 2℃/60%RH ± 5%RH	ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	規格内 ^{注2)}	
	5℃ ± 3℃/湿度成り行き		3 ヶ月	規格内	

注1) 保存期間中は週1回の頻度で検体を取り出し、室温下 (15 ~ 25℃、湿度成り行き) にてボトルの蓋を開け、蓋を開けてから1時間経過後、ボトルの蓋を閉めて再保存した。

注2) 経時的な類縁物質の増加傾向、含量の低下傾向が認められたが、その他の測定項目では変化は認められず、規格を満たした。

測定項目：性状、類縁物質1、類縁物質2、溶出性、水分、含量、確認試験^{*1}、微生物限度^{*2}

※1 長期保存試験のみ実施

※2 長期保存試験及び加速試験のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

〈ラパリムス錠1mg〉

日局一般試験法、溶出試験法回転バスケット法により試験を行うとき、これに適合する。

〈ラパリムス顆粒0.2%〉

日局一般試験法、溶出試験法パドル法により試験を行うとき、これに適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ラパリムス錠1mg：30錠 [10錠 (PTP) ×3]

ラパリムス顆粒0.2%：25g [瓶] (脱酸素剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ラパリムス錠1mg：PTPシート [アルミニウムホイル、複合フィルム (ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、Aclar)]

ラパリムス顆粒0.2%：ボトル包装 [ポリエチレン製ボトル、ポリプロピレン製キャップ、乾燥機能付脱酸素剤、アルミラミネート袋]

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈ラパリムス錠1mg〉

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

〈ラパリムス顆粒0.2%〉

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

（解説）

○リンパ脈管筋腫症

（設定理由）

リンパ脈管筋腫症（LAM）患者では、肺のLAM病変を形成する細胞でmammalian target of rapamycin（mTOR）系が活性化していること、mTOR阻害剤であるシロリムス（本剤）がLAM患者の平滑筋様細胞における過剰リン酸化とDNA合成を阻害することが明らかとなっている。また、本剤は*tuberous sclerosis complex*（TSC）2遺伝子欠損腫瘍細胞を移植したマウスにおいて腫瘍サイズを縮小させるとともに生存率を高め、TSC2遺伝子変異を有するラットにおいても腎腫瘍体積を縮小させる作用を有すること等も明らかとなっている。

そこで、LAMに対する本剤の臨床試験が相次いで行われ、次の結果が得られた。

(1) CAST試験¹⁾

米国第I/II相試験（CAST試験¹⁾：本剤*投与を12ヵ月間、さらに本剤無投与で12ヵ月間観察）において、本剤の結節性硬化症あるいはLAM患者の血管筋脂肪腫の大きさに対する影響及びLAM患者の呼吸機能に対する影響が検討された。その結果、本剤の投与で血管筋脂肪腫の縮小を認めるとともに、LAM患者の呼吸機能を改善することが示唆された。

※剤形不明

(2) MILES試験^{2,3)}

上記CAST試験¹⁾の結果を受けて本剤錠剤のLAM患者の呼吸機能に対する効果を検証する

ために、米国、カナダ及び日本の3カ国によるMILES試験^{2,3)}が行われた。本剤錠剤の初期用量は2mg/日とし、その後、全血中薬物トラフ濃度を5～15ng/mLに維持するよう用量の調節が行われた。観察期間は、治療期12ヵ月間と後観察期12ヵ月間であった。その結果から、LAM患者に対して本剤錠剤は、呼吸機能（FEV₁及びFVC）を安定させ、血清VEGF-D値を低下させ、症状の低減とQOLに影響を与えたことからLAMの治療に有用な薬剤であると考えられた。

(3) MLSTS試験⁴⁾

日本人に対する本剤錠剤の安全性情報をさらに集積することを主目的に、MLSTS試験⁴⁾が行われた。本剤錠剤を2年間投与したときの安全性を主要評価項目、有効性及び薬物動態を副次評価項目とし、MILES試験^{2,3)}と同様に、すべての患者で本剤錠剤を2mg/日投与で開始し、全血中薬物トラフ濃度を5～15ng/mLの範囲となるよう投与量を調節した。本剤錠剤の12ヵ月中間報告の結果、MILES試験^{2,3)}と同様の安全性が検討され、有効性についてもMILES試験^{2,3)}と同程度に呼吸機能（FEV₁及びFVC）を安定させた。

以上の結果から本剤錠剤は、LAMの主症状である呼吸機能を安定させることが確認されたことから、効能又は効果として「リンパ脈管筋腫症」を設定した。

○難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

血管やリンパ管組織の発達等にはPI3K/AKT/mTOR系のシグナル伝達が重要であることが知られており、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形ではその経路の異常が確認されている。このため、mTOR阻害作用を有するシロリムスを用いてmTORの異常活性を抑制し、疾患の改善を目指したNPC-12T-LM試験⁷⁾及びNPC-12T-CVA試験⁹⁾が行われた。

NPC-12T-LM試験⁷⁾では、難治性リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）患者を対象に本剤錠剤を52週間投与し、本剤錠剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤錠剤が難治性リンパ管疾患に有効であることが示された。

また、シロリムスによるリンパ管拡張症の有効性が報告されていることから¹⁰⁾⁻¹³⁾、リンパ管拡張症に対しても本剤の有効性が期待された。

さらに、NPC-12T-CVA試験⁹⁾において、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、カポジ型血管内皮腫、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、混合型脈管奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、静脈奇形）患者を対象に本剤錠剤・顆粒剤を52週間投与し、有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤錠剤・顆粒剤が難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に有効であることが示された。

房状血管腫は、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象に本剤錠剤・顆粒剤の有効性と安全性を検討した国内特定臨床研究であるSRL-CVA-01試験¹⁴⁾に3例が登録され、いずれも標的病変の奏効が認められた。また、「血管内皮腫」のうち、NPC-12T-CVA試験⁹⁾の対象疾患は「カポジ型血管内皮腫」であったが、SRL-CVA-01試験¹⁴⁾に「偽性筋原性血管内皮腫」が1例登録され、効果が認められた。さらに、シロリムスが有効であることが海外でも報告され

ている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。従って、「偽性筋原性血管内皮腫」を含めて「血管内皮腫」として効能又は効果とすることは妥当と考えられた。

以上の結果から、本剤錠剤・顆粒剤の効能又は効果を「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形：リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈リンパ脈管筋腫症〉

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

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

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

(解説)

〈リンパ脈管筋腫症〉

5.1 「リンパ脈管筋腫症」の効能又は効果は錠剤に限定されるため、本剤の錠剤を使用する旨、記載した。LAMの臨床像は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）やリンパ球性間質性肺炎、アミロイドーシス（嚢胞性肺病変を呈する場合）等の多くの呼吸器疾患に類似している。また、LAMの肺病変の有無は胸部単純性X線写真では検出感度が低く、軽症の症例では見逃されやすいため高分解能CT撮影が必要である。

2008年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班によりLAMの診断基準が定められ、日本呼吸器学会誌に掲載¹⁸⁾されたので、参照するよう注意喚起した。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

5.2 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形は多様な臨床症状を呈する疾患であり、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群以外に、原発性リンパ浮腫や二次性リンパ浮腫等が含まれる。

本邦の診療ガイドラインとして、「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班（研究代表者 秋田定伯）により、「血

管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン2022」¹⁹⁾が作成されている。

当ガイドラインでは、本剤の効能又は効果に含まれる疾患のうち、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カポジ肉腫様血管内皮腫（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、混合型脈管奇形について、画像診断、病理診断、臨床症状等の詳細が示されている。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、当ガイドラインにおいて、クリッペル・トレノネー症候群とパークス ウェーバー症候群に分けて臨床症状等が示されている。

リンパ管拡張症については、当ガイドラインでは、リンパ管の狭窄・閉塞に基づくリンパ管内圧の上昇の結果、リンパ管の著明な拡張とリンパ液の漏出をきたす疾患と考えられており、リンパ管拡張症をリンパ管腫症、リンパ管腫と明確に分ける診断基準はないと記載されている。

なお、当ガイドラインは指定難病診断基準を包含し、かつ網羅的であり、また、今後も診断の進歩によってガイドラインが改訂されることを考慮し、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とすることとした。

5. 3 一般に「静脈奇形」として診断されることが多いが、脈管異常の国際分類であるISSVA分類では、「静脈奇形」としてcommon venous malformation（一般型静脈奇形）の他、家族性皮膚粘膜静脈奇形、グロムス静脈奇形、疣状静脈奇形など複数の疾患に分類されているため、本剤の効果が確認できた「common venous malformation」であることを明確にするため設定した。
5. 4 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形には、悪性疾患、高流速型脈管奇形も含まれているが、いずれも本剤の対象外疾患と考えている。動静脈奇形は高流速型脈管奇形に含まれ、有効性があったという症例報告もあるものの、特定臨床研究において3例の登録があったがいずれも有効性が認められていないことから「高流速型脈管奇形（動静脈奇形等）」として注意喚起した。
5. 5 混合型脈管奇形は、毛細血管奇形（CM）、静脈奇形（VM）、リンパ管奇形（LM）、動静脈奇形（AVM）のうち、2種類以上の成分が混在した病変を指し、単発病変としては、本剤の有効性の検討が不十分である「毛細血管奇形（CM）」、「動静脈奇形（AVM）」は、投与を推奨しないことから、注意喚起した。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

〈リンパ脈管筋腫症〉

ラパリムス錠1mg

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

〈難治性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 1mg まで)	1日あたり最大用量 (最大 4mg まで)
3ヵ月未満	$0.02\text{mg}/\text{kg}$	$0.08\text{mg}/\text{kg}$
3ヵ月以上6ヵ月未満	$0.04\text{mg}/\text{kg}$	$0.16\text{mg}/\text{kg}$
6ヵ月以上12ヵ月未満	$0.06\text{mg}/\text{kg}$	$0.24\text{mg}/\text{kg}$
12ヵ月以上	$0.08\text{mg}/\text{kg}$	$0.32\text{mg}/\text{kg}$

(解説)

〈リンパ脈管筋腫症〉

用法及び用量は、国内及び外国の臨床試験成績を基に設定した。

(1) CAST試験¹⁾

血管筋脂肪腫 (AML) 量の減少効果 (10%以上) を指標に、初期投与量を $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ ($0.5 \sim 1\text{mg}$: 目標トラフ濃度 $1 \sim 5\text{ng}/\text{mL}$) で開始し、投与量を目標トラフ濃度 $10 \sim 15\text{ng}/\text{mL}$ になるまで2ヵ月ごとに増量した。その結果、 $2\text{mg}/\text{日}$ 投与によりトラフ濃度が $5 \sim 10.1\text{ng}/\text{mL}$ を示し、この濃度がおおむね呼吸機能 (FEV_1) の改善と非改善を分ける変曲点の濃度であったことが明らかとなった。

(2) MILES試験^{2,3)}

CAST試験¹⁾の結果を踏まえて、初期投与量を $2\text{mg}/\text{日}$ に設定し、トラフ濃度により治療域を $5 \sim 15\text{ng}/\text{mL}$ となるよう投与量が調節された。その結果、投与量の平均は $1.8 \sim 2.0\text{mg}/\text{日}$ 〔投与期間中に1度でも $3\text{mg}/\text{日}$ 以上へ増量した例は46例中14例 (30%) あり、うち2例は $4\text{mg}/\text{日}$ まで増量した例がみられた。また、1度でも $1\text{mg}/\text{日}$ へ減量した例は10例 (22%) であった。〕で、平均トラフ濃度 (=トラフ濃度曲線によるAUCを測定期間で除した値) は全体平均 ($\pm\text{SD}$) で $7.1 \pm 2.3\text{ng}/\text{mL}$ 、外国人、日本人ではそれぞれ $7.0 \pm 2.6\text{ng}/\text{mL}$ 、 $7.3 \pm 1.5\text{ng}/\text{mL}$ と人種差は認められなかった (一般線形モデル: $p=0.1402$)。以上のように設定した投与量に基づいて、本剤錠剤のプラセボに対する有効性を確認し、許容される安全性プロファイルを得た。

(3) MLSTS試験⁴⁾

日本人LAM患者を対象に安全性を主目的としたMLSTS試験⁴⁾では、MILES試験^{2,3)}の投与方法に準じ、初期投与量を2mg/日で開始し、全血中トラフ濃度の治療域を5～15ng/mLと設定し、この範囲に入るよう投与量を調節した。12ヵ月中間報告では、22例(34.9%)が投与後1週時点で5ng/mL未満、41例(65.1%)が目標の5～15ng/mLの範囲内であった。投与量の各評価時点の平均は1.9～2.2mg/日(最大4mg/日)で、平均トラフ濃度は全体で 6.5 ± 2.5 ng/mLであった。安全性については、トラフ濃度の5～15ng/mLの範囲では良好な忍容性を示し、有害事象とトラフ濃度との明らかな関係はみられなかった。また、中止・休薬・減量例とその他の例で有害事象発現時のトラフ濃度の分布の違いも認められなかった。以上のように設定した投与量に基づいて、本剤錠剤の安全性が検討され、MILES試験^{2,3)}と同様の効果が得られた。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

・ラパリムス錠1mg

2021年9月の「難治性リンパ管疾患」の適応追加時、用法及び用量は、NPC-12T-LM試験⁷⁾の情報を中心に設定した。

NPC-12T-LM試験⁷⁾の用法及び用量は開始用量を2mg(登録時の体表面積 1.0m^2 以上の場合)又は1mg(登録時の体表面積 1.0m^2 未満の場合)とし、投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように用量を増減した。ただし、1日の最大用量は、4mgとし、体表面積の下限は、 0.6m^2 として設定した。この結果、本剤錠剤のリンパ管疾患に対する有効性・安全性が検討され、設定した用法及び用量は妥当であると考えられた。

また、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モデルを用い、治療域トラフ濃度(5～15ng/mL)に到達する最適用量を検討した。仮想被験者を生成し、体表面積を区分けしてシミュレーションを行った結果、定常状態におけるトラフ濃度の中央値は、 $[0.6 \sim 1.0\text{m}^2$ 未満]の被験者では、1mg/日投与で5ng/mLを超え、2mg/日投与で11ng/mL付近まで上昇した。同様に $[1.0 \sim 1.5\text{m}^2$ 未満]の被験者では、2mg/日以上以上の投与が必要となり、2mg/日投与で7ng/mLに達した。 $[1.5\text{m}^2$ 以上]の被験者でも、2mg/日投与で5ng/mLに達したが、3mg/日投与で8ng/mLと予測された。これらの予測結果から、本剤錠剤での開始用量は、体表面積が 1.0m^2 以上の被験者では2mg/日、 1.0m^2 未満の被験者では1mg/日が妥当と考えられた。

2024年1月、「難治性リンパ管疾患」から、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」に対象が広がったが、当該疾患に対する用法及び用量は、承認済みの「難治性リンパ管疾患」の用法及び用量と同一とした。

体表面積が 1.0m^2 以上の場合に開始用量を2mgとした根拠は、NPC-12T-CVA試験⁹⁾の結果に基づいた。NPC-12T-CVA試験⁹⁾における本剤錠剤の開始用量は、体重30kg以上の患者で2mg/日とし、投与開始後、定期的に血中トラフ濃度を測定し、5～15ng/mLとなるように用量を調節した。NPC-12T-CVA試験⁹⁾では、体重別の用量で有効性及び安全性が検討されたが、体重30kgの日本人の体表面積はおおむね 1m^2 (体重30kgでの平均身長は男子133cm及び女子136cm

で、体表面積はそれぞれ 1.06m^2 及び 1.07m^2)であるため、「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に対しても「難治性リンパ管疾患」の承認時と同様に体表面積別の用量で承認を受けた。体表面積が 1.0m^2 未満の場合に開始用量を 1mg とした根拠は、SRL-CVA-01試験¹⁴⁾の結果に基づいた。SRL-CVA-01試験¹⁴⁾の本剤錠剤の開始用量は、体表面積 1.0m^2 未満の場合は $1\text{mg}/\text{日}$ とし、投与開始後、定期的に血中トラフ濃度を測定し、 $5\sim 15\text{ng}/\text{mL}$ となるように用量を調節した。有効性及び安全性を検討した結果、本剤錠剤で設定した用法及び用量は妥当であると考えられた。ただし、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、本剤の用量の適宜調節が必要であると考えられた。

・ラパリムス顆粒0.2%

本剤錠剤と顆粒剤を用い、健康成人を対象として生物学的同等性試験（NPC-12T-1試験⁸⁾）を実施した結果、生物学的に同等と判定できず、本剤錠剤に対する顆粒剤の AUC_t は1.48倍（幾何平均比）、 C_{max} は2.30倍（幾何平均比）であった。

さらに、健康成人並びに小児及び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²⁰⁾を実施し、あらためて本剤錠剤と顆粒剤が等価となる用量比を求めたところ、顆粒剤の血中トラフ濃度は、本剤錠剤に対して1.23倍（90%信頼区間： $1.09\sim 1.37$ ）となった。以上より、本剤錠剤と顆粒剤の用量比は、1：0.8（本剤錠剤 1mg に対して顆粒剤 0.8mg ）であると推定されたが、本剤錠剤と顆粒剤で異なる用量を設定した場合、医療現場の混乱を招く可能性が考えられた。

母集団薬物動態解析²⁰⁾の結果から、顆粒剤を体表面積 1.0m^2 以上（体重 30kg 以上に相当）に 2mg 、 $0.6\sim 1.0\text{m}^2$ 未満に 1mg を投与した場合の血中トラフ濃度は、おおむね $15\text{ng}/\text{mL}$ 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 0.6m^2 未満に対しては、母集団薬物動態解析²⁰⁾の結果からトラフ濃度の中央値が $13.0\text{ng}/\text{mL}$ と高く、90パーセンタイル上限は $68.7\text{ng}/\text{mL}$ 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 0.6m^2 未満における顆粒剤の開始用量は、 1mg を上限とした体重あたりの用量とした。なお、最終母集団薬物動態モデルを用いた薬物動態シミュレーションにおいて、顆粒剤の用量を、月齢3ヵ月未満、3～6ヵ月未満、6～12ヵ月未満、12ヵ月～10歳未満かつ体表面積 0.6m^2 未満で、それぞれ $0.02\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $0.04\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $0.06\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $0.08\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ とした結果、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、想定した体重あたりの用量が妥当であると考えられた。最大用量に関しては、本剤が血中トラフ濃度に応じて用量調節する薬剤のため、体表面積 0.6m^2 以上の患者における顆粒剤の最大用量を本剤錠剤と同じ 4mg としても、過剰量が長期間継続投与される懸念は低いと考えられる。なお、体表面積 0.6m^2 未満の患者における顆粒剤の最大用量は、本剤錠剤の最大用量である 4mg が体表面積 1.0m^2 未満の患者の開始用量（ 1mg ）の4倍に相

当することに準じて、月齢ごとの開始用量の4倍を超えないこととした。

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、用量の調節が必要であると考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 高脂肪食の摂取後に錠剤又は液剤（国内未承認）を投与した場合、血中濃度に影響を及ぼすとの報告がある。安定した血中濃度を維持できるよう、本剤の投与時期は、食後又は空腹時のいずれか一定とすること。[16.2.1、16.2.2参照]

7.2 本剤の血中トラフ濃度や投与量の増加に伴い、間質性肺疾患の発現リスクが増加する可能性がある。間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮し、休薬又は中止すること。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続
軽度の臨床症状 ^{注1)} を認める (日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬し、症状の改善を認めた場合には投与再開可能とする。
重度の臨床症状 ^{注1)} を認める (日常生活に支障があり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性をうわまわると判断された場合のみ、投与中止前の半量からの投与再開可能とする。
生命を脅かす：緊急処置を要する (挿管・人工呼吸管理を要する)	投与中止

注1) 咳嗽、呼吸困難、発熱等

7.3 中等度から重度の肝機能障害がある患者では、投与量を半量から開始すること。[7.4、9.3.1、16.6.1参照]

7.4 増量時、副作用の発現が疑われる場合、肝機能障害がある患者に投与する場合あるいはCYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合等、本剤の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される場合には、本剤の血中トラフ濃度を測定し、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。[7.3、9.3.1、9.3.2、10.、10.2、16.4、16.6.1、16.7.1-16.7.6参照]

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

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、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。

7.6 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではない⁸⁾。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²⁰⁾。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。[1.4、16.1.3、16.1.4参照]

(解説)

下記の理由により、「用法及び用量に関連する注意」の項を設け注意を記載した。

〈効能共通〉

7.1 高脂肪食摂取後にシロリムス橢円錠を単回経口投与すると、空腹時に比べて、 t_{max} 、 C_{max} 及びAUCがそれぞれ32% (19分)、65%及び23%増加したが、 $t_{1/2}$ は食事の影響を受けなかった。また、食後にシロリムス橢円錠を投与すると被験者間及び被験者内の変動が大きくなった²¹⁾。

高脂肪食摂取後にシロリムス液剤を単回経口投与すると、空腹時に比べて、 t_{max} 、 C_{max} 及びAUCがそれぞれ254%増加、34%減少及び35%増加した²²⁾。

以上のことから、本剤は特に高脂肪食とともに摂取すると薬物動態に影響を受けやすいこと、また、本剤の血中トラフ濃度を一定に保つために食事とのタイミングを一定に保つことが重要であると考えられた。

シロリムス橢円錠：承認取得製剤は三角錠であり、橢円錠とは剤形が異なる

シロリムス液剤：国内未承認

7.2 日本人LAM患者 (MLSTS試験⁴⁾) において、リンパ脈管筋腫症に対する本剤錠剤承認時まで2例の間質性肺疾患が認められた (「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)。このうち、1例は臨床症状を認め入院治療を要し、本剤錠剤の投与を中止した。他の1例は無症状であったが、本剤錠剤の投与を中断した。画像所見の改善後に本剤錠剤の投与を再開し、その後同疾患の再発はなく、投与を継続できた。間質性肺疾患が発現した場合には、その程度により、本剤の継続、休薬又は中止を検討する必要がある。

7.3 肝機能障害の重症度分類であるChild-Pugh分類のGradeの上昇に伴い、 $t_{1/2}$ の延長、AUCの増大及びCL/Fの減少が認められた^{注1)}。この結果から、中等度から重度の肝障害がある場合は投与量を50%減量することを考慮する必要がある。

7.4 肝機能障害がある患者は本剤の血中濃度が上昇する可能性がある^{注1)}。また、CYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合は、本剤の血中濃度に影響を及ぼすおそれがある。MILES試験^{2, 3)} 及びMLSTS試験⁴⁾ のいずれにおいても、トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲になるように投与量が調節され、この範囲においては良好な忍容性が示されていることから、15ng/mL以内を目安として投与量を調節する必要がある。

注1) Child-Pugh分類 (脳症、腹水、ビリルビン値、アルブミン値、プロトロンビン時間でグレードを判定) のGrade A (軽症)、Grade B (中等症) 及びGrade C (重症) の肝障害患者と健康成人で薬物動態を比較した結果、 $t_{1/2}$ 、AUC及びCL/Fに有意差が認められ、Child-Pugh分類のGradeの上昇に伴い、 $t_{1/2}$ はAで25%、Bで89%、Cで168%延長し、AUCはAで48%、Bで96%、Cで210%増大、体重で標準化したCL/FはAで32%、Bで36%、Cで67%減少した^{23, 24)}。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

7.5 NPC-12T-LM試験⁷⁾及びNPC-12T-CVA試験⁹⁾では、本剤の投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように用量を増減し、有効性及び安全性が検討された。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-LM試験⁷⁾及びNPC-12T-CVA試験⁹⁾で設定した目標血中トラフ濃度（5～15ng/mL）を目安に本剤の用量の適宜調節が必要であると考えられたことから設定した。本疾患患者においては、血中トラフ濃度を5ng/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。

なお、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結果、いずれの体表面積区分（[0.6～1.0m²未満]、[1.0～1.5m²未満]、[1.5m²以上]）も10日前後で定常状態に達したことから、血中濃度のモニタリングは投与開始から1～2週間後とした。

7.6 本剤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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈リンパ脈管筋腫症の承認時〉

試験名	資料区分	目的	試験デザイン	薬剤・投与群・例数・投与量
MLSTS試験 ⁴⁾ (日本)	評価資料	LAM患者におけるシロリムスの安全性の検討（有効性及び薬物動態の検討を含む）	全国9施設共同、非無作為化、非対照試験（医師主導試験）	シロリムス1mg錠 初期：2mg/日：63例 全血中トラフ濃度：5～15ng/mL
MILES試験 ^{2,3)} (日本、米国、カナダ)	評価資料	LAM患者におけるシロリムスの有効性及び安全性の検討	国際共同、多施設、無作為化、プラセボ対照試験（医師主導試験）	シロリムス1mg錠 初期：2mg/日：46例（日本人13例） プラセボ錠：43例（日本人11例） 全血中トラフ濃度：5～15ng/mL
CAST試験 ¹⁾ (米国)	参考資料	TSC又はLAM患者のAMLに対するシロリムスの効果を検討	非盲検、非対照、単一施設	シロリムス 初期0.25mg/m ² /日（トラフ濃度：最大15ng/mL）：25例
Neurohr, 2011 ²⁵⁾ (ドイツ)	参考資料	進行性肺LAMに対するシロリムスの効果を検討	非盲検、非対照、単一施設	シロリムス 目標トラフ濃度：5～10ng/mL：10例
Taveira-DaSilva, 2011 ²⁶⁾ (ドイツ)	参考資料	LAM患者の呼吸機能、乳び滲出液及びリンパ脈管筋腫に対するシロリムスの効果を検討	非盲検、非対照、単一施設	シロリムス平均1日投与量2.6mg/日（トラフ濃度：5～15ng/mL）：19例
Davies, 2011 ²⁷⁾ (イギリス、スイス)	参考資料	TSC又はLAM患者のAMLに対するシロリムスの効果を検討	非盲検、非対照、多施設	シロリムス液剤：初期0.5mg/m ² /日（トラフ濃度：最大10ng/mL）：16例
217-US ²⁸⁾	参考資料	小児腎移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、非盲検	シロリムス群：64例 (シロリムス+CsA/TAC+STR) 初期量：3mg/m ² /日 目標トラフ濃度：5～15ng/mL 対照群：35例 (CsA/TAC+STR+MMF/AZA)

試験名	資料区分	目的	試験デザイン	薬剤・投与群・例数・投与量
301-US ²⁹⁾	参考資料	腎移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、二重盲検、ダブルブライマー、並行群間	<ul style="list-style-type: none"> シロリムス2mg群：281例 (シロリムス+AZA(Pbo)+CsA+STR) 初期量：6mg 維持量：2mg シロリムス5mg群：269例 (シロリムス+AZA(Pbo)+CsA+STR) 初期量：15mg 維持量：5mg プラセボ群：160例 (シロリムス(Pbo)+AZA+CsA+STR)
302-GL ³⁰⁾	参考資料	腎移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	<ul style="list-style-type: none"> シロリムス2mg群：218例 (シロリムス+CsA+STR) 初期量：6mg 維持量：2mg シロリムス5mg群：208例 (シロリムス+CsA+STR) 初期量：15mg 維持量：5mg プラセボ群：124例 (シロリムス(Pbo)+CsA+STR)
309-GL ³¹⁾	参考資料	腎移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、非盲検	<ul style="list-style-type: none"> シロリムス2mg(錠剤)群：228例 (シロリムス+CsA+STR) 初期量：6mg 維持量：2mg シロリムス2mg(液剤)群：229例 (シロリムス+CsA+STR) 初期量：6mg 維持量：2mg
310-GL ³²⁾	参考資料	腎移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、非盲検	<ul style="list-style-type: none"> シロリムス2mg群：215例 (シロリムス+CsA+STR) 初期量：6mg 維持量：2mg シロリムストラフ濃度調節群：215例 (シロリムス+STR) 初期量：6mg 維持量：2～5mg 目標トラフ濃度：5～15ng/mL 非割付群^{*1}：95例 (シロリムス(2mg)+CsA+STR)
313-GL ³³⁾	参考資料	肝移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、非盲検、並行群間	<ul style="list-style-type: none"> シロリムス群：389例 (シロリムス+STR) 初期量：10～15mg 維持量：3～5mg 目標トラフ濃度：8～16ng/mL 対照群：210例 (CsA/TAC+STR)
316-GL ³⁴⁾	参考資料	腎移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、非盲検、並行群間	<ul style="list-style-type: none"> シロリムス群：551例 (シロリムス+STR+MMF/AZA) 初期量：12～20mg 目標トラフ濃度：8～20ng/mL 対照群：273例 (CsA/TAC+STR+MMF/AZA)

試験名	資料区分	目的	試験デザイン	薬剤・投与群・例数・投与量
318-WW ³⁵⁾	参考資料	腎移植患者に対するシロリムスの安全性を検討	無作為化、非盲検、並行群間	・シロリムス群：310例 (シロリムス+BXM+MMF+STR) 初期量：15mg 目標トラフ濃度：8～15ng/mL ・対照群：161例 (CsA+BXM+MMF+STR)
GMR-35009 ³⁶⁾ (165-US)	参考資料	健康成人にシロリムス(3種の製剤)を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを検討	無作為化、オープン、3期クロスオーバー試験	3種の製剤(1mg楕円錠、2mg楕円錠、1mg/mL液剤)を6mgの投与量でそれぞれ1週間間隔で単回経口投与 24例
CSR-49686 ³⁷⁾ (187-UK)	参考資料	健康成人にシロリムス(1mg三角錠、2mg三角錠又は5mg三角錠)を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティと安全性を検討	無作為化、オープン、3期クロスオーバー試験	シロリムス1mg三角錠を10錠(10mg)、2mg三角錠を5錠(10mg)、又は5mg三角錠を2錠(10mg)の投与量で3期クロスオーバーとして被験者当たり計3回、単回経口投与 24例
GMR-32419 ³⁸⁾ (166-EU)	参考資料	健康成人にシロリムス5mg楕円錠を5～40mg単回経口投与したときの用量比例性を検討	無作為化、オープン、4用量、2期クロスオーバー試験	シロリムス楕円錠を5mg(1錠)、10mg(2錠)、20mg(4錠)又は40mg(8錠)の投与量のうちの2用量をそれぞれ14日間間隔で単回経口投与 36例
CSR-44297 ³⁹⁾ (186-UK)	参考資料	健康成人にシロリムス(2mg、4mg又は5mg)を単回経口投与したときの用量比例性と安全性を検討	無作為化、オープン、3期クロスオーバー試験	3期クロスオーバーとして第1期に1mg三角錠×2錠、2mg三角錠×2錠又は1mg×5錠を単回経口投与。第2期及び第3期に、各期で異なる投与量を投与 28例
GMR-31331 ²¹⁾ (172-US)	参考資料	健康成人にシロリムス楕円錠を経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を検討	単一施設、オープン、単回投与、無作為化、2期クロスオーバー試験	シロリムス1mg楕円錠を10mg(10錠)の投与量で空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回経口投与 24例
GTR-26642 ⁴⁰⁾ (129-US)	参考資料	健康成人に ¹⁴ C標識したシロリムス液剤を単回投与したときの代謝動態の特性を検討	単一施設、オープン、単回投与	42mgのシロリムス液剤(8mL、116.5µCi、 ¹⁴ C標識シロリムス)を240mLの水で、空腹時に服用 6例
GMR-33150 ⁴¹⁾ (135-EU)	参考資料	健康成人にシロリムスとジルチアゼムを併用投与したときの薬物動態学的相互作用の可能性を検討	単一施設、オープン、単回投与、無作為化、3期クロスオーバー試験	・シロリムス10mg(5mg/mL液剤を2mL) ・ジルチアゼム120mg 18例
CSR-45726 ⁴²⁾ (183-US)	参考資料	健康成人にシロリムスとベラパミルを併用投与したときの薬物動態学的相互作用の可能性を検討	単一施設、オープン、非無作為化、反復投与、2期	・シロリムス6mg又は2mg(1mg/mL液剤を6mL又は2mL) ・ベラパミル120mg、180mg 34例
CSR-45727 ⁴³⁾ (182-US)	参考資料	健康成人にシロリムスとエリスロマイシンを併用投与したときの薬物動態学的相互作用の可能性を検討	単一施設、オープン、非無作為化、反復投与、2期	・シロリムス6mg又は2mg(1mg/mL液剤を6mL又は2mL) ・エリスロマイシン800mg 28例

試験名	資料区分	目的	試験デザイン	薬剤・投与群・例数・投与量
GMR-31057 ⁴⁴⁾ (136-US)	参考資料	健康成人にシロリムスとケトコナゾールを併用投与したときの薬物動態学的相互作用の可能性を検討	単一施設、オープン、ケトコナゾール反復投与時にシロリムス単回投与、非無作為化、2期	・シロリムス液剤5mg (5mg/mL液剤を1mL) ・ケトコナゾール200mg 24例
GMR-31332 ⁴⁵⁾ (156-US)	参考資料	健康成人にシロリムスとリファンピシンを併用投与したときの薬物動態学的相互作用の可能性を検討	単一施設、オープン、リファンピシン反復投与時にシロリムス単回投与、非無作為化、2期	・シロリムス20mg (5mg/mL液剤を4mL) ・リファンピシン600mg 16例
GMR-31265 ⁴⁶⁾ (168-US)	参考資料	健康成人にシロリムスとCsAを併用投与したときの薬物動態学的相互作用の可能性を検討	単一施設、単回投与、オープン、無作為化、4治療×4期クロスオーバー試験	・シロリムス10mg (1mg錠×10) ・CsA300mg 28例

シロリムス液剤：国内未承認

シロリムス楕円錠：承認取得製剤は三角錠であり、楕円錠とは剤形が異なる

MLSTS：Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial For Safety

MILES：Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus

CAST：Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial

LAM：Lymphangioleiomyomatosis (リンパ管筋腫症)

TSC：Tuberous Sclerosis Complex (結節性硬化症)

AML：Angiomyolipoma (血管筋脂肪腫)

CsA：cyclosporine

TAC：tacrolimus

BXM：basiliximab

STR：steroids

Pbo：Placebo

MMF：mycophenolate mofetil

AZA：azathioprine

*1：割付けまでに試験を中止した患者（95例）においても、割付けまでシロリムスの投与を受けていたため非割付群として掲載した。

〈難治性リンパ管疾患の承認時〉

試験名	資料区分	目的	試験デザイン	薬剤・投与群・例数・投与量
NPC-12T-LM試験 ⁷⁾ (日本)	評価資料	難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、非対照試験 (医師主導治験)	シロリムス1mg錠：11例 <初期量> 体表面積1.0m ² 以上：2mg/日 体表面積1.0m ² 未満：1mg/日 <目標トラフ濃度> 5～15ng/mL
SRL-CVA-01試験 ⁴⁷⁾ (日本)	参考資料	難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対するシロリムスの安全性及び有効性の検討	多施設共同、非盲検、非対照試験 (特定臨床研究)	シロリムス1mg錠：40例 <初期量> 体表面積1.0m ² 以上：2mg/日 体表面積1.0m ² 未満：1mg/日 <目標トラフ濃度> 5～15ng/mL ※錠剤を粉砕等で投与した患者：24例〔錠剤が服用できない乳幼児では、小児用製剤 (顆粒剤) の利用が可能になるまでは本剤錠剤を粉砕・懸濁・分割して投与した〕 シロリムス顆粒剤 (0.2%)：13例 <初期量> 3ヵ月未満：0.02mg/kg/日 3ヵ月～6ヵ月未満：0.04mg/kg/日 6ヵ月以上～12ヵ月未満：0.06mg/kg/日 12ヵ月以上：0.08mg/kg/日 <目標トラフ濃度> 5～15ng/mL

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の承認時〉

試験名	資料区分	目的	試験デザイン	薬剤・投与群・例数・投与量
NPC-12T-1試験 ⁸⁾ (日本)	評価資料	健康成人を対象とした 顆粒剤と錠剤の生物学的 同等性の検討	非盲検、2剤2群2期 クロスオーバー試験	シロリムス1mg錠を2錠(2mg)、シ ロリムス顆粒剤(0.2%)を1g(2mg) の投与量でそれぞれ14日間以上の間 隔で単回経口投与 10例
NPC-12T-CVA試験 ⁹⁾ (日本)	評価資料	難治性の脈管腫瘍・脈 管奇形に対するシロリ ムスの有効性及び安全 性の検討	多施設共同、非盲検、 非対照試験(医師主 導治験)	シロリムス1mg錠：4例 <初期量> 体重30kg以上：2mg/日 <目標トラフ濃度> 5～15ng/mL シロリムス顆粒剤(0.2%)：9例 <初期量> 体重30kg以上：1.4mg/日 体重30kg未満： 3ヵ月未満：0.02mg/kg/日 3ヵ月～6ヵ月未満：0.04mg/kg/日 6ヵ月以上～12ヵ月未満：0.06mg/ kg/日 12ヵ月以上：0.08mg/kg/日 <目標トラフ濃度> 5～15ng/mL
SRL-CVA-01試験 ¹⁴⁾ (日本)	参考資料	難治性の脈管腫瘍・脈 管奇形に対するシロリ ムスの安全性及び有効 性の検討	多施設共同、非盲検、 非対照試験(特定臨 床研究)	シロリムス1mg錠：86例 <初期量> 体表面積1.0m ² 以上：2mg/日 体表面積1.0m ² 未満：1mg/日 <目標トラフ濃度> 5～15ng/mL シロリムス顆粒剤(0.2%)：29例 <初期量> 3ヵ月未満：0.02mg/kg/日 3ヵ月～6ヵ月未満：0.04mg/kg/日 6ヵ月以上～12ヵ月未満：0.06mg/ kg/日 12ヵ月以上：0.08mg/kg/日 <目標トラフ濃度> 5～15ng/mL

(2) 臨床薬理試験

心電図への影響

① 難治性乾癬患者（外国人のデータ）⁴⁸⁾

難治性乾癬患者にシロリムス1～5mg/m²/日又はプラセボを12週間投与したとき、シロリムスのいずれの投与量においてもQT間隔の延長は認められず、プラセボ群に対する有意差は認められなかった。

難治性乾癬患者におけるQT間隔への影響

	シロリムス 1mg/m ² /日*	シロリムス 3mg/m ² /日*	シロリムス 5mg/m ² /日*	プラセボ
例数	23	25	20	27
ベースライン (SD)	386.2±29.3	388.4±31.5	393.9±26.4	399.3±32.5
変化量 (SE)	-4.12±5.38	-19.72±6.81	-16.78±4.92	-12.16±4.95
ANCOVA (vs プラセボ)	p=0.804	p=0.053	p=0.296	-

QT間隔 (ミリ秒)

*: シロリムス1mg/m²/日は170cm、60kgの患者で約1.7mg/日に相当

② 腎同種移植術後患者－1（外国人のデータ）⁴⁹⁾

腎同種移植術後患者を対象とし、シロリムス投与群（シロリムス群）とシクロスポリンA投与群（CsA群）を比較検討した（両群共にアザチオプリン及びステロイドを併用）。シロリムス群では初期の8週間の全血中トラフ濃度が約30ng/mL、8週以降は約15ng/mLとなるように投与量を調節した。シロリムス群及びCsA群いずれにおいても投与24週後及び52週後におけるQT間隔にベースラインからの有意な延長は認められず、両群間にも有意差は認められなかった。

腎同種移植術後患者におけるQT間隔への影響

投与群	投与24週後		投与52週後	
	シロリムス群	CsA群	シロリムス群	CsA群
例数	15	18	13	18
ベースライン (SD)	339.5±46.3	367.6±56.4	343.5±46.3	360.7±71.3
変化量 (SE)	28.5±15.9 ^{NS}	-0.9±16.8 ^{NS}	27.5±13.1 ^{NS}	27.7±17.7 ^{NS}
ANCOVA (群間)	p=0.940		p=0.207	

QT間隔 (ミリ秒)

NS: p>0.05 vs ベースライン

③腎同種移植術後患者－2（外国人のデータ）⁵⁰⁾

腎同種移植術後患者を対象とし、シロリムス投与群（シロリムス群）とシクロスポリンA投与群（CsA群）を比較検討した（両群共にミコフェノール酸モフェチル及びステロイドを併用）。シロリムス群では初期の2ヵ月の全血中トラフ濃度が約30ng/mL、2ヵ月以降は約15ng/mLとなるように投与量を調節した。シロリムス群では投与24週後及び52週後におけるQT間隔にベースラインからの有意な延長は認められなかったが、CsA群では52週後において有意な延長が認められ（ $p<0.001$ ）、シロリムス群との有意差も認められた（ $p=0.039$ ）。

腎同種移植術後患者におけるQT間隔への影響

投与群	投与24週後		投与52週後	
	シロリムス群	CsA群	シロリムス群	CsA群
例数	18	17	25	27
ベースライン (SD)	353.4 ± 35.9	354.0 ± 65.0	354.1 ± 31.0	345.5 ± 59.2
変化量 (SE)	4.1 ± 7.2 ^{NS}	24.7 ± 16.9 ^{NS}	5.3 ± 8.1 ^{NS}	36.6 ± 12.5*
ANCOVA (群間)	p=0.067		p=0.039	

QT間隔（ミリ秒）

NS： $p>0.05$ vs ベースライン

*： $p<0.001$ vs ベースライン

注) 国内における効能又は効果

〈ラバリムス錠1mg〉

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

〈ラバリムス顆粒0.2%〉

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈リンパ脈管筋腫症〉

MILES試験^{2, 3)}

リンパ脈管筋腫症患者89例（全例女性、日本人患者24例を含む）を対象に、MILES試験^{2, 3)}を実施し、本剤錠剤又はプラセボを空腹時又は食後いずれかの条件で経口投与した。シロリムス群は、シロリムス2mg（1mg錠×2）/日で投与開始し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲を維持するよう用量調節した。投与1年間の1秒量（FEV₁）の傾きは表のとおりであり、シロリムス群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ ；検証的な解析結果、線形混合効果モデル）。

投与1年間におけるFEV₁値の変化（mL/月）（ITT集団、OC）

	シロリムス群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)} 、p値 ^{b)}
ベースライン ^{a)} （mL）	1357 ± 400 (46)	1378 ± 446 (43)	
投与12ヵ月後（mL）	1383 ± 394 (41)	1272 ± 414 (34)	
変化量（mL）	19 ± 124 (41)	-134 ± 182 (34)	
傾き ^{b)} （mL/月）	1.1 ± 2.0 (46)	-11.8 ± 2.0 (43)	12.9 [7.3, 18.5] $p < 0.0001$ ；検証的な解析結果

平均値 ± 標準偏差（例数）、傾きは点推定値 ± 標準誤差（例数）

a) 投与前に測定した2回のうちの最大値

b) 投与群、時期（月）、時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者及び時期を変量効果とした線形混合効果モデル

MILES試験^{2, 3)}

目的	リンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者におけるシロリムスの有効性について、プラセボを対照として検討するとともに、安全性を検討する
試験デザイン	国際共同、多施設 (日本、米国、カナダ13施設)、無作為化、プラセボ対照試験
対象	LAM患者89例 (シロリムス群46例、プラセボ群43例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の女性 ・ 胸部HRCT (high-resolution CT (高分解能CT)) によりLAMの診断がなされ、以下のうち、1項目以上を認める <ul style="list-style-type: none"> a) 肺、腹部腫瘍、リンパ節又は腎臓の生検、あるいは紡錘/上皮細胞のHMB45陽性染色を示す胸部又は腹部から採取した細胞の細胞診でLAMを認める b) CT、MRI又は生検で、結節性硬化症 (TSC)、血管筋脂肪腫 (AML) 又は乳び胸水 (穿刺で確認) を認める c) 血清VEGF-D値\geq800pg/mL ・ 気管支拡張薬投与後の%FEV₁*\leq70% <p>※: 対標準1秒量</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ アテローム性動脈硬化症に関連した心筋梗塞、狭心症又は脳卒中の既往のある患者 ・ 妊娠、授乳又は次の2年以内に妊娠する計画がある患者 ・ 不十分な避妊と認められる患者 ・ 重要な血液学又は肝機能異常 (トランスアミナーゼ値>正常範囲上限値の3倍、ヘマトクリット値<30%、血小板数<80,000/mm³、調整した純粋な好中球数<1,000/mm³、総白血球数<3,000/mm³) の患者 ・ 治験薬投与開始時に感染症を併発している患者 ・ 治験薬投与開始前の8週間以内に手術 (体腔への侵襲を含む、又は3針以上の縫合を必要とする手術) をした患者 ・ 無作為化前30日以内に他の治験薬の使用患者 ・ コントロール不良の高脂血症患者 ・ 肺移植を受けた、あるいは移植リストにアクティブ登録している患者 ・ 呼吸機能検査が実施できない患者 ・ クレアチニン>2.5mg/dLの患者 ・ 治験担当医師が横隔膜機能に影響を及ぼす十分な乳び腹水と認めた患者 ・ 治験担当医師が呼吸機能に影響を及ぼす十分な胸水 (通常、>500mL) を認めた患者 ・ 過去2 ヶ月以内の急性気胸があった患者 ・ 過去2年以内に扁平上皮細胞又は基底細胞皮膚がんや子宮頸がん以外の悪性腫瘍の既往がある患者 ・ 無作為化前30日以内にエストロゲンを含む薬剤を使用している患者 ・ 本剤で知られているアレルギーがある患者
試験方法	<p>初期投与量としてシロリムス1日2mg (1mg錠\times2) を経口投与した。投与3週後、3、6、9及び12 ヶ月後に全血中シロリムス濃度を測定し、トラフ濃度が5 ~ 15ng/mLを維持するように投与量を調節した。</p> <p>試験期間は、12 ヶ月間の治験薬投与期間 (治療期) と、それに引き続く治験薬を投与しない12 ヶ月間の観察期間 (追跡観察期) とした。</p>
主要評価項目	・ 1秒量 (FEV ₁) の傾き (mL/月) (投与12 ヶ月間を通した1 ヶ月あたりの平均変化量推定値)

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能：努力肺活量 (FVC)、残気量 (RV)、機能的残気量 (FRC)、全肺気量 (TLC)、6分間歩行距離、肺拡散能力 (DL_{co}) ・血清VEGF-D値 ・QOL:SGRQ^{*1}、SF-36^{*2}、FPI^{*3}、GWBQ^{*4}、EuroQOL-VAS^{*5} (疲労、呼吸困難、生活の質) ・安全性 (有害事象、臨床検査) <p>※1：The St. George's Respiratory Questionnaire 気道閉塞を有する疾患が、総合的な健康状態、日常生活及び満足感に及ぼす影響を評価する</p> <p>※2：Multiple Outcome Survey Short-Form 36 身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康の8つの健康概念を測定する設問から成る</p> <p>※3：Functional Performance Inventory 慢性肺疾患患者の活動度の合計スコアを16の項目数で除したもの</p> <p>※4：General Well-Being Questionnaire 生活上の気分、幸福感、快適感等の合計スコアを18項目数で除したもの</p> <p>※5：EuroQOL Visual-Analogue Scales 疲労、呼吸困難、QOLの3項目で評価する</p>
解析方法	<p>繰り返し測定値のデータ (FEV₁、FVC、RV、FRC、TLC、6分間歩行距離、DL_{co}、VEGF-D、QOLの各種評価指標) について下記の解析を実施した。</p> <p>①投与12ヵ月間の傾きの群間比較：被験者 (切片) 及び時期 (傾き) を変量効果、治験薬、時期、治験薬×時期 (傾き) を固定効果とする線形混合効果モデルにより傾きを推定し、群間比較した。</p> <p>②投与12ヵ月後の変化量の群間比較：ベースラインを共変量、治験薬を固定効果とする一般線形モデルにより、群間比較した。</p> <p>③投与12ヵ月間の傾きの群内比較：実薬、プラセボそれぞれについて、被験者 (切片) 及び時期 (傾き) を変量効果、時期 (傾き) を固定効果とする線形混合効果モデルにより傾きを推定し、傾き=0と比較した。</p> <p>④投与12ヵ月後の群内比較：実薬、プラセボそれぞれについて、ベースラインと投与12ヵ月後をWilcoxon符号付順位検定により比較した。</p> <p>なお、FEV₁の解析①は検証的な解析項目である。</p>

【患者背景】

患者背景を以下に示した。シロリムス群とプラセボ群の人口統計学的特性及びベースライン値はともに類似し、偏りは認められなかった。

人口統計学的特性及びベースライン値

	プラセボ群	シロリムス群	全例
総患者数（治験薬投与例）	43例（女性）	46例（女性）	89例
年齢（歳） Mean ± SD	45.9 ± 10.3	45.0 ± 10.9	45.4 ± 10.6
中央値（最小，最大）	45（25, 65）	44.5（23, 63）	45（23, 65）
人種/n（%） 白人	30（70）	29（63）	59（66）
日本人	11（26）	13（28）	24（27）
黒人	1（2）	1（2）	2（2）
その他	1（2）	3（7）	4（4）
結節性硬化症（TSC）/n（%）	4（9）	4（9）	8（9）
閉経・妊娠可能性なし/n（%）	16（37）	14（30）	30（34）
血管筋脂肪腫（AML）の既往/n（%）	22（51）	22（48）	44（49）
気胸の既往/n（%）	29（67）	24（52）	53（60）
既往患者1人あたりの平均回数	3.6	4.7	4.1
乳び胸水の既往/n（%）	5（12）	4（5）	9（10）
酸素補給療法 持続補給/n（%）	14（33）	14（30）	28（31）
間欠補給/n（%）	23（53）	29（63）	52（58）
組入れ時の評価*			
細胞診 + HRCT**/n（%）	25（58）	29（63）	54（61）
臨床所見 + HRCT/n（%）	12（28）	11（24）	23（26）
VEGF-D + HRCT/n（%）	6（14）	6（13）	12（13）
血清VEGF-D（pg/mL）（Mean ± SD）	2223 ± 2997	1848 ± 1514	2029 ± 2343

*：重複あり

**：high-resolution CT（高分解能CT）

肺機能検査においても両群で偏りは認められなかった。

肺機能検査

	プラセボ群 (n=43)	シロリムス群 (n=46)	全例 (n=89)
FEV ₁ (mL)	1378 ± 446	1357 ± 400	1367 ± 420
%FEV ₁ (%)	47.73 ± 14.37	49.29 ± 13.31	48.54 ± 13.77
FVC (mL)	2909 ± 749	2682 ± 622	2791 ± 692
%FVC (%)	80.77 ± 17.62	78.73 ± 15.70	79.71 ± 16.60
FEV ₁ /FVC比	0.48 ± 0.15	0.52 ± 0.16	0.50 ± 0.15
TLC (mL)	5270 ± 1463	4856 ± 986	5056 ± 1249
%TLC (%)	106.70 ± 29.45	103.83 ± 21.71	105.21 ± 25.63
FRC (mL)	3175 ± 1059	2838 ± 710	3000 ± 905
%FRC (%)	116.61 ± 38.29	108.67 ± 22.97	112.49 ± 31.32
RV (mL)	2409 ± 1029	2133 ± 703	2266 ± 881
%RV	147.48 ± 69.25	135.78 ± 48.15	141.42 ± 59.22
DL _{CO} (mL/mmHg/min)	10.42 ± 4.82	10.05 ± 4.47	10.23 ± 4.61
%DL _{CO} (%)	43.77 ± 20.56	43.12 ± 17.66	43.43 ± 18.97
6分間歩行距離 (m)	399 ± 115	407 ± 96	403 ± 105

Mean ± SD

COPDの病期分類*を参考にした閉塞性肺障害の程度は、軽度（%FEV₁で80%以上）が0例、中等度（%FEV₁で50～80%未満）が41例（46.1%）、高度（%FEV₁で30～50%未満）が39例（43.8%）及び極めて高度（30%未満）が9例（10.1%）であった。

COPDの病期分類*による閉塞性肺障害の程度

COPD分類	%FEV ₁	プラセボ群 (n=43)	シロリムス群 (n=46)	全例 (n=89)
I期	≥80	0例 (0.0%)	0例 (0.0%)	0例 (0.0%)
II期	50≤, <80	22例 (51.2%)	19例 (41.3%)	41例 (46.1%)
III期	30≤, <50	14例 (32.6%)	25例 (54.3%)	39例 (43.8%)
IV期	30<	7例 (16.3%)	2例 (4.3%)	9例 (10.1%)

※（参考）COPDの病期分類

病期	特徴
I期	軽度の気流閉塞 % FEV ₁ ≥ 80%
II期	中等度の気流閉塞 50% ≤ % FEV ₁ < 80%
III期	高度の気流閉塞 30% ≤ % FEV ₁ < 50%
IV期	極めて高度の気流閉塞 % FEV ₁ < 30%

気管支拡張薬投与後の1秒率（FEV₁/FVC）70%未満が必須条件

健康関連症状スコアにおいても両群で偏りは認められなかった。

健康関連症状スコア

	プラセボ群 (n=43)	シロリムス群 (n=46)	全例 (n=89)
SGRQ	45.79 ± 15.58	46.99 ± 14.92	46.41 ± 15.17
SF-36			
精神的健康	48.53 ± 10.74	48.76 ± 11.44	48.65 ± 11.04
身体的健康	38.01 ± 9.60	37.33 ± 8.85	37.66 ± 9.17
EuroQOL-VAS			
疲労	49.51 ± 24.20	50.2 ± 25.31	49.87 ± 24.64
呼吸困難	39.72 ± 22.06	48.48 ± 24.49	44.25 ± 23.63
QOL	67.09 ± 20.11	68.5 ± 18.61	67.82 ± 19.25
FPI	2.35 ± 0.49	2.25 ± 0.51	2.29 ± 0.50
GWBQ	62.63 ± 4.24	62.78 ± 5.15	62.71 ± 4.71

Mean ± SD

SGRQ：疾患が総合的な健康状態、日常生活及び満足感に及ぼす影響を評価するための手段であり、（可逆性又は不可逆性の）気道閉塞を有する患者用に開発されている。各スコアは0～100の範囲で、低いスコアほどよい機能を示す。

SF-36：体的健康（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感）、精神的健康（活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）の8つの健康概念を測定する設問から成る。

EuroQOL-VAS：疲労、呼吸困難、QOLの3つについて0～100のアナログスケールで評価する。QOL：スコアが低いほど質が悪い、呼吸困難・疲労：スコアが高いほど質が悪い。

FPI：慢性肺疾患の患者の日常生活の活動度を示す指標で、スコアが低いほど健康状態が悪い。

GWBQ：生活上の気分、幸福感、快適感等を示す指標で、スコアは1～110の範囲で、低いスコアは悪い健康状態を示す。

【結果】

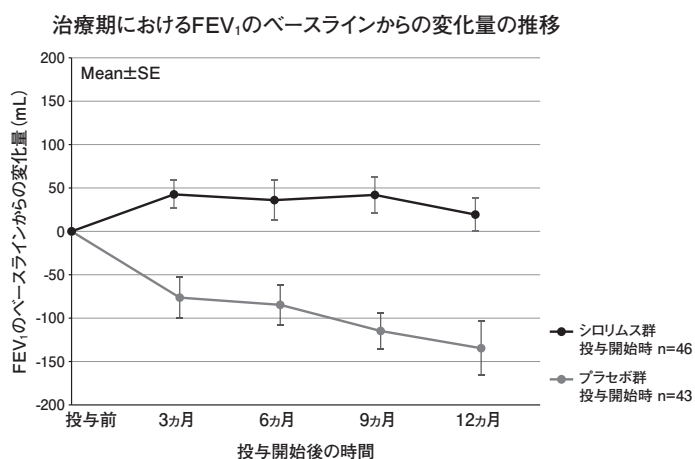
[有効性]

■1秒量 (FEV₁) に対する効果 (主要評価項目)

89例 (全例女性、日本人患者24例を含む) において、主要評価項目であるFEV₁がプラセボ群で12ヵ月を通して1ヵ月あたり平均11.8mL減少したのに対し、シロリムス群では1ヵ月あたり平均1.1mL増加し、両群間で有意差が認められた (p<0.0001; 検証的な解析結果、線形混合効果モデル)。また、FEV₁の傾き (投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値) は、シロリムス群では1.1±2.0 (平均±SE) であり、傾き=0と比べて有意な変動は認められなかった (p=0.5687*, 線形混合効果モデル) が、プラセボ群では-11.8±2.0 (平均±SE) であり、有意な減少 (p<0.0001*, 線形混合効果モデル) が認められた。

シロリムス投与中止後12ヵ月間のFEV₁の傾き (±SE) は、シロリムス群で-8±2mL/月、プラセボ群で-14±3mL/月であった。

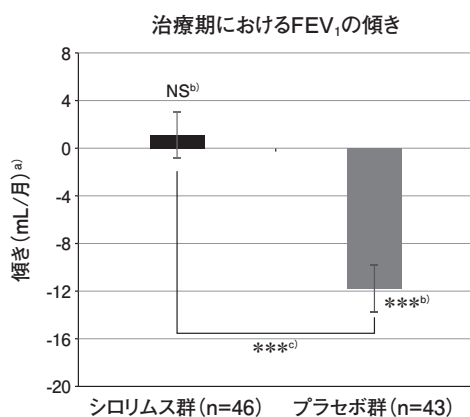
* : 多重性を調整していない



FEV₁ (mL)

	投与前	12ヵ月後	変化量
シロリムス群	1357 ± 400 (n=46)	1383 ± 394 (n=41)	19 ± 124 (n=41)
プラセボ群	1378 ± 446 (n=43)	1272 ± 414 (n=34)	-134 ± 182 (n=34)

Mean ± SD



線形混合効果モデルによる両側検定

***: p<0.0001, NS: 有意差なし

a) 投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値 (±SE)

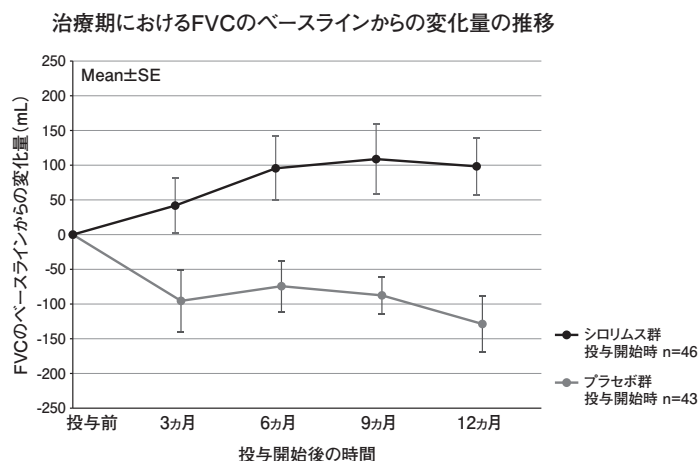
b) 傾き=0との比較、多重性を調整していない

c) 検証的な解析結果

■ 努力肺活量（FVC）に対する効果（副次評価項目）

89例（全例女性、日本人患者24例を含む）において、FVCがプラセボ群で12ヵ月を通して1ヵ月あたり平均11.3mL減少したのに対し、シロリムス群では1ヵ月あたり平均8.4mL増加し、両群間で有意差が認められた（ $p < 0.0001^*$ 、線形混合効果モデル）。また、FVCの傾き（投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値）について、シロリムス群では傾き=0と比べて有意な増加（ $p = 0.0093^*$ 、線形混合効果モデル）、プラセボ群では有意な減少（ $p = 0.0010^*$ 、線形混合効果モデル）が認められた。

*：多重性を調整していない

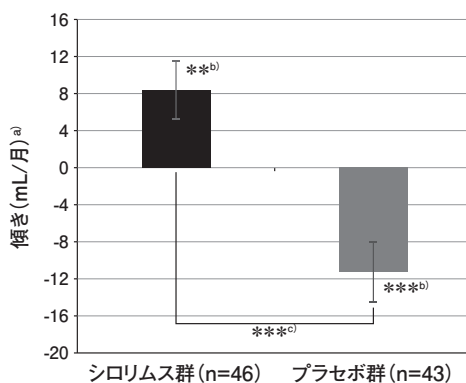


FVC (mL)

	投与前	12ヵ月後	変化量
シロリムス群	2682 ± 622 (n=46)	2780 ± 735 (n=41)	97 ± 260 (n=41)
プラセボ群	2909 ± 749 (n=43)	2843 ± 668 (n=34)	-129 ± 233 (n=34)

Mean ± SD

治療期におけるFVCの傾き



線形混合効果モデルによる両側検定

***: $p \leq 0.001$, **: $p < 0.01$

a) 投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値 (±SE)

b) 傾き=0との比較、多重性を調整していない

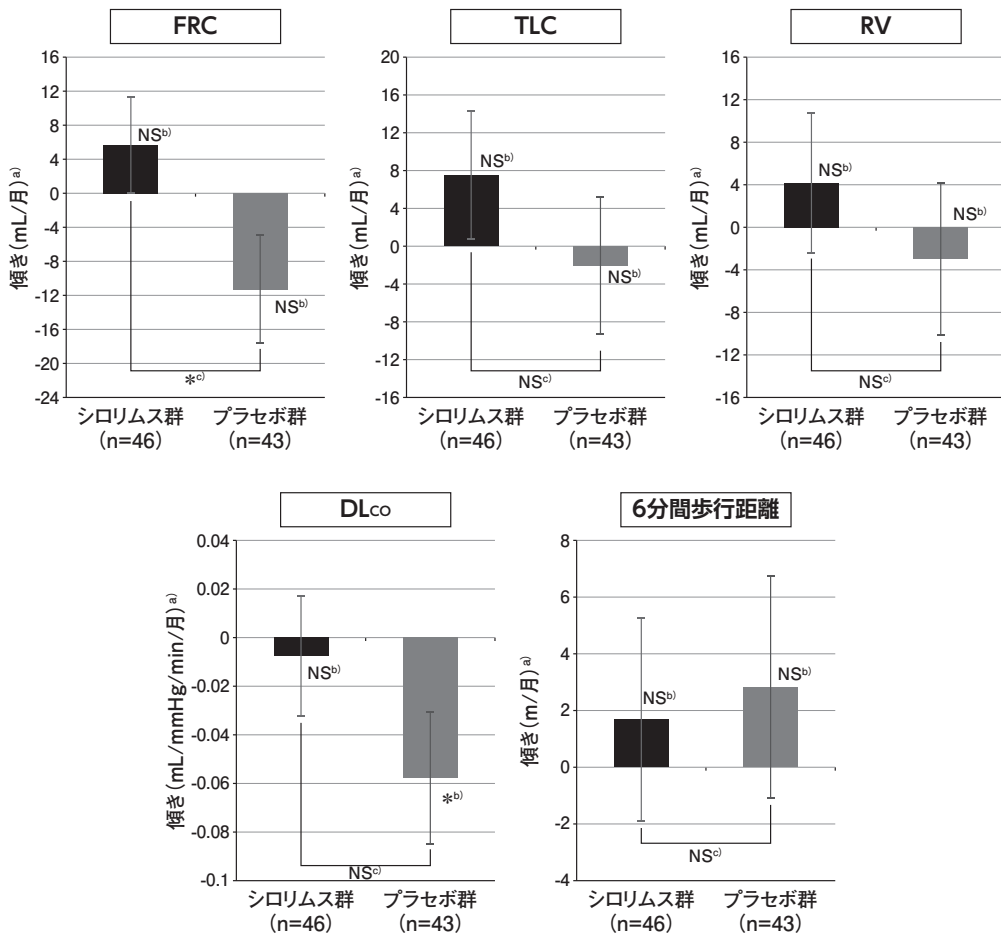
c) 多重性を調整していない

■他の呼吸機能検査項目に対する効果（副次評価項目）

機能的残気量（FRC）の傾き（投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値）について、両群間で有意な差が認められた（ $p=0.0491^*$ 、線形混合効果モデル）。全肺気量（TLC）、残気量（RV）、肺拡散能力（DL_{co}）、6分間歩行距離の傾きについては、両群間で有意差が認められなかった*（線形混合効果モデル）。

*：多重性を調整していない

治療期における呼吸機能検査項目の傾き



線形混合効果モデルによる両側検定

*: $p < 0.05$, NS: 有意差なし

a) 投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値 (±SE)

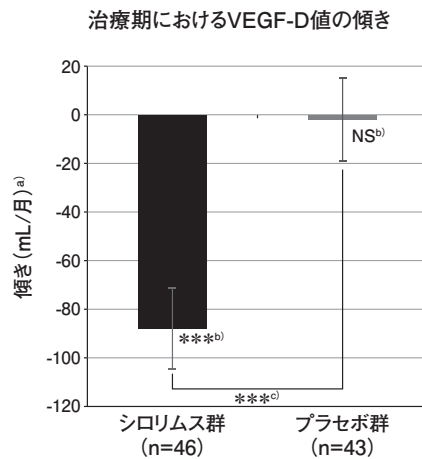
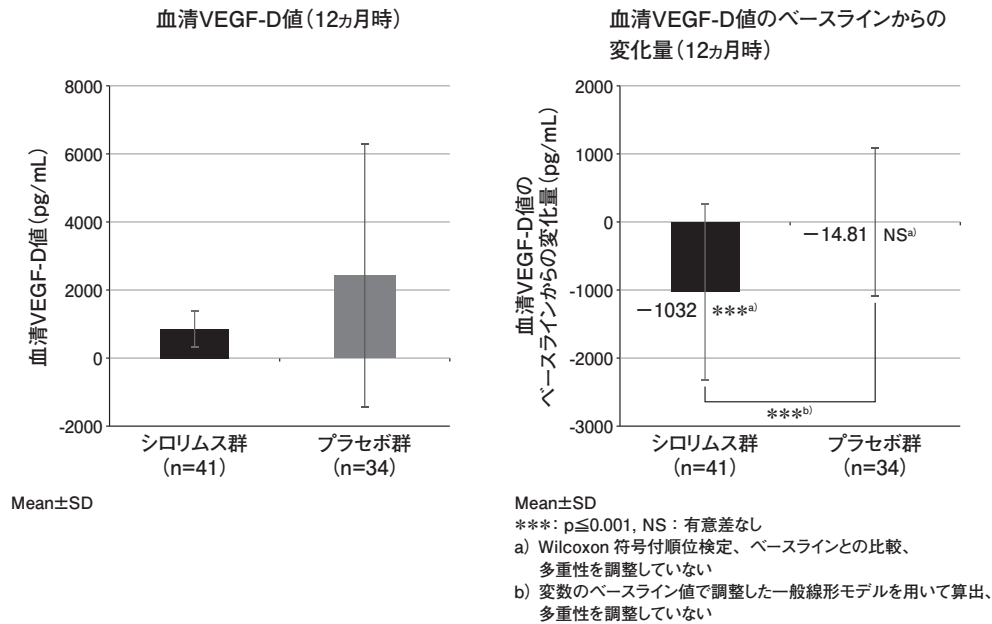
b) 傾き=0との比較、多重性を調整していない

c) 多重性を調整していない

■血清VEGF-D値に対する効果（副次評価項目）

シロリムス群ではVEGF-D値がベースラインに比べて有意に減少し（ $p < 0.001^*$ 、Wilcoxon符号付順位検定）、その変化量についてプラセボ群との有意な差が認められた（ $p = 0.001^*$ 、一般線形モデル）。また、VEGF-D値の傾き（投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値）も傾き=0と比べて有意に減少し（ $p < 0.0001^*$ 、線形混合効果モデル）、プラセボ群との有意な差が認められた（ $p = 0.0006^*$ 、線形混合効果モデル）。

*：多重性を調整していない



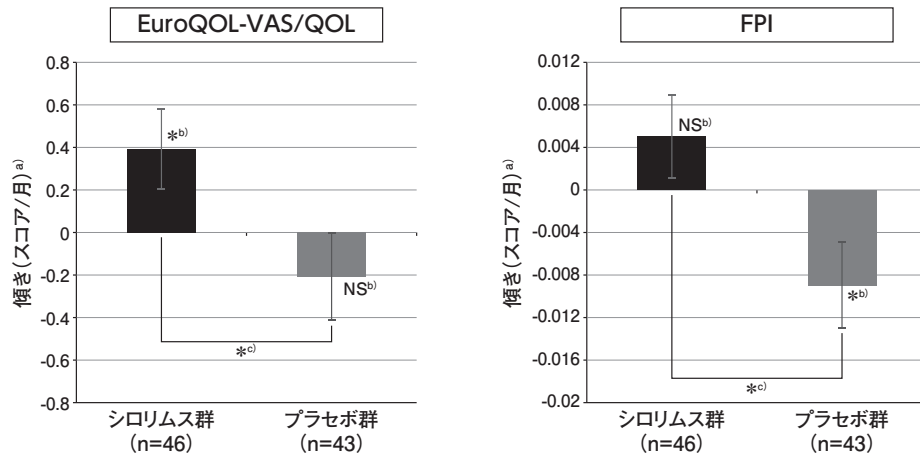
線形混合効果モデルによる両側検定
 ***: $p < 0.001$, NS: 有意差なし
 a) 投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値(±SE)
 b) 傾き=0との比較、多重性を調整していない
 c) 多重性を調整していない

■QOLに対する影響（副次評価項目）

アンケートで患者のQOLを各種評価指標〔FPI、GWBQ、SGRQ、SF-36、EuroQOL-VAS〕を用いて調査した。EuroQOL-VAS/QOLスコア及びFPIスコアの傾きについて、両群間で有意な差が認められた（ $p < 0.05^*$ 、線形混合効果モデル）。EuroQOL-VAS呼吸困難スコア及び疲労スコア、SGRQ、SF-36、GWBQの各QOLスコアの傾きについては両群間で有意な差が認められなかった*（線形混合効果モデル）。

*：多重性を調整していない

治療期におけるEuroQOL-VAS/QOLスコア及びFPIスコアの傾き



線形混合効果モデルによる両側検定

*: $p < 0.05$, NS: 有意差なし

a) 投与 12 ヶ月間を通じた 1 ヶ月あたりの平均変化量推定値 (±SE)

b) 傾き = 0 との比較、多重性を調整していない

c) 多重性を調整していない

EuroQOL-VAS/QOL：QOLについて0～100のアナログスケールで評価する。スコアが低いほど質が悪い。

FPI：慢性肺疾患の患者の日常生活の活動度を示す指標で、スコアが低いほど健康状態が悪い。

[安全性] (副次評価項目)

シロリムス群では、46例(日本人13例を含む)中45例(97.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、口内炎29例(63.0%)、下痢26例(56.5%)、疼痛20例(43.5%)、ざ瘡20例(43.5%)、感染19例(41.3%)、呼吸障害17例(37.0%)、悪心13例(28.3%)、皮膚障害13例(28.3%)、咳嗽11例(23.9%)、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症10例(21.7%)、末梢性浮腫9例(19.6%)、筋骨格障害9例(19.6%)、臨床検査異常9例(19.6%)、胃腸障害8例(17.4%)、疲労8例(17.4%)、呼吸困難7例(15.2%)、浮動性めまい7例(15.2%)、AST(GOT)増加6例(13.0%)等であった。

重篤な副作用として感染2例(4.3%)、呼吸困難及び心嚢液貯留1例(2.2%)、投与中止に至った副作用として薬剤性肺障害1例(2.2%)が認められた。死亡例は報告されなかった。

プラセボ群では、43例(日本人11例含む)中41例(95.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、口内炎28例(65.1%)、疼痛22例(51.2%)、感染20例(46.5%)、下痢13例(30.2%)、呼吸障害13例(30.2%)等であった。

[全血中トラフ値の濃度の推移]

全血中トラフ濃度を以下に示した。シロリムスの投与量は、初期量を2mg/日とし、全血中トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲に入るように調節された。測定は3週間後、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後に行われた。平均トラフ濃度のMean±SDは全体では7.1±2.3ng/mLであり、外国人の部分集団では7.0±2.6ng/mL、日本人の部分集団では7.3±1.5ng/mLと、外国人と日本人との間に有意差はみられなかった(p=0.1402)。

全血中トラフ濃度

		3週間後	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	平均トラフ濃度*1
全体	n	37	40	35	38	37	43
	Mean±SD	7.1±3.6	6.5±3.1	6.8±4.9	7.1±3.6	6.9±3.8	7.1±2.3
	範囲	0～18.2	0～14.5	0～18.3	0～16.5	0～15.7	0.9～13.0
外国人	n	26	27	22	25	24	30
	Mean±SD	6.8±3.8	6.2±3.5	7.0±5.0	6.9±4.2	6.1±4.0	7.0±2.6
	範囲	0～18.2	0～14.5	0～17.6	0～16.5	0～13.7	0.9～13.0
日本人	n	11	13	13	13	13	13
	Mean±SD	7.8±3.2	7.1±1.9	6.5±4.8	7.4±2.2	8.3±3.1	7.3±1.5
	範囲	3.9～16.1	4.6～10.9	0～18.3	3.7～10.5	3.9～15.7	4.5～10.1
外国人vs日本人*2	p値	p=0.463					p=0.1402

(ng/mL)

*1: 投与3週間後から12ヵ月後のトラフ濃度-時間曲線下面積(AUC)を時間で除した値

*2: 年齢、体重を共変量とした一般線形モデルによる分散分析

[1日投与量]

投与期別の1日投与量を以下に示した。すべての患者が2mg/日で投与を開始した。投与量の平均は期間を通して1.8～2.0mg/日であった。

1日投与量

	1日投与量	開始時	3週間後	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後
全体	n	46	37	40	35	38	37
	Mean±SD	2.0	1.9±0.3	1.9±0.8	2.0±0.7	1.8±0.9	1.8±1.0
	範囲	2～2	0～2	0～3	0～4	0～4	0～4
外国人	n	33	26	27	22	25	24
	Mean±SD	2.0	1.9±0.4	1.9±0.9	2.0±0.9	1.9±1.0	1.8±1.1
	範囲	2～2	0～2	0～3	0～4	0～4	0～4
日本人	n	13	11	13	13	13	13
	Mean±SD	2.0	2.0±0.0	2.0±0.4	2.0±0.4	1.8±0.7	1.8±0.8
	範囲	2～2	2～2	1～3	1～3	0～3	0～3

(mg/日)

[投与状況のまとめ]

46例における投与12ヵ月間の投与状況は以下のとおりであった。

投与状況のまとめ

	シロリムス群
全投与例	46
2mg投与維持例 ^{a)}	24 (52)
増量例 (投与期間中1回でも増量した症例)	14 (30)
3mgへの増量例	12 (26)
4mgへの増量例	2 (4)
1mgへの減量例 (投与期間中1回でも減量した症例)	10 (22)
中止・休薬例	7 (15)
その他 (投与量未確認、不規則投与等)	3 (7)

a) うち6例は早期中止例又は長期休薬例

例数 (%)

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

難治性リンパ管疾患を対象とした第Ⅲ相非盲検試験（NPC-12T-LM試験）⁷⁾

リンパ管腫、リンパ管腫症又はゴーハム病の患者11例を対象に、体表面積1.0m²未満の場合はシロリムス1mg（1mg錠×1）、体表面積1.0m²以上の場合はシロリムス2mg（1mg錠×2）を開始用量とし、1日1回投与した。以後は、目標血中トラフ濃度を5～15ng/mLとして投与量を適宜調節し、52週間投与した。投与開始52週後の標的病変の奏効率は54.5%で、その95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値（5%）を上回った。

中央判定委員会のMRI画像判定による投与開始52週後又は中止時の標的病変の奏効率[#]

	例数	(%)
対象例数	11	
CR（完全奏効）	0	0.0
PR（部分奏効）	7	63.6
SD（安定）	4	36.4
PD（進行）	0	0.0
奏効率（CR+PR）	6 ^{a)}	54.5
95%信頼区間 ^{b)}		[23.4, 83.3]
p値 ^{c)}		<0.001

#：MRI画像で標的病変が消失したものをCR、20%以上の縮小を示したものをPRとした。

a) 中止基準に抵触したPRの1例は非奏効例として集計

b) Clopper-Pearson法により算出

c) 二項検定、有意水準片側2.5%、検証的な解析結果

NPC-12T-LM試験⁷⁾

目的	難治性リンパ管疾患を対象として、シロリムス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、非対照試験
対象	難治性リンパ管疾患患者11例
主な選択基準	(1) 登録時の体表面積が0.6m ² 以上 ^{*1} で錠剤が内服可能な患者 (2) リンパ管腫（頭頸部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症、ゴーハム病の診断基準に従い、各治験実施施設において確定診断されている患者 (3) 治療開始前のMRIで1つ以上の測定可能な標的病変（リンパ管腫、リンパ浮腫等）を有すると各治験実施施設において判定された患者 (4) 対象疾患により、重度の障害又は致死的な症状を有する患者 (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値：年齢別基準値上限値の3倍未満 ・血清CRE値：年齢別基準値上限値の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 ※1：体表面積= {身長 (cm) × 体重 (kg) ÷ 3600} の平方根

<p>主な除外基準</p>	<p>(1) シロリムス、他のmTOR阻害剤（エベロリムス等）、チロシンキナーゼ阻害剤（ペバシズマブ、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</p> <p>(2) 全身的治療の必要性のある感染症を有する患者</p> <p>(3) 脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky PSスコアが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</p> <p>(4) 以下に示す、いずれかの合併症を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(7) 治験薬投与開始前1週間以降、CYP3A4活性に影響を与える薬剤の投与が必要である患者</p> <p>(8) HIV、原発性免疫不全症等の免疫不全のある患者</p> <p>(9) B型肝炎ウイルスのキャリアー又は/及びC型肝炎ウイルスのキャリアーである患者</p> <p>(10) シロリムスの吸収障害を起こす可能性のある患者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(17) 以下のいずれか一つでも該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である ・本治験期間中の避妊に同意しない <p>(18) 治験責任医師／分担医師が本治験への参加は不相当と判断する患者</p>
<p>試験方法</p>	<p><登録時の体表面積1.0m²以上></p> <p>開始用量2mgとし、1mg錠を1日1回2錠、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5～15ng/mLとなるように用量を増減した。なお、1日の最大用量は4mgとした。</p> <p><登録時の体表面積1.0m²未満></p> <p>開始用量1mgとし、1mg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5～15ng/mLとなるように用量を増減した。なお、1日の最大用量は4mgとした。</p>
<p>主要評価項目 （検証的な解析項目）</p>	<p>中央判定委員会の判定による投与開始52週後の標的病変の奏効率（CR+PR）^{※2}</p> <p>※2：標的病変の治療効果判定を以下のように定め、完全奏効（CR）もしくは部分奏効（PR）を認めた患者の割合を奏効率とした。</p> <p>完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始12、24週後の標的病変の奏効率（CR+PR） ・投与開始12、24、52週後の呼吸機能 ・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）に対する影響 ・投与開始後のActivities of daily living（ADL）に対する影響
解析方法	<p>本治験の有効性評価はFASを対象に解析を行った。</p> <p>主要評価項目である投与開始52週後又は中止時の標的病変の奏効率（CR+PR）及びその正確な信頼区間（Clopper-Pearson法）を二項分布に基づき算出した。投与開始52週後又は中止時の奏効率の95%信頼区間の下限が閾値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。また、二項分布に基づく正確な検定を行った。検定においては、片側p値を報告した。</p>

【患者背景】

患者背景を以下に示した。対象疾患は、リンパ管腫症が9例、リンパ管腫及びゴーハム病が各1例であった。

人口統計学的特性

項目	例数	Mean ± SD又は割合（%）
FAS	11	
性別		
男性	4	(36.4)
女性	7	(63.6)
年齢（歳）*1	11	17.5 ± 9.6
<12	4	(36.4)
12-19	1	(9.1)
≥20	6	(54.5)
身長（cm）	11	143.1 ± 26.1
体重（kg）	11	42.33 ± 22.36
BMI（kg/m ² ）	11	19.19 ± 5.56
<25	10	(90.9)
≥25	1	(9.1)
体表面積（m ² ）	11	1.275 ± 0.442
<1.0	3	(27.3)
≥1.0	8	(72.7)
対象疾患		
リンパ管腫	1	(9.1)
リンパ管腫症	9	(81.8)
ゴーハム病	1	(9.1)
対象疾患の罹病期間（年）*2	11	10.2 ± 7.6
Karnofsky PSスコア	8	86.3 ± 5.2
Lansky play-performance scale	3	96.7 ± 5.8

*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

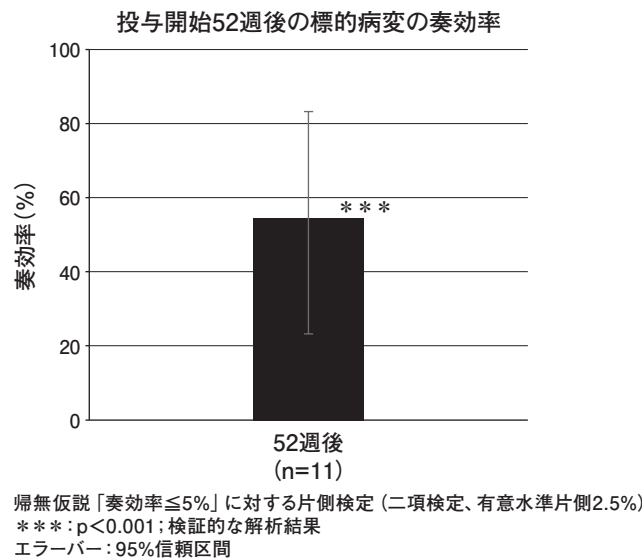
【結果】

[有効性]

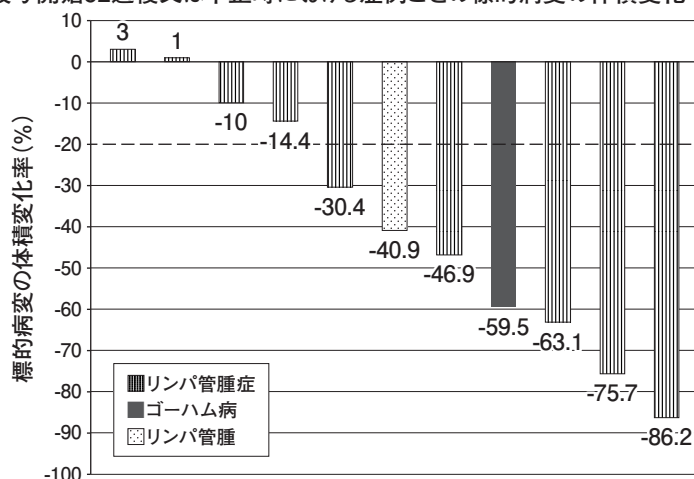
■投与開始52週後の標的病変の奏効率（主要評価項目）

投与開始52週後又は中止時に標的病変のCR^{※1}を認めた患者は0/11例、PR^{※2}を認めた患者は7/11例、SD^{※3}は4/11例、PD^{※4}は0/11例であった。PRを認めた患者のうち、1例は中止時にPRを認めたが中止例であったため、非奏効例とされた。従って、投与開始52週後の標的病変の奏効例は6/11例、奏効率は54.5%（両側95%信頼区間：23.4～83.3）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値である5%を上回ったことから本剤錠剤が有効であることが示された（ $p < 0.001$ ；検証的な解析結果、二項検定、有意水準片側2.5%）。

また、本剤錠剤を投与した11例の標的病変の体積変化率は、標的病変のベースラインの体積と比較して11例中7例が20%以上の減少（PR）を示し、最大-86.2%であった。



投与開始52週後又は中止時における症例ごとの標的病変の体積変化率（縮小率）



※1：完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失

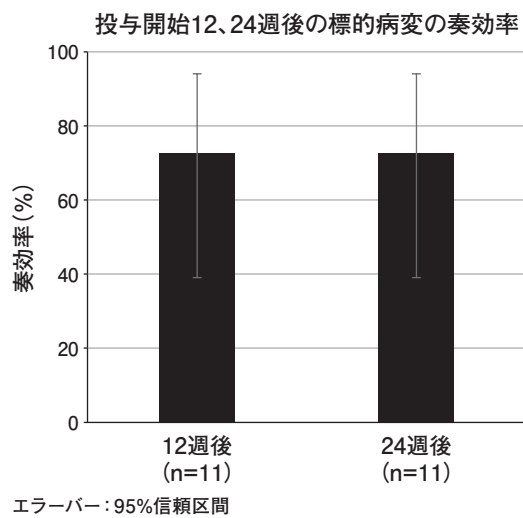
※2：部分奏効（PR）：標的病変のベースラインの体積と比較して治療後の体積が20%以上減少

※3：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

※4：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

■投与開始12、24週後の標的病変の奏効率（副次評価項目）

投与開始12、24週後ともに、標的病変のCRを認めた患者は0/11例、PRを認めた患者は8/11例で、奏効率は72.7%（両側95%信頼区間：39.0～94.0）であった。なお、PRを認めた8例中2例は24週以降に投与中止となり、投与中止時の判定はPR1例、SD1例であった。



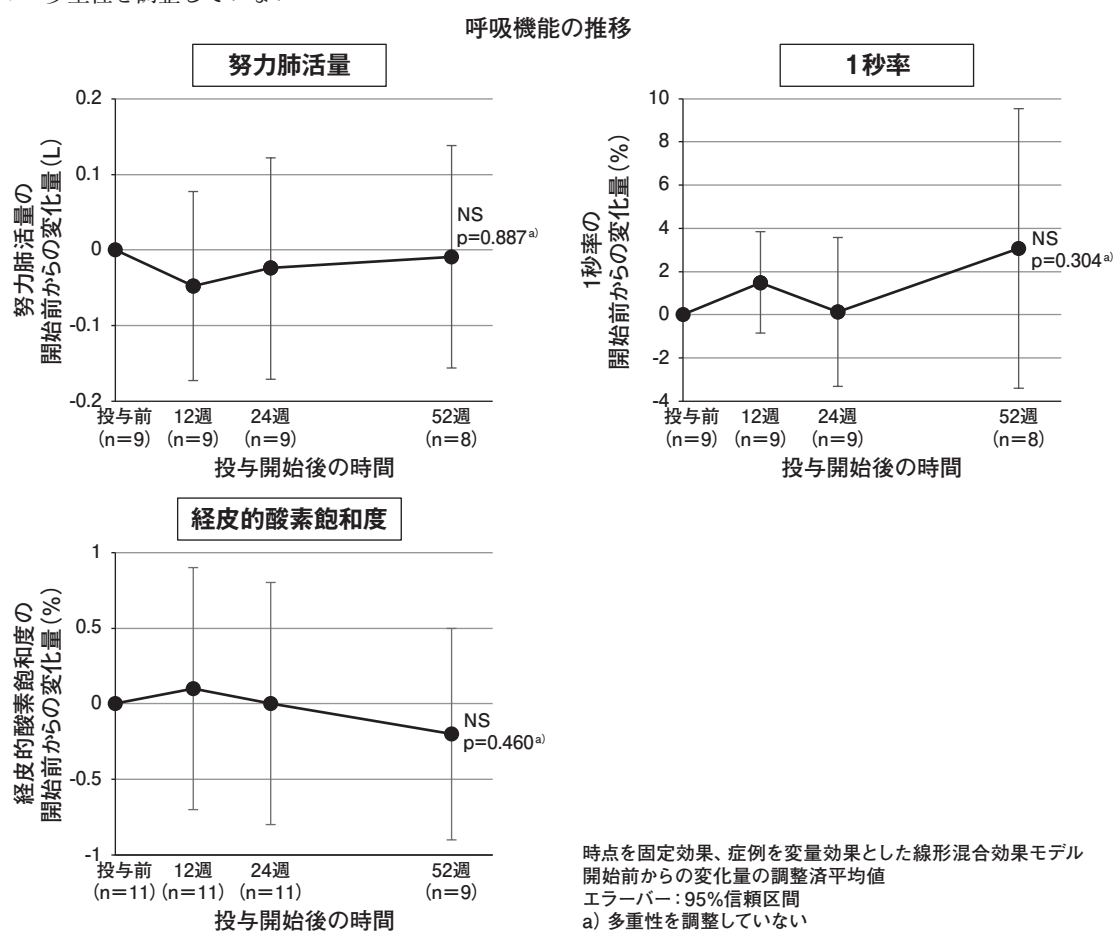
■投与開始12、24、52週後の呼吸機能（副次評価項目）

投与開始前の努力肺活量の平均値±SDは2.433±1.113L、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-0.009L（95%信頼区間：-0.156～0.138）であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（p=0.887*、線形混合効果モデル）。

投与開始前の1秒率の平均値±SDは88.016±5.406%、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3.071%（95%信頼区間：-3.397～9.538）であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（p=0.304*、線形混合効果モデル）。

投与開始前の経皮的酸素飽和度の平均値±SDは98.0±1.0%、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-0.2%（95%信頼区間：-0.9～0.5）であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（p=0.460*、線形混合効果モデル）。

*：多重性を調整していない



■投与開始12、24、52週後の胸水（副次評価項目）

「胸水あり」の患者は、投与開始前4/11例、投与開始12週後4/11例、24週後2/11例、52週後1/9例、52週後又は中止時2/11例であった。

■投与開始12、24、52週後の腹水（副次評価項目）

「腹水あり」の患者は、投与開始前1/10例、投与開始12週後0/9例、24週後1/11例、52週後2/9例、52週後又は中止時2/10例であった。

■投与開始12、24、52週後の血液凝固パラメータ（副次評価項目）

各項目の投与開始前値が異常であった患者（投与開始前値異常例）を対象に実施した、血液凝固パラメータの解析を表に示した。PT-INR、血小板数、フィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ、D-ダイマーの投与開始52週後の測定値は、いずれも投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった*（線形混合効果モデル）。また、APTTの投与開始前値異常例1例では、投与開始前のAPTTは39.90秒であり、投与開始52週後のAPTTの投与開始前からの変化量は-3.30秒であった。

血液凝固パラメータの投与開始前値が異常で投与開始52週後又は中止時に正常化を認めた患者は、PT-INRが1/2例、APTTが1/1例、血小板数が0/3例、フィブリノゲンが4/7例、アンチトロンビンⅢが3/3例、D-ダイマーが2/10例であった。

*：多重性を調整していない

血液凝固パラメータの解析

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					p値*
					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*	
PT-INR	投与開始前	2	1.240	0.099						0.368
	12週後	2	1.090	0.014	2	-0.150	0.113	-0.150	-0.658, 0.358	
	24週後	1	1.090	-	1	-0.080	-	-0.150	-0.523, 0.223	
	52週後	1	1.140	-	1	-0.170	-	-0.100	-0.473, 0.273	
	52週後又は中止時	2	1.120	0.028	2	-0.120	0.071			
APTT (秒)	投与開始前	1	39.90	-						-
	12週後	1	41.90	-	1	2.00	-	-	- , -	
	24週後	0	-	-	0	-	-	-	- , -	
	52週後	1	36.60	-	1	-3.30	-	-	- , -	
血小板数 (万/ μ L)	投与開始前	3	21.67	24.05						0.541
	12週後	3	15.50	14.64	3	-6.17	9.47	-6.17	-28.23, 15.90	
	24週後	3	9.07	2.40	3	-12.60	22.70	-12.60	-40.17, 14.97	
	52週後	2	11.05	6.43	2	-16.90	23.90	-10.29	-48.11, 27.54	
フィブリノゲン (mg/dL)	投与開始前	7	188.1	107.3						0.144
	12週後	7	285.1	115.4	7	97.0	76.3	97.0	40.5, 153.5	
	24週後	6	263.5	80.3	6	56.3	36.9	50.1	-27.6, 127.8	
	52週後	5	266.6	91.1	5	70.2	101.2	77.9	-29.0, 184.9	
アンチトロンビンⅢ (%)	投与開始前	3	91.00	28.58						0.807
	12週後	3	99.33	28.92	3	8.33	1.15	8.33	-7.53, 24.19	
	24週後	3	97.00	19.31	3	6.00	9.54	6.00	-15.90, 27.90	
	52週後	1	80.00	-	1	12.00	-	4.35	-40.01, 48.72	
D-ダイマー (μ g/mL)	投与開始前	10	24.40	29.62						0.055
	12週後	10	13.73	18.26	10	-10.67	17.33	-10.67	-23.07, 1.73	
	24週後	9	11.36	16.71	9	-4.52	20.56	-1.77	-18.38, 14.83	
	52週後	8	12.94	17.95	8	-11.40	18.00	-13.28	-26.92, 0.36	
52週後又は中止時	10	13.58	16.38	10	-10.82	16.32				

*：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。投与開始52週後で検定を実施。p値は多重性を調整していない。

■投与開始12、24、52週後の出血（副次評価項目）

「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」の出血が認められた患者は、投与開始前では4/11例〔Grade 1が2例（18.2%）、Grade 2が2例（18.2%）〕、投与開始52週後又は中止時では1/11例〔Grade 2が1例（9.1%）〕であった。

「泌尿生殖器」の出血が認められた患者は、投与開始前では2/11例〔Grade 1が2例（18.2%）〕、投与開始52週後又は中止時では3/11例〔Grade 1が3例（27.3%）〕であった。

「肺」の出血が認められた患者は、投与開始前では1/11例〔Grade 2が1例（9.1%）〕、投与開始52週後又は中止時でも1/11例〔Grade 2が1例（9.1%）〕であった。

■投与開始12、24、52週後の痛み（副次評価項目）

投与開始前の痛み（VAS）の平均値±SDは28.9±31.8、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-12.2（95%信頼区間：-33.4～8.9）であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（p=0.222*、線形混合効果モデル）。

*：多重性を調整していない

痛み（VAS）の解析

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	10	28.9	31.8						
12週後	10	17.2	23.8	10	-11.7	21.7	-11.7	-27.2, 3.8	0.222
24週後	10	28.5	27.9	10	-0.4	28.7	-0.4	-20.9, 20.1	
52週後	8	18.5	18.7	8	-16.8	28.2	-12.2	-33.4, 8.9	
52週後又は中止時	10	21.7	17.9	10	-7.2	32.2			

*：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。投与開始52週後で検定を実施。p値は多重性を調整していない。

■投与開始後のQuality of life（QOL）に対する影響（副次評価項目）

投与開始52週後のPedsQL^{*1}（25歳以下の6例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値は、総合得点、身体機能、感情的機能、社会的機能、学校に関する機能のいずれの項目においても投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（それぞれp=0.771、0.398、0.514、0.270、0.432*、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）。投与開始52週後のFACT-G^{*2}（26歳以上の2例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値は、総合得点、身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態、活動状況のいずれの項目においても投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（それぞれp=0.747、0.608、0.780、0.544、0.509*、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）。

*1：PedsQL：小児の健康関連QOLの指標で、総合得点及び身体機能、感情的機能、社会的機能、学校に関する機能を評価する。高得点ほどQOLが高い。

*2：FACT-G：がん患者のQOLの指標で、総合得点及び身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態、活動状況を評価する。高得点ほどQOLが高い。

*：いずれも多重性を調整していない

■投与開始後のActivities of daily living (ADL) に対する影響 (副次評価項目)

投与開始52週後又は中止時のKarnofsky PSスコア^{*1} (同意取得時年齢が10歳以上の8例) は、投与開始前からの変化量が5例で0 (スコア90を維持)、3例で10 (スコアが80から90へ改善) であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった (p=0.250*、Wilcoxonの符号付順位検定)。

投与開始52週後又は中止時のLansky play-PS^{*2} (同意取得時年齢が10歳未満の3例) は、いずれの患者でも投与開始前からの変化が認められなかった。

* : 多重性を調整していない

ADLスコアの推移

項目	観察時点	評価 n	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
			n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Karnofsky PS スコア	投与開始前	8	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	0
	12週後	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0
	24週後	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	0
	52週後	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
	52週後又は中止時	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0
Lansky play-performance scale	投与開始前	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	12週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	24週後	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	52週後	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	52週後又は中止時	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

n : 例数

※1 : Karnofsky PSスコア

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、ときどき介助が必要
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

※2 : Lansky play-performance scale

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	遊ぶ時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、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	ずっとベッド上でいて遊びもしない
0	無反応

[安全性]

11例中11例に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、口内炎9例(81.8%)、
 び瘡様皮膚炎8例(72.7%)、下痢5例(45.5%)、上気道感染4例(36.4%)、腹痛、咽頭炎及び
 発熱各3例(27.3%)、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及び月経過多各2例(18.2%)であった。
 重篤な副作用として肺炎1例、皮膚感染1例、投与中止に至った有害事象として急性肝炎及
 びび瘡様皮膚炎各1例が認められた。死亡例は報告されなかった。

[血中トラフ値の濃度の推移]

錠剤が服用可能な小児を含む難治性リンパ管疾患患者11例に本剤錠剤を52週間投与し、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週ごとに測定した。初期投
 与量として、体表面積 $\geq 1.0\text{m}^2$ の患者にはシロリムス2mg/日、体表面積 $< 1.0\text{m}^2$ の患者には
 シロリムス1mg/日を経口投与し、その後、トラフ濃度が5～15ng/mLとなるよう投与量を
 適宜調節した。血中シロリムス平均トラフ濃度は、投与1週後で5ng/mLを超え、12週後
 には7.4ng/mL、28週後には9.5ng/mLまで上昇し、以降は7.9～9.2ng/mLの範囲で推移した。

血中シロリムストラフ濃度の要約統計量

観察時点	1週後	2週後	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後
例数	11	11	11	11	11	11	10	11
検出限界未満の例数	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	5.4445	5.5458	5.5152	6.5963	7.4015	7.8551	7.8165	8.4330
SD	1.8234	1.5866	1.7946	2.3539	2.0415	4.5347	2.5994	2.2006
最小値	2.5880	2.8120	2.4680	3.4640	3.4620	0.1762	3.9560	6.0210
中央値	4.7670	5.3640	5.4580	5.8520	7.1510	6.9770	7.5240	8.0890
最大値	8.0610	8.1160	9.2170	10.1200	9.7360	18.6200	13.2800	12.5500

観察時点	28週後	32週後	36週後	40週後	44週後	48週後	52週後
例数	11	11	11	10	9	9	9
検出限界未満の例数	0	0	0	1	0	0	0
Mean	9.5099	8.5470	8.1330	7.9097	9.2324	9.2272	8.9241
SD	4.5158	4.2731	4.5291	5.4304	3.1550	3.7632	3.2822
最小値	5.1620	0.1582	0.1161	0.0000	4.6150	4.0160	5.1530
中央値	8.6950	8.3200	7.7630	8.1510	9.3830	9.6430	7.5120
最大値	19.5900	15.5500	18.7000	17.0900	14.4400	15.1100	15.5900

[1日投与量]

治療期52週又は中止時の治験薬1日投与量の平均値 \pm SDは $2.7 \pm 1.0\text{mg}$ であり、1mgが1/11例
 (9.1%)、2mgが4/11例(36.4%)、3mgが3/11例(27.3%)、4mgが3/11例(27.3%)であった。

[投与状況のまとめ]

11例におけるシロリムス投与状況は以下のとおりであった。

投与状況のまとめ

項目		例数	Mean ± SD又は割合 (%)
安全性解析対象集団		11	
投与期間(日)		11	345.5 ± 43.0
	253-336	2	(18.2)
	≥337	9	(81.8)
服薬率(%)* ¹		11	97.3 ± 5.2
	≥75, <90	1	(9.1)
	≥90	10	(90.9)
治験薬投与量* ²		11	2.7 ± 1.0
	1mg	1	(9.1)
	2mg	4	(36.4)
	3mg	3	(27.3)
	4mg	3	(27.3)

*1：服薬率=本剤錠剤を服薬した日数/服薬期間（日）*100

*2：治療期52週又は中止時の治験薬投与量

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形を対象とした第Ⅲ相非盲検試験 (NPC-12T-CVA試験) ⁹⁾

リンパ管腫、リンパ管腫症、カポジ型血管内皮腫、静脈奇形、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・ウェーバー症候群の患者13例^{注1)}を対象に本剤錠剤又は顆粒剤を投与した。錠剤を投与する場合は、体重30kg以上の患者にシロリムス2mg (1mg錠×2)、顆粒剤を投与する場合、体重30kg以上の患者ではシロリムス1.4mg、30kg未満の患者では月齢に応じた下記の用量を開始用量とし、1日1回投与した。以後は、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるよう投与量を適宜調節し、52週間経口投与した。

月齢	1日あたり開始用量
3ヵ月未満 ^{注2)}	0.02mg/kg
3ヵ月以上6ヵ月未満 ^{注2)}	0.04mg/kg
6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg
12ヵ月以上	0.08mg/kg (最大1.4mg/日)

注1) ゴーハム病及び房状血管腫も試験の対象とされたが、登録なし

注2) 登録なし

投与24週後の標的病変の奏効率は53.8%で、その95%信頼区間の下限值は事前に設定した閾値 (5%) を上回った。

中央判定委員会のMRI画像判定による投与開始24週後の標的病変の奏効率[#]

	例数	(%)
対象例数	13	
CR (完全奏効)	0	0.0
PR (部分奏効)	7	53.8
SD (安定)	4	30.8
PD (進行)	2	15.4
奏効率 (CR + PR)	7	53.8
95%信頼区間 ^{a)}		[25.1, 80.8]
p値 ^{b)}		<0.001

: MRI画像で標的病変が消失したものをCR、20%以上の縮小を示したものをPRとした。

a) Clopper-Pearson法により算出

b) 二項検定、有意水準片側2.5%、検証的な解析結果

NPC-12T-CVA試験⁹⁾

目的	難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象として、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、非対照試験
対象	難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者13例
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時の修正月齢が1ヵ月以上である患者</p> <p>(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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カボ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 <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>(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患者</p>
主な除外基準	<p>(1) シロリムス以外のmTOR阻害剤（エベロリムス等）、チロシキナーゼ阻害剤（ペバシズマブ、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</p> <p>(2) 全身的治療が必要な感染症を有する患者</p> <p>(3) 脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky PSスコアが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</p> <p>(4) 以下に示す、いずれかの合併症を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(7) 治験薬投与開始前1週間以降に、CYP3A4活性に影響を与える薬剤の投与が必要な患者</p> <p>(8) HIV、原発性免疫不全症等の免疫不全のある患者</p> <p>(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</p> <p>(10) シロリムスの吸収障害を起こす可能性のある患者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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、保険適用外の薬剤等の投与を受けた患者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p>

主な除外基準	<p>(17) 以下のいずれか一つでも該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>(18) 過去にシロリムスの臨床試験に参加した患者</p> <p>(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</p>															
試験方法	<p>錠剤を投与する場合 <体重30kg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）にシロリムス2mg（1mg錠×2）から投与開始した。</p> <p>顆粒剤を投与する場合 <体重30kg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）にシロリムス1.4mg（0.2%顆粒0.7g）から投与開始した。</p> <p><体重30kg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日シロリムス1.4mg（0.2%顆粒0.7g）を超えないこととした。</p> <table border="1" data-bbox="464 763 1362 1021"> <thead> <tr> <th>月齢</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> </thead> <tbody> <tr> <td>3ヵ月未満</td> <td>0.02mg/kg</td> <td>0.01g/kg</td> </tr> <tr> <td>3ヵ月以上6ヵ月未満</td> <td>0.04mg/kg</td> <td>0.02g/kg</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月以上12ヵ月未満</td> <td>0.06mg/kg</td> <td>0.03g/kg</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月以上</td> <td>0.08mg/kg （最大1.4mg/日）</td> <td>0.04g/kg （最大0.7g/日）</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれの剤形を投与した場合においても、投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15ng/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15ng/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5ng/mL未満でも可とした。</p>	月齢	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	0.02mg/kg	0.01g/kg	3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	0.02g/kg	6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	0.03g/kg	12ヵ月以上	0.08mg/kg （最大1.4mg/日）	0.04g/kg （最大0.7g/日）
月齢	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	0.02mg/kg	0.01g/kg														
3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	0.02g/kg														
6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	0.03g/kg														
12ヵ月以上	0.08mg/kg （最大1.4mg/日）	0.04g/kg （最大0.7g/日）														
主要評価項目 （検証的な解析項目）	<p>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）^{**}</p> <p>※：標的病変の治療効果判定を以下のように定め、完全奏効（CR）もしくは部分奏効（PR）を認めた患者の割合を奏効率とした。</p> <p>完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>															
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始12、52週後の標的病変の奏効率（CR+PR） ・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に対する影響 ・投与開始後のADLに対する影響 															

解析方法	<p>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。</p> <p>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（CR+PR）及びその正確な信頼区間を二項分布に基づき算出した。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%信頼区間の下限が閾値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。</p> <p>投与開始12、52週後の標的病変の奏効率は点推定値及びその正確な信頼区間を二項分布に基づき算出した。皮膚病変の改善度は、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信頼区間を二項分布に基づき算出した。血液凝固パラメータ、痛み及びQOLに対する影響は、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。出血は、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。ADLに対する影響は、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。</p> <p>検定の有意水準は、主要評価項目では片側2.5%、その他の評価項目では両側5%とした。</p>
------	---

【患者背景】

患者背景を以下に示した。対象疾患は、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、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群3例、混合型脈管奇形2例、青色ゴムまり様母斑症候群2例、静脈奇形1例であった。

人口統計学的特性

項目	全体		錠剤		顆粒剤	
	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)
FAS	13		4		9	
性別	男性	6 (46.2)	4 (100.0)	2 (22.2)	2	(22.2)
	女性	7 (53.8)	0 (0.0)	7 (77.8)	7	(77.8)
年齢 (歳) *1 (Min-Max)	0<12	13 11.7 ± 18.8 0-71	4 14.3 ± 3.9 9-18	9 10.6 ± 22.8 0-71	9	10.6 ± 22.8 0-71
	12-19	9 (69.2)	1 (25.0)	8 (88.9)	8	(88.9)
	12-19	3 (23.1)	3 (75.0)	0 (0.0)	0	(0.0)
	≥20	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1	(11.1)
	≥20	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	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)	8	(88.9)
	≥25	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	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)	8	(88.9)
	≥1.0	5 (38.5)	4 (100.0)	1 (11.1)	1	(11.1)
対象疾患	リンパ管疾患	4 (30.8)	0 (0.0)	4 (44.4)	4	(44.4)
	血管性腫瘍	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1	(11.1)
	混合型脈管奇形	5 (38.5)	2 (50.0)	3 (33.3)	3	(33.3)
	静脈奇形	3 (23.1)	2 (50.0)	1 (11.1)	1	(11.1)

リンパ管疾患	リンパ管腫	3	(23.1)	0	(0.0)	3	(33.3)
	リンパ管腫症	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(11.1)
血管性腫瘍	カポジ型 血管内皮腫	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(11.1)
混合型脈管奇形	クリッペル・ト レノネー・ウェ ーバー症候群	3	(23.1)	1	(25.0)	2	(22.2)
	混合型脈管奇形	2	(15.4)	1	(25.0)	1	(11.1)
静脈奇形	青色ゴムまり様 母斑症候群	2	(15.4)	1	(25.0)	1	(11.1)
	静脈奇形	1	(7.7)	1	(25.0)	0	(0.0)
対象疾患の罹病期間 (年) ^{*2}		13	8.2±6.7	4	15.0±3.9	9	5.2±5.4
剤形	錠剤	4	(30.8)	4	(100.0)	0	(0.0)
	顆粒剤	9	(69.2)	0	(0.0)	9	(100.0)
Karnofsky PSスコア		4	75.0±10.0	3	73.3±11.5	1	80.0±-
Lansky play 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

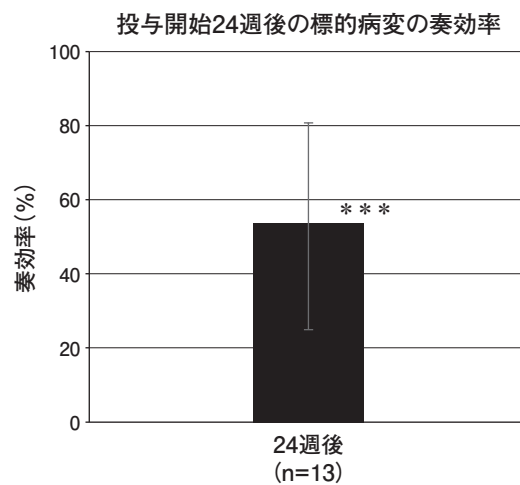
【結果】

[有効性]

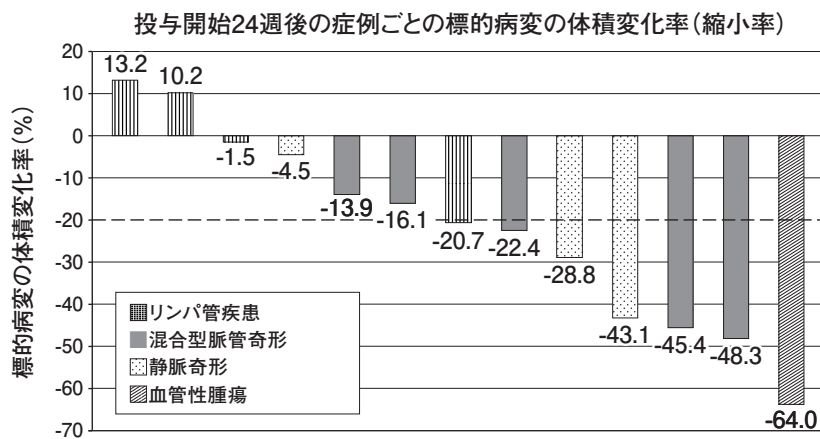
■投与開始24週後の標的病変の奏効率（主要評価項目）

投与開始24週後に標的病変のCR^{*1}を認めた患者は0/13例、PR^{**2}を認めた患者は7/13例、SD^{**3}は4/13例、PD^{**4}は2/13例であった。従って、投与開始24週後の標的病変の奏効率は7/13例、奏効率は53.8%（両側95%信頼区間：25.1～80.8）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値である5%を上回ったことから本剤が有効であることが示された（ $p<0.001$ ；検証的な解析結果、二項検定、有意水準片側2.5%）。

また、本剤を投与した13例の標的病変の体積変化率は、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。



帰無仮説「奏効率 \leq 5%」に対する片側検定（二項検定、有意水準片側2.5%）
***: $p<0.001$ ；検証的な解析結果
エラーバー：95%信頼区間



※1：完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失

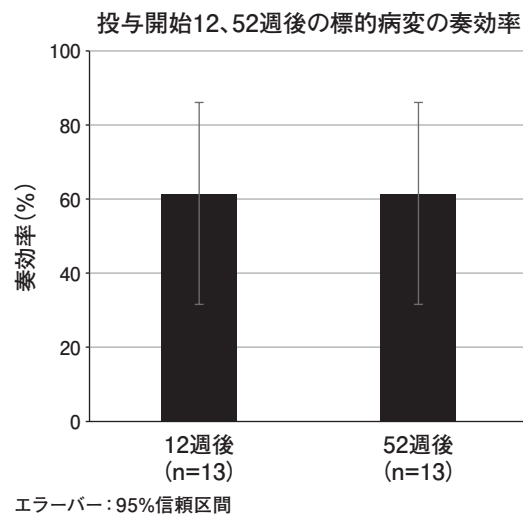
※2：部分奏効（PR）：標的病変のベースラインの体積と比較して治療後の体積が20%以上減少

※3：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

※4：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

■投与開始12、52週後の標的病変の奏効率（副次評価項目）

投与開始12、52週後ともに、標的病変のCRを認めた患者は0/13例、PRを認めた患者は8/13例で、奏効率は61.5%（95%信頼区間：31.6～86.1）であった。



■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（副次評価項目）

投与開始前に皮膚病変があった患者における投与開始12、24、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患者の割合）（例数、95%信頼区間）は、それぞれ33.3%（4/12例、9.9～65.1）、54.5%（6/11例、23.4～83.3）、50.0%（6/12例、21.1～78.9）であった。

■投与開始12、24、52週後の血液凝固パラメータ（副次評価項目）

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患者は、PT-INRで3/5例、APTTで1/2例、血小板数で2/2例、フィブリノゲンで4/6例、D-ダイマーで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。FASを対象に実施した血液凝固パラメータの解析を表に示した。FASにおいて、投与開始24週後のフィブリノゲン及び血小板数に投与開始前から有意な改善が認められた（それぞれ $p=0.002^*$ 及び $p=0.031^*$ 、線形混合効果モデル）。

*：多重性を調整していない

血液凝固パラメータの解析

項目	観察時点	例数	平均値	標準偏差	開始前からの変化量					p値*
					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*	
PT-INR	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	0.056
	24週後	12	0.963	0.111	12	-0.040	0.076	-0.046	-0.093, 0.001	
	52週後	13	0.961	0.081	13	-0.051	0.085	-0.051	-0.102, 0.001	
投与開始前	13	29.72	4.07							
APTT (秒)	12週後	13	28.96	3.47	13	-0.76	3.23	-0.76	-2.71, 1.19	0.336
	24週後	12	29.09	3.01	12	-0.59	2.47	-0.68	-2.16, 0.80	
	52週後	13	29.35	2.61	13	-0.37	3.50	-0.37	-2.48, 1.75	
	投与開始前	13	23.25	10.48						
血小板数 (万/ μ L)	12週後	13	27.82	8.10	13	4.56	8.62	4.56	-0.65, 9.77	0.031
	24週後	12	31.92	10.99	12	8.32	12.13	8.02	0.89, 15.15	
	52週後	13	30.07	8.79	13	6.82	13.32	6.82	-1.23, 14.86	
	投与開始前	13	198.5	78.8						
フィブリノ ゲン (mg/dL)	12週後	13	269.4	108.6	13	70.8	69.4	70.8	28.9, 112.8	0.002
	24週後	12	271.0	110.7	12	70.6	66.4	69.9	30.3, 109.5	
	52週後	13	262.2	109.5	13	63.6	60.3	63.6	27.2, 100.0	
	投与開始前	13	1.012	0.108						
アンチトロ ンビンⅢ (%)	12週後	13	0.978	0.103	13	-0.033	0.074	-0.033	-0.078, 0.011	0.056
	24週後	12	0.963	0.111	12	-0.040	0.076	-0.046	-0.093, 0.001	
	52週後	13	0.961	0.081	13	-0.051	0.085	-0.051	-0.102, 0.001	
	投与開始前	13	10.06	14.16						
D-ダイマー (μ g/mL)	12週後	13	7.03	13.98	13	-3.03	10.20	-3.03	-9.20, 3.13	0.069
	24週後	12	5.58	10.76	12	-5.28	8.61	-4.73	-9.89, 0.42	
	52週後	13	5.73	11.55	13	-4.33	9.03	-4.33	-9.79, 1.13	
	投与開始前	13	10.06	14.16						

*：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。投与開始24週後で検定を実施。p値は多重性を調整していない。

■投与開始12、24、52週後の出血（副次評価項目）

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

「口腔、鼻腔」の出血が認められた患者は、投与開始前では1/13例〔Grade 1が1例（7.7%）〕、投与開始後では、いずれの時点でも認められなかった。

「皮膚、軟部組織、筋肉、骨」の出血が認められた患者は、投与開始前では3/13例〔Grade 1が2例（15.4%）、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%）、Grade 2が1例（8.3%）〕であった。

「消化器」の出血が認められた患者は、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。

「泌尿生殖器」の出血が認められた患者は、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。

出血に対する効果

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
5	有症例*数	5	5	5
	改善	4	3	4
	不変	1	2	1
	悪化	0	0	0

*：試験開始前に出血ありの症例

■投与開始12、24、52週後の痛み（副次評価項目）

投与開始前の痛み（VAS）の平均値±SDは23.9±32.7、投与開始24週後の投与開始前からの変化量の平均値は15.4（95%信頼区間：-21.3～52.2）であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（p=0.936*、線形混合効果モデル）。

*：多重性を調整していない

痛み（VAS）の解析

	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
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%信頼区間		-22.3～12.0	-21.3～52.2	-35.4～13.7
p値*			0.936	

*：p値はベースラインで調整の値、多重性を調整していない

■投与開始後のQOLに対する影響（副次評価項目）

投与開始24週後のPedsQL^{※1}（25歳以下の12例）について、投与開始前からの変化量の調整済平均値は、総合得点、身体機能、感情的機能、社会的機能、学校に関する機能のいずれの項目においても投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（それぞれ $p=0.111$ 、 0.189 、 0.176 、 0.714 、 0.13^* 、線形混合効果モデル）。

投与開始24週後のFACT-G^{※2}（26歳以上の1例）について、投与開始前からの変化量は、総合得点が -3.33 であった。評価例数が1例のため、投与開始24週後の変化の統計学的評価はできなかった。

※1：PedsQL：小児の健康関連QOLの指標で、総合得点及び身体機能、感情的機能、社会的機能、学校に関する機能を評価する。高得点ほどQOLが高い。

※2：FACT-G：がん患者のQOLの指標で、総合得点及び身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態、活動状況を評価する。高得点ほどQOLが高い。

*：いずれも多重性を調整していない

■投与開始後のADLに対する影響（副次評価項目）

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3例）は、投与開始前からの変化量が0が2例、10が1例であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（ $p=1.000^*$ 、Wilcoxonの符号付順位検定）。

投与開始24週後のLansky play-PS*（同意取得時年齢が10歳未満の9例）は、投与開始前からの変化量が0が4例、20が4例、30が1例であり、投与開始前と比べて有意な変化は認められなかった（ $p=0.063^*$ 、Wilcoxonの符号付順位検定）。

投与開始24週後のKarnofsky PSスコアとLansky play-PSの併合（12例）では、投与開始前からの変化量が0が6例、10が1例、20が4例、30が1例であり、投与開始前と比べて有意な変化が認められた（ $p=0.031^*$ 、Wilcoxonの符号付順位検定）。

*：多重性を調整していない

ADLスコアの推移

項目	観察時点	評価	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Karnofsky PSスコア	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
Lansky play-performance scale	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
併合スコア	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

n：例数

※：各スコアの評価指標については、54頁を参照

[安全性]

13例中13例に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、口内炎10例（76.9%）、発熱8例（61.5%）、下痢、ざ瘡及び好中球数減少各3例（23.1%）、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%）であった。重篤な副作用としてRSウイルス感染2例、気管支炎、細菌感染及び上気道の炎症各1例が認められた。投与中止に至った副作用、死亡例は報告されなかった。

[血中トラフ値の濃度の推移]

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5ng/mLを超えた。

血中シロリムストラフ濃度の要約統計量

観察時点	1週後	2週後	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後
例数	13	13	13	13	13	12	13	12
Mean	5.55	5.71	5.76	5.96	6.57	6.49	6.31	6.64
SD	2.38	1.74	2.05	2.18	3.00	1.55	1.92	1.52
最小値	2.2	3.4	1.9	1.6	3	3.6	3.7	4.2
最大値	11	9.1	8.8	9.2	13.8	8.4	9.7	8.8

観察時点	28週後	36週後	44週後	52週後
例数	13	12	13	13
Mean	8.27	7.33	9.06	7.82
SD	3.08	3.08	3.40	3.56
最小値	4.6	1	4.4	3.3
最大値	16	12.5	15.7	17.1

[1日投与量]

投与開始52週後時点の本剤の平均1日投与量は2.14mgであった。剤形別では、錠剤の平均1日投与量は2.45mg、顆粒剤の平均1日投与量は2.01mgであった。

[投与状況のまとめ]

13例におけるシロリムス投与状況は以下のとおりであった。

投与状況のまとめ

項目	全体		錠剤		顆粒剤		
	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)	
安全性解析対象集団	13		4		9		
治験薬投与期間 (日)	≥337	13 364.5 ± 8.1	4 363.5 ± 9.5	4 (100.0)	9 364.9 ± 7.9	9 (100.0)	
	Min - Max	353 - 378		353 - 376		354 - 378	
服薬率 (%) *1	≥75, <90	13 96.91 ± 5.53	4 98.42 ± 3.16	4 (100.0)	9 96.24 ± 6.36	9 (11.1)	
	≥90	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)		
	Min - Max	81.9 - 100.0		93.7 - 100.0		81.9 - 100.0	
	Min - Max	81.9 - 100.0		93.7 - 100.0		81.9 - 100.0	
治験薬投与量*2		13 2.14 ± 1.24	4 2.45 ± 0.53	9 2.01 ± 1.47			
	1mg未満/日	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)			
	1 - 2mg未満/日	6 (46.2)	0 (0.0)	6 (66.7)			
	2 - 3mg未満/日	3 (23.1)	3 (75.0)	0 (0.0)			
	3 - 4mg未満/日	1 (7.7)	1 (25.0)	0 (0.0)			
	4mg/日	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)			
	4mg/日超	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (11.1)			
	Min - Max	0.9 - 5.0		2.0 - 3.0		0.9 - 5.0	

*1：服薬率=治験薬を服薬した日数/治験薬服薬期間（日）*100

*2：投与開始52週後のシロリムスとしての治験薬投与量

注) 国内における用法及び用量（一部抜粋）

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

ラパリムス顆粒0.2%

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

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

2) 安全性試験

MLSTS試験⁴⁾

目的	日本人リンパ脈管筋腫症（LAM）患者におけるシロリムスの安全性について検討するとともに、有効性についても副次的に評価する
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設（全国9施設）共同試験
対象	LAM患者63例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の女性 ・胸部HRCT（high-resolution CT（高分解能CT））でLAMに一致する嚢胞性病変を認め、以下の1)から4)のうち、1項目以上を認める 1) 生検によりLAMが確認されたこと 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により、細胞診診断されたこと 3) 血清VEGF-D値\geq800pg/mLであること 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること <ul style="list-style-type: none"> ① 結節性硬化症の診断が得られている ② 腎血管筋脂肪腫の合併 ③ 乳び胸水や乳び腹水の合併 ④ 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・アテローム性動脈硬化症に伴う心筋梗塞、狭心症又は脳卒中の既往のある患者 ・妊娠又は授乳中又は今後2年3ヵ月の間に妊娠を計画している患者 ・不適切な避妊をしている患者 ・重大な血液異常又は肝機能異常（すなわちトランスアミナーゼとしてAST又はALTが100IU/L以上、ヘマトクリット30%未満、血小板数$80,000/\text{mm}^3$未満、好中球絶対数$1,000/\text{mm}^3$未満、総白血球数$3,000/\text{mm}^3$未満）の患者 ・治験薬投与開始時の感染合併のある患者あるいはB型肝炎ウイルスのキャリアーである患者 ・治験薬投与開始前8週間以内に手術（体腔内への侵襲又は3針以上の縫合を必要とする手術。生検を含む）をした患者 ・高脂血症の治療を受けているにもかかわらず、血清トリグリセリド500mg/dL以上あるいはLDLコレステロールが190mg/dL以上の患者 ・肺移植を受けたことがある、又は肺移植リストにアクティブ登録（待機中）している場合 ・推算糸球体濾過量が$30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{mm}^2$を下回る患者 ・過去2年間のがん既往歴を有する患者。ただし、皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く ・本剤の成分にアレルギーを起こす患者 ・過去3ヵ月以内に新たに呼吸リハビリテーション、食事療法、長期酸素療法又はホルモン療法を開始した患者 ・本剤ないしeverolimusを過去8週間以内に服用していた患者
試験方法	初期投与量として、シロリムス 2mg （ 1mg 錠 \times 2）を1日1回経口投与した。投与後1週、3週、13週、26週、39週、52週、65週、78週、91週及び104週に全血中シロリムス濃度を測定し、トラフ濃度が $5\sim 15\text{ng/mL}$ を維持するように投与量を調節した（24ヵ月後まで投与継続）。
主要評価項目	安全性（有害事象、臨床検査）
副次評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能検査：1秒量（FEV_1）及び努力肺活量（FVC） ・血清VEGF-D値 ・QOLアンケート調査：FPI^{*1}、EuroQOL-VAS^{**2}、SGRQ^{**3} <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全血中シロリムストラフ濃度 <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルスクリーンによる全血中シロリムス濃度 <p>※1：Functional Performance Inventory 慢性肺疾患患者の活動度の合計スコアを16の項目数で除したもの</p> <p>※2：EuroQOL Visual-Analogue Scales 疲労、呼吸困難、QOLの3項目で評価する</p> <p>※3：The St. George's Respiratory Questionnaire 気道閉塞を有する疾患が、総合的な健康状態、日常生活及び満足感に及ぼす影響を評価する</p>

解析方法	<p>有害事象は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Version 15.1）」を用いてコード化し分類した*。有害事象の集計には器官別大分類（SOC）と基本語（PT）を用い、1症例において同じPTが複数回発現しても1件、1症例に発現した複数種のPTが同じSOCに属する場合もまとめて1件とした。有害事象のうち、治験薬との因果関係を完全には否定できないもの（「関連なし」以外）を副作用とし、上述と同様の集計を行った。</p> <p>FEV₁、FVCは、被験者を変量効果、時期（傾き）を固定効果とする線形混合効果モデルにより傾きを推定し、傾き=0と比較した。また、FEV₁、FVCについて、ベースラインの%FEV₁別（70%以上、70%未満）のサブグループ解析も実施した。</p> <p>血清VEGF-D値、QOLの各種評価指標について、各測定時点のベースラインからの変化量について1標本t検定を行った。</p>
------	--

*：本インタビューフォーム内では、MedDRA/J Version23.0を用いて集計、表記した

【患者背景】

女性63例、平均年齢は41.1歳であり、MILES試験^{2,3)} よりやや若年層であった。COPDの病期分類^{*}を参考にした閉塞性肺障害の程度は、ベースライン時に呼吸機能検査が実施できた56例中、軽度が18例 (32.1%)、中等度が27例 (48.2%)、高度が7例 (12.5%)、極めて高度が4例 (7.1%) であり、患者層はMILES試験^{2,3)} より軽度であった。

人口統計学的特性及びベースライン値

総患者数 (治験薬投与例)	63例 (女性)
年齢 (歳) Mean ± SD	41.1 ± 7.2
中央値 (最小, 最大)	40 (28, 62)
人種/n (%) 日本人	63 (100)
結節性硬化症 (TSC) /n (%)	2 (3.2)
閉経・妊娠可能性なし/n (%)	8 (12.7)
血管筋脂肪腫 (AML) の既往/n (%)	15 (23.8)
気胸の既往/n (%)	29 (46.0)
既往患者1人あたりの平均回数	5.9
乳び胸水の既往/n (%)	9 (14.3)
酸素補給療法 持続補給/n (%)	10 (15.9)
間欠補給/n (%)	1 (1.6)
組入れ時の評価*	
細胞診 + HRCT**/n (%)	53 (84.1)
臨床所見 + HRCT/n (%)	26 (41.3)
VEGF-D + HRCT/n (%)	19 (30.2)
血清VEGF-D (pg/mL) (Mean ± SD)	2577 ± 2090

*: 重複あり

** : high-resolution CT (高分解能CT)

ベースライン時のCOPDの病期分類^{*}による閉塞性肺障害の程度

I 期	18例 (32.1%)
II 期	27例 (48.2%)
III 期	7例 (12.5%)
IV 期	4例 (7.1%)

(n=56)

※ (参考) COPDの病期分類

病期	特徴
I 期	軽度の気流閉塞 % FEV ₁ ≥ 80%
II 期	中等度の気流閉塞 50% ≤ % FEV ₁ < 80%
III 期	高度の気流閉塞 30% ≤ % FEV ₁ < 50%
IV 期	極めて高度の気流閉塞 % FEV ₁ < 30%

気管支拡張薬投与後の1秒率 (FEV₁/FVC) 70%未満が必須条件

【結果】

[有効性]

■FEV₁及びFVCに対する効果(副次評価項目)(ベースライン%FEV₁別のサブグループ解析を含む)

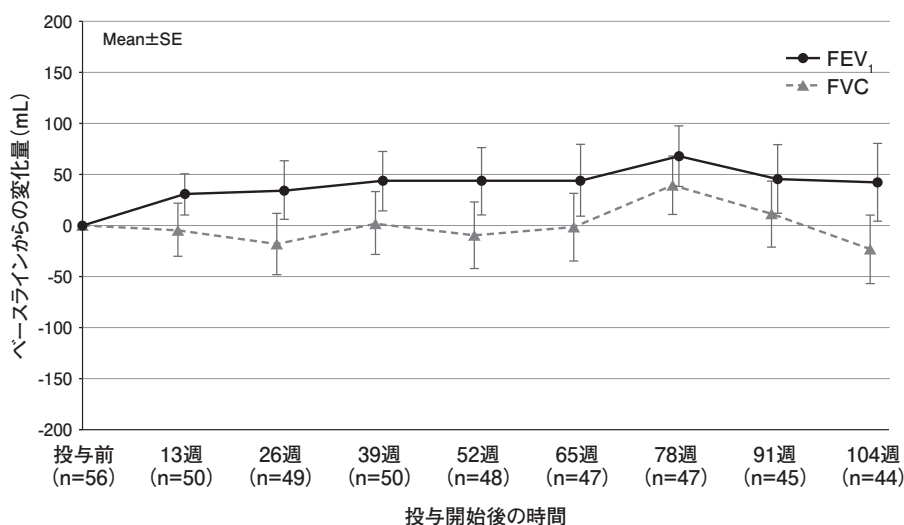
1秒量 (FEV₁) は12 ヶ月を通して1 ヶ月あたり平均3.0mL増加 (95%信頼区間: -0.8 ~ 6.8mL, p=0.1174* vs 傾き=0、線形混合効果モデル) したが、有意差は認められなかった。FEV₁の傾きの95%信頼区間の下限値 (-0.8mL/月) は、事前に設定した許容限界* ($\Delta = -5.3\text{mL/月}$) を上回り、MILES試験^{2,3)}と同様にFEV₁は12 ヶ月間安定していたと考えられた。なお、ベースラインから104週までのFEV₁は1 ヶ月あたり平均 (\pm SE) で $0.7 \pm 0.8\text{mL}$ 増加し (p=0.3252* vs 傾き=0、線形混合効果モデル)、その平均値の95%信頼区間は-0.7 ~ 2.2mL/月であった。

一方、努力肺活量 (FVC) は12 ヶ月を通して1 ヶ月あたり平均0.2mL増加 (95%信頼区間: -3.6 ~ 4.0mL, p=0.9219* vs 傾き=0、線形混合効果モデル) したが、有意な変化ではなく、FVCの傾きの95%信頼区間の下限値 (-3.6mL/月) は許容限界 ($\Delta = -1.4\text{mL/月}$) を跨いだ。しかし、軽度~正常の呼吸機能を示す患者 (ベースライン% FEV₁で70%以上: 25/56例) を除くと、FVCは12 ヶ月を通して1 ヶ月あたり平均4.1mL増加 (95%信頼区間: -1.2 ~ 9.4mL, p=0.1294* vs 傾き=0、線形混合効果モデル) し、傾きの95%信頼区間の下限値 (-1.2mL/月) は、事前に設定した許容限界 ($\Delta = -1.4\text{mL/月}$) を上回ったことから、MILES試験^{2,3)}と同様にFVCは12 ヶ月間安定していたと考えられた。なお、ベースラインから104週までのFVCは1 ヶ月あたり平均 (\pm SE) で $0.2 \pm 0.8\text{mL}$ 減少し (p=0.8502* vs 傾き=0、線形混合効果モデル)、その平均値の95%信頼区間は-1.7 ~ 1.4mL/月であった。

以上より、シロリムス投与により日本人LAM患者における肺機能を安定させたと考えられた。

* : 多重性を調整していない

FEV₁及びFVCのベースラインからの変化量の推移



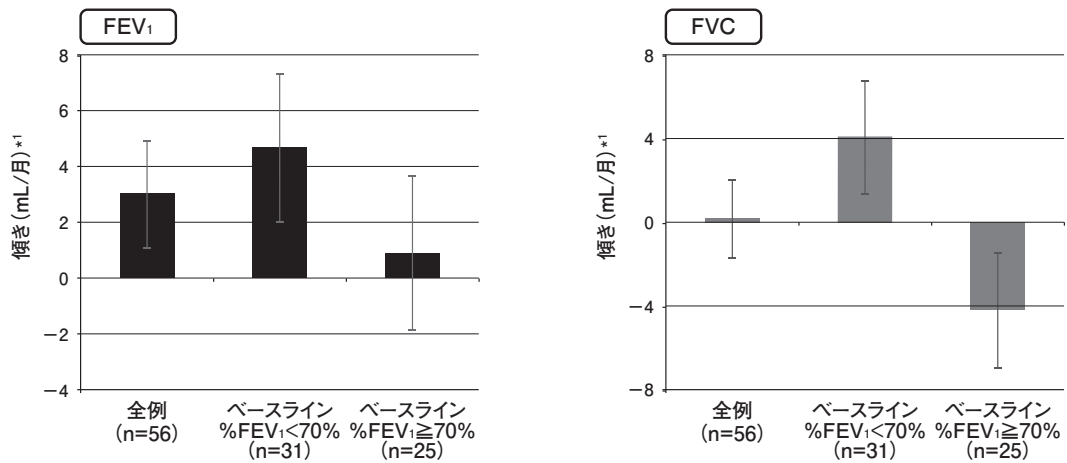
投与前、投与24ヵ月におけるFEV₁及びFVC

項目	投与前	24ヵ月後	変化量
FEV ₁ (mL)	1794 ± 670 (n=56)	1834 ± 691 (n=44)	43 ± 253 (n=44)
FVC (mL)	2862 ± 530 (n=56)	2840 ± 568 (n=44)	-23 ± 223 (n=44)

Mean ± SD

【12ヵ月時】

FEV₁及びFVCの傾き



FEV₁

	傾き (mL/月)* ¹	95%信頼区間	p値* ²
全例 (n=56)	3.0 ± 1.9	-0.8 ~ 6.8	0.1174
ベースライン %FEV ₁ < 70% (n=31)	4.7 ± 2.7	-0.6 ~ 9.9	0.0796
ベースライン %FEV ₁ ≥ 70% (n=25)	0.9 ± 2.8	-4.6 ~ 6.4	0.7405

FVC

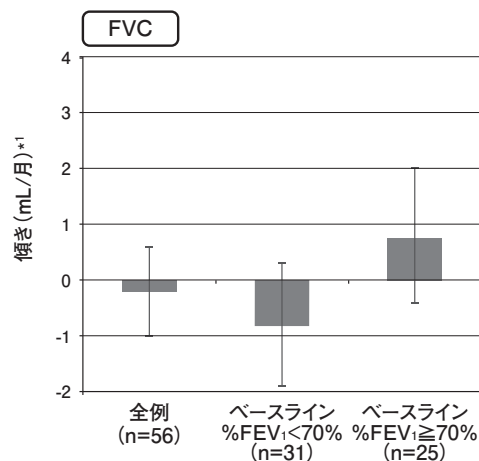
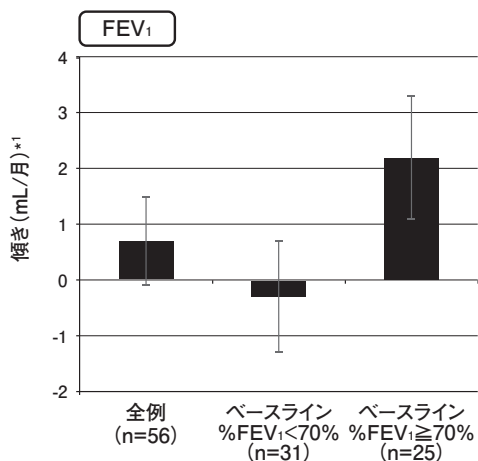
	傾き (mL/月)* ¹	95%信頼区間	p値* ²
全例 (n=56)	0.2 ± 1.9	-3.6 ~ 4.0	0.9219
ベースライン %FEV ₁ < 70% (n=31)	4.1 ± 2.7	-1.2 ~ 9.4	0.1294
ベースライン %FEV ₁ ≥ 70% (n=25)	-4.2 ± 2.8	-9.7 ~ 1.4	0.1400

線形混合効果モデルによる両側検定

*1: 投与12ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値 (±SE)

*2: 線形混合効果モデルによる傾き=0との比較、多重性を調整していない

【24ヵ月時】



FEV ₁	傾き (mL/月)* ¹	95%信頼区間	p値* ²
全例 (n=56)	0.7 ± 0.8	-0.7~2.2	0.325
ベースライン %FEV ₁ < 70% (n=31)	-0.3 ± 1.0	-2.3~1.7	0.779
ベースライン %FEV ₁ ≥ 70% (n=25)	2.2 ± 1.1	0.0~4.5	0.049

FVC	傾き (mL/月)* ¹	95%信頼区間	p値* ²
全例 (n=56)	-0.2 ± 0.8	-1.7~1.4	0.850
ベースライン %FEV ₁ < 70% (n=31)	-0.8 ± 1.1	-2.9~1.3	0.457
ベースライン %FEV ₁ ≥ 70% (n=25)	0.8 ± 1.2	-1.6~3.2	0.499

線形混合効果モデルによる両側検定

*1: 投与24ヵ月間を通した1ヵ月あたりの平均変化量推定値 (±SE)

*2: 線形混合効果モデルによる 傾き=0との比較、多重性を調整していない

※: 事前に設定した許容限界

当試験のFEV₁やFVCがMILES試験^{2,3)}のシロリムス群と同レベルに維持されるかを評価するため、MILES試験^{2,3)}におけるシロリムス群とプラセボ群の傾きの推定値の中間値を許容限界と定め、それを基準として当試験で得られたパラメータの変動について解釈することを事前に解析計画書に定めた。

MILES試験^{2,3)}の両群の中間値

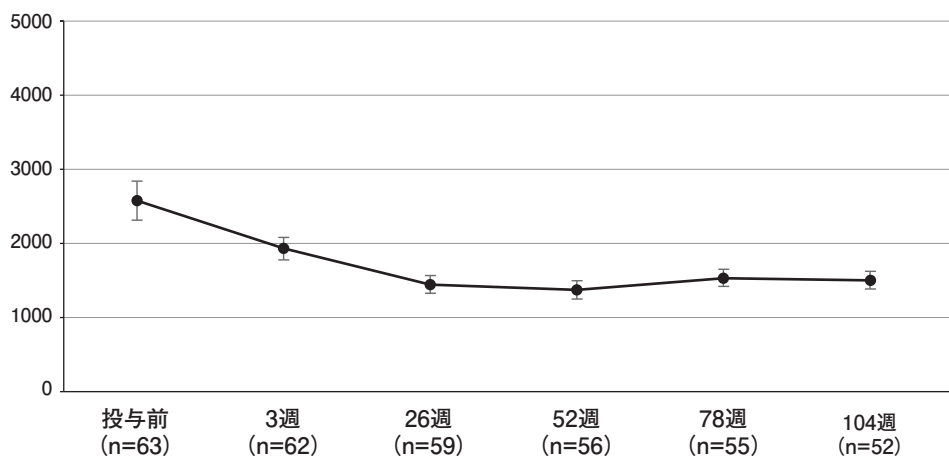
	FEV ₁	FVC
傾き	-5.3mL/月	-1.4mL/月
ベースラインからの変化量 (52週後)	-57.5mL	-16.0mL

■血清VEGF-D値に対する効果 (副次評価項目)

血清VEGF-Dの104週後の平均 (±SE) 変化量は-1127.7 ± 220.0pg/mLであった (p<0.0001* vs ベースライン、1標本t検定)。

*: 多重性を調整していない

VEGF-D値の推移



Mean ± SE

解析対象集団：安全性解析対象集団

欠測を除いた症例数

■QOLに対する影響（副次評価項目）

MLSTS試験⁴⁾では3種のEuroQOL-VASスコア、FPIスコア及び4種のSGRQスコアが評価された。FPI、EuroQOL-VAS（生活の質、呼吸困難、疲労）、SGRQ（総合、症状、活動、影響）のスコアのそれぞれの104週後の変化量に有意な差は認められなかった*（vs ベースライン、1標本t検定）。

*：多重性を調整していない

各種QOLスコア

項目	ベースライン	104週後の変化量	p値 ^{*1}
EuroQOL-VAS（生活の質） ^{*2}	68.8 ± 20.7 (n=63)	3.5 ± 2.8 (n=52)	0.2178
EuroQOL-VAS（呼吸困難） ^{*2}	35.7 ± 29.6 (n=63)	-2.0 ± 4.3 (n=52)	0.6383
EuroQOL-VAS（疲労） ^{*2}	38.8 ± 29.8 (n=63)	0.1 ± 4.6 (n=52)	0.9900
FPI ^{*3}	22.5 ± 8.8 (n=63)	-0.4 ± 0.8 (n=52)	0.5983
SGRQ ^{*4} （総合） ^{*5}	37.1 ± 19.3 (n=63)	-0.5 ± 1.6 (n=52)	0.7309
SGRQ（症状） ^{*5}	38.9 ± 21.5 (n=63)	-3.7 ± 2.9 (n=52)	0.2054
SGRQ（活動） ^{*5}	51.8 ± 26.5 (n=63)	0.1 ± 1.9 (n=52)	0.9425
SGRQ（影響） ^{*5}	28.0 ± 18.3 (n=63)	0.2 ± 1.6 (n=52)	0.8923

ベースラインの値はMean ± SD、104週後の変化量の値はMean ± SE

欠測を除いた症例数

解析対象集団：安全性解析対象集団

*1：1標本t検定、多重性を調整していない

*2：EuroQOL-VASの各スコア（QOL：スコアが低いほど質が悪い、呼吸困難・疲労：スコアが高いほど質が悪い、単位：mm）

*3：Functional Performance Inventory（慢性肺疾患患者の活動度）の16項目の合計スコア（スコアが低いほど良好）

*4：The St. George's Hospital Respiratory Questionnaire

*5：SGRQの各スコア（スコアが低いほど質が良い）

[安全性] (主要評価項目)

【24ヵ月時】

63例中63例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、口内炎56例 (88.9%)、上咽頭炎31例 (49.2%)、上気道の炎症29例 (46.0%)、発疹26例 (41.3%)、頭痛25例 (39.7%)、下痢22例 (34.9%)、ざ瘡様皮膚炎19例 (30.2%)、不規則月経18例 (28.6%)、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常、脂質異常症及び高脂血症合わせて14例 (22.2%)、気管支炎14例 (22.2%)、ざ瘡12例 (19.0%)、腹痛9例 (14.3%)、白血球数減少9例 (14.3%)、悪心8例 (12.7%)、発熱8例 (12.7%)、高血圧8例 (12.7%)、口唇炎7例 (11.1%)、便秘7例 (11.1%)、背部痛7例 (11.1%)、口腔咽頭痛7例 (11.1%) 等であった。主な重篤な副作用として肺障害3例、肺炎2例等が認められた。投与中止に至った副作用は肺障害1例が報告された。死亡例は報告されなかった。

[血中トラフ値の濃度]

各Visit時点での全血中トラフ濃度の要約を以下に示した。

血中トラフ濃度

トラフ濃度 (ng/mL)	Week1	Week3	Week13	Week26	Week39	Week52	Week65	Week78	Week91	Week104
n	63	61	60	59	58	56	56	55	54	52
Mean ± SD	6.1 ± 2.8	6.4 ± 3.0	7.4 ± 3.7	6.6 ± 2.9	6.8 ± 3.0	5.8 ± 2.6	5.6 ± 2.5	5.6 ± 2.3	6.5 ± 2.9	5.9 ± 2.7
範囲	0.2~14.3	0.3~13.7	0.0~18.7	0.0~12.4	0.0~13.9	0.0~11.7	0.0~10.4	1.3~11.9	0.0~13.4	0.0~13.3

単位：ng/mL

解析対象集団：安全性解析対象集団

[1日投与量]

全63例がシロリムス2mg/日で投与を開始し、Visit 2 (Week 1) でシロリムスの全血中トラフ濃度を測定し、投与量が調節された。平均617日間投与され、1日平均投与量は2.13mgであった。最大の1日投与量は4mgであり、最大の1日平均投与量は3.94mgであった。

	投与期間 (日)	総投与量 (mg)	1日平均投与量 (mg)
平均	617	1345	2.13
SD	195	601	0.61
最小	6	12	1.04
最大	736	2881	3.94

SRL-CVA-01試験¹⁴⁾

目的	難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象として、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、非対照試験
対象	難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者115例
主な選択基準	<p>(1) 難治性脈管腫瘍・脈管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カボ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</p> <p>(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^{※1}を有する患者</p> <p>(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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>(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</p> <p>※1：本試験における重度の障害、難治性の症状とは、脈管腫瘍・脈管奇形によって、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。</p>
主な除外基準	<p>(1) 全身の治療が必要な感染症を有する患者</p> <p>(2) 以下に示す、いずれかの合併症を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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7g/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 <p>(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</p> <p>(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^{※2}</p> <p>(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</p> <p>(6) 以下のいずれか一つでも該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>(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^{※3}</p> <p>(8) Performance Status (PS) [10歳以上はKarnofsky PSスコア、10歳未満はLansky play-PSを使用] が20以下の患者</p> <p>※2：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。</p> <p>※3：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。</p>

<p>試験方法</p>	<p><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5～15ng/mLとなるように用量を増減した。</p> <p><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（シロリムスを休業中の症例を含む）> 錠剤を投与する場合 【体表面積1.0m²以上】 開始用量2mg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5～15ng/mLとなるように用量を増減した。 【体表面積1.0m²未満】 開始用量1mg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5～15ng/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0.7g（シロリムスとして1.4mg）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5～15ng/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。</p> <table border="1" data-bbox="464 864 1362 1122"> <thead> <tr> <th>月齢</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> </thead> <tbody> <tr> <td>3ヵ月未満</td> <td>0.02mg/kg</td> <td>0.01g/kg</td> </tr> <tr> <td>3ヵ月以上6ヵ月未満</td> <td>0.04mg/kg</td> <td>0.02g/kg</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月以上12ヵ月未満</td> <td>0.06mg/kg</td> <td>0.03g/kg</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月以上</td> <td>0.08mg/kg (最大1.4mg/日)</td> <td>0.04g/kg (最大0.7g/日)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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15ng/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5ng/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5ng/mL未満でも増量を行わなくてもよいこととした。</p>	月齢	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	0.02mg/kg	0.01g/kg	3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	0.02g/kg	6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	0.03g/kg	12ヵ月以上	0.08mg/kg (最大1.4mg/日)	0.04g/kg (最大0.7g/日)
月齢	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	0.02mg/kg	0.01g/kg														
3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	0.02g/kg														
6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	0.03g/kg														
12ヵ月以上	0.08mg/kg (最大1.4mg/日)	0.04g/kg (最大0.7g/日)														
<p>評価項目</p>	<p>有効性 ・投与開始24、52週後、以後24週ごとの標的病変の奏効率（CR+PR）等 安全性 ・有害事象及び副作用 ・臨床検査値</p>															
<p>解析方法</p>	<p>本治験の有効性評価は、FASを対象に解析を行った。 標的病変の奏効率は、点推定値及びその信頼区間を算出した。 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%信頼区間を算出した。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。</p>															

【患者背景】

患者背景を以下に示した。対象疾患は、リンパ管疾患65例、血管性腫瘍14例、静脈奇形12例、混合型脈管奇形16例、その他8例であった。

人口統計学的特性

項目	全体		錠剤		顆粒剤	
	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)	例数	Mean ± SD 又は割合 (%)	例数	Mean ± 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 (Min-Max)	0<12	115 12.1 ± 12.6 0-71	86 14.7 ± 13.1 0-71	29 4.4 ± 6.0 0-27		
	12-19	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)
	先天性血管腫症	1	(0.9)	0	-	1	(3.4)
	血小板減少症を伴う多巣性リンパ管内皮腫症	1	(0.9)	1	(1.2)	0	-
	偽性筋原性血管内皮腫	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
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する

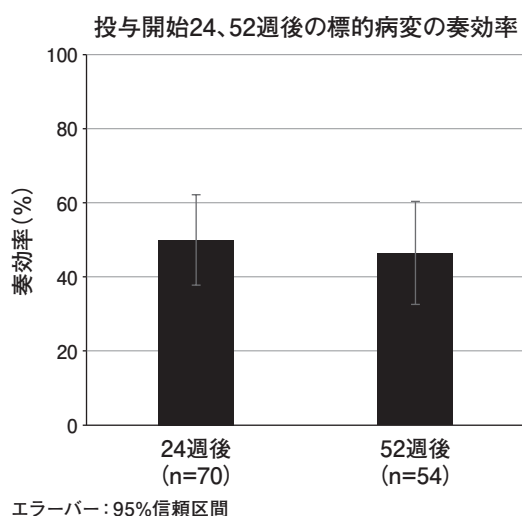
【結果】

[有効性]

■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週後に標的病変のCR^{※1}を認めた患者は0/70例、PR^{※2}を認めた患者は35/70例、SD^{※3}は35/70例、PD^{※4}は0/70例であった。従って、投与開始24週後の標的病変の奏効例は35/70例、奏効率は50.0%（両側95%信頼区間：37.8～62.2）であった。

投与開始52週後に標的病変のCRを認めた患者は0/54例、PRを認めた患者は25/54例、SDは29/54例、PDは0/54例であった。従って、投与開始52週後の標的病変の奏効例は25/54例、奏効率は46.3%（両側95%信頼区間：32.6～60.4）であった。



※1：完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失

※2：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

※3：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

※4：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

[安全性]

119例中34例に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、口内炎12例（10.1%）、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%）、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%）であった。

重篤な副作用として蜂巣炎6例、肺炎2例、胃腸炎、リンパ管炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘモフィルス肺炎、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例が認められた。

投与中止に至った副作用は、蜂巣炎2例、ざ瘡様皮膚炎2例、脊椎炎、腹膜炎、腹腔内出血、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症各1例であった。

死亡に至った副作用は、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各1例であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

【参考】シロリムス経口剤治療を受けているリンパ脈管筋腫症患者における呼吸機能と乳び滲出液の変化（外国人のデータ）²⁶⁾

目的	リンパ脈管筋腫症（LAM）患者の呼吸機能、乳び滲出液及びリンパ脈管筋腫のサイズに対する影響について検討する
試験デザイン	単一施設、非盲検、非対照、観察研究試験
対象	MILES試験 ^{2,3)} で乳び胸水があるため除外となったLAM患者（オフラベルの本剤を服用していた患者を含む）19例
主な選択基準	急速に進行しているLAMあるいは乳び滲出液患者
試験方法	シロリムス*投与量は血中濃度が5～15ng/mLとなるよう調節した ^{注)} 平均投与量：2.6±0.9mg/日（1～5mg/日） 投与期間：2.6±1.2年（0.7～5.4年）
評価項目	有効性 ・血管筋脂肪腫（AML） ・リンパ脈管筋腫 ・乳び滲出液 ・呼吸機能検査：1秒量（FEV ₁ ）、努力肺活量（FVC）、肺拡散能力（DL _{co} ）、全肺気量（TLC）、機能的残気量（FRC）、残気量（RV）、RV-TLC比、FEV ₁ -FVC比 安全性（有害事象、臨床検査） 薬物動態（血清シロリムス濃度）
解析方法	呼吸機能の変化は混合効果モデルを用いて評価した。リンパ脈管筋腫の大きさの変化はノンパラメトリック符号検定を用いて評価した。

※剤形不明

注) 国内における用法及び用量（一部抜粋）

〈リンパ脈管筋腫症〉

ラパリムス錠1mg

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

【結果】

[有効性]

■FEV₁、FVC及びDL_{CO}に対する効果

シロリムス投与前平均2.5年の観察期間において、FEV₁が平均（±SE）100±30mL/年（2.8±0.8%/年）減少、FVCが平均（±SE）50±30mL/年（1.2±0.6%/年）減少、DL_{CO}が平均（±SE）1.1±0.1mL/mmHg/min/年（4.8±0.9%/年）減少した。これに対し、シロリムス平均2.6年投与後ではFEV₁が平均（±SE）50±20mL/年（1.8±0.5%/年）増加、FVCが平均（±SE）90±20mL/年（3.2±0.5%/年）増加、DL_{CO}が平均（±SE）0.2±0.1mL/mmHg/min/年（0.8±0.5%/年）増加し、各々の項目について、シロリムス投与前後で有意差が認められた（混合効果モデル、いずれもp<0.001*）。

*：多重性を調整していない

■乳び滲出液に対する効果

乳び滲出液は19例中12例に認められた（乳び胸水+乳び腹水：6例、乳び胸水：5例、乳び腹水：1例）。シロリムス投与開始前では全例に胸腔穿刺、2例に胸腔ドレナージが実施され、また12例に胸膜癒着術が実施されたが再発が防止されたのは1例のみであった。それに対し、シロリムス投与後では9例で乳び胸水が完全に消失し、2例で部分的消失がみられた。乳び胸水が消失するまでの投与期間は平均（±SE）410±111日であった。7例に認められた乳び腹水は全例で完全に消失した。

■リンパ脈管筋腫に対する効果

リンパ脈管筋腫を有する11例における腫瘍容積は平均（±SE）114±50mLであった。シロリムス投与後、9例において腫瘍が完全に消失し、完全な消失がみられなかった2例の腫瘍容積は平均（±SE）44±22 mLから17±13mLに減少した（Nonparametric sign test：p<0.001*）。

*：多重性を調整していない

[安全性]

治験薬に関連したと考えられた有害事象は、口腔潰瘍8例、高脂血症8例、ざ瘡6例、高血圧症の悪化3例、下痢3例、持続的な中等度の好中球減少症1例であった。

一時的な投与中止を必要とする肺炎球菌ワクチン接種に続発した重大な皮膚感染症が1例に認められた。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

- ・リンパ脈管筋腫症に関する使用成績調査（全例調査）：実施中
リンパ脈管筋腫症患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を把握する。
- ・リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症に関する一般使用成績調査（全例調査）：実施中
リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を把握する。
- ・血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に関する一般使用成績調査（全例調査）：計画中
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・ウェーバー症候群患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を把握する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

一般使用成績調査（全例調査）（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）

- ・リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症患者を対象とした調査を実施中
- ・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・ウェーバー症候群患者を対象とした調査を計画中

(7) その他

該当なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害剤

everolimus (エベロリムス)、temsirolimus (テムシロリムス)

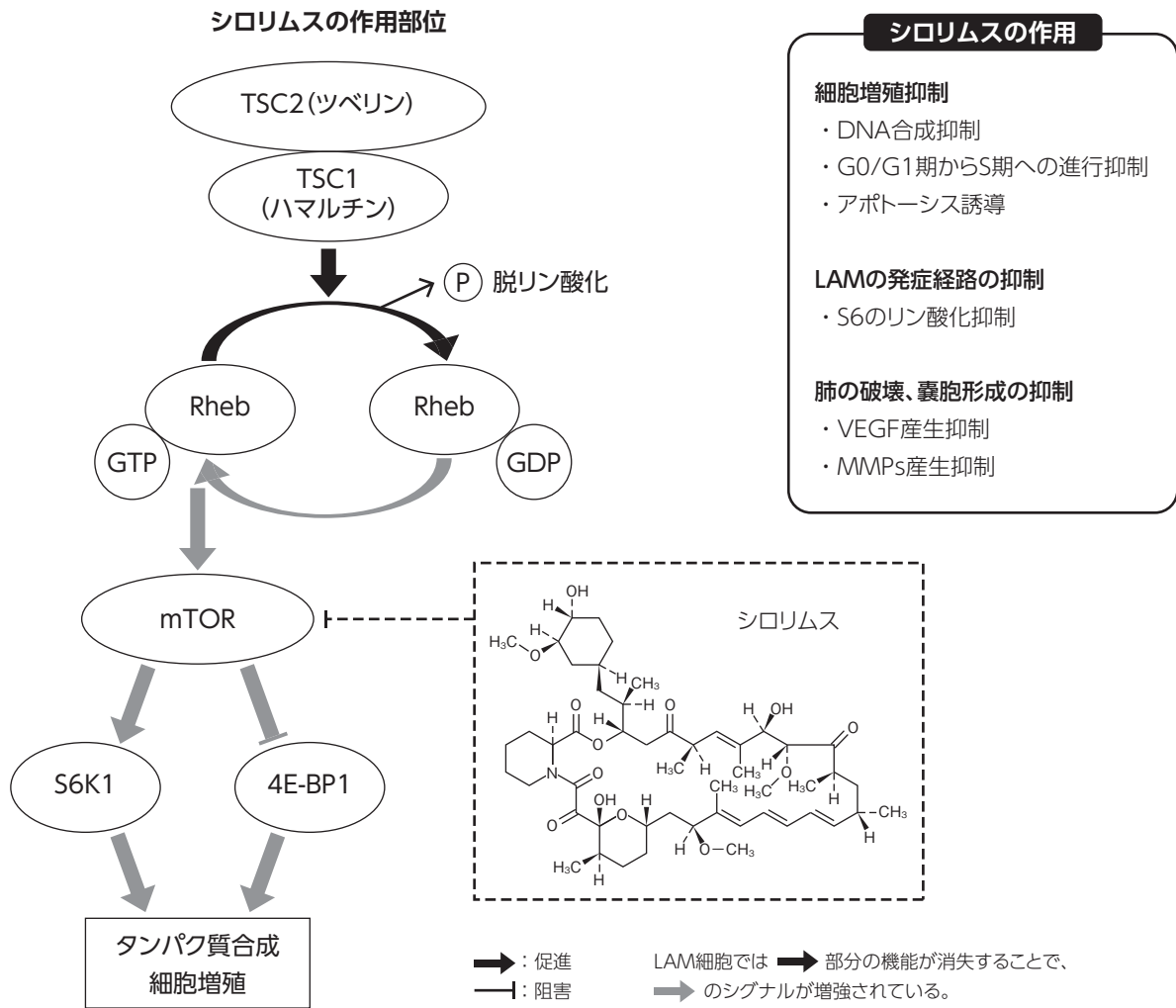
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〈リンパ脈管筋腫症〉

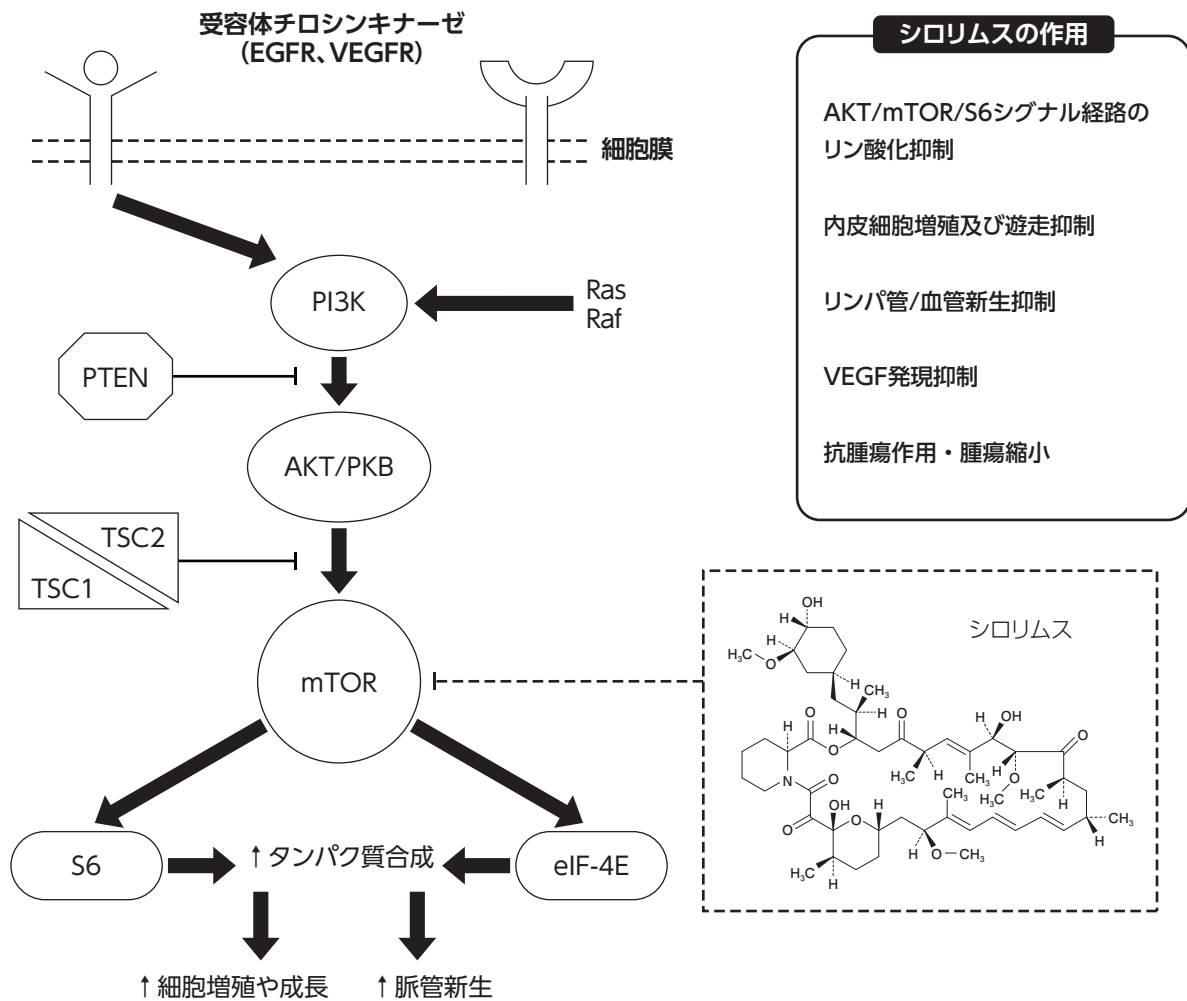
リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) は *TSC1* 又は *TSC2* 遺伝子の異常により、mTOR (mammalian target of rapamycin) が活性化することで発症する。通常、*TSC1* 及び *TSC2* 遺伝子がコードするタンパク質であるハマルチンとツベリンは複合体を形成し、GTP結合タンパク質のRheb (Ras homolog enriched in brain) を脱リン酸化することでmTORを抑制的に制御している。*TSC1* 又は *TSC2* 遺伝子に異常が生じてハマルチン/ツベリン複合体の機能が消失すると、mTORが活性化され、その下流のS6K1 (S6 kinase 1) や4E-BP1 (4E-binding protein 1) のリン酸化を介してタンパク質の合成・細胞増殖等が促進される。さらに、LAM細胞は血管新生やリンパ管新生を誘導する血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF) 及びマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) を産生することで肺の破壊、嚢胞形成を惹起することが報告されている。シロリムスはmTORの活性を阻害することで *TSC1* 又は *TSC2* 遺伝子の異常により引き起こされるLAM細胞の増殖を妨げ、またVEGFやMMPsの産生を抑制させることで、LAMの病態進行を抑制すると考えられる。



〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

脈管腫瘍及び脈管奇形は、病因は明確になっていないものの、PI3K/AKT/mTOR経路の異常活性により、血管内皮細胞、リンパ管内皮細胞等の異常増殖を起こすことが原因の一つであると考えられている^{5,6)}。mTORは、PI3K/AKT経路のシグナルを統合し、細胞増殖や成長を調整している(図)⁵¹⁾。また、mTORシグナルの促進は血管形成やリンパ管形成を制御しているVEGFの発現も増加させる⁵²⁾。

シロリムスは、mTORの活性を阻害することで、細胞増殖や血管新生、リンパ管新生を抑制すると考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈リンパ脈管筋腫症〉

作用機序に関する試験

①リボゾームタンパク質S6リン酸化抑制作用

i) LAMD-SM細胞及びTSC2遺伝子欠損細胞 (ELT3及びERC15) におけるシロリムスのp70S6キナーゼ (p70S6K) リン酸化抑制作用 (*in vitro*)⁵³⁾

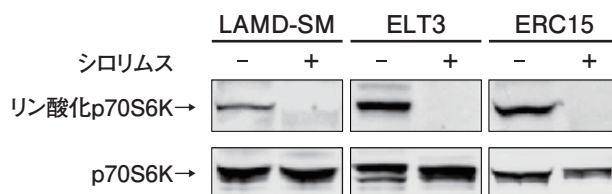
ヒトリンパ脈管筋腫症由来の平滑筋 (LAMD-SM) 細胞^{*1}、TSC2遺伝子を欠損したELT3細胞^{*2}及びERC15細胞^{*3}において、mTOR活性の指標であるリボゾームタンパク質S6のリン酸化酵素p70S6Kのリン酸化はシロリムス200nMの濃度で抑制された。

※1 肺移植手術を受けた患者の肺LAM小結節から採取

※2 Ekerラット子宮平滑筋細胞

※3 Ekerラットの腎カルシノーマから樹立された細胞

LAMD-SM、ELT3及びERC15細胞のp70S6Kリン酸化に対するシロリムスの作用

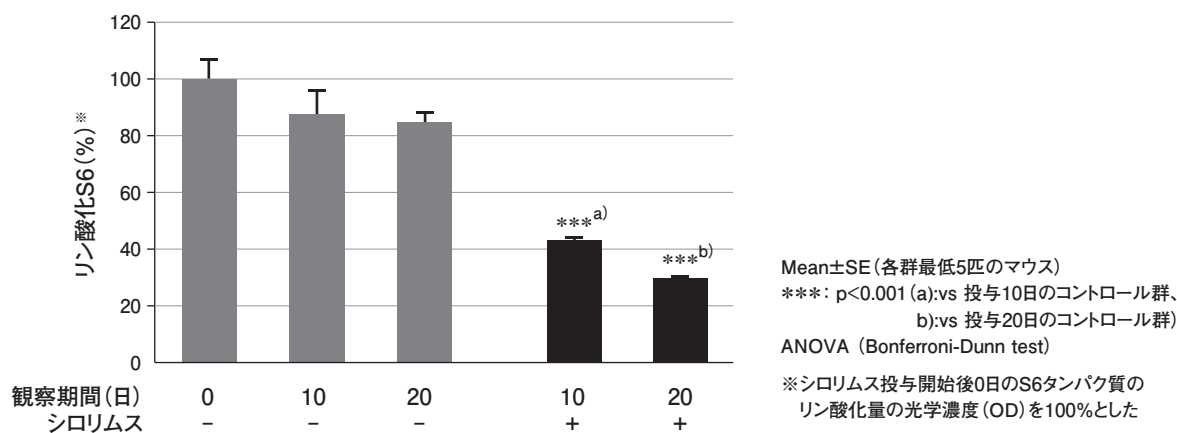


方法：各細胞を200nMシロリムス又は溶媒を添加して30分間インキュベーションし、p70S6Kのリン酸化をphospho-p70S6K (P-Thr389) 又はp70S6Kの抗体を用いてイムノブロット法により検出した。

ii) TSC2遺伝子欠損細胞 (ELT3) 移植マウスの腫瘍細胞におけるS6のリン酸化抑制作用 (マウス)⁵⁴⁾

TSC2遺伝子欠損細胞を移植したマウスにおいて、シロリムスの投与により腫瘍細胞のS6リン酸化が有意かつ経時的に抑制された。

TSC2遺伝子欠損腫瘍細胞におけるS6のリン酸化に対するシロリムスの作用

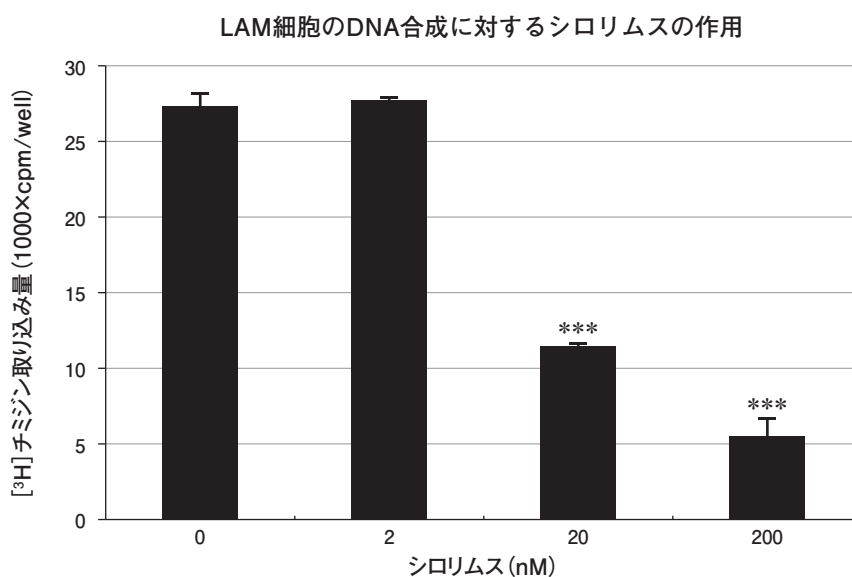


方法：TSC2遺伝子を欠損したELT3細胞をNCRNU-M athymicヌードマウス (6～8週齢) の両側脇腹に皮下移植した。腫瘍の径が5mmに達してからシロリムス1mg/kgを腹腔内に週3回の頻度で20日間投与した。シロリムス投与開始後0、10及び20日にマウスに発生した腫瘍を採取し、抗phospho-S6抗体により免疫染色した。S6のリン酸化レベルは、光学濃度(OD)を用いて測定した。

②DNA合成阻害作用、細胞周期阻害作用及びアポトーシス誘導作用⁵⁵⁾

i) LAM細胞のDNA合成に対する作用 (*in vitro*)

LAM細胞のDNA合成はシロリムス20nM以上で有意かつ濃度依存的に抑制された。



Mean±SE

***: p<0.001 (vs シロリムス 0nM)

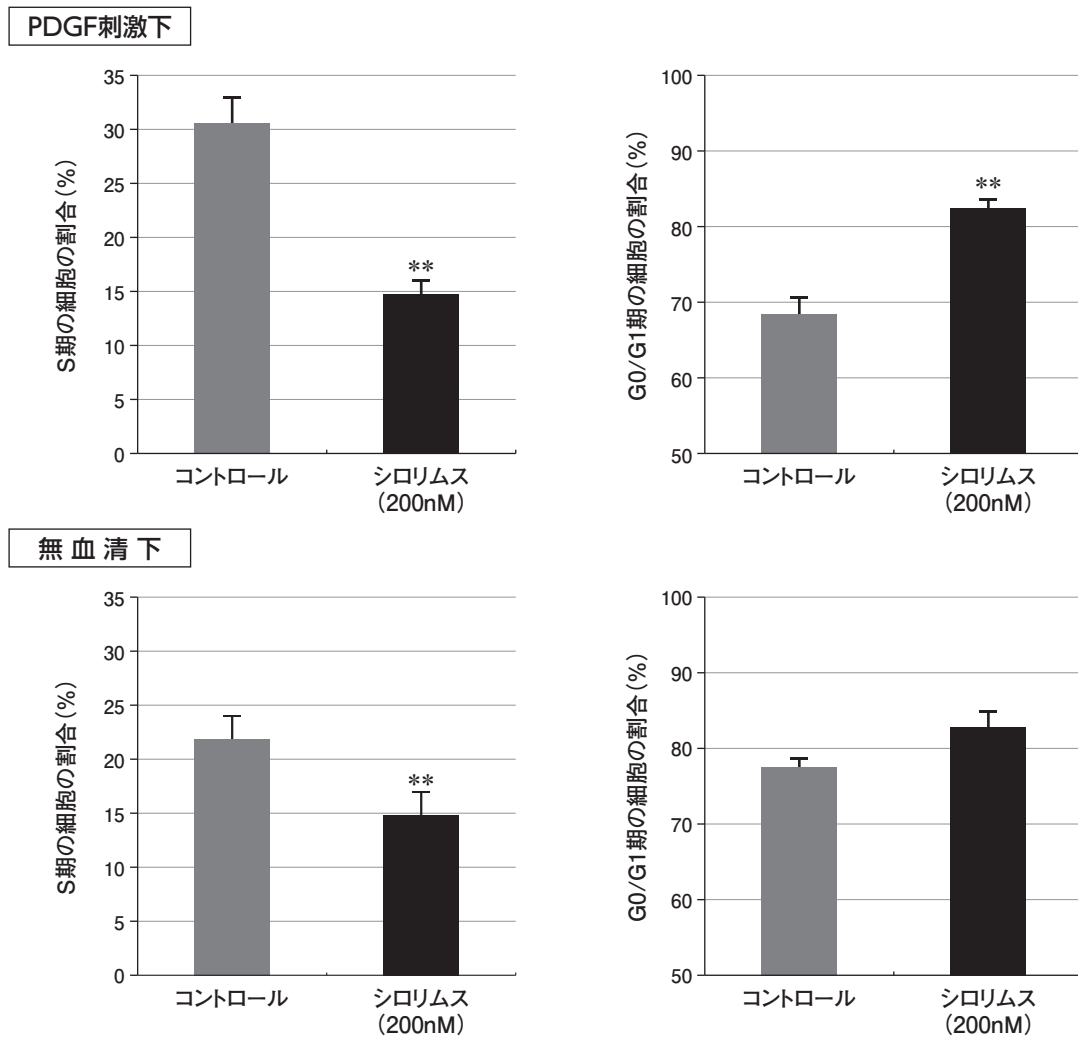
ANOVA (Bonferroni-Dunn test)

方法：LAM細胞のDNA合成は、 [³H] チミジンの取り込みを定量することで評価した。肺移植を実施したLAM患者の肺LAM結節から採取したLAM細胞を、血清を含まない培地で48時間培養した後、シロリムス2～200nM存在下又は非存在下で18時間培養した。その後、[methyl-³H] thymidine 3μCi/mLを加えてさらに24時間培養した後、DNAに取り込まれたチミジン量を液体シンチレーション法により測定した。

ii) LAM細胞の細胞周期及びアポトーシスに対する作用 (*in vitro*)

血小板由来成長因子 (PDGF) 刺激下では、シロリムス200nMの濃度でS期のLAM細胞の割合が有意に減少し、G0/G1期のLAM細胞の割合が有意に増加した。無血清下では、シロリムス200nMの濃度でS期のLAM細胞の割合が有意に減少した。これらの結果より、シロリムスは細胞周期のG0/G1期からS期への進行を抑制することでLAM細胞の増殖を抑制すると考えられる。また、PDGF刺激下、無血清下のいずれの条件においてもシロリムス200nMの濃度によりアポトーシス誘導が促進された。

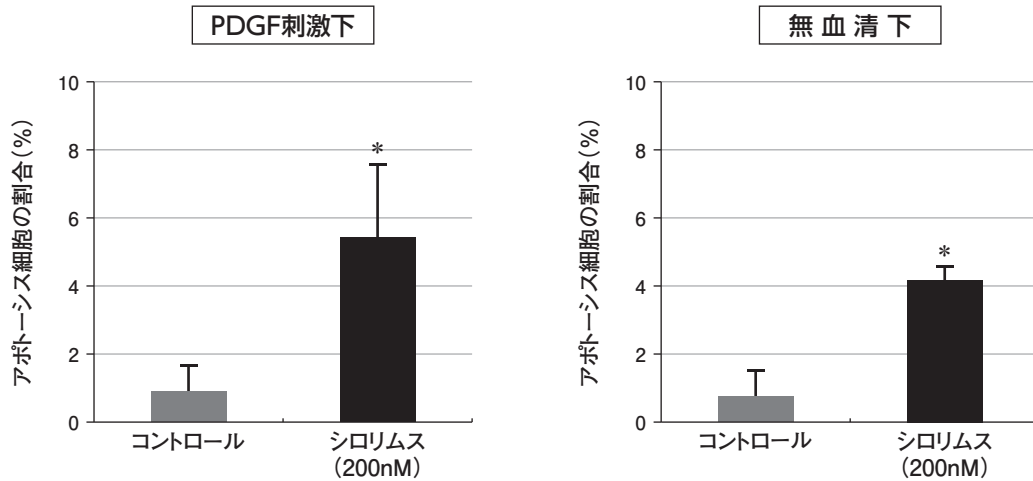
LAM細胞の細胞周期に対するシロリムスの作用



Mean±SE
 **: p<0.01 (vs コントロール群)
 ANOVA (Bonferroni-Dunn test)

方法：LAM細胞の細胞周期は、S期に新たに合成されるDNA中に取り込まれる5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdUrd) を用い、flow cytometryにより解析した。肺移植を実施したLAM患者の肺LAM結節から採取したLAM細胞を、血清を含まない培地で48時間培養した後、血小板由来成長因子 (PDGF) 10ng/mL刺激下又は無血清下にシロリムス200nM存在下又は非存在下で18時間培養した。その後、BrdUrd 10μMを加えてさらに24時間培養した後、S期及びG0/G1期の細胞の割合をflow cytometryにより解析した。

LAM細胞のアポトーシスに対するシロリムスの作用



Mean±SE

*: p<0.05 (vs コントロール群)

ANOVA (Bonferroni-Dunn test)

方法：アポトーシス細胞の割合は、TUNEL[※]法により核DNAの断片化を検出することで算出した。肺移植を実施したLAM患者の肺LAM結節から採取したLAM細胞を、血清を含まない培地で24時間培養した。その後、血小板由来成長因子 (PDGF) 10ng/mL刺激下又は無血清下にシロリムス200nM存在下又は非存在下で18時間培養した後、アポトーシス細胞を検出した。

※ TUNEL : TdT-mediated dUTP nick end labeling

③LAM細胞増殖抑制作用

ヒトリンパ脈管筋腫症由来の平滑筋 (LAMD-SM) 細胞増殖に対する作用 (*in vitro*)⁵⁶⁾

ヒトリンパ脈管筋腫症由来の平滑筋 (LAMD-SM) 細胞^{※1}の細胞分裂指数はシロリムス0.2nM以上において、有意かつ濃度依存的に抑制されたことから (左図)、シロリムスはLAMD-SM細胞の増殖抑制作用を有すると考えられる。なお、LAMD-SM細胞、*TSC2*遺伝子を欠損したELT3細胞^{※2}及びERC15細胞^{※3}は、正常ヒト平滑筋細胞 (ASM細胞^{※4}及びVSM細胞^{※5}) に比べて細胞分裂指数が有意に高いことが示された (右図)。

※1 肺移植手術を受けた患者の肺LAM結節から採取

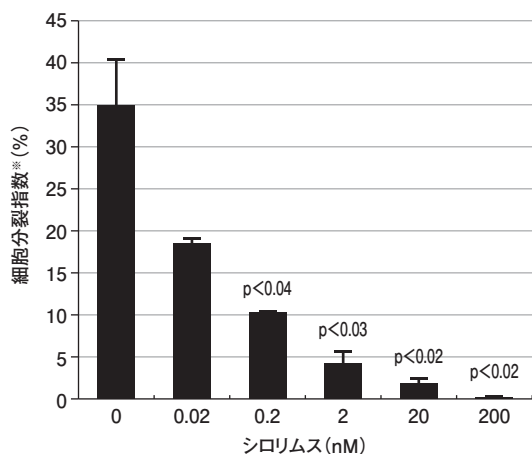
※2 Ekerラット子宮平滑筋細胞

※3 Ekerラットの腎カルシノーマから樹立された細胞

※4 ヒト気管平滑筋細胞

※5 ヒト肺動脈平滑筋細胞

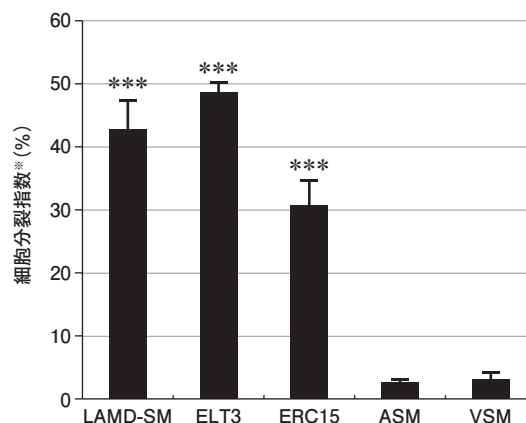
LAMD-SM細胞の細胞分裂に対するシロリムスの濃度依存的抑制効果



Mean±SE (個別3回)
p値: vs コントロール群
one way ANOVA (Bonferroni-Dunn test)

※全細胞数に対するBrdUrd陽性細胞数の割合 (%)

各種細胞の細胞分裂指数



Mean±SE (個別3回の実験で繰り返し6回の平均)
***: p<0.001 (vs ASM 及び VSM)
ANOVA (Bonferroni-Dunn test)

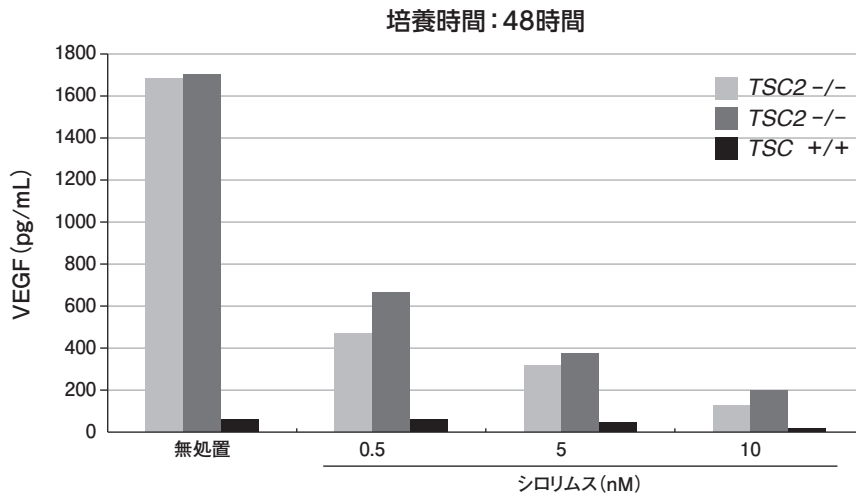
方法: 細胞分裂指数は5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdUrd) の細胞内への取り込みの有無により評価した。各細胞を血清を含まない培地で48時間培養後、シロリムス存在下又は非存在下で16時間培養した。その後BrdUrd 10μMを加えてさらに24時間培養した後、BrdUrd陽性の細胞を検出した。

④血管内皮細胞増殖因子（VEGF）産生阻害作用

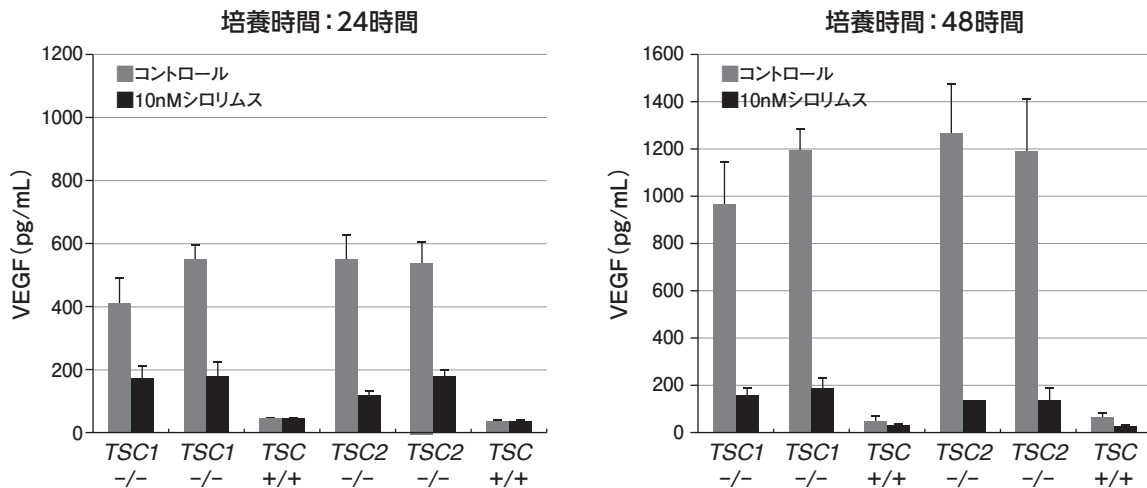
血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対する作用（*in vitro*）⁵⁷⁾

*TSC2*遺伝子欠損細胞（*TSC2*^{-/-}）のVEGF産生量は*TSC*遺伝子を有する細胞（*TSC*^{+/+}）に比べて増加したが、シロリムス0.5～10nMで*TSC2*遺伝子欠損細胞（*TSC2*^{-/-}）のVEGF産生量が濃度依存的に低下した（上図）。また、*TSC1*及び*TSC2*遺伝子欠損細胞（*TSC1*^{-/-}及び*TSC2*^{-/-}）ではVEGF産生量が経時的に増加したが、シロリムス10nMの濃度によりVEGF産生量の経時的な増加が抑制された（下図）。

VEGF産生に対するシロリムスの濃度依存的な作用



VEGF産生量の経時的増加に及ぼすシロリムスの影響



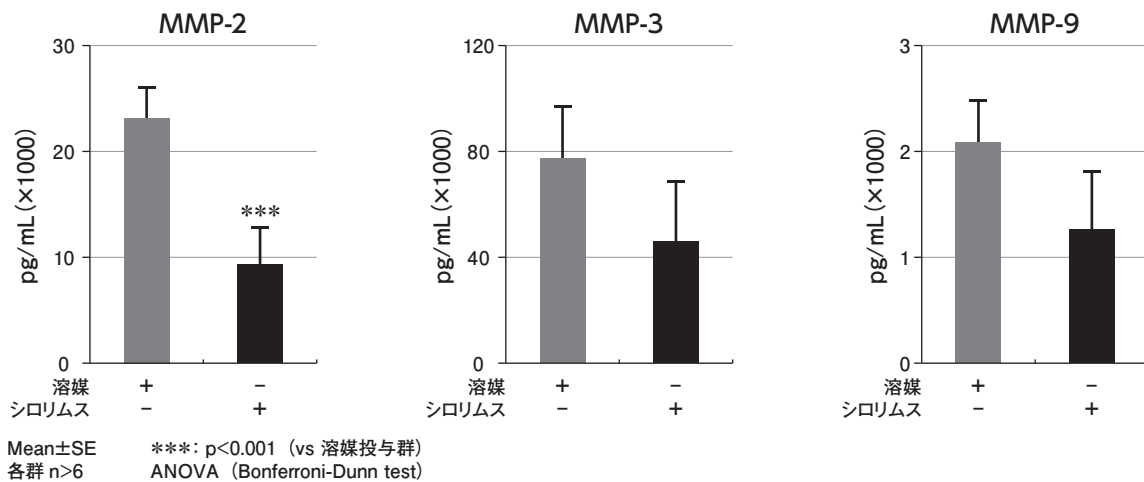
方法：E10.5胚から調製した*TSC1*及び*TSC2*遺伝子欠損線維芽細胞の培養液に0.5～10nMのシロリムスを加え24又は48時間培養した。培養液中のVEGF濃度をELISA法により定量した。

⑤マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 産生阻害作用及び肺障害抑制作用

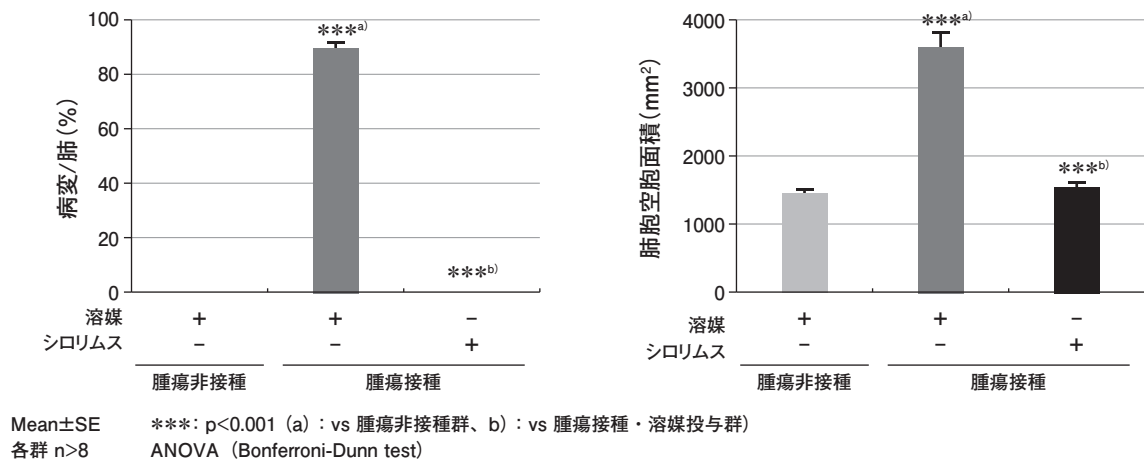
マウスLAMモデルにおける気管支肺胞の各種マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 及び肺組織障害に対する作用 (マウス)⁵⁸⁾

腫瘍を尾静脈内接種したマウスLAMモデルにおいて、シロリムスの投与により気管支肺胞におけるMMP-2の発現量が溶媒投与群に比べて有意に低下し、MMP-3及びMMP-9については減少傾向がみられた (上図)。また、腫瘍を接種していないマウスでは肺組織の破壊が認められなかったが、腫瘍を接種した溶媒投与群のマウスでは肺組織の破壊が観察され、病変進行に伴う肺胞空胞面積の増加がみられた (下図)。腫瘍を接種したシロリムス投与群のマウスでは、肺組織の破壊及び肺胞空胞面積の増加が溶媒投与群に比べて有意に抑制された (下図)。

気管支肺胞のMMPs発現に対するシロリムスの作用



マウスLAMモデルにおける肺組織障害に対するシロリムスの作用



方法：TSC2遺伝子欠損マウス腎臓上皮腫瘍細胞を6～8週齢の雌性NCR athymic (NCRNU-M)ヌードマウスの両脇の皮下に移植した。腫瘍の径が1.5cmに達した後、腫瘍を摘出して2日培養し、8週齢のNCRNU-Mヌードマウスの尾静脈内に接種した。その3～10日後よりシロリムス1mg/kg又は溶媒を週に3回20日間腹腔内に投与し、最終投与後にマウスを屠殺して気管支肺胞を摘出した。気管支肺胞洗浄液中のMMP-2、MMP-3及びMMP-9発現量はマルチプレックスアッセイ法により解析した。肺組織の破壊及び肺胞空胞面積は組織学的に測定した。

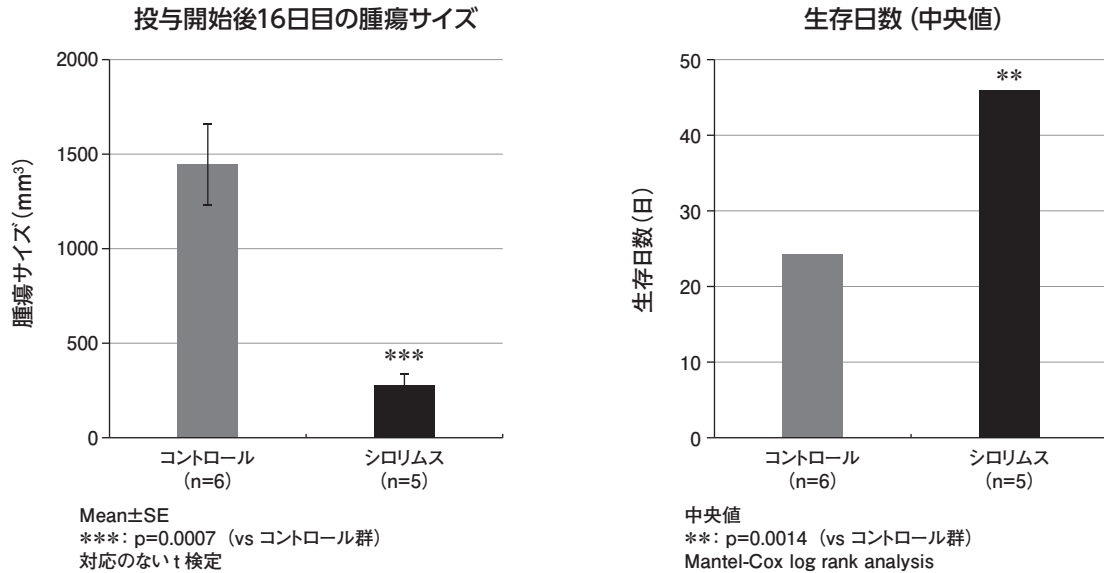
モデル動物を用いた実験

① *TSC2*遺伝子欠損腫瘍細胞移植マウスにおける腫瘍増殖抑制及び延命作用

i) *TSC2*遺伝子欠損腫瘍細胞移植マウスの腫瘍サイズ及び生存日数に及ぼす影響 (マウス)⁵⁹⁾

*TSC2*遺伝子欠損腫瘍細胞移植マウスにおいて、シロリムスの投与により、投与開始後16日目における腫瘍サイズが有意に減少し、生存日数が有意に延長した。

*TSC2*遺伝子欠損腫瘍細胞移植マウスの腫瘍サイズ及び生存日数に及ぼすシロリムスの影響

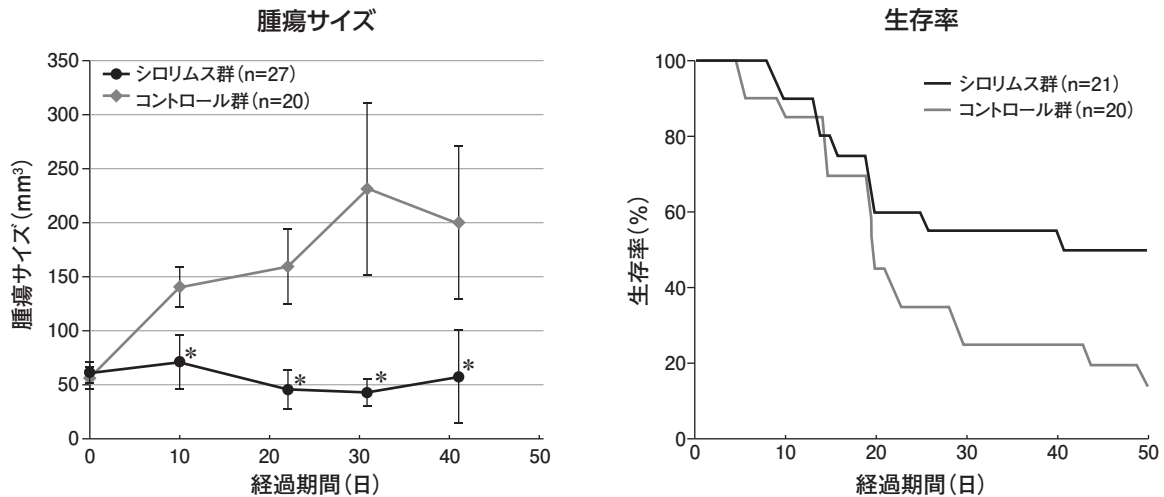


方法: *TSC2*遺伝子を欠損した腫瘍細胞 (NTC/T2null) をCD-1nuBR系ヌードマウス (6~8週齢) の背側脇腹に皮下移植した。腫瘍サイズが150mm³に達した時点 (投与1日) でシロリムス (8mg/kg) を腹腔内に週5回の頻度で投与し、腫瘍サイズが3000mm³に達するまで投与を継続した。腫瘍サイズはCalipersを用いて計測し、マウスの生存は腫瘍サイズが3000mm³に達するまで観察した。

ii) TSC2遺伝子欠損子宮平滑筋細胞移植マウスの腫瘍サイズ及び生存率に及ぼす影響 (マウス) ⁶⁰⁾

TSC2遺伝子欠損ラット子宮平滑筋細胞移植マウスにおいて、シロリムスの投与により投与開始後10～41日における腫瘍サイズが有意に減少した。また、投与開始後50日における生存率はシロリムス群で50%、コントロール群で15%であった。

TSC2遺伝子欠損ラット子宮平滑筋細胞移植マウスの腫瘍サイズ及び生存率に及ぼすシロリムスの影響



Mean±SE
*: p<0.05 (vs コントロール群)
ANOVA (Bonferroni-Dunn test)

方法：TSC2遺伝子を欠損したラット子宮平滑筋細胞 (ELT3細胞) を6～8週齢の雌性NCRNU-M athymicヌードマウスの両側脇腹に皮下移植した。腫瘍の径が5mmに達してからシロリムス1mg/kg又はvehicleを腹腔内に週3回、50日間投与した。腫瘍サイズはCalipersを用いて計測し、マウスの生存は腫瘍の径が10mmに達するまで観察した。

② TSC2遺伝子変異結節性硬化症モデルラットにおける腎臓腫瘍増殖抑制作用

TSC2遺伝子異常を有するラットの腎臓腫瘍サイズに及ぼす影響 (ラット) ⁶¹⁾

TSC2遺伝子異常を有するラットにシロリムスを投与したところ、すべてのラットで腎臓腫瘍サイズの減少がみられた。

シロリムス		腫瘍サイズ (cm ³)		腫瘍サイズ減少率 (%)
投与量 (mg/kg)	投与期間 (週)	投与前	投与後	
0.2	2	1.252	0.673	46
0.2	2	7.189	2.198	69
0.2	4	0.366	0.129	65
0.2	7	0.729	0.095	87
0.1	8	0.629	0.051	98

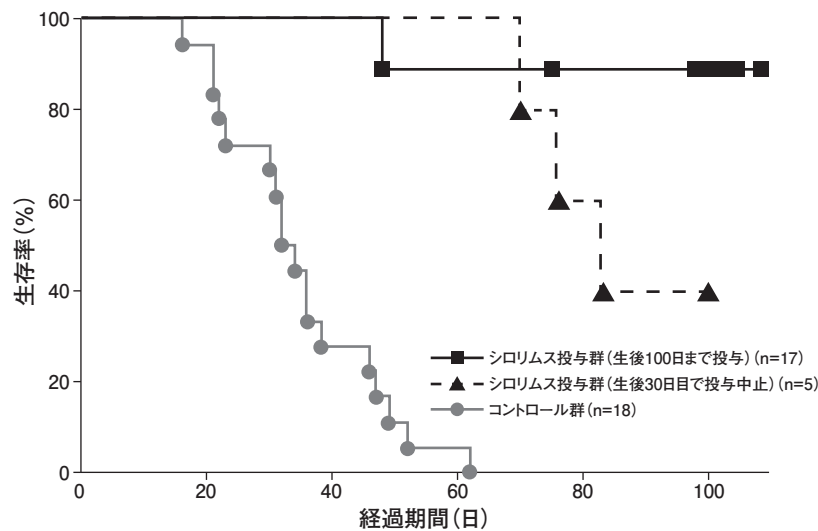
方法：TSC2遺伝子異常を有する12ヵ月齢のEkerラット5匹にシロリムス (0.1又は0.2mg/kg) を2～8週間投与した。超音波イメージング測定装置を用いて腫瘍を視覚化しサイズを計測した。

③ *TSC1*遺伝子欠損結節性硬化症モデルマウスにおける延命作用

*TSC1*遺伝子欠損結節性硬化症モデルマウスの生存率に及ぼす影響 (マウス)⁶²⁾

*TSC1*遺伝子欠損結節性硬化症モデルマウスにおいて、シロリムスの生存率に対する影響を検討した。シロリムスを投与しなかったコントロール群では生存日数中央値は33日であるのに対し、シロリムスを生後100日まで投与した群では生後80日の時点で90～100%のマウスが生存した。また、シロリムスの投与を生後30日で中止した群では、投与終了後1～2週間まではすべてのマウスが生存していたが、その後生存率は低下し、生存日数中央値は79日であった。

*TSC1*遺伝子欠損結節性硬化症モデルマウスの生存率に及ぼすシロリムスの影響



方法：神経特異的に*TSC1*遺伝子を欠損させた結節性硬化症モデルマウス^{*}を作製し、生後7～9日に達した時点でシロリムスの投与を開始した。生後7～9日から100日まで1日おきに6mg/kg腹腔内投与した群と、生後7～9日から30日まで1日おきに6mg/kg腹腔内投与した群、また非投与群（コントロール群）を設けた。

※ Genotype *TSC1^{cc}*と*TSC1^{w-}Syn1Cre⁺*、*TSC1^{w-}Syn1Cre⁺⁺*又は*TSC1^{ew}Syn1Cre⁺*のマウスを交配させて作製

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

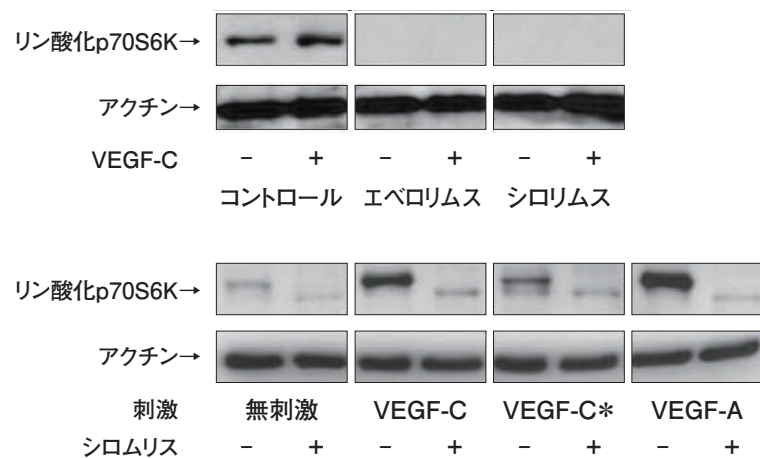
作用機序に関する試験

①AKT/mTOR/S6シグナル経路に対するリン酸化抑制作用 (*in vitro*)

i) ヒトリンパ管内皮細胞 (LECs) 増殖抑制におけるp70S6キナーゼリン酸化抑制作用 (*in vitro*)⁶³⁾

LECsにおいて、VEGF-C^{*1}刺激によるp70S6キナーゼ (p70S6K) のリン酸化はシロリムス20ng/mLの濃度で抑制された。また、VEGFのアイソフォームであるVEGF-A^{*2}、VEGF-C^{*3}のリコンビナント体を用いた検討でも、これらリコンビナント体によるp70S6Kのリン酸化亢進作用をシロリムスは抑制した。

LECsのVEGF刺激によるp70S6Kリン酸化に対するシロリムスの作用



方法：LECsにVEGF-C 100ng/mLを加えて培養し、サプリメント及び血清を枯渇した培地で16時間放置した後、シロリムス 20ng/mL又はその媒体を加えさらに1時間培養した。その後、p70S6Kのリン酸化をWestern blot法により検出した。

さらに、上記試験と同様の条件で、VEGF-Cの代わりにリコンビナント (r) VEGF-A 50ng/mL、rVEGF-C 200ng/mL又はrVEGF-C* 200ng/mLを使用してp70S6Kのリン酸化を検討した。

※1：VEGF-C：VEGFR-2及びVEGFR-3に結合

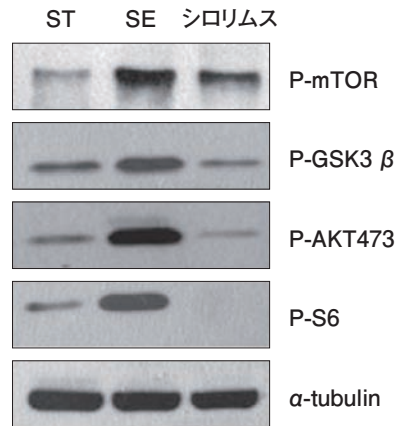
※2：VEGF-A：VEGFR-2に結合

※3：VEGF-C*：VEGFR-3選択的に結合。システイン156がセリンに置換されたもの

ii) マウス血管内皮腫 (EOMA) 細胞増殖抑制におけるAKT (Ser473) /mTOR/S6シグナル経路に対するリン酸化抑制作用 (*in vitro*)⁶⁴⁾

EOMA細胞において、AKT (Ser473)、mTOR、GSK3 β 及びS6のリン酸化は10%FBS共存下で顕著な亢進が認められたが、10nMのシロリムスにより抑制された。

EOMA細胞におけるAKT (Ser473) /mTOR/S6シグナル経路のリン酸化に対するシロリムスの作用



方法：EOMA細胞を48時間、シロリムス10 n M、0.1%FBSを含むDMEM Medium又は10%FBSを含むDMEM Mediumのいずれかで処理し、AKT (Ser473) /mTOR/S6シグナル経路のリン酸化をWestern blot法により検出した。

ST：0.1%FBS添加DMEM Mediumで処理

SE：10%FBS添加DMEM Mediumで処理

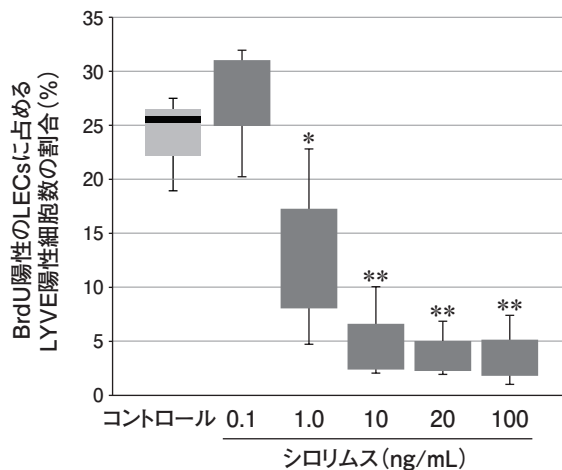
シロリムス：シロリムス10nM添加DMEM Mediumで処理

②内皮細胞増殖及び遊走抑制作用 (in vitro)

i) ヒトリンパ管内皮細胞 (LECs) に対する増殖及び遊走抑制作用 (in vitro) ⁶⁵⁾

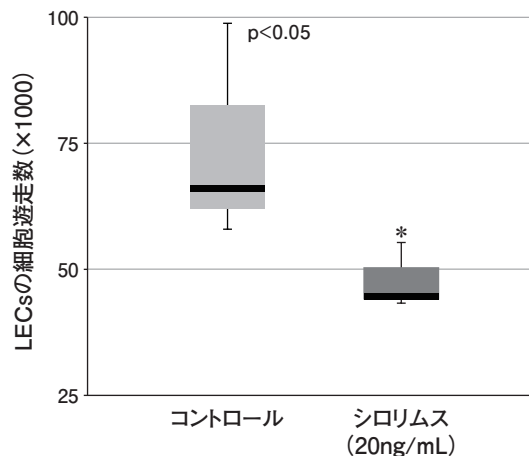
シロリムス0.1 ~ 100ng/mLの濃度範囲において、LECsの増殖は濃度依存性に有意に抑制された。さらに、LECsの遊走は、シロリムス20ng/mLの濃度で有意に抑制された。

LECsの増殖に対するシロリムスの作用



mean±SD (n=3)
*: p<0.05, **: p<0.01 (vs コントロール)
t-test

LECsの遊走に対するシロリムスの作用



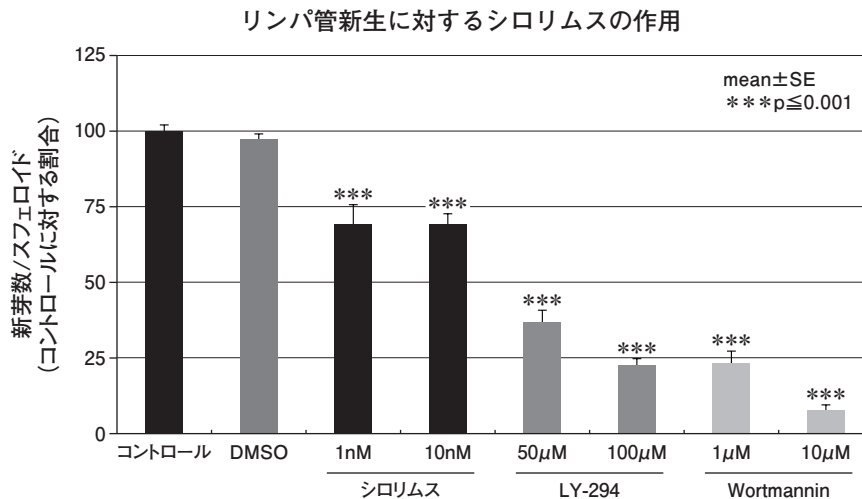
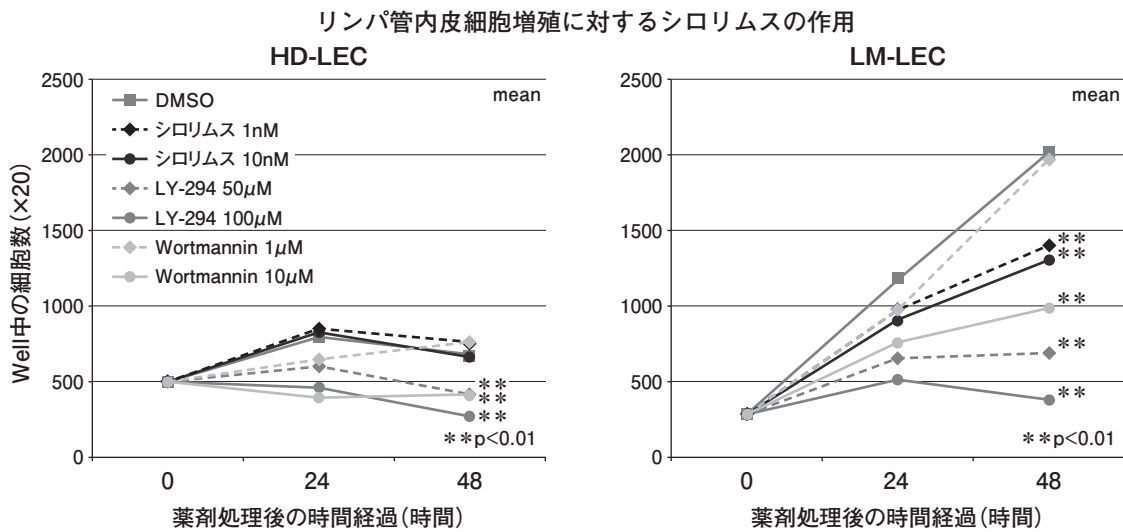
mean±SD (n=3)
*: p<0.05 (vs コントロール)
t-test

方法：ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (HDMECs) をBrdU (プロモデオキシウリジン) 10 μ Mと培養した後、抗BrdU抗体を用いて再度培養し、細胞増殖中にDNAに取り込まれたBrdUをフローサイトメトリーを用いて測定した。なお、LECsはHDMECsをリンパ管のマーカーであるリンパ管内皮ヒアルロン酸受容体1 (LYVE-1) で染色し、LYVE-1の抗体を用いて確認した。

LECsの細胞遊走は、上下二層に分けられたMatrigelInvasion Chamber 24-wellの上層にLECs 2.5 \times 10⁵個を播種した後、シロリムス20ng/mL又はその媒体及びVEGF-C 100ng/mLを添加し、24時間後に上層から下層へ移動した細胞数を計測することで評価した。

ii) リンパ管腫患者から樹立したリンパ管腫細胞に対する増殖及びリンパ管新生抑制作用
(*in vitro*)⁶⁶⁾

リンパ管腫患者から手術で切除した検体より樹立したリンパ管奇形-リンパ管内皮細胞 (LM-LECs) (PI3K遺伝子変異を有する) とヒト正常皮膚リンパ管内皮細胞 (HD-LECs) において、シロリムスはHD-LECsの細胞増殖数には影響を与えなかったが、LM-LECsの細胞増殖数に対してはシロリムス添加48時間に濃度依存性に有意な細胞増殖数の抑制が認められた。さらに、リンパ管新生に対してもシロリムスは有意な抑制作用を示した。



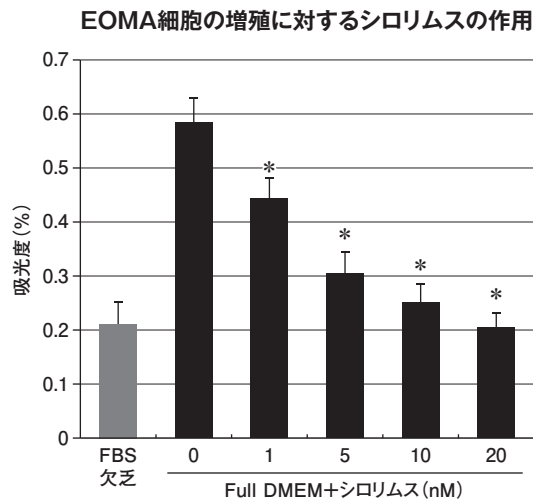
n=10~15 (スフェロイド数/各群)
p値: vs コントロール/DMSO
ANOVA followed by Student's t-test

方法: LM-LECs及びHD-LECsを48穴プレートに $10^4/cm^2$ 個播き、シロリムス1/10nM、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PIK3) 阻害剤のLY-294 50/100µMとWortmannin 1/10µM及びその媒体 (DMSO) を加え、24/48時間後に細胞数を計測した。

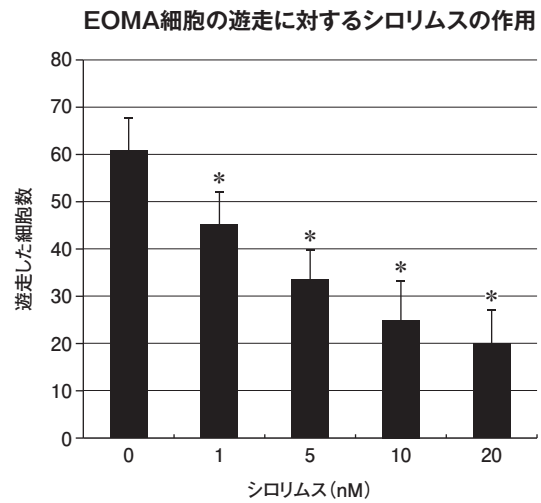
細胞スフェロイドのリンパ管新生の測定では、まずLM-LECs及びHD-LECsをEBM2/10%FBS溶液中で一昼夜サスペンドした後、形成された細胞スフェロイドをコラーゲンゲル中に包埋した。細胞スフェロイドにVEGF-C 250ng/mLを加えて16時間処理する群とVEGF-Cを加えない未処理群との二群に分け、ポリマー化する前にシロリムス1/10nM、LY-294 50/100µM、Wortmannin 1/10µM又はDMSOを添加し、16時間後にスフェロイド中の新芽数を計測した。

iii) マウス血管内皮腫 (EOMA) 細胞に対する増殖及び遊走抑制作用 (*in vitro*)⁶⁷⁾

EOMA細胞の増殖及び遊走は、シロリムスの添加により濃度依存性に有意に抑制された。



mean±SD (n=4)
* : p<0.05 (vs FBS欠乏)
two tailed student t-test



mean±SD (n=5)
* : p<0.05 (vs コントロール)
two tailed student t-test

方法：EOMA細胞を10%FBS、抗生物質及びグルコース4.5g/Lを含むDMEM中にて順化した。シロリムス0/1/5/10/20nMをEOMA細胞培養液に添加して48時間培養し、細胞増殖数をWST-1 cell proliferationアッセイ法により計測した。

細胞遊走に対する試験では、8μmメンブレンで隔てられた上部と下部のchamberを用いて、上部chamberにシロリムスで48時間処理したEOMA細胞又は未処置細胞を播種し、下部chamberにはVEGF 10ng/mL等の化学誘引物質を含むmediumで満たした。24時間培養した後、遊走した細胞数を計測した。

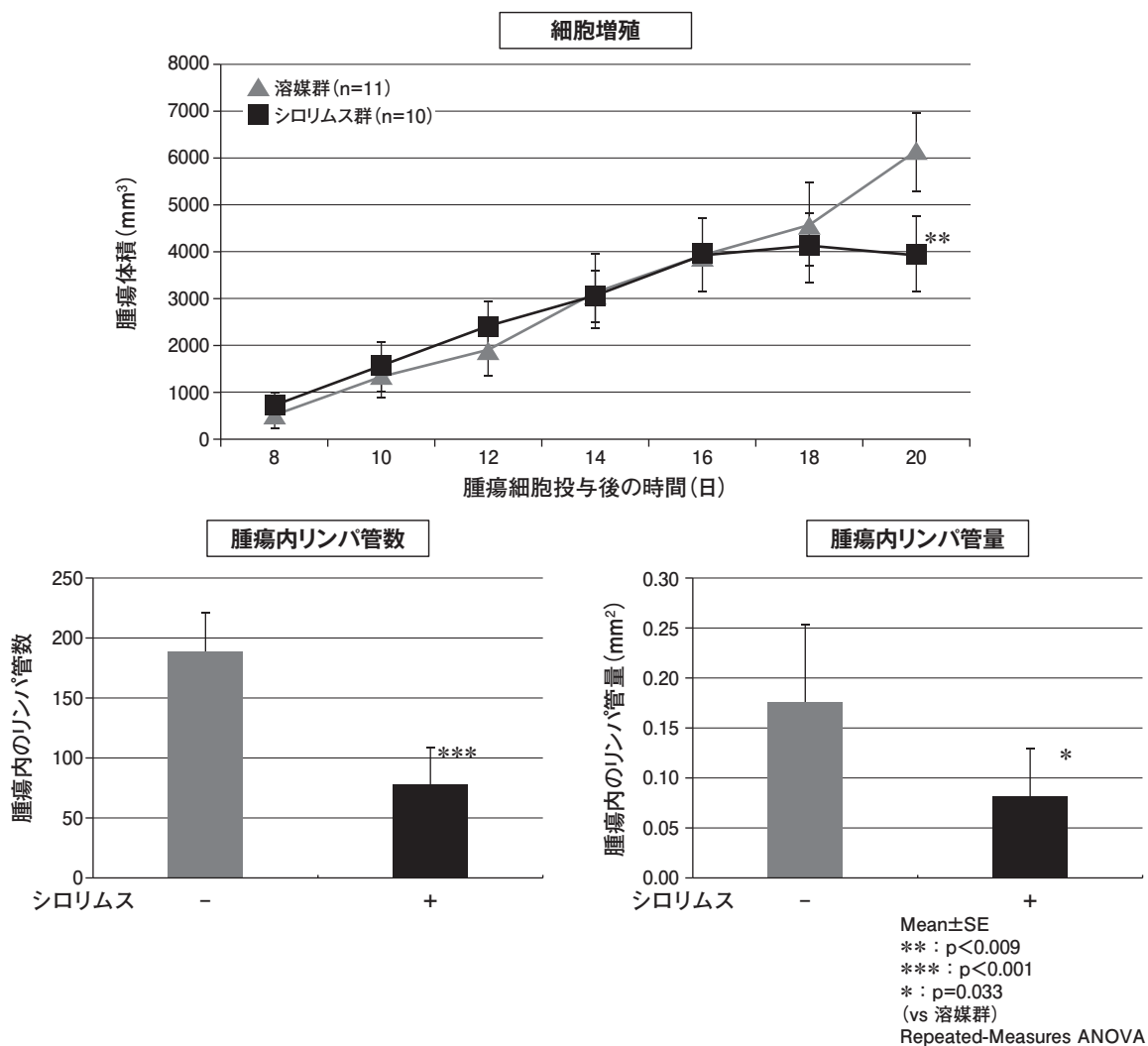
③リンパ管/血管新生抑制作用・血管内皮細胞増殖因子（VEGF）発現抑制作用

腫瘍細胞内リンパ管新生・血管新生抑制作用、及びVEGF-A・VEGF-C発現抑制作用
(マウス、*in vitro*)⁶⁸⁾

転移性膀胱腫瘍細胞（B13LM細胞）をヌードマウスの皮下に投与し、腫瘍細胞投与後8～20日までシロリムスを腹腔内投与した結果、腫瘍の体積は対照群に比べてシロリムス群で有意に縮小した。さらに、腫瘍内のリンパ管数及びリンパ管量もシロリムス群では対照群と比べて有意に減少した。

また、B13LM細胞はストレス反応（血清飢餓状態下）により、VEGF-C及びVEGF-Aの発現量が増加したが、シロリムスの添加により濃度依存性（1～100nM）にVEGF-C及びVEGF-Aの発現量の増加は抑制された。

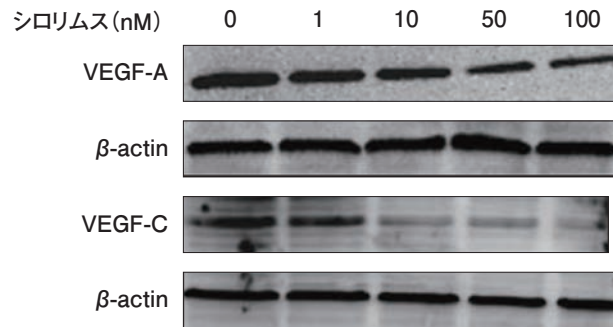
B13LM細胞増殖、腫瘍内リンパ管数及びリンパ管量に対するシロリムスの作用（マウス）



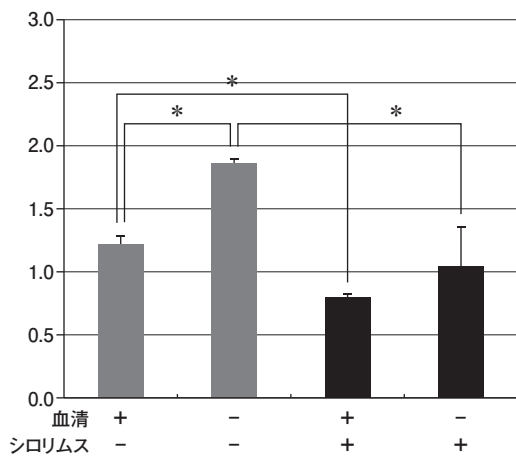
方法：5.0×10⁶個の転移性膀胱腫瘍細胞（B13LM細胞）を4週齢の雄性BALB/C nu/nuマウス左下肢の皮下に投与した。腫瘍細胞投与後8～20日まで1回/日、シロリムス1.5mg/kg又はその溶媒を腹腔内に投与し、シロリムス投与期間中の皮下腫瘍の体積を毎日計測した。シロリムスの最終投与後24時間にマウスを屠殺し、腫瘍を摘出して、LYVE-1免疫組織化学染色法及びcomputer-assisted quantitative analysisによりリンパ管数及びリンパ管量を測定した。

B13LM細胞におけるVEGF-A及びVEGF-Cの発現量に対するシロリムスの作用 (*in vitro*)

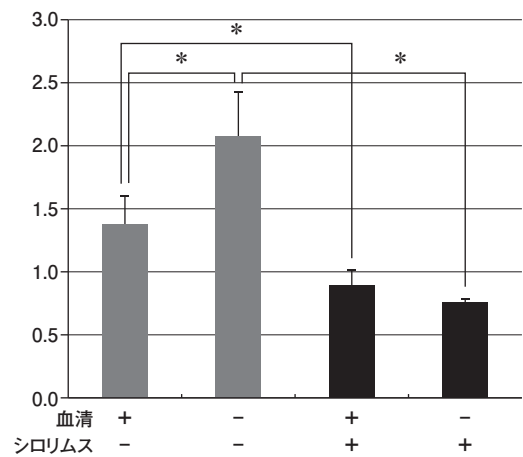
VEGF-A及びVEGF-Cの発現量



VEGF-AのmRNAの発現量



VEGF-CのmRNAの発現量



mean ± SD
* : p < 0.05
Student's t-test

方法：B13LM細胞にシロリムス0/1/10/50/100nMを添加して48時間培養し、発現したVEGF-A及びVEGF-CをSDS-PAGEで評価した。また、B13LM細胞を10%FCS（ウシ胎児血清）を含む又は含まないDMEM中で24時間培養し、培養液にシロリムス100nM又は媒体を加えたときのVEGF-A又はVEGF-CのmRNAの発現量をRT-PCRにて測定した。

モデル動物を用いた実験

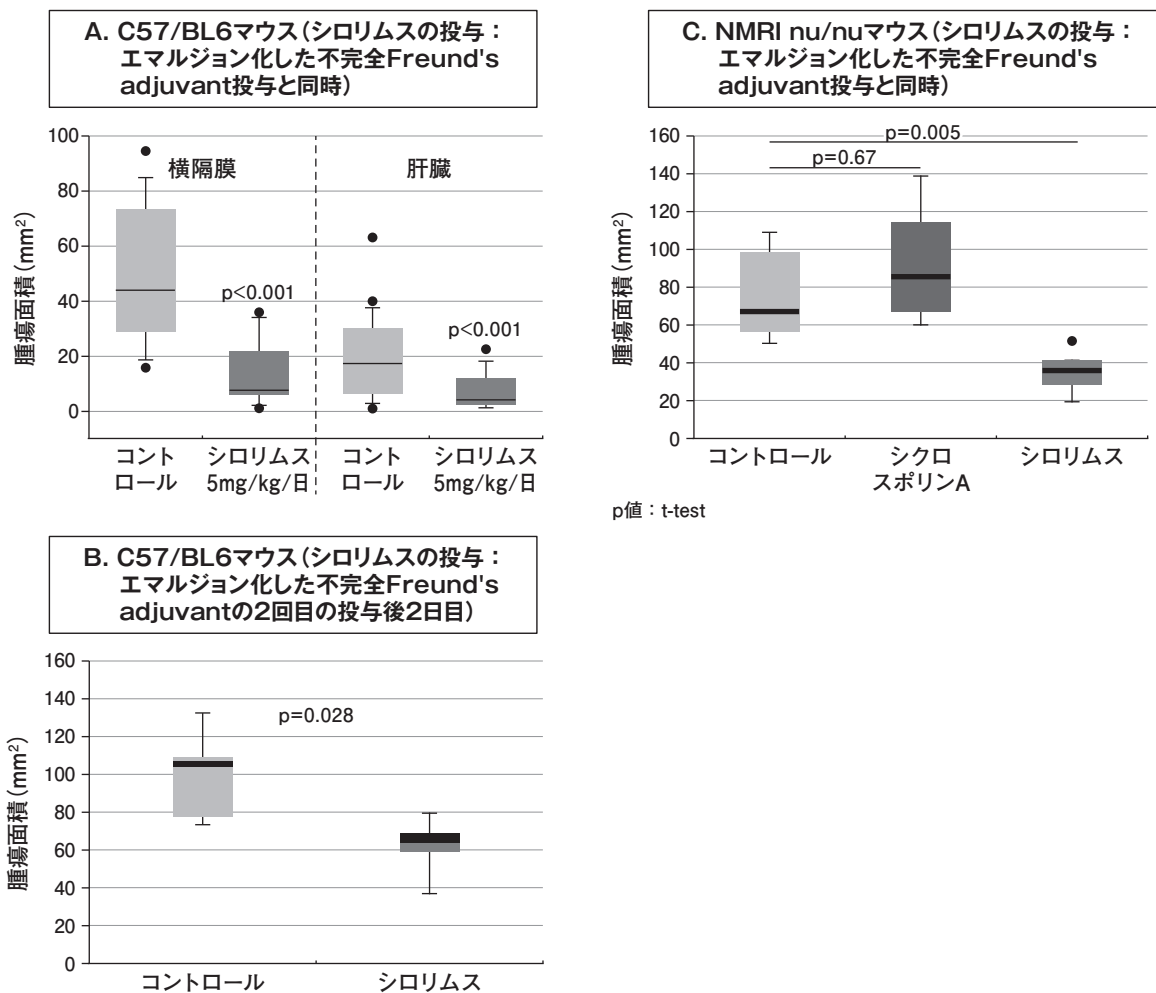
①抗腫瘍作用・腫瘍縮小作用

i) リンパ管内皮腫瘍に対する抗腫瘍作用 (マウス)⁶⁹⁾

C57/BL6マウスにエマルジョン化した不完全Freund's adjuvantと同時にシロリムスを飲水投与し予防効果を検証した結果、シロリムスは横隔膜及び肝臓のリンパ管腫瘍の面積は有意に減少した。さらに、シロリムスの治療効果を検証するため、エマルジョン化した不完全Freund's adjuvant投与により2週間腫瘍を形成させた後、シロリムスを飲水投与した結果、発症したリンパ管腫瘍の面積はシロリムス群で有意に減少した。

また、NMRI nu/nuマウスでも同様条件で予防効果を検討した結果、腫瘍面積はシロリムス群で有意に減少した。

マウスのリンパ管内皮腫瘍に対するシロリムスの作用

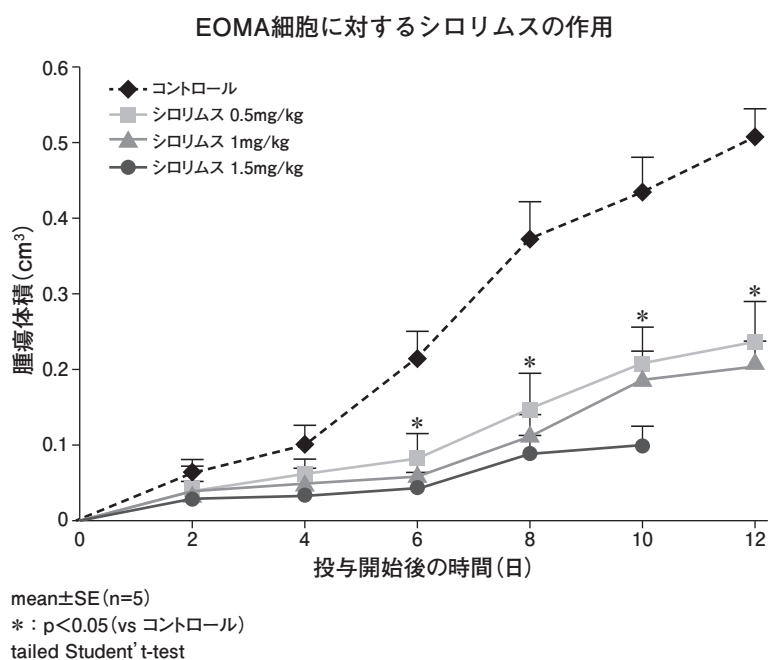


方法：C57/BL6マウスにエマルジョン化した不完全Freund's adjuvant 200 μ Lを腹腔内に2回投与（0日目及び2週間後）してリンパ管腫瘍を作製した。2回目の投与後28日目にマウスの横隔膜及び肝臓に発生したリンパ管内皮腫瘍の腫瘍面積を測定した。前頁の図Aの実験では、シロリムス5mg/kg/日をエマルジョン化した不完全Freund's adjuvant投与と同時にマウスに飲水投与を開始した。前頁の図Bの実験では、シロリムス5mg/kg/日をエマルジョン化した不完全Freund's adjuvantの2回目の投与後2日目からマウスに飲水（5mg/kg/日）投与した。

また、T細胞欠損マウス（NMRI nu/nuマウス）を用いて前頁の図Aと同様の実験を行った。

ii) マウス血管内皮腫 (EOMA) 細胞に対する腫瘍縮小作用 (マウス)⁷⁰⁾

脾腹にEOMA細胞を移植したNu/Nuマウスにシロリムスを投与した結果、シロリムス投与後6～12日にかけて移植したEOMA細胞の増殖が有意に抑制された。

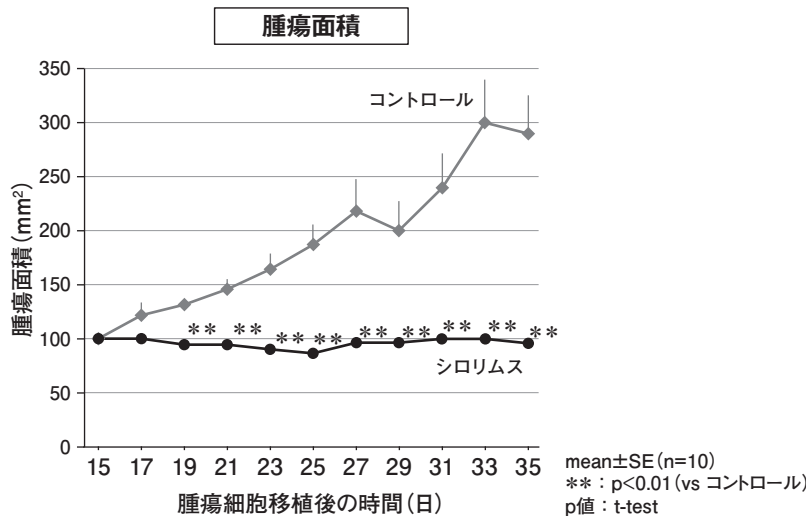
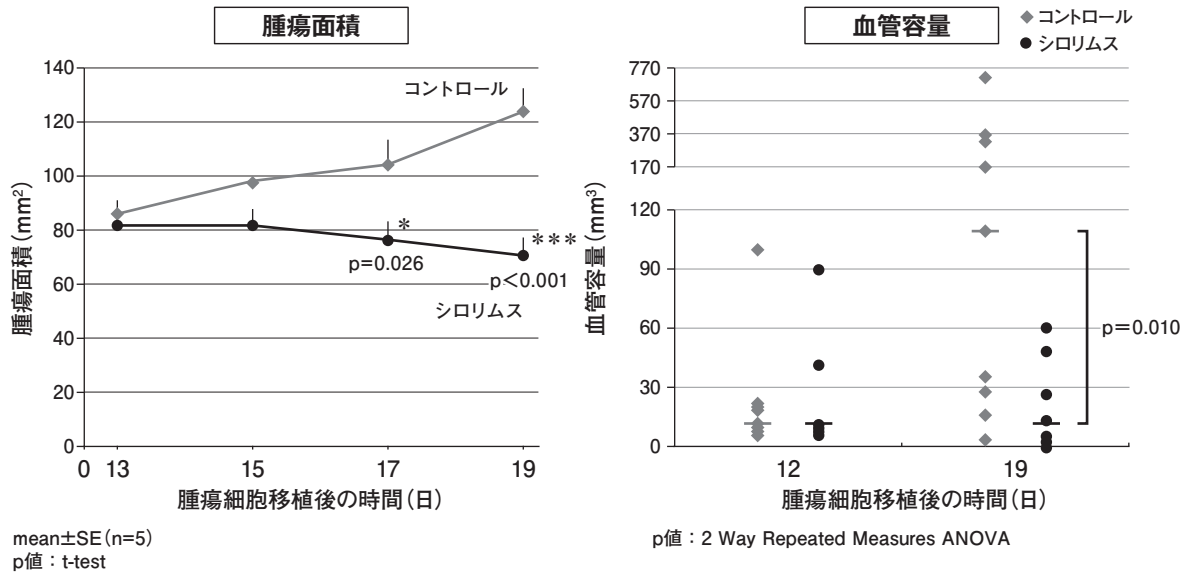


方法：4～6週齢の雌性Nu/Nuマウスの脾腹にEOMA細胞（マウス1匹につき 2×10^5 個/箇所を2箇所）に投与（皮下内投与、0日）し、12日間腫瘍の体積を測定した。シロリムスは0.5/1/1.5/2mg/kgを12日間毎日腹腔内に投与した。コントロール群には生理食塩液を投与した。

iii) 静脈血管奇形に対する腫瘍縮小作用 (マウス) ⁷¹⁾

ヒト臍帯静脈細胞から作製した腫瘍細胞をマウスの背部に移植し、移植後12日から19日までシロリムスを腹腔内に投与した結果、シロリムス群では投与5日後 (17日) から7日後 (19日) にかけて腫瘍病変部の面積が有意に抑制された。さらに、シロリムス投与7日後 (19日) における腫瘍内血管容量は、コントロール群と比べてシロリムス群で有意に抑制された。また、シロリムスの投与期間を20日間に延長したとき、コントロール群と比べてシロリムス群の腫瘍面積の増加は有意に抑制された。

マウス静脈奇形モデルに対するシロリムスの作用



方法: ヒト臍帯静脈細胞 (HUVEC) にTIE2の遺伝子変異TIE2-L914Fを導入して発現させたレトロウイルスベクター法を用いてHUVEC-TIE2-L914F腫瘍細胞を作製した。作製した腫瘍細胞を6~7週齢の雄性athymic nu/nuマウスの左右の背部 (2箇所) に移植し12日間放置した。移植後12日から19日までシロリムス2mg/kgを腹腔内に投与して腫瘍細胞の面積、腫瘍内血管容量を測定した。また、シロリムス長期間投与の検討のため、腫瘍移植後15日から35日までシロリムスを腹腔内に投与した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

血中トラフ濃度を5～15ng/mLとなるようシロリムスの投与量を調節した（MILES試験^{2,3}、MLSTS試験⁴、NPC-12T-LM試験⁷、NPC-12T-CVA試験⁹）。

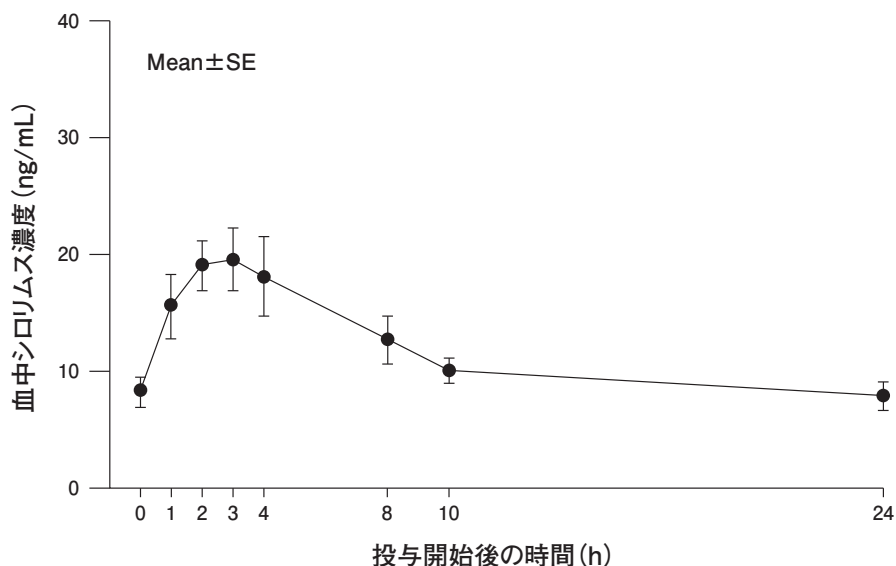
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈リンパ脈管筋腫症〉

日本人リンパ脈管筋腫症（LAM）患者を対象とした国内臨床試験（MLSTS試験）⁴

シロリムス2mg/日で定常状態にある日本人患者10例にシロリムス2mg（1mg錠×2）を食後単回投与したときの血中未変化体濃度は、投与後平均2.75時間に最高濃度平均22.4ng/mLを示し、消失半減期は平均47.7時間であった。

シロリムス2mg（1mg錠×2）を食後単回投与したときの血中未変化体濃度推移



シロリムス2mg（1mg錠×2）を食後単回投与したときの薬物動態パラメータ

$C_{max, ss}$ (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V_{ss}/F (L/kg)	$C_{min, ss}$ (ng/mL)	MRT (h)
22.4 ± 9.4	2.75 ± 0.73	47.7 ± 41.0	276 ± 122	156 ± 41	9.0 ± 6.5	8.2 ± 4.1	66.6 ± 56.5

Mean ± SD

$C_{max, ss}$ ：定常状態の最高血漿中濃度、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 AUC_{τ} ：1投与間隔（24時間）の血中濃度-時間曲線下面積、 CL ：クリアランス、 F ：バイオアベイラビリティ、 V_{ss} ：定常状態の分布容積、 $C_{min, ss}$ ：定常状態の最低血中濃度、MRT：平均滞留時間

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

日本人難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内臨床試験（NPC-12T-LM試験）⁷⁾

体表面積0.6m²以上の小児を含む難治性リンパ管疾患患者11例に本剤錠剤を52週間投与し、全血中未変化体トラフ濃度を測定した。開始用量として、体表面積1.0m²未満の場合はシロリムス1mg（1mg錠×1）、体表面積1.0m²以上の場合はシロリムス2mg（1mg錠×2）を1日1回経口投与し、その後、目標血中トラフ濃度を5～15ng/mLとして、投与量を適宜調節した（最大投与量は1日4mg）。平均全血中トラフ濃度は、投与2週後で5ng/mLを超え、52週後まで目標血中トラフ濃度を維持した。

血中未変化体トラフ濃度

時点	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	52週後
全体	5.4±1.8 (11例)	5.6±1.6 (11例)	5.5±1.8 (11例)	7.4±2.0 (11例)	8.4±2.2 (11例)	8.9±3.3 (9例)
体表面積 1.0m ² 以上	5.0±1.7 (8例)	5.5±1.6 (8例)	5.7±2.0 (8例)	7.3±1.5 (8例)	8.3±2.5 (8例)	9.6±3.4 (7例)
体表面積 1.0m ² 未満	6.6±2.1 (3例)	5.8±2.0 (3例)	5.2±1.3 (3例)	7.6±3.6 (3例)	8.8±1.5 (3例)	6.6±1.3 (2例)

Mean ± SD
(ng/mL)

日本人難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内臨床試験（NPC-12T-CVA試験）⁹⁾

乳幼児を含む難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者13例に本剤を52週間投与し、血中トラフ濃度を測定した。本剤開始用量を1日1回体重30kg以上の場合はシロリムス2mg（1mg錠×2）又は0.2%顆粒0.7g（シロリムスとして1.4mg）、30kg未満の場合は顆粒剤を月齢に応じて次のとおりとし、血中トラフ濃度を5～15ng/mLとなるよう投与量を適宜調節した^{注)}。

3ヵ月未満：0.02mg/kg/日

3ヵ月以上6ヵ月未満：0.04mg/kg/日

6ヵ月以上12ヵ月未満：0.06mg/kg/日

12ヵ月以上：0.08mg/kg/日、ただし1.4mg/日を超えない

血中未変化体トラフ濃度

製剤	層別	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	52週後
	全体	5.5±2.4 (13例)	5.7±1.7 (13例)	5.8±2.0 (13例)	6.6±3.0 (13例)	6.6±1.5 (12例)	7.8±3.6 (13例)
錠剤	30kg以上	5.7±1.1 (4例)	6.2±1.0 (4例)	6.0±1.1 (4例)	6.5±1.0 (4例)	6.6±1.8 (3例)	9.7±5.0 (4例)
顆粒剤	30kg以上	2.9 (1例)	3.4 (1例)	4.1 (1例)	5.3 (1例)	8.8 (1例)	7.7 (1例)
	30kg未満かつ 体表面積0.6m ² 以上	6.4±4.1 (3例)	6.2±2.5 (3例)	6.7±2.8 (3例)	6.8±4.1 (3例)	5.7±0.8 (3例)	9.7±2.2 (3例)
	1歳以上かつ 体表面積0.6m ² 未満	5.5±2.7 (4例)	5.8±1.9 (4例)	4.8±2.4 (4例)	7.2±4.7 (4例)	6.7±1.9 (4例)	5.2±1.5 (4例)
	1歳未満	5.3 (1例)	4.1 (1例)	7.7 (1例)	5.2 (1例)	7.1 (1例)	5.1 (1例)

Mean ± SD

(ng/mL)

注) 国内における用法及び用量（一部抜粋）

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

ラパリムス顆粒0.2%

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

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

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

〈錠剤と顆粒剤の比較（生物学的同等性試験）⁸⁾〉

日本人健康成人10例に本剤錠剤1mgを2錠又は0.2%顆粒1g（シロリムスとして2mg）を、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した結果、 AUC_t 、 C_{max} ともに生物学的同等性の判定基準である、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たさず、生物学的に同等と判定できなかった。顆粒剤は錠剤に対して、 AUC_t で1.48倍（幾何平均の比）、 C_{max} で2.30倍（幾何平均の比）であった。

錠剤及び顆粒剤の薬物動態パラメータ

製剤	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
錠剤	6.9±1.8	2.0 (1.5, 4.0)	111±24	46.5±19.9
顆粒剤	16.2±5.5	1.8 (1.0, 2.0)	165±40	56.8±19.9

n=10、Mean±SD

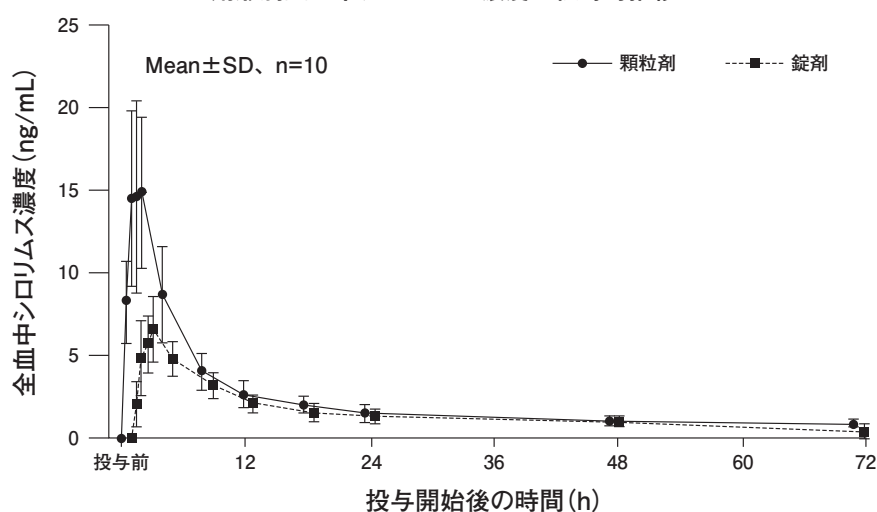
a) 中央値 [最小値, 最大値]

薬物動態パラメータの幾何平均の比*

パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間	
		下限	上限
AUC_t	1.48	1.22	1.80
C_{max}	2.30	1.90	2.78

*：顆粒剤/錠剤

剤形別全血中シロリムス濃度の経時的推移



(3) 中毒域

参考（外国人のデータ）：

症例：外国で150mg^{注)}投与後、心房細動を生じた（1例）

処置：心房細動を生じた1例の予後不明であるが、一般的な対症療法を行うこと。本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかないと考えられる。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）を参照すること）

注) 承認最大用量は、錠剤は4mg、顆粒剤は体表面積0.6m²以上は4mg、体表面積0.6m²未満は月齢ごとの開始用量（0.02～0.08mg/kg）の4倍又は4mgを超えない量である

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

・シロリムス精円錠（外国人のデータ）²¹⁾

健康成人24例にシロリムス10mg^{注)}（1mg精円錠×10）を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後では t_{max} 、 C_{max} 及びAUCがそれぞれ32%、65%及び23%増加した。

健康成人にシロリムス10mg^{注)}（1mg精円錠×10）を単回投与したときの薬物動態パラメータ

	空腹時	高脂肪食摂取直後
C_{max} (ng/mL)	13.6 ± 4.3	22.7 ± 8.0
t_{max} (h)	2.29 ± 1.16	3.00 ± 1.50
$t_{1/2}$ (h)	66.3 ± 13.4	70.9 ± 18.1
AUC _t (ng·h/mL)	423 ± 145	514 ± 152
AUC (ng·h/mL)	513 ± 170	630 ± 192
CL/F (mL/h/kg)	278.7 ± 81.6	226.8 ± 68.5
V_{ss}/F (L/kg)	21.92 ± 6.47	17.67 ± 5.58
MRT (h)	79.5 ± 13.6	79.5 ± 16.9
λ_z (h ⁻¹)	0.0108 ± 0.0019	0.0103 ± 0.0021

n=24、Mean ± SD

C_{max} ：最高血漿中濃度、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、AUC_t：最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積、AUC：無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、F：バイオアベイラビリティ、 V_{ss} ：分布容積、MRT：平均滞留時間、 λ_z ：終末相消失速度定数

シロリムス精円錠：承認取得製剤は三角錠であり、精円錠とは剤形が異なる

注) 承認最大用量は、錠剤は4mg、顆粒剤は体表面積0.6m²以上は4mg、体表面積0.6m²未満は月齢ごとの開始用量（0.02～0.08mg/kg）の4倍又は4mgを超えない量である

・シロリムス液剤（外国人のデータ）²²⁾

健康成人22例にシロリムス液剤15mg^{注)}を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取直後では t_{max} 、 C_{max} 及びAUCがそれぞれ254%増加、34%減少及び35%増加した。

健康成人にシロリムス液剤15mg^{注)}を単回投与したときの薬物動態パラメータ

	空腹時	高脂肪食摂取直後
C_{max} (ng/mL)	67.4 ± 22.8	44.4 ± 15.5
t_{max} (h)	0.81 ± 0.17	3.08 ± 1.18
$t_{1/2}$ (h)	68.3 ± 9.3	66.5 ± 13.1
AUC _t (ng·h/mL)	635 ± 225	847 ± 273
AUC (ng·h/mL)	768 ± 272	1026 ± 335

n=22、Mean ± SD

C_{max} ：最高血漿中濃度、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、AUC_t：最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積、AUC：無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積

シロリムス液剤：国内未承認

注) 承認最大用量は、錠剤は4mg、顆粒剤は体表面積0.6m²以上は4mg、体表面積0.6m²未満は月齢ごとの開始用量（0.02～0.08mg/kg）の4倍又は4mgを超えない量である

併用薬の影響

薬物相互作用（外国人のデータ）

(1) ジルチアゼム⁴¹⁾

健康成人18例にシロリムス液剤10mg^{注)}とジルチアゼム120mgを単回併用投与したとき、単独投与時に比べシロリムスの C_{max} 、 t_{max} 及びAUCがそれぞれ43%、29%及び60%増加したが、シロリムスはジルチアゼムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) ベラパミル⁴²⁾

健康成人25例にシロリムス液剤2mg、1日1回とベラパミル180mg、1日2回を反復併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 、 t_{max} 及びAUC_{24h}がそれぞれ134%、8%及び116%増加し、S(-)ベラパミルの C_{max} 及びAUC_{12h}がそれぞれ46%及び48%増加、 t_{max} が24%低下した。

(3) エリスロマイシン⁴³⁾

健康成人24例にシロリムス液剤2mg、1日1回とエリスロマイシン800mg、1日3回を反復併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 及びAUCが約4倍に、 t_{max} は40%増加し、エリスロマイシンの C_{max} 、 t_{max} 及びAUCがそれぞれ63%、29%及び69%増加した。

(4) ケトコナゾール⁴⁴⁾

健康成人23例にケトコナゾール200mg/日、10日間反復投与中にシロリムス液剤5mg^{注)}を単回併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 、 t_{max} 及びAUCがそれぞれ342%、38%及び990%増加したが、シロリムスはケトコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) リファンピシン⁴⁵⁾

健康成人14～16例にリファンピシン600mg、1日1回反復投与中にシロリムス液剤20mg^{注)}を単回併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 及びAUCがそれぞれ71%及び82%低下したが、 t_{max} に対する影響は認められなかった。

(6) シクロスポリン⁴⁶⁾

健康成人24例にシロリムス10mg^{注)}（1mg楕円錠×10）とシクロスポリン300mg（100mgカプセル）を単回併用投与したとき、単独投与に比べシロリムスの C_{max} 及びAUCがそれぞれ512%及び148%増加したが、シロリムスはシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、健康成人22例にシクロスポリン300mg単回投与4時間後にシロリムス10mg^{注)}（1mg楕円錠×10）を投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 及びAUCは共に33%増加した。

シロリムス液剤：国内未承認

シロリムス楕円錠：承認取得製剤は三角錠であり、楕円錠とは剤形が異なる

注) 承認最大用量は、錠剤は4mg、顆粒剤は体表面積0.6m²以上は4mg、体表面積0.6m²未満は月齢ごとの開始用量（0.02～0.08mg/kg）の4倍又は4mgを超えない量である

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

Ⅶ. 1 (4) 参照

(4) クリアランス

Ⅶ. 1 (2)、Ⅶ. 1 (4) 参照

(5) 分布容積

Ⅶ. 1 (2)、Ⅶ. 1 (4) 参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

一次吸収過程をもつ2コンパートメントモデル^{20, 72)}

(2) パラメータ変動要因

・難治性リンパ管疾患の承認時⁷²⁾

日本人の難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者におけるシロリムスの薬物動態に影響を及ぼす変動因子の特定及び、シロリムス（1mg錠）を3つの体表面積区分（[0.6～1.0m²未満]、[1.0～1.5m²未満]、[1.5m²以上]）で投与したときのシロリムス曝露量、トラフ値を予測するため、5試験（NPC-12T-LM試験⁷⁾、SRL-CVA-01試験⁴⁷⁾、0403試験、MLSTS試験⁴⁾、NPC-12T-1試験⁸⁾ ※）で得られた定量限界値を超えた血中シロリムス濃度（141例、963検体）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

基本モデルを基にパラメータに対する各共変量をステップワイズに前進法で選択した結果、Kaに与える製剤（1mg錠、1mg錠の粉碎投与、又は0.2%顆粒）の影響、CL/F及び誤差に与えるPK分析法（治験と臨床研究による分析法の違い）の影響が有意であった。その他の共変量（性別、年齢、疾患、投与量、CYP3A阻害薬）の影響は有意でなかった。

また、最終モデルのパラメータ推定値は、Kaが0.235h⁻¹、CL/Fが6.44L/h、Vc/Fが176L、Vp/Fが281L、Q/Fが33.6Lであった。

さらに、母集団薬物動態モデルに基づいて、体表面積ごと、1日投与量ごとに血中未変化体トラフ濃度をシミュレーションした。シロリムス（1mg錠）を3つの体表面積の区分（[0.6～1.0m²未満]、[1.0～1.5m²未満]、[1.5m²以上]）で投与したとき、[0.6～1.0m²未満]の患者は1～2mg/日、[1.0～1.5m²未満]及び[1.5m²以上]の患者は2～3mg/日投与が目標治療域血中トラフ濃度（5～15ng/mL）を維持できる投与量であると予測された。

日本人患者にシロリムス（1mg錠）を1日1回経口投与したときの血中未変化体濃度の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる予測

体表面積	1日投与量	C _{min,ss} (ng/mL) ^{a)}	
		中央値 [90% percentile]	予測値の頻度 (%) ^{b)}
0.6～1.0m ² 未満	1mg	5.72 [0.930, 20.0]	45.7
	2mg	11.4 [1.86, 40.0]	41.7
1.0～1.5m ² 未満	1mg	3.58 [0.566, 12.1]	31.5
	2mg	7.16 [1.13, 24.2]	50.1
	3mg	10.7 [1.70, 36.2]	43.2
1.5m ² 以上	1mg	2.76 [0.489, 9.09]	20.6
	2mg	5.51 [0.977, 18.2]	44.0
	3mg	8.27 [1.47, 27.3]	48.6

a) 定常状態時の血中トラフ濃度

b) 目標治療域血中トラフ濃度（5～15ng/mL）にある予測値の頻度

※対象疾患：NPC-12T-LM試験⁷⁾：難治性リンパ管疾患、SRL-CVA-01試験⁴⁷⁾：難治性脈管腫瘍・脈管奇形、0403試験：難治性リンパ管疾患、MLSTS試験⁴⁾：リンパ脈管筋腫症、NPC-12T-1試験⁸⁾：健康被験者

・難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の承認時²⁰⁾

日本人の難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者におけるシロリムスの薬物動態に影響を及ぼす変因因子の特定、錠剤及び顆粒剤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ため8試験（NPC-12T-LM試験⁷⁾、SRL-CVA-01試験¹⁴⁾、0403試験、MLSTS試験⁴⁾、NPC-12T-1試験⁸⁾、NPC-12T-CVA試験⁹⁾、FCDS-01試験及びFCDS-02試験^{※1)}）で利用可能な日本人データ（215例、1282検体）を併合し、解析を実施した。

共変量の影響を検討した結果、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誘導薬が薬物動態に影響を及ぼす要因として抽出された。5thパーセンタイル体重（6.77kg）と年齢（1ヵ月）では、全血中トラフ値は、典型例^{※2)}の2～4倍であった。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、錠剤に比し、顆粒剤の全血中トラフ値が1.23倍（90%信頼区間：1.09～1.37）であった。CYP3A4誘導薬を併用すると、併用なしに比べて0.463倍（90%信頼区間：0.38～0.593）であった。

錠剤と顆粒剤の用量比は、錠剤に対する顆粒剤の全血中トラフ値より、錠剤：顆粒剤＝1：0.8と考えられた。

母集団薬物動態モデルを用いて薬物濃度推移をシミュレーションした結果、シロリムス（1mg錠、顆粒剤）を体表面積区分ごとの各用量で投与した際の定常状態における血中未変化体トラフ濃度（推定値）は、以下のとおりであった。

日本人患者にシロリムス（1mg錠、顆粒剤）を1日1回経口投与したときの
血中未変化体濃度の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる予測

体表面積	1日投与量	錠剤		顆粒剤	
		C _{min, ss} (ng/mL) ^{a)}	予測値の頻度 (%) ^{b)}	C _{min, ss} (ng/mL) ^{a)}	予測値の頻度 (%) ^{b)}
0.6m ² 未満	1mg	10.6 [3.98, 55.8]	59.9	13.0 [4.75, 68.7]	53.1
	2mg	21.3 [7.95, 112]	27.5	26.1 [9.49, 137]	17.3
0.6～1.0m ² 未満	1mg	5.16 [2.26, 10.7]	52.3	6.28 [2.72, 13.2]	64.7
	2mg	10.3 [4.53, 21.4]	72.0	12.6 [5.43, 26.4]	61
1.0～1.5m ² 未満	1mg	3.13 [1.45, 6.07]	13.8	3.85 [1.75, 7.50]	27.4
	2mg	6.26 [2.89, 12.1]	69.2	7.70 [3.50, 15.0]	77.6
	3mg	9.39 [4.34, 18.2]	77.1	11.5 [5.25, 22.5]	68.7
1.5m ² 以上	1mg	2.29 [0.97, 4.25]	1.23	2.81 [1.18, 5.26]	6.93
	2mg	4.58 [1.95, 8.50]	42.3	5.63 [2.36, 10.5]	58.5
	3mg	6.87 [2.92, 12.8]	73.5	8.44 [3.54, 15.8]	78.1

a) 定常状態時の血中トラフ濃度中央値 [90%予測区間]

b) 目標治療域血中トラフ濃度（5～15ng/mL）にある予測値の頻度

また、小児に顆粒剤を月齢区分ごとの各用量で投与した際の定常状態における血中未変化体トラフ濃度（推定値）は以下のとおりであった。

日本人小児患者にシロリムス（顆粒剤）を1日1回経口投与したときの
血中未変化体濃度の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる予測

月齢	1日投与量	C _{min, ss} (ng/mL) ^{a)}	予測値の頻度 (%) ^{b)}
3 ヶ月未満	0.02mg/kg	7.23 [3.68, 12.4]	82.2
3 ヶ月以上6 ヶ月未満	0.04mg/kg	10.1 [5.02, 17.5]	82.8
6 ヶ月以上12 ヶ月未満	0.06mg/kg	10.1 [4.71, 18.9]	76.1
12 ヶ月以上10歳未満 ^{c)} かつ体表面積0.6m ² 未満	0.08mg/kg	9.56 [4.01, 18.9]	75.2

a) 定常状態時の血中トラフ濃度中央値 [90%予測区間]

b) 目標治療域血中トラフ濃度（5～15ng/mL）にある予測値の頻度

c) 10歳未満の患者は体重30kg未満のみを対象とした

※1：対象疾患：NPC-12T-LM試験⁷⁾：難治性リンパ管疾患、SRL-CVA-01試験¹⁴⁾：難治性脈管腫瘍・脈管奇形、0403試験：難治性リンパ管疾患、MLSTS試験¹⁾：リンパ脈管筋腫症、NPC-12T-1試験⁸⁾：健康被験者、NPC-12T-CVA試験⁹⁾：難治性脈管腫瘍・脈管奇形、FCDS-01試験：限局性皮質異形成Ⅱ型、FCDS-02試験：限局性皮質異形成Ⅱ型

※2：体重43.7kg、年齢18歳

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人のデータ）

液剤：15.2%

（シクロスポリンで定常状態にある安定した腎移植患者にシロリムス液剤3mg/m²を単回経口投与したときのAUC（平均値）⁷³⁾とシロリムス注射液3mg/m²を単回静脈内投与したときのAUC（平均値）⁷⁴⁾の比から算出）

楕円錠：19.3%

（健康成人にシロリムス楕円錠（1mg楕円錠×6錠）を単回経口投与したときの液剤（1mg/mL液剤×6mL）投与に対するAUCの比³⁶⁾から算出）

シロリムス液剤：国内未承認

シロリムス楕円錠：承認取得製剤は三角錠であり、楕円錠とは剤形が異なる

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 単回静脈内投与における脳内分布（ラット）⁷⁵⁾

ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識シロリムス0.5mg/kgを単回静脈内投与したときの脳内放射能分布、脳内放射能濃度、放射能濃度の脳/血液比は以下のとおりであり、脳内放射能の消失半減期は投与後198時間であった。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識シロリムス0.5mg/kgを単回静脈内投与したときの脳内放射能分布、脳内放射能濃度、放射能濃度の脳/血液比

	投与後時間					
	6時間	12時間	24時間	36時間	72時間	168時間
脳内放射能分布 (%投与放射能)	0.01 ±0.01	0.01 ±0.01	0.01 ±0.01	0.01 ±0.00	0.01 ±0.01	<0.01
脳内放射能濃度 (μg シロリムス equivalents/g)	0.009 ±0.001	0.010 ±0.002	0.008 ±0.002	0.008 ±0.001	0.008 ±0.002	0.005 ±0.001
脳/血液比	0.48 ±0.02	0.57 ±0.20	0.66 ±0.32	0.79 ±0.01	1.73 ±0.68	—

n=3, Mean ± SD

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 胎児移行性（ラット）⁷⁶⁾

妊娠15日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識シロリムス0.5mg/kgを経口投与した結果、母獣血漿、母獣血液、羊水、胎盤及び胎児中に放射能が検出され、放射能濃度のAUC_{0-∞}値は以下のとおりであった。胎盤及び胎児中放射能濃度のAUC_{0-∞}値は、母獣血液の値に比べて各々 6.2倍及び1.5倍高値であり、シロリムス及び/又はその代謝物が血液-胎盤関門を通過し胎児に移行することが示唆された。

妊娠15日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識シロリムス0.5mg/kgを経口投与したときの放射能濃度のAUC_{0-∞}

	母獣血液	母獣血漿	羊水	胎盤	胎児
AUC _{0-∞} (ng equiv.·hr/mL)	111	81.6	59.4	691	161

AUC_{0-∞}：無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考) 乳汁移行性 (ラット) ⁷⁷⁾

授乳期のラット (分娩後10日目) に [¹⁴C] 標識シロリムス0.5mg/kgを単回経口投与した結果、乳汁中に放射能が検出され、シロリムス及び/又は代謝物が乳汁中に移行することが示唆された。

授乳期ラット (分娩後10日目) に [¹⁴C] 標識シロリムス0.5mg/kgを単回経口投与したときの、血液及び乳汁中放射能濃度

時間	総放射能濃度 (ng equiv./mL)		乳汁/血液比
	血液 ^{a)}	乳汁	
0.5時間	9.98 ± 3.46	0.737 ± 0.863	0.101 ± 0.119
1時間	10.5 ± 1.9	3.31 ± 0.93	0.312 ± 0.031
4時間	8.66 ± 2.86	6.03 ± 1.73	0.898 ± 0.214
8時間	4.17 ± 1.69	7.85 ± 1.85	2.40 ± 0.75

0.5時間、1時間：n=4

4時間、8時間：n=3

Mean ± SD

a) 血液は乳汁採取終了後に採取 (乳汁採取開始からおおよそ10～15分後)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) ヒト血球及び血漿中の分布 (*in vitro*) ⁷⁸⁾

ヒト全血中の [³H] 標識シロリムスの分布 (放射活性比：平均値) は、赤血球中で94.5%、血漿で3.1%、リンパ球で1.0%、顆粒球で1.0%であった。全血/血漿比は11.1であった。

2) 単回投与時の全血/血漿比 (外国人のデータ) ²⁴⁾

健康成人27例にシロリムス液剤15mg^{注)}を単回経口投与したときの全血/血漿比は106であった。

シロリムス液剤：国内未承認

注) 承認最大用量は、錠剤は4mg、顆粒剤は体表面積0.6m²以上は4mg、体表面積0.6m²未満は月齢ごとの開始用量 (0.02～0.08mg/kg) の4倍又は4mgを超えない量である

(6) 血漿蛋白結合率⁷⁸⁾

シロリムスのヒト血漿中蛋白結合率は約60%であり、LDL、HDL及びVLDLに対する結合率 (平均値) は各々 20.5%、19.5%、及び1.2%であった。ヒト血漿中のシロリムスの2.5%が遊離状態で存在した。また、全血中の遊離シロリムスの割合は、全体の0.1%未満と算出された。 (*in vitro*)

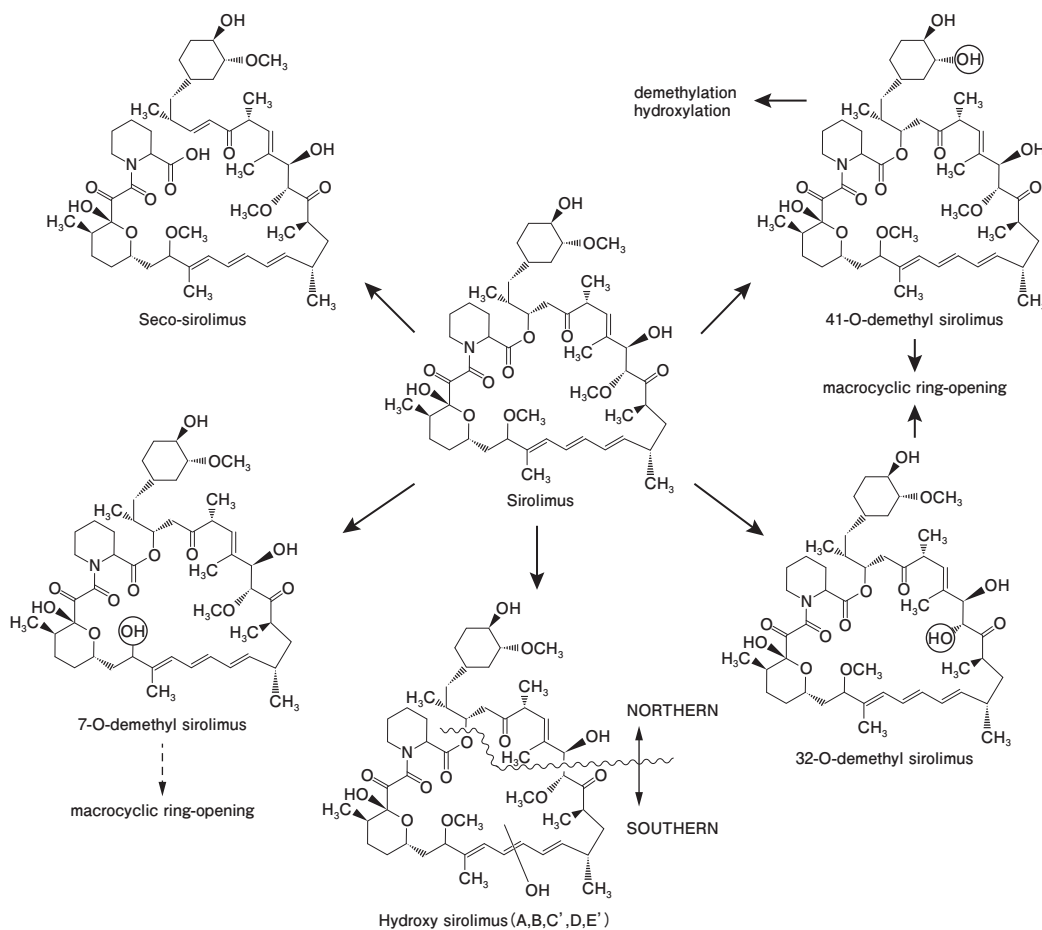
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人のデータ)

シロリムスはCYP3A4により広範に代謝され、またP-糖蛋白の基質である^{79, 80)}。ヒト肝ミクロソームにおいて検討したシロリムスの主要な代謝経路は、主にCYP3A4の触媒によるO-脱メチル化した代謝物と、水酸化による様々な代謝物であった⁷⁹⁾。

健康成人 (外国人) 6例に [¹⁴C] 標識シロリムス40mgを単回投与して検討した代謝物のHPLC/放射能による半定量結果では、全曝露量に対して10%以上の代謝物が検出されたのは、2時間後は41-O-demethyl sirolimus (11.7%)、12時間後はHydroxy sirolimus (10.8 ~ 12.1%)、24時間後はHydroxy sirolimus (11.3%) であり、他は10%未満であった⁷⁹⁾。

ヒト肝ミクロソームにおけるシロリムスの代謝経路⁸¹⁾



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率⁸²⁾

1) 代謝に関与するヒト肝チトクロームP450分子種（*in vitro*）

ヒト肝チトクロームP450の様々な分子種のプローブ基質を用いた検討により、シロリムスの全代謝（酵素依存+非酵素依存の代謝）の割合及び酵素を介した代謝の割合はCYP3A4活性と強く相関しており、各々の相関係数は0.83及び0.87であった。

シロリムスの見かけの全代謝の割合及び酵素を介した代謝の割合に対する
ヒト肝チトクロームP450の触媒作用との相関係数

	CYP1A2	CYP2A6	CYP3A4	CYP2C18	CYP2C9/10	CYP2D6	CYP2E	CYP4A
全代謝の割合	0.43	0.19	0.83	0.20	0.39	0.38	0.17	0.03
酵素を介した代謝の割合	0.37	0.16	0.87	0.18	0.23	0.23	0.08	0.02

2) 代謝に及ぼすCYP3A4阻害薬の影響（*in vitro*）

ケトコナゾール（5及び50 μ M）、シクロスポリン（50及び250 μ M）、ニカルジピン（50及び250 μ M）及びメチルプレドニゾロン（50及び250 μ M）によるシロリムスのヒト肝ミクロソーム代謝への影響を検討した結果、ケトコナゾール、シクロスポリン及びニカルジピンはいずれの濃度においてもシロリムスの代謝を阻害した。メチルプレドニゾロンによるシロリムスの代謝阻害はみられなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティが低い（液剤：15.2%、楕円錠：19.3%）ことから、初回通過効果が高いことが示唆されている。

シロリムス液剤：国内未承認

シロリムス楕円錠：承認取得製剤は三角錠であり、楕円錠とは剤形が異なる

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

〈参考〉代謝物による胸腺細胞の免疫抑制活性（*in vitro*）⁸³⁾

ラット胸腺細胞の増殖を指標として代謝物の免疫抑制活性を検討した結果、Hydroxy sirolimusのIC₅₀はシロリムス未変化体の5%であり、他の代謝物のIC₅₀はシロリムス未変化体の1%未満であった。

7. 排泄（外国人のデータ）

主として、糞中に排泄される。

健康成人男性6例に [¹⁴C] 標識シロリムスを単回投与したときの尿中及び糞中への排泄率（平均値±標準偏差）は、それぞれ2.2±0.9%、91.0±8.0%であった⁴⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

シロリムスはP-糖蛋白の基質である。

9. 透析等による除去率

該当資料なし（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照すること）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害（外国人のデータ）^{23, 24)}

軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類Grade A）13例、中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類Grade B）5例、重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類Grade C）9例、肝機能正常被験者27例を対象に、シロリムス液剤15mg^{注)}を単回投与したとき、軽度、中等度、重度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較してAUC_∞はそれぞれ48%、96%、210%増大し、見かけのクリアランス（CL/F）はそれぞれ32%、36%、67%減少し、t_{1/2}はそれぞれ25%、89%、168%延長した。

シロリムス液剤：国内未承認

注) 承認最大用量は、錠剤は4mg、顆粒剤は体表面積0.6m²以上は4mg、体表面積0.6m²未満は月齢ごとの開始用量（0.02～0.08mg/kg）の4倍又は4mgを超えない量である

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈効能共通〉

1. 1 本剤は、本剤及び適応疾患に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
1. 2 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、海外においては死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
1. 3 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.2、9.1.3、11.1.2参照]

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

1. 4 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではないため、剤形の切替えに際しては、血中濃度を確認すること。[7.6、16.1.3、16.1.4参照]

〈解説〉

〈効能共通〉

1. 1 患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、リンパ脈管筋腫症及び難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の治療において本剤を使用する医師の要件について示した。
1. 2 CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} において致死的な間質性肺疾患について記載されているので、本剤の投与に際しては、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の発現に注意が必要である。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討することが重要になる。
リンパ脈管筋腫症に対する本剤錠剤承認時までに、MILES試験^{2, 3)} における肺臓炎1例、MLSTS試験⁴⁾ における肺障害2例、及び本剤錠剤承認時以降のMLSTS試験⁴⁾ における肺障害1例の計4例（3.7%）に間質性肺疾患がみられたが、いずれも回復又は軽快であった（下記「症例概要」参照）。また、他のmTOR阻害剤^{注3, 4)} でも間質性肺疾患がみられており、本剤においてもその発現リスクは小さくないと考えられることから、間質性肺疾患の発現リスクについて注意喚起した。
なお、小児における胸部CT検査は、本剤投与の間質性肺疾患のリスクとCT検査の放射線曝露によるリスクを慎重に検討したうえで、必要に応じて実施すること。

《MILES試験^{2,3)} 及びMLSTS試験⁴⁾ の間質性肺疾患の症例概要》

性別 年齢	投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
女性、 50代	不明	肺臓炎 投与開始から569日後と718日後の2度報告されたが、いずれも本剤錠剤の12ヵ月の投与を終了して半年以上経過後の発症であった。最初の発症前後1週間には、疼痛及び低酸素症が、2度目の発症時には感染が認められた以外、鑑別診断や他の検査所見、処置等の情報は明らかではなかった。いずれの症状も回復又は軽快した。	MILES 試験 ^{2,3)} の 外国症例 ^{注6)}
女性、 40代	2mg/日で 開始 投与14日目 に、3mg/ 日に増量 ^{注5)}	肺障害（医師表現：薬剤性肺障害） 投与46日：発熱。ロキソプロフェンナトリウム水和物内服。 投与49日：胸部X線・HRCTにて両肺野にすりガラス陰影を認め、KL-6値も高値（58IU/mL）を示し、薬剤性肺炎を疑った。本剤錠剤中止。 投与中止2日後：入院。持続的酸素療法開始。 投与中止3日後：種々の鑑別診断を経て薬剤性肺炎と診断され、ステロイドパルス療法開始。 投与中止9日後：軽快し、本人の希望で退院。外来にて経過観察となった。 投与中止107日後：回復。胸部HRCTに新しい陰影なし。	MLSTS 試験 ⁴⁾ の 国内症例 ^{注6)}
女性、 30代	2mg/日	肺障害（医師表現：薬剤性肺障害） 投与189日：前日より入院し、PK試験を実施。CT検査にて、両側下肺野にすりガラス陰影あり。感染症疑いでレボフロキサシン水和物を開始した。 投与190日：PK試験が終了し退院。 投与196日：CT検査にて、両側下肺野にすりガラス陰影持続。本剤錠剤による薬剤性肺障害を疑い、本剤錠剤中止。自覚症状はなかった。 投与中止35日後：無処置にて軽快。 投与中止84日後：CT検査にて回復を確認。 投与中止93日後：本剤錠剤の服薬再開。	MLSTS 試験 ⁴⁾ の 国内症例 ^{注6)}
女性、 30代	2mg/日で 開始 投与100日目 に、3mg/ 日に増量 ^{注5)}	肺障害（医師表現：薬剤性肺障害） 投与331日：326日目より息切れが続いたため来院。胸部XP線で両肺野にびまん性に網状影を認めたが、CT検査では嚢胞以外の肺野濃度の上昇があるものの、局所的な異常陰影はなかった。 CRPでは感染徴候はなく（0.3mg/dL）、LDが以前より上昇（237IU/Lから308IU/L）しており、周囲からの感染も考えにくいことなどから、薬剤性肺障害を疑った。 投与332日：本剤錠剤中止。 投与中止34日後：自覚症状はほぼ改善。LD、KL-6値、CT検査でも改善が認められた。薬剤性肺障害のため、麦門冬湯エキス、コデインリン酸塩を投与。 投与中止45日後：回復を確認。1mg/日で本剤錠剤の服薬再開。	MLSTS 試験 ⁴⁾ の 国内症例 ^{注7)}

1. 3 CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} において「免疫抑制下の患者では、潜在性ウイルス感染の活性化等の日和見感染リスクが高まる」との注意喚起がされていることから、本剤と同じmTOR阻害剤である類薬の電子添文^{注3, 4)} に準じて記載した。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

1. 4 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

注1) 企業中核データシート〔RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet、ver44.0、2021年11月版〕

注2) 米国 (2022年8月版) 及びイギリス (2022年5月版) の添付文書

注3) エベロリムスの電子添文「アフィニトール錠2.5mg/アフィニトール錠5mg 2024年6月改訂第3版」

注4) テムシロリムスの電子添文「トーリセル点滴静注液25mg 2019年4月改訂第1版」

注5) シロリムスのトラフ濃度が5ng/mL未満であったため、増量した。

注6) リンパ脈管筋腫症に対する本剤錠剤承認時までの症例

注7) リンパ脈管筋腫症に対する本剤錠剤承認時以降の症例

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2. 1 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5参照]

2. 3 生ワクチンを接種しないこと [10.1参照]

〈解説〉

2. 1 本項は、過敏症に対する一般的な注意事項として記載した。

本剤の成分及びシロリムス誘導体^{注1)} に対して過敏症のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分及びシロリムス誘導体に対して過敏症の既往歴を有することが判明した場合には、本剤を投与しないこと。

2. 2 本剤は、動物試験 (ラット) で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められている。妊婦に対する影響を検討するための臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

2. 3 「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

注1) 本剤と同じmTOR阻害剤であるエベロリムス及びテムシロリムス

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するように指導すること。なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.1.1 投与開始前

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

8.1.2 投与開始後

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力 [DL_{co}]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。

8.2 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2、11.1.5、11.1.6参照]

8.3 本剤投与により、悪性リンパ腫、悪性腫瘍（特に皮膚）を発現する可能性があるため、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[15.2.2参照]

8.4 本剤投与により脂質異常があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施し、脂質異常がみられた場合は、適切な食事指導、運動指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[11.1.8参照]

8.5 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（致命的）が報告されているため、肺移植登録患者では本剤の投与を中止し、移植までに十分な休薬期間を確保すること。また、その他の手術時においても、創傷治癒不良の影響を考慮し、手術前の休薬期間を設けることが望ましい。創傷時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。[11.1.9、15.2.1参照]

8.6 蛋白尿があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に尿蛋白を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.10参照]

<解説>

8. 1 本剤と同じmTOR阻害剤である類薬の電子添文^{注1, 2)} に準じて、本剤投与前及び投与開始後の注意を記載した。

なお、小児における胸部CT検査は、本剤投与の間質性肺疾患のリスクとCT検査の放射線曝露によるリスクを慎重に検討したうえで、必要に応じて実施すること。

間質性肺疾患の臨床兆候として咳嗽（乾性）、呼吸困難、発熱が認められるほか、聴診により背部下肺野を中心に捻髪音が聴取される。血液検査所見では、軽度の炎症反応（CRP、赤血球沈降速度）亢進を伴い、間質性肺炎マーカーである血清KL-6、SP-A、SP-D値の増加等がみられる。胸部画像所見ではすりガラス様陰影や浸潤影を特徴とし、呼吸機能検査では、拘束性換気障害があり、肺拡散能力 [DL_{co}] の低下を認める。投与開始時には必ず胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状と併せて、投与開始の可否を慎重に判断する必要がある。

さらに、投与開始後に定期的な胸部画像検査を実施することが、間質性肺疾患の早期発見、重症化の抑制に有用であると考えられる。また、肺機能検査（肺拡散能力 [DL_{co}]、酸素飽和度等）及び追加の胸部画像検査その他の検査による評価とともに、感染、腫瘍等との鑑別が臨床上重要である。

8. 2 CCDS^{注3)} 及び外国の添付文書^{注4)} に準じて注意喚起した。

本剤の投与により、副作用として感染症が高率（MILES試験^{2, 3)} 41.3%、MLSTS試験⁴⁾ 79.4%、NPC-12T-LM試験⁷⁾ 63.6%及びNPC-12T-CVA試験⁹⁾ 53.8%）にみられた。本剤は免疫抑制作用を有しており、本剤投与により感染のリスクが増大するおそれがあることから感染症の発現及び増悪に注意が必要である。また、本剤の免疫抑制作用により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるため本剤投与前に適切な処置しておくことが必要である。

8. 3 CCDS^{注3)} 及び外国の添付文書^{注4)} に準じて、注意喚起した。

外国において、本剤の投与により、悪性リンパ腫、その他の悪性腫瘍（特に、皮膚）が発現することが報告されている。

8. 4 CCDS^{注3)} 及び外国の添付文書^{注4)} に準じて注意喚起した。

MILES試験^{2, 3)} では高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症が合わせて21.7%、MLSTS試験⁴⁾ では血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常、脂質異常症及び高脂血症が合わせて22.2%、NPC-12T-LM試験⁷⁾ では高脂血症、血中コレステロール増加及び低比重リポ蛋白増加が合わせて18.2%、NPC-12T-CVA試験⁹⁾ では高トリグリセリド血症が7.7%みられた。

8. 5 CCDS^{注3)} 及び外国の添付文書^{注4)} の記載に準じて注意喚起した。

シロリムス等のmTOR阻害剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害することが*in vitro*で明らかにされている。

8. 6 CCDS^{注3)} 及び外国の添付文書^{注4)} の記載に準じて注意喚起した。

腎移植患者を対象としてカルシニューリン阻害剤から本剤へ切替え後に尿中への蛋白排泄量が増加し、さらに、ネフローゼ症候群が発現した。

腎機能障害の重症化を回避するためには、本剤投与開始後は定期的な尿蛋白の定量モニタリングが必要である。

注1) エベロリムスの電子添文「アフィニトール錠2.5mg/アフィニトール錠5mg 2024年6月改訂第3版」

注2) テムシロリムスの電子添文「トーリセル点滴静注液25mg 2019年4月改訂第1版」

注3) 企業中核データシート〔RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet, ver44.0, 2021年11月版〕

注4) 米国 (2022年8月版) 及びイギリス (2022年5月版) の添付文書

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 肺に間質性陰影を認める患者

間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]

9. 1. 2 感染症を合併している患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2、11.1.5、11.1.6参照]

9. 1. 3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往歴を有する患者

本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。再活性化するおそれがある。また、肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。[1.3、8.2、11.1.2参照]

<解説>

9. 1. 1 本剤と同じmTOR阻害剤である類薬の電子添文^{注1, 2)} に準じて記載した。

mTOR阻害剤の投与による間質性肺疾患の悪化又は発現が認められていることから、本剤の投与を開始する際の胸部画像検査で肺に間質性陰影を認める患者では、間質性肺疾患の重症化を防ぐために慎重な投与が必要である。

9. 1. 2 本剤は免疫抑制作用を有しているため、本剤を投与された患者は感染に対する感受性が高まり、日和見感染等に罹患しやすくなる可能性がある。また、感染症を合併している患者では、本剤の免疫抑制作用により、感染症が悪化するおそれがあるために慎重な投与が必要である。

9. 1. 3 肝炎ウイルス、結核等の既感染者では、本剤の免疫抑制作用により、再活性化がおこるおそれがあるため慎重な投与が必要である。

注1) エベロリムスの電子添文「アフィニトール錠2.5mg/アフィニトール錠5mg 2024年6月改訂第3版」

注2) テムシロリムスの電子添文「トーリセル点滴静注液25mg 2019年4月改訂第1版」

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度（Child-Pugh分類 Grade B）以上の肝機能障害患者

投与量を半量から開始すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、7.4、16.6.1参照]

9.3.2 軽度（Child-Pugh分類 Grade A）の肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.1参照]

<解説>

9.3 肝機能障害がある患者には本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので慎重な投与が必要である（「Ⅶ. 10. (1) 肝機能障害」、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

肝機能障害の重症度分類であるChild-Pugh分類のGradeの上昇に伴い、 $t_{1/2}$ の延長、AUCの増大及びCL/Fの減少が認められた^{注1)}。この結果から、中等度から重度の肝障害がある場合は投与量を50%減量することを考慮する必要がある。

注1) Child-Pugh分類（脳症、腹水、ビリルビン値、アルブミン値、プロトロンビン時間でグレードを判定）のGrade A（軽症）、Grade B（中等症）及びGrade C（重症）の肝障害患者と健康成人で薬物動態を比較した結果、 $t_{1/2}$ 、AUC及びCL/Fに有意差が認められ、Child-Pugh分類のGradeの上昇に伴い、 $t_{1/2}$ はAで25%、Bで89%、Cで168%延長し、AUCはAで48%、Bで96%、Cで210%増大、体重で標準化したCL/FはAで32%、Bで36%、Cで67%減少した^{23, 24)}。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、投与期間中及び投与終了後少なくとも12週間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[2.2、9.5参照]

<解説>

9.4 本剤投与期間中及び本剤投与終了から最低12週間は避妊が必要であることを、CCDS^{注1)}及び外国の添付文書^{注2)}の記載に準じて注意喚起した。

注1) 企業中核データシート〔RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet, ver44.0, 2021年11月版〕

注2) 米国（2022年8月版）及びイギリス（2022年5月版）の添付文書

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットにおける胚・胎

児発生に関する試験において臨床推奨用量の曝露量以下で、初期吸収胚数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、並びに主として椎骨の骨化遅延及び変異の増加が報告されている⁸⁴⁾。[2.2、9.4参照]

<解説>

9.5 妊婦への投与に関する試験成績は得られていないが、動物実験（ラット）で胚・胎児毒性が認められたとの報告がある。

ラットを用いた実験において、0.1mg/kg/日以上で胎児体重の減少、0.5mg/kg/日以上で生存胎児数の減少、初期吸収胚数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加が認められた^{85,86)}。

また、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験において臨床推奨用量の曝露量以下で、初期吸収胚数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、並びに主として椎骨の骨化遅延及び変異の増加が報告されている⁸⁴⁾。

米国の添付文書^{注1)}において、妊娠する可能性のある女性には、妊娠中の潜在的危険性を知らせ、本剤の治療中及び治療中止後12週間は有効な避妊法を用いるように推奨している（「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）。これらを踏まえて、妊婦及び胎児に対する安全性の確保のために記載した。

注1) 米国（2022年8月版）の添付文書

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

<解説>

9.6 本剤がヒトにおいて乳汁中に移行するか否かは不明だが、動物試験で本剤が母乳中へ移行することが報告されている^{注1,2)}。授乳によって、本剤の免疫抑制作用が乳児に及ぶおそれがあることから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

注1) 米国（2022年8月版）及びイギリス（2022年5月版）の添付文書

注2) 企業中核データシート〔RAPAMUNE（SIROLIMUS）Core Data Sheet、ver44.0、2021年11月版〕

(7) 小児等

9.7 小児等

<リンパ脈管筋腫症>

9.7.1 18歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形>

9.7.2 錠剤を用いて、低出生体重児、新生児、乳児、体表面積が0.6m²未満の幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 顆粒剤を用いて、低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

<リンパ脈管筋腫症>

9.7.1 18歳未満のリンパ脈管筋腫症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから設定した。

<難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形>

9.7.2 錠剤を用いて、低出生体重児、新生児、乳児、体表面積が0.6m²未満の幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.7.3 顆粒剤を用いて、低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

<解説>

9.8 MLSTS試験⁴⁾、MILES試験^{2, 3)} 及びNPC-12T-LM試験⁷⁾ では、本剤を65歳以上に使用した経験がない。また、CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} でも65歳以上の患者数が少数であることから、若年者と異なる薬物反応性であるかを判定できていなかった。

注1) 企業中核データシート〔RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet、ver44.0、2021年11月版〕

注2) 米国 (2022年8月版) 及びイギリス (2022年5月版) の添付文書

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素CYP3A4により代謝され、また、本剤はP-糖蛋白の基質であり、本剤自体もCYP3A4を阻害する。CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤との併用により、本剤の薬物動態に影響を及ぼす。CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬するなどを考慮し、CYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[7.4、16.4参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10. 1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.3参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

<解説>

本剤投与期間中には生ワクチンの使用を避けるようCCDS^{注1)}及び外国の添付文書^{注2)}で注意されている。本剤は、免疫抑制作用を有しており、生ワクチンを免疫抑制下で接種すると病原体が増殖し、病原性があらわれる可能性がある。

注1) 企業中核データシート〔RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet、ver44.0、2021年11月版〕

注2) 米国（2022年8月版）及びイギリス（2022年5月版）の添付文書

(2) 併用注意とその理由

10. 2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル 抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール ケトコナゾール ボリコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 メトクロプラミド ブロモクリプチン シメチジン ダナゾール レテルモビル プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 [7.4、16.7.1-16.7.4、16.7.6 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素（CYP3A4等）が阻害されると考えられる。
ミカファンギンナトリウム [7.4参照]	本剤のAUCが21%上昇したとの報告がある。併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、本剤の副作用発現に注意し必要に応じて本剤の投与量を調節すること。	機序不明
グレープフルーツジュース [7.4参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口唇、舌、咽頭の腫脹等）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明

リファンピシン リファブチン 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン [7.4、16.7.5参照]	本剤の血中濃度が低下すること があるので、併用する場合には 治療上の有益性が危険性を上回 る場合にのみ使用すること。や むを得ず併用する場合には、本 剤の有効性が減弱する可能性が あることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用によ り本剤の代謝が促進されると 考えられる。
ロルラチニブ	本剤の血中濃度が低下し、有効 性が減弱する可能性がある。	ロルラチニブがP-糖蛋白を 誘導することによる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セン ト・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [7.4参照]	本剤の血中濃度が低下するおそ れがあるので、本剤投与時はセ イヨウオトギリソウ含有食品を 摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代 謝酵素誘導作用により本剤 の代謝が促進されると考え られる。

<解説>

CCDS^{注1)}に記載された薬物相互作用のうち、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性のある薬物について記載した。

- ・ **薬剤名等** 「シクロスポリン、カルシウム拮抗剤、抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、メトクロプラミド、プロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール、レテルモビル、プロテアーゼ阻害剤、グレープフルーツジュース」:

これらの薬剤及び食品は、CYP3A4を阻害して、本剤の血中濃度を上昇させることがある。

- ・ **薬剤名等** 「アンジオテンシン変換酵素阻害剤等」:

本剤⁸⁷⁾ 及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤^{注2)} は、血管浮腫を誘発しうる薬剤として知られている。本剤とラミプリル（国内未承認）併用による舌浮腫⁸⁸⁾、エナラプリル併用による知覚異常及び呼吸困難とともに顔面、眼瞼及び口唇浮腫等⁸⁹⁾ の報告に基づいて注意喚起した。

- ・ **薬剤名等** 「リファンピシン、リファブチン、抗てんかん剤、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品」:

これらの薬剤及び食品は、CYP3A4を誘導して本剤の血中濃度を低下させることがある。

注1) 企業中核データシート [RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet, ver44.0, 2021年11月版]

注2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管性浮腫（非ステロイド性抗炎症薬によらないもの）平成20年3月（令和元年9月改定）厚生労働省

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 間質性肺疾患 (3.0%)

間質性肺疾患 (肺臓炎、薬剤性肺障害、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症等) の症例が生じており、海外で死亡に至った例が報告されている。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11. 1. 2 感染症 (62.4%)

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症 [肺炎 (4.5%)、敗血症 (頻度不明)、蜂巣炎 (1.5%)、尿路感染 (0.8%)、腎盂腎炎、結核を含むマイコバクテリア感染、EB (エプスタイン・バール) ウイルス感染、CMV (サイトメガロウイルス) 感染、単純ヘルペス (いずれも頻度不明)、帯状疱疹 (2.3%) 等] が発現又は悪化することがある。[1.3、8.2、9.1.2、9.1.3、11.1.5、11.1.6参照]

11. 1. 3 消化管障害

口内炎 (78.2%)、下痢 (44.4%)、悪心 (17.3%)、嘔吐 (5.3%) 等が高頻度で認められている。

11. 1. 4 アナフィラキシー (頻度不明)

アナフィラキシー、血管浮腫、過敏性血管炎等の過敏症反応があらわれることがある。

11. 1. 5 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2、11.1.6参照]

11. 1. 6 BKウイルス腎症 (頻度不明)

[8.2、9.1.2、11.1.2、11.1.5参照]

11. 1. 7 体液貯留

末梢性浮腫 (9.8%)、胸水 (3.0%)、心嚢液貯留 (2.3%)、腹水 (0.8%) 等があらわれることがあるので、頻脈等の異常が認められた場合には、心電図、心エコー、胸部CT検査を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1. 8 脂質異常症

高コレステロール血症 (8.3%)、高トリグリセリド血症 (4.5%)、脂質異常症 (3.8%)、血中コレステロール増加 (3.0%)、高脂血症 (2.3%)、脂質異常 (0.8%) 等を生じる可能性がある。[8.4参照]

11. 1.9 創傷治癒不良

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、治癒不良（3.0%）及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。[8.5、15.2.1参照]

11. 1.10 腎障害

蛋白尿（8.3%）、ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、血中クレアチニン増加（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。[8.6参照]

11. 1.11 皮膚障害

ざ瘡（26.3%）、ざ瘡様皮膚炎（20.3%）、発疹（19.5%）、剥脱性発疹（3.8%）、そう痒症（3.0%）等があらわれることがある。

なお、上記以外に汎血球減少症・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、糖尿病、高血糖、発育遅延が報告されているため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤の開発時に得られた情報、CCDS^{注1)}及び外国の添付文書^{注2)}を参考にして記載した。

11. 1.1 間質性肺疾患：本剤の投与により、間質性肺疾患が発現し海外で死亡に至った例が報告されている^{注1, 2)}。本剤の投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬するなど適切な処置が必要である。リンパ脈管筋腫症に対する本剤錠剤承認時までにみられた間質性肺疾患3例（2.8%）と承認時以降にみられた間質性肺疾患1例の症例概要を「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項に掲載した。
11. 1.2 感染症：本剤の免疫抑制作用により、本剤の投与を受けている患者は潜在性ウイルス感染の活性化等の日和見感染のリスクが高まる。リンパ脈管筋腫症に対する本剤錠剤承認時までに尿路感染、上気道感染その他、細菌、真菌あるいはウイルスによる多種の感染症例が認められている。
11. 1.3 消化管障害：高頻度の口内炎、下痢、悪心、嘔吐等がリンパ脈管筋腫症に対する本剤錠剤の承認時までにみられた。MILES試験^{2, 3)}とMLSTS試験⁴⁾を合算した集計において、特に口内炎及び下痢は、投与初期に多く発現し、投与開始から7日までに、口内炎21例（19.3%）及び下痢11例（10.1%）の発現がみられた。なお、難治性リンパ管疾患患者を対象としたNPC-12T-LM試験⁷⁾において、口内炎は投与開始から7日までに1例（9.1%）、8～28日に5例（45.5%）、下痢は7日までに1例（9.1%）の発現がみられた。難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象としたNPC-12T-CVA試験⁹⁾において、口内炎は投与開始から1ヵ月までに7例（53.8%）、1～3ヵ月に2例（15.4%）、3～6ヵ月に8例（61.5%）、6ヵ月を超えてから4例（30.8%）に発現がみられた。また、下痢は投与開始から1ヵ月までに1例（7.7%）、3～6ヵ月に1例（7.7%）、6ヵ月を超えてから1例（7.7%）に発現がみられた。

11. 1. 4 アナフィラキシー：CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} で注意喚起されており、本剤投与中に発現する可能性がある。
11. 1. 5 進行性多巣性白質脳症（PML）：CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} で注意喚起されており、本剤投与中に発現する可能性がある。
11. 1. 6 BKウイルス腎症：CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} で注意喚起されており、本剤投与中に発現する可能性がある。
11. 1. 7 体液貯留：CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} で注意喚起されており、本剤投与中に発現する可能性がある。

心嚢液貯留3例（MILES試験^{2, 3)}）中の重篤1例では、心嚢液を排出する処置に至り、頻脈を発現した（下記「症例概要」を参照）。

《心嚢液貯留の症例概要》

性別 年齢	投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
女性、 50代	2mg/日	心嚢液貯留（入院） 投与21日：心嚢液貯留の診断を受け、入院。心膜穿刺術を受けた。投与継続。 投与24日：退院。その2日後心エコーの検査（結果不明）。 投与28日：胸痛のため、救急病院へ入院。頻脈及び心嚢液貯留が認められ、モルヒネ投与（痛み止め）及び心嚢液排出を行った。その後も低酸素及び頻脈が継続した。シロリムス投与を中止。 投与中止1日後：心臓専門医による診断を受けた後、追加処置なし。 投与中止8日後：入院継続中。痛みが強まりインドメタシン投与。インドメタシンからステロイドへ変更予定（以後、不明）	MILES 試験 ^{2, 3)} の外国 症例

11. 1. 8 脂質異常症：臓器移植患者において治療を要する高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等が報告されている。本剤投与中に発現する可能性があるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施するなどの注意が必要である（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
11. 1. 9 創傷治癒不良：CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} で注意喚起されており、本剤投与中に発現する可能性がある。外国で肺移植患者における気管支吻合部離開例（致命的）が報告されていることから、手術時において、手術の前後それぞれに適切な休薬期間を設けるなど注意が必要である（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照）。
11. 1. 10 腎障害：CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} で注意喚起されており、本剤投与中に発現する可能性がある。
11. 1. 11 皮膚障害：ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、発疹、剥脱性発疹、そう痒症等が高頻度で発現していることから注意が必要である。

注1) 企業中核データシート〔RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet、ver44.0、2021年11月版〕

注2) 米国（2022年8月版）及びイギリス（2022年5月版）の添付文書

(2) その他の副作用

11. 2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎* (24.1%)、気管支炎 (14.3%)、胃腸炎、咽頭炎	上気道感染、皮膚感染、歯周炎、膀胱炎、副鼻腔炎、歯肉炎、口腔ヘルペス、麦粒腫、外耳炎、唾液腺炎、扁桃炎、外陰部腔カンジダ症、細菌尿、感染性腸炎、RSウイルス感染	憩室炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、下気道感染、爪囲炎、腔感染、歯肉膿瘍、白癬感染、細菌感染、気道感染、歯槽骨炎	
血液・リンパ		白血球減少症、リンパ球減少症、貧血	好中球減少症	低γグロブリン血症
代謝・栄養	食欲減退	低カリウム血症	高尿酸血症	高血糖
精神・神経	頭痛 (21.1%)、浮動性めまい	不眠症、気分変化、味覚異常	頭部不快感、感覚鈍麻、記憶障害、末梢性感覚ニューロパチー、感覚障害、傾眠	
眼		結膜炎、眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫	霰粒腫	
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感	
心・血管	高血圧	不整脈、動悸、出血		
呼吸器	上気道の炎症 (23.3%)、呼吸障害 (12.8%)、咳嗽 (10.5%)、呼吸困難、口腔咽頭痛	鼻出血、発声障害、気胸、鼻漏、肺出血	急性呼吸不全、気管支痙攣、低酸素症、鼻閉、鼻粘膜障害	
消化器	腹痛 (12.0%)、便秘、口唇炎、胃腸障害、上腹部痛	下腹部痛、胃炎、消化不良、腹部不快感、歯痛、歯周病、腹部膨満、口内乾燥、腸炎、鼓腸、小腸閉塞	胃食道逆流性疾患、歯肉痛、口腔内痛、顎下腺腫大、口の錯感覚	
肝		肝機能異常	胆嚢炎	
皮膚・皮下組織		湿疹、爪破損、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑、皮下出血、皮膚びらん、毛細血管拡張症、爪線状隆起	脱毛症、貨幣状湿疹、多汗症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、そう痒性皮膚疹、皮膚潰瘍、爪甲脱落症、手皮膚炎、皮膚腫瘍、皮下血腫	

筋骨格	筋骨格障害、 背部痛	関節痛、筋痙縮、 単徑部痛	関節腫脹、筋力低下、 筋肉痛、四肢痛、顎痛、 筋骨格硬直	
腎・尿路		尿生殖器出血	血尿	
生殖器	不規則月経 (14.3%)	月経障害、無月経、月 経過多、月経困難症、 卵巣嚢胞、膣分泌物、 性器出血	閉経期症状、不正子宮 出血、外陰腔乾燥	無精子症
一般・全身	疼痛(17.3%)、 発熱(17.3%)、 倦怠感、疲労	胸痛、粘膜の炎症	胸部不快感、異常感、 浮腫、圧痛、口渇、限 局性浮腫	
傷害・処置		挫傷		
臨床検査	白血球数減少、 好中球数減少、ALT増加、 AST増加	体重減少、尿蛋白、血 中ビリルビン増加、 γ-GTP増加、AlP増加	CRP増加、白血球百分 率数異常、ヘモグロビ ン減少、LDL増加、体 重増加、血小板数増加	

*：鼻咽頭炎と上咽頭炎は同義語であるが、MedDRAのversionによって読み替えることとする。

<解説>

「その他の副作用」の発現頻度は、MLSTS試験⁴⁾及びMILES試験^{2,3)}における本剤錠剤投与患者（計109例）の副作用（臨床検査値異常を含む）の合算データに、「難治性リンパ管疾患」承認時及び「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」承認時に得られた副作用情報を追記・更新し、5%及び1%で分けて記載した。

◆副作用頻度一覧表等

MILES試験^{2,3)}、MLSTS試験⁴⁾における項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

試験	MILES試験 ^{2,3)}			MLSTS試験 ⁴⁾			MILES試験 ^{2,3)} 及びMLSTS試験 ⁴⁾ の合計		
	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上
対象例数	46			63			109		
発現例数 (%)	45 (97.8)	8 (17.4)	1 (2.2)	63 (100.0)	13 (20.6)		108 (99.1)	21 (19.3)	1 (0.9)
副作用	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	40 (87.0)	2 (4.3)		61 (96.8)	6 (9.5)		101 (92.7)	8 (7.3)	
腹部不快感				4 (6.3)			4 (3.7)		
腹部膨満				1 (1.6)			1 (0.9)		
腹痛				9 (14.3)	1 (1.6)		9 (8.3)	1 (0.9)	
下腹部痛				6 (9.5)			6 (5.5)		
上腹部痛				6 (9.5)			6 (5.5)		
腹部圧痛				2 (3.2)			2 (1.8)		
口角口唇炎				5 (7.9)			5 (4.6)		
肛門直腸障害				1 (1.6)			1 (0.9)		
腹水				1 (1.6)			1 (0.9)		
口唇炎	1 (2.2)			7 (11.1)			8 (7.3)		
慢性胃炎				5 (7.9)			5 (4.6)		
便秘	2 (4.3)			7 (11.1)			9 (8.3)		
齲歯				3 (4.8)			3 (2.8)		
下痢	26 (56.5)	1 (2.2)		22 (34.9)			48 (44.0)	1 (0.9)	
口内乾燥	2 (4.3)						2 (1.8)		
消化不良	3 (6.5)			1 (1.6)			4 (3.7)		
腸炎				2 (3.2)	1 (1.6)		2 (1.8)	1 (0.9)	
鼓腸	2 (4.3)						2 (1.8)		
胃炎	1 (2.2)						1 (0.9)		
胃腸障害	8 (17.4)						8 (7.3)		
歯肉痛				1 (1.6)			1 (0.9)		
血便排泄				1 (1.6)			1 (0.9)		
裂孔ヘルニア				1 (1.6)			1 (0.9)		
イレウス				1 (1.6)	1 (1.6)		1 (0.9)	1 (0.9)	
鼠径ヘルニア				1 (1.6)			1 (0.9)		
悪心	13 (28.3)			8 (12.7)			21 (19.3)		
歯周病				2 (3.2)			2 (1.8)		
小腸閉塞				1 (1.6)	1 (1.6)		1 (0.9)	1 (0.9)	
口内炎	29 (63.0)	1 (2.2)		56 (88.9)	2 (3.2)		85 (78.0)	3 (2.8)	
顎下腺腫大				1 (1.6)			1 (0.9)		
歯の障害	1 (2.2)						1 (0.9)		
歯痛				4 (6.3)			4 (3.7)		
臍ヘルニア				1 (1.6)			1 (0.9)		
嘔吐	2 (4.3)			5 (7.9)			7 (6.4)		
口の錯感覚				1 (1.6)			1 (0.9)		
軟便				6 (9.5)			6 (5.5)		
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (54.3)			28 (44.4)			53 (48.6)		
胸部不快感				1 (1.6)			1 (0.9)		
胸痛				6 (9.5)			6 (5.5)		
疲労	8 (17.4)						8 (7.3)		
異常感				1 (1.6)			1 (0.9)		
治癒不良				3 (4.8)			3 (2.8)		
倦怠感				6 (9.5)			6 (5.5)		
粘膜の炎症				2 (3.2)			2 (1.8)		
末梢性浮腫	9 (19.6)			4 (6.3)			13 (11.9)		
疼痛	20 (43.5)			1 (1.6)			21 (19.3)		
発熱	4 (8.7)			8 (12.7)			12 (11.0)		
圧痛				1 (1.6)			1 (0.9)		
口渇				1 (1.6)			1 (0.9)		
限局性浮腫	1 (2.2)						1 (0.9)		
全身症状	1 (2.2)						1 (0.9)		
外科および内科処置				1 (1.6)			1 (0.9)		
人工流産				1 (1.6)			1 (0.9)		
感染症および寄生虫症	19 (41.3)	2 (4.3)		50 (79.4)	3 (4.8)		69 (63.3)	5 (4.6)	
気管支炎				14 (22.2)	1 (1.6)		14 (12.8)	1 (0.9)	
よう				1 (1.6)			1 (0.9)		
蜂巣炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
慢性副鼻腔炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
結膜炎				3 (4.8)			3 (2.8)		
膀胱炎				3 (4.8)			3 (2.8)		
憩室炎				1 (1.6)			1 (0.9)		

試験 Grade	MILES試験 ^{2,3)}			MLSTS試験 ⁴⁾			MILES試験 ^{2,3)} 及びMLSTS試験 ⁴⁾ の合計		
	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)
副作用									
毛包炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
せつ				1 (1.6)			1 (0.9)		
胃腸炎				6 (9.5)			6 (5.5)		
ウイルス性胃腸炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
歯肉炎				3 (4.8)			3 (2.8)		
帯状疱疹				3 (4.8)			3 (2.8)		
麦粒腫				2 (3.2)			2 (1.8)		
感染	19 (41.3)	2 (4.3)					19 (17.4)	2 (1.8)	
インフルエンザ				1 (1.6)			1 (0.9)		
上咽頭炎				31 (49.2)			31 (28.4)		
外耳炎				2 (3.2)			2 (1.8)		
爪囲炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
歯周炎				5 (7.9)			5 (4.6)		
咽頭炎				4 (6.3)			4 (3.7)		
肺炎				5 (7.9)	1 (1.6)		5 (4.6)	1 (0.9)	
唾液腺炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
副鼻腔炎				2 (3.2)			2 (1.8)		
皮膚感染				1 (1.6)			1 (0.9)		
皮下組織膿瘍				1 (1.6)			1 (0.9)		
扁桃炎				2 (3.2)			2 (1.8)		
マイコプラズマ性気管支炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
尿路感染				1 (1.6)			1 (0.9)		
膣感染				1 (1.6)			1 (0.9)		
外陰部腔カンジダ症				2 (3.2)			2 (1.8)		
歯肉膿瘍				1 (1.6)			1 (0.9)		
無症候性細菌尿				2 (3.2)			2 (1.8)		
感染性腸炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
白癬感染				1 (1.6)			1 (0.9)		
細菌性胃腸炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
歯槽骨炎				1 (1.6)	1 (1.6)		1 (0.9)	1 (0.9)	
口腔ヘルペス				3 (4.8)			3 (2.8)		
肝胆道系障害				6 (9.5)			6 (5.5)		
胆嚢炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
肝機能異常				4 (6.3)			4 (3.7)		
高ビリルビン血症				1 (1.6)			1 (0.9)		
眼障害	2 (4.3)			6 (9.5)			8 (7.3)		
眼の異常感				1 (1.6)			1 (0.9)		
霰粒腫				1 (1.6)			1 (0.9)		
アレルギー性結膜炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
ドライアイ				2 (3.2)			2 (1.8)		
眼の障害	2 (4.3)						2 (1.8)		
眼痛				2 (3.2)			2 (1.8)		
眼瞼腫脹				2 (3.2)			2 (1.8)		
筋骨格系および結合組織障害	10 (21.7)			16 (25.4)			26 (23.9)		
関節痛				4 (6.3)			4 (3.7)		
関節障害	1 (2.2)						1 (0.9)		
背部痛				7 (11.1)			7 (6.4)		
肩胛部痛				2 (3.2)			2 (1.8)		
関節腫脹				1 (1.6)			1 (0.9)		
筋痙攣				3 (4.8)			3 (2.8)		
筋力低下	1 (2.2)						1 (0.9)		
四肢痛				1 (1.6)			1 (0.9)		
顎痛				1 (1.6)			1 (0.9)		
筋骨格障害	9 (19.6)						9 (8.3)		
筋骨格硬直				1 (1.6)			1 (0.9)		
四肢不快感				1 (1.6)			1 (0.9)		
血液およびリンパ系障害	7 (15.2)	2 (4.3)		1 (1.6)			8 (7.3)	2 (1.8)	
貧血				1 (1.6)			1 (0.9)		
白血球減少症	4 (8.7)						4 (3.7)		
リンパ球減少症	3 (6.5)	2 (4.3)					3 (2.8)	2 (1.8)	
血液障害	2 (4.3)						2 (1.8)		
血管障害	5 (10.9)			8 (12.7)			13 (11.9)		
高血圧	3 (6.5)			8 (12.7)			11 (10.1)		
出血	2 (4.3)						2 (1.8)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (56.5)	3 (6.5)		43 (68.3)	4 (6.3)		69 (63.3)	7 (6.4)	
急性呼吸不全				1 (1.6)	1 (1.6)		1 (0.9)	1 (0.9)	
喘息				1 (1.6)			1 (0.9)		
気管支痙攣	1 (2.2)						1 (0.9)		
咳嗽	11 (23.9)			1 (1.6)			12 (11.0)		

試験 Grade	MILES試験 ^{2,3)}			MLSTS試験 ⁴⁾			MILES試験 ^{2,3)} 及びMLSTS試験 ⁴⁾ の合計		
	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)
副作用									
発声障害	1 (2.2)			2 (3.2)			3 (2.8)		
呼吸困難	7 (15.2)	1 (2.2)		3 (4.8)	1 (1.6)		10 (9.2)	2 (1.8)	
鼻出血				4 (6.3)			4 (3.7)		
咯血				1 (1.6)			1 (0.9)		
低酸素症	1 (2.2)	1 (2.2)					1 (0.9)	1 (0.9)	
肺障害				3 (4.8)	1 (1.6)		3 (2.8)	1 (0.9)	
鼻閉	1 (2.2)						1 (0.9)		
胸水	1 (2.2)			3 (4.8)	1 (1.6)		4 (3.7)	1 (0.9)	
肺臓炎	1 (2.2)	1 (2.2)					1 (0.9)	1 (0.9)	
気胸	1 (2.2)			2 (3.2)			3 (2.8)		
肺出血	2 (4.3)	1 (2.2)					2 (1.8)	1 (0.9)	
呼吸障害	17 (37.0)						17 (15.6)		
アレルギー性鼻炎	3 (6.5)			3 (4.8)			6 (5.5)		
上気道の炎症				29 (46.0)			29 (26.6)		
鼻粘膜障害				1 (1.6)			1 (0.9)		
閉塞性気道障害	1 (2.2)						1 (0.9)		
口腔咽頭不快感				1 (1.6)			1 (0.9)		
口腔咽頭痛				7 (11.1)			7 (6.4)		
肺陰影				1 (1.6)			1 (0.9)		
耳および迷路障害	3 (6.5)			3 (4.8)			6 (5.5)		
耳出血				1 (1.6)			1 (0.9)		
耳痛				1 (1.6)			1 (0.9)		
耳不快感				1 (1.6)			1 (0.9)		
中耳の炎症	3 (6.5)						3 (2.8)		
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.5)			2 (3.2)			5 (4.6)		
皮下血腫				1 (1.6)			1 (0.9)		
挫傷	3 (6.5)						3 (2.8)		
創傷				1 (1.6)			1 (0.9)		
心臓障害	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.2)			7 (6.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
不整脈	2 (4.3)						2 (1.8)		
動悸				2 (3.2)			2 (1.8)		
心嚢液貯留	3 (6.5)	1 (2.2)	1 (2.2)				3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
神経系障害	10 (21.7)			28 (44.4)			38 (34.9)		
頸腕症候群				1 (1.6)			1 (0.9)		
浮動性めまい	7 (15.2)			2 (3.2)			9 (8.3)		
味覚不全				1 (1.6)			1 (0.9)		
頭痛				25 (39.7)			25 (22.9)		
感覚鈍麻				1 (1.6)			1 (0.9)		
記憶障害	1 (2.2)						1 (0.9)		
神経系障害	2 (4.3)						2 (1.8)		
末梢性感覚ニューロパシー	1 (2.2)						1 (0.9)		
感覚障害				1 (1.6)			1 (0.9)		
傾眠				1 (1.6)			1 (0.9)		
三叉神経痛				1 (1.6)			1 (0.9)		
味覚障害				1 (1.6)			1 (0.9)		
腎および尿路障害	7 (15.2)			6 (9.5)			13 (11.9)		
蛋白尿	3 (6.5)			6 (9.5)			9 (8.3)		
尿生殖器障害	2 (4.3)						2 (1.8)		
尿生殖器出血	2 (4.3)						2 (1.8)		
生殖系および乳房障害	2 (4.3)			31 (49.2)			33 (30.3)		
無月経				4 (6.3)			4 (3.7)		
月経困難症				3 (4.8)			3 (2.8)		
子宮内膜症				1 (1.6)			1 (0.9)		
閉経期症状				1 (1.6)			1 (0.9)		
月経過多				2 (3.2)			2 (1.8)		
月経障害				5 (7.9)			5 (4.6)		
不規則月経				18 (28.6)			18 (16.5)		
不正子宮出血				1 (1.6)			1 (0.9)		
卵巣嚢胞				2 (3.2)			2 (1.8)		
卵巣腫大				1 (1.6)			1 (0.9)		
膣分泌物	1 (2.2)			2 (3.2)			3 (2.8)		
外陰乾燥	1 (2.2)						1 (0.9)		
性器出血				2 (3.2)			2 (1.8)		
生殖器系障害	1 (2.2)						1 (0.9)		
精神障害	4 (8.7)			3 (4.8)			7 (6.4)		
不眠症	3 (6.5)			2 (3.2)			5 (4.6)		
気分変化	3 (6.5)						3 (2.8)		
気分動揺				1 (1.6)			1 (0.9)		

試験 Grade	MILES試験 ^{2,3)}			MLSTS試験 ⁴⁾			MILES試験 ^{2,3)} 及びMLSTS試験 ⁴⁾ の合計		
	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)
副作用									
代謝および栄養障害	12 (26.1)			14 (22.2)	1 (1.6)		26 (23.9)	1 (0.9)	
耐糖能障害				1 (1.6)			1 (0.9)		
高コレステロール血症	8 (17.4)			3 (4.8)			11 (10.1)		
高トリグリセリド血症	4 (8.7)			1 (1.6)			5 (4.6)		
高尿酸血症	1 (2.2)						1 (0.9)		
低カリウム血症	2 (4.3)						2 (1.8)		
脂質異常症				5 (7.9)			5 (4.6)		
食欲減退	3 (6.5)			3 (4.8)	1 (1.6)		6 (5.5)	1 (0.9)	
高脂血症				2 (3.2)			2 (1.8)		
皮膚および皮下組織障害	30 (65.2)			52 (82.5)			82 (75.2)		
ざ瘡	20 (43.5)			12 (19.0)			32 (29.4)		
脱毛症	1 (2.2)						1 (0.9)		
皮膚嚢腫				1 (1.6)			1 (0.9)		
皮膚炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
ざ瘡様皮膚炎				19 (30.2)			19 (17.4)		
皮膚乾燥				1 (1.6)			1 (0.9)		
湿疹				5 (7.9)			5 (4.6)		
貨幣状湿疹				1 (1.6)			1 (0.9)		
紅斑				2 (3.2)			2 (1.8)		
皮下出血				1 (1.6)			1 (0.9)		
毛髪障害				1 (1.6)			1 (0.9)		
多汗症	1 (2.2)						1 (0.9)		
爪の障害				2 (3.2)			2 (1.8)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2.2)						1 (0.9)		
点状出血	1 (2.2)						1 (0.9)		
そう痒症	1 (2.2)			3 (4.8)			4 (3.7)		
発疹				26 (41.3)			26 (23.9)		
そう痒性皮疹				1 (1.6)			1 (0.9)		
皮膚障害	13 (28.3)						13 (11.9)		
皮膚びらん				1 (1.6)			1 (0.9)		
皮膚亀裂				1 (1.6)			1 (0.9)		
毛細血管拡張症	1 (2.2)			1 (1.6)			2 (1.8)		
蕁麻疹	1 (2.2)			1 (1.6)			2 (1.8)		
爪破損				5 (7.9)			5 (4.6)		
爪甲脱落症				1 (1.6)			1 (0.9)		
手皮膚炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
色素沈着障害				5 (7.9)			5 (4.6)		
爪線状隆起				2 (3.2)			2 (1.8)		
剥脱性発疹	4 (8.7)			1 (1.6)			5 (4.6)		
皮膚腫瘍				1 (1.6)			1 (0.9)		
免疫系障害				1 (1.6)			1 (0.9)		
季節性アレルギー				1 (1.6)			1 (0.9)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリープを含む)				1 (1.6)			1 (0.9)		
口腔新生物				1 (1.6)			1 (0.9)		
臨床検査	14 (30.4)			24 (38.1)			38 (34.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.7)			1 (1.6)			5 (4.6)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (13.0)			1 (1.6)			7 (6.4)		
血中ビリルビン増加				1 (1.6)			1 (0.9)		
血中コレステロール増加				3 (4.8)			3 (2.8)		
白血球百分率数異常				1 (1.6)			1 (0.9)		
好酸球数増加				1 (1.6)			1 (0.9)		
ヘモグロビン減少	1 (2.2)						1 (0.9)		
臨床検査異常	9 (19.6)						9 (8.3)		
脂質異常				1 (1.6)			1 (0.9)		
好中球数減少	1 (2.2)			4 (6.3)			5 (4.6)		
尿蛋白				4 (6.3)			4 (3.7)		
体重減少	2 (4.3)			4 (6.3)			6 (5.5)		
体重増加				1 (1.6)			1 (0.9)		
白血球数減少				9 (14.3)			9 (8.3)		
血小板数増加				1 (1.6)			1 (0.9)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.3)						2 (1.8)		

(2015年10月集計時)

※器官分類 (SOC) と副作用名 (PT) はMedDRA/J version 23.0に準拠した。

PT：発現例数は、同一症例の同一PTを1例とカウントした。

SOC：一つの列において、同一症例に同一SOC内で複数のPTがあっても1例とカウントした。

表示は、発現例数 (発現率%：発現例数/対象例数)

Grade1：軽度 Grade2：中等度 Grade3：高度 Grade4：生命を脅かす高度 Grade5：死亡 (CTCAE Ver.3.0)

NPC-12T-LM試験⁷⁾における項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

試験	NPC-12T-LM試験 ⁷⁾		
	全Grade	Grade3	Grade4以上
Grade			
対象例数		11	
発現例数 (%)	11 (100.0)	6 (54.5)	
副作用	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	11 (100.0)	2 (18.2)	
腹部膨満	1 (9.1)	1 (9.1)	
腹痛	3 (27.3)		
下痢	5 (45.5)		
消化不良	1 (9.1)		
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)		
口腔内痛	1 (9.1)		
歯周病	1 (9.1)		
口内炎	9 (81.8)	1 (9.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (45.5)		
倦怠感	1 (9.1)		
浮腫	1 (9.1)		
疼痛	2 (18.2)		
発熱	3 (27.3)		
感染症および寄生虫症	7 (63.6)	3 (27.3)	
気管支炎	2 (18.2)		
結膜炎	1 (9.1)		
喉頭炎	1 (9.1)		
咽頭炎	3 (27.3)		
肺炎	1 (9.1)	1 (9.1)	
唾液腺炎	1 (9.1)		
皮膚感染	2 (18.2)	2 (18.2)	
上気道感染	4 (36.4)		
感染性腸炎	1 (9.1)		
筋骨格系および結合組織障害	2 (18.2)		
関節痛	1 (9.1)		
筋肉痛	1 (9.1)		
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1 (9.1)	
貧血	1 (9.1)	1 (9.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (36.4)		
咳嗽	2 (18.2)		
鼻出血	1 (9.1)		
鼻漏	1 (9.1)		
口腔咽頭痛	1 (9.1)		
神経系障害	1 (9.1)		
頭痛	1 (9.1)		
腎および尿路障害	1 (9.1)		
血尿	1 (9.1)		
蛋白尿	1 (9.1)		
生殖系および乳房障害	3 (27.3)		
月経過多	2 (18.2)		
不規則月経	1 (9.1)		
代謝および栄養障害	2 (18.2)		
食欲減退	1 (9.1)		
高脂血症	1 (9.1)		
皮膚および皮下組織障害	9 (81.8)	1 (9.1)	
皮膚炎	1 (9.1)		
ざ瘡様皮膚炎	8 (72.7)	1 (9.1)	
湿疹	1 (9.1)		
皮下出血	1 (9.1)		
皮膚びらん	1 (9.1)		
皮膚潰瘍	1 (9.1)		
蕁麻疹	1 (9.1)		
臨床検査	3 (27.3)	1 (9.1)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)		
血中コレステロール増加	1 (9.1)		
C-反応性蛋白増加	1 (9.1)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (9.1)	
低比重リポ蛋白増加	1 (9.1)		
白血球数減少	1 (9.1)		

※器官分類 (SOC) と副作用名 (PT) はMedDRA/J version 23.0に準拠した。

PT：発現例数は、同一症例の同一PTを1例とカウントした。

SOC：一つの列において、同一症例に同一SOC内で複数のPTがあっても1例とカウントした。

表示は、発現例数 (発現率%：発現例数/対象例数)

Grade1：軽症 Grade2：中等症 Grade3：重症 Grade4：生命を脅かす Grade5：死亡 (CTCAE Ver.4.0)

NPC-12T-CVA試験⁹⁾における項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

試験	NPC-12T-CVA試験 ⁹⁾		
	全Grade	Grade3	Grade4以上
対象例数		13	
発現例数(%)	13(100.0)	8(61.5)	
副作用	例数(%)	例数(%)	例数(%)
胃腸障害	11(84.6)		
腹痛	2(15.4)		
上腹部痛	1(7.7)		
下痢	3(23.1)		
悪心	2(15.4)		
口内炎	10(76.9)		
一般・全身障害および投与部位の状態	8(61.5)		
倦怠感	2(15.4)		
発熱	8(61.5)		
感染症および寄生虫症	7(53.8)	4(30.8)	
気管支炎	1(7.7)	1(7.7)	
蜂巣炎	1(7.7)	1(7.7)	
膀胱炎	1(7.7)		
下気道感染	1(7.7)		
上咽頭炎	1(7.7)		
上気道感染	2(15.4)		
細菌感染	1(7.7)	1(7.7)	
RSウイルス感染	2(15.4)	2(15.4)	
気道感染	1(7.7)		
眼障害	1(7.7)		
アレルギー性結膜炎	1(7.7)		
血液およびリンパ系障害	2(15.4)	2(15.4)	
リンパ球減少症	1(7.7)	1(7.7)	
好中球減少症	1(7.7)	1(7.7)	
呼吸器、胸部および縦隔障害	4(30.8)	1(7.7)	
鼻出血	1(7.7)		
鼻漏	2(15.4)		
上気道の炎症	2(15.4)	1(7.7)	
口腔咽頭痛	1(7.7)		
神経系障害	2(15.4)		
頭部不快感	1(7.7)		
頭痛	2(15.4)		
腎および尿路障害	1(7.7)	1(7.7)	
蛋白尿	1(7.7)	1(7.7)	
精神障害	1(7.7)		
不眠症	1(7.7)		
代謝および栄養障害	1(7.7)		
高トリグリセリド血症	1(7.7)		
皮膚および皮下組織障害	4(30.8)		
ざ瘡	3(23.1)		
皮膚炎	1(7.7)		
臨床検査	4(30.8)	3(23.1)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(7.7)	1(7.7)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(7.7)	1(7.7)	
好中球数減少	3(23.1)	2(15.4)	

※器官分類(SOC)と副作用名(PT)はMedDRA/J version 25.0に準拠した。

PT:発現例数は、同一症例の同一PTを1例とカウントした。

SOC:一つの列において、同一症例に同一SOC内で複数のPTがあっても1例とカウントした。

表示は、発現例数(発現率%:発現例数/対象例数)

Grade1:軽症 Grade2:中等症 Grade3:重症 Grade4:生命を脅かす Grade5:死亡(CTCAE Ver.4.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13. 1 症状

外国で150mg投与後、心房細動を生じた報告が1例ある。

13. 2 処置

本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかなないと考えられる。

<解説>

CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} に基づいて記載した。

過量投与の症例では、一般的な対症療法や胃洗浄が行われている。本剤は水に対する溶解度は低く、赤血球への移行率及び血漿蛋白結合率が高いことから、透析による除去は困難と予想される。なお、マウス及びラットでは、経口での50%致死量は800mg/kgを超えていた。

注1) 企業中核データシート [RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet, ver44.0, 2021年11月版]

注2) 米国 (2022年8月版) 及びイギリス (2022年5月版) の添付文書

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

<錠>

14. 1. 1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<顆粒>

14. 1. 2 分包する場合、冷暗所へ保存するよう指導すること。

<解説>

14. 1. 1 PTPシートの誤飲防止対策のためのPTP薬剤に共通の注意事項 (平成8年3月27日付、日薬連発第240号) を記載した。

14. 1. 2 顆粒剤におけるボトル開封後及び無包装の安定性試験結果に基づき、分包時の注意を設定した。(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15. 2 非臨床試験に基づく情報

15. 2.1 本剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害する (*in vitro*) ので、創傷治癒不良の可能性がある⁹⁰⁾。[8.5、11.1.9参照]
15. 2.2 マウスを用いたがん原性試験において肝細胞癌及び顆粒球性白血病の増加がみられた⁹¹⁾。[8.3参照]
15. 2.3 雄ラットにおいて、テストステロン減少に起因すると考えられる精巣細管の萎縮・精子数減少等の生殖器への影響が臨床用量での曝露量で認められており、臨床用量の曝露量以上で生殖能力の低下も認められている⁹²⁾。
15. 2.4 幼若ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験において、臨床用量での曝露量未満で大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚が認められている⁹³⁾。

<解説>

15. 2.1 mTOR阻害剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害することが*in vitro*で明らかにされていることから、CCDS^{注1)} 及び外国の添付文書^{注2)} の記載に準じて注意喚起した。
15. 2.2 マウスを用いた経口投与によるがん原性試験の結果、マウスにおける自然発生性腫瘍である肝細胞癌及び顆粒球性白血病の発現頻度が、本剤の増量とともに増加した⁹¹⁾。
15. 2.3 雄ラットに2又は6mg/kg/日でシロリムスを13週間経口投与し、精巣への影響の回復性について検討した結果、6mg/kg/日では精巣重量の低値、精子数の減少、精巣の小型化及び精細管の変性がみられ、6ヵ月の休薬によりその回復性は完全ではなかった。一方、2mg/kg/日では、精子数の減少や精巣の小型化は観察されず、精巣重量の低値は3ヵ月の休薬、精細管の変性は6ヵ月の休薬によりそれぞれ完全な回復が認められた⁹⁴⁾。また、腎移植後に本剤を投与継続した男性患者（外国人のデータ）では、本剤を投与しない患者と比べて、精子数の減少、精子運動能の低下がみられ、高頻度の男性不妊率が認められた⁹⁵⁾。
15. 2.4 「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

注1) 企業中核データシート [RAPAMUNE (SIROLIMUS) Core Data Sheet, ver44.0, 2021年11月版]

注2) 米国 (2022年8月版) 及びイギリス (2022年5月版) の添付文書

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目		動物種、性、動物数	投与方法	結果
一般症状及び行動 ⁹⁶⁾		SD系ラット 雄 最大数24 (観察時間4回 ×動物数6匹)	0.5、2.5mg/kg 腹腔内	0.5mg/kg投与群：軽 度な運動低下 2.5mg/kg投与群：影 響なし
自発運動量 ⁹⁶⁾		SD系ラット 雄 最大数24 (観察時間4回 ×動物数6匹)	0.5、2.5mg/kg 腹腔内	影響なし
循環器系	血圧及び心拍数	自然発症高血圧ラッ ト (SHR) ⁹⁷⁾ シロリムス群n=8	3mg/kg 経口	影響なし
	心電図	カニクイザル ⁹⁸⁾ 雌雄 各群n=6	0.5、5、10mg/kg 3ヵ月間 経口	影響なし
肺・呼吸器系 ⁹⁹⁾	肺循環抵抗 肺コンプライアンス 血圧 心拍数	Hartley系モルモット 雄 n=11	3mg/kg 腹腔内	影響なし
消化器系 ¹⁰⁰⁾	胃酸分泌量 胃排泄 胃粘膜 小腸粘膜	SD系ラット 雄 胃酸分泌量：n=7 胃排泄、胃粘膜、小 腸粘膜：n=10	3mg/kg 経口	影響なし
腎機能	尿量 血漿クレアチニン クレアチニンクリア ランス 腎重量 体重	SD系ラット ¹⁰¹⁾ 雄 1mg/kg群：n=8 10mg/kg群：n=7	1、10mg/kg 14日間 経口	1mg/kg投与群：影 響なし 10mg/kg投与群：尿 量の増加と体重減少
	尿量 尿中Na及びK排泄量 尿浸透圧 尿pH	SD系ラット ¹⁰²⁾ 雄 各群n=12	1、3mg/kg 経口	1mg/kg投与群：影 響なし 3mg/kg投与群：尿 pHの軽度低下
骨代謝 ¹⁰³⁾	骨梁容量 骨リモデリング	SD系ラット 雄 n=8又は9	2.5mg/kg 28日間 経口	骨リモデリング増加

各種受容体結合に対する作用 (*in vitro*)¹⁰⁴⁾

シロリムスは、アデノシン系 (1及び2)、アドレナリン作動性 (α 、 β)、生体アミン (ドーパミン、セロトニン)、コリン作動性、オピエート系、Caチャンネル、プロスタノイド系、

興奮性及び抑制性アミノ酸の各種受容体に対して影響を及ぼさなかった。また、アデニル酸シクラーゼ及びプロテインキナーゼの結合に対しても影響しなかった。

(3) その他の薬理試験

参考情報

副次的薬理試験

試験目的	動物種／被験物質	試験結果
マウス全身性エリスマトーデスモデルでの有効性の検証 ¹⁰⁵⁾	MRL/MpJ/lpr/lpr (MRL/lpr) マウス シロリムス2.5及び25mg/kg経口投与	シロリムス12.5及び25mg/kgはマウスが死亡するまで3回/週、経口投与した。シロリムスはマウスの生存日数中央値を延長し、血中抗DNA抗体及び尿中アルブミン量の増加を抑制した。
ラットアジュバンド関節炎モデルでの有効性の検証 ¹⁰⁶⁾	Lewisラット シロリムス2.5、5、10mg/kgを予防に及ぼす影響では3回/週、合計7回経口投与、治療に及ぼす影響ではアジュバンド投与後16～29日の経口投与	ラットの関節炎はアジュバンドとして、加熱処理したMycobacterium butyricum 0.5mgを含む軽鉱油懸濁液を用い、右後肢足蹠内に投与して作製した。腫脹の大きさは投与しなかった左後肢足蹠と比較した。予防に及ぼす影響ではシロリムスの初回投与はアジュバンドと同日に投与し、以降は3回/週、合計7回を経口投与した。アジュバンドによる後肢の腫脹はシロリムスにより有意に抑制された。治療に及ぼす影響ではシロリムスの投与をアジュバンド投与後6～29日に投与した。シロリムス投与1週間では影響が認められなかったが、2週間では影響が認められた。
ラットコラーゲン誘発関節炎モデルでの有効性の検証 ¹⁰⁷⁾	SD系ラット シロリムス3.3、10、30mg/kg皮下投与	ラットの関節炎モデルはコラーゲンIIを投与して作製した。シロリムスは関節炎モデル作成日に単回投与した。シロリムスは用量依存性にコラーゲン誘発関節炎の発症を抑制した。
マウスインスリン依存性糖尿病モデルでの有効性の検証 ¹⁰⁸⁾	NOD/MrKTCfBR (NOD) マウス シロリムス0.06、0.6及び6mg/kgを生後64～176日間経口投与	シロリムスも溶媒も投与しないNaive control及び溶媒のみ投与のvehicle controlマウスの糖尿病発症率は60%であったが、シロリムス0.6又は6mg/kg投与したラットの糖尿病発症率はそれぞれ10及び0%であった。また、176日でシロリムスの投与を終了し、その後41週においてもシロリムスの糖尿病発症予防効果は継続した。シロリムスの抗糖尿病作用は血清グルコース濃度の増加抑制作用と一致していた。
ラットバルーンカテーテル誘発血管損傷モデルでの有効性の検証 ¹⁰⁹⁾	SD系ラット シロリムス1.5mg/kg/day腹腔内投与、Mycophenolic acid 40mg/kg/day経口投与 13日間投与	バルーンカテーテルの擦過により頸動脈内皮細胞の消失と内膜肥厚が認められたが、シロリムス単独、Mycophenolic acid (MPA) 単独及びこれらの併用により、それぞれ45、52及び97%の内膜肥厚の減少が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
マウス	経口 ¹¹⁰⁾	0、500、800	LD ₅₀ ：雌雄>800 症状は、眼瞼下垂、被毛粗剛、活動低下
	静注 ¹¹¹⁾	0、40、150、250	LD ₅₀ ：雌雄>250 症状は、尾の擦傷、壊死、眼瞼下垂、活動低下
ラット	経口 ¹¹²⁾	0、500、800	LD ₅₀ ：雌雄>800 症状は、異常なし
	静注 ¹¹³⁾	0、250	LD ₅₀ ：雄250付近、雌>250 症状は、無活動、歩行失調、頻呼吸、活動低下、尾の退色(黒色)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
ラット	経口 3ヵ月 ¹¹⁴⁾ (1ヵ月回復群 を含む)	0、0.5、2、5	5：ALT・ALP・クレアチニン↑*、CK・グロブリン・無機リン↓**(雄) ≥2：摂餌量↑、RBC↑、白内障↑、血小板↓、GLUC↑、尿素窒素↑・尿酸・総ビリルビン・NA・K・CL・CA↓(雄)、精巣重量↓、精巣小型化、精細管萎縮、睪島細胞の空胞変性(雄) ≥0.5：体重増加↓(雄)、Hb・Ht↑(雌)、好中球↑・リンパ球↓、TP・ALB↓(雄)、子宮重量↓、胃粘膜下浮腫、肺胞マクロファージの集簇、心筋変性、腎のミネラル沈着 無毒性量：0.5未満
	経口 6ヵ月 ¹¹⁵⁾ (3ヵ月回復群 を含む)	0、0.05、0.10、 0.50	0.50：体重↓、TP・ALB↓、CHOL・GLUC↑(雄)、フィブリノーゲン↑ ≥0.10：RBC・Hb・Ht↑、ALT↑(雄)、心筋変性 無毒性量：0.05
	経口 12ヵ月 ^{116、117)}	0、0.20、0.65、 2.0、6.0	≥2.0：血小板↓、CA↓、TEST↓・FSH↑(雄)、胸腺・生殖器小型化 ≥0.65：RBC↑、NA・K↓(雄)、TRIG↑、LH↑(雌)、心筋変性、睪島細胞の空胞化、リンパ節萎縮、精細管変性 ≥0.20：体重↓・摂餌量↑(雄)、ALT、GLUC↑、CL↓(雄)、K↓(雌)、白内障↑、骨密度・強度↓(雄)、造血(肝、脾)・ヘモジデリン沈着(肺、脾)、卵巣萎縮 無毒性量：0.20未満
サル	経口 3ヵ月 ¹¹⁸⁾ (1ヵ月中間解剖群を含む)	0、0.5、5、10	≥5：死亡(2例)、瀕死期殺(3例)、体重増加↓、TP・ALB↓、大腸炎/盲腸炎↑、脾・胸腺・リンパ節のリンパ萎縮 ≥0.5：瀕死期殺(1例)、下痢/軟便↑、フィブリノーゲン↑、CK↑ 無毒性量：0.5未満
	経口 6ヵ月 ¹¹⁹⁾ (3ヵ月回復群 を含む)	0、0.05、0.25、 0.50	0.50：瀕死期殺(2例)、脾のリンパ萎縮 ≥0.25：下痢/軟便↑、フィブリノーゲン↑、大腸炎/盲腸炎↑、リンパ節・胸腺のリンパ萎縮 無毒性量：0.05

*↑：上昇、**↓：低下

(3) 遺伝毒性試験

試験の種類		動物種	投与経路 投与期間	投与量又は濃度	結果
遺伝毒性	復帰突然変異	ネズミ チフス菌 ¹²⁰⁾	直接法 代謝活性化法	0、0.5~500 μg /plate	陰性
	遺伝子突然変異	マウス リンパ腫細胞 ¹²¹⁾	直接法 代謝活性化法	0、5.00~40.0 μg /mL	陰性
	染色体異常	CHO細胞 ¹²²⁾	直接法 代謝活性化法	0、10.1~30.3 (-S9) 125~499 (+S9) μg /mL	陰性
	小核	マウス ¹²³⁾	経口 単回	0、1250、2500、 5000mg/kg/日	陰性

(4) がん原性試験

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量又は濃度 (mg/kg/日)	結果
がん原性	マウス ^{91, 124)}	経口 2年	0、1、3、6	6：顆粒球性白血病（雌）の増加傾向 ≥3：耳介の皮膚病変 ≥1：体重増加↓*、肝細胞腫瘍（雄）の増加傾向
	ラット ^{125, 126)}	経口 2年	0、0.05、0.1、0.2	≥0.1：体重↓（雄）、精巣の間細胞腺腫↑**

*↓：低下、**↑：上昇

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
受胎能・初期胚発生	ラット ⁸⁵⁾	経口 雄：交配前11 週～剖検まで	0、0.1、0.5、 2	F ₀ 雄：≥0.5：体重増加、摂餌量、生殖器 の重量↓*
		雌：交配前2 週～妊娠21日 /分娩21日	0、0.05、 0.1、0.5	F ₀ 雌：0.5：体重増加、妊娠子宮重量、摂 餌量↓ 胎児：0.5：生存胎児数、生存児数↓、 ≥0.1：胎児体重↓ 無毒性量：F ₀ 雄雌：0.1、胚・胎児：0.05
胚・胎児発生	ラット ^{86, 127)}	経口 妊娠6～15日	0、0.1、0.5、 1.0	F ₀ 雌：1.0：摂餌量↓、≥0.5：体重増加、 妊娠子宮重量↓ 胎児：1.0：胎児体重、生存胎児数、椎骨 の骨化↓、骨格変異↑** ≥0.5：吸収胚数・死亡胎児数↑ 無毒性量：F ₀ 雌：0.1、胚・胎児：0.1
	ウサギ ^{128, 129)}	経口 妊娠6～18日	0、0.01、 0.025、0.05	F ₀ 雌：0.05：体重・体重増加、摂餌量↓ 胎児：異常なし 無毒性量：F ₀ 雌：0.025、胚・胎児：0.05
出生前後の発生、 母体機能	ラット ¹³⁰⁾	経口 妊娠6日～分 娩20日	0、0.05、 0.1、0.5	F ₀ 雌：0.5：体重増加、摂餌量↓ F ₁ 児：0.5：生存児数↓、死亡児数↑ 無毒性量：F ₀ 雌：0.1、F ₁ 児：0.1
新生児	ラット ¹³¹⁾	経口 4週間	0、0.1、0.3、 1.0	0.3、1.0：好中球比↑、リンパ球比↓ ≥0.1：精巣上体・前立腺・精嚢重量↓ ≥0.3：精巣・卵巣重量↓ <幼若ラットに特異な所見> ≥0.1：大腿骨の成長板の肥厚 ≥0.3：核を有する水晶体線維↑、乳腺で 乳腺芽 無毒性量：0.1未満

*↓：低下、**↑：上昇

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量又は濃度 (mg/kg/日)	結果
不純物の毒性	ラット ^{132, 133)}	経口 28日間	0、 0.1+0%、3%、10% 1+0%、3%、10% 5+0%、3%、10% (本剤0.1、1、5mg/kg/日 の各投与量にそれぞれ 0、3、10%の不純 物を加えた)	不純物をそれぞれ0、3、10% (重量%) 混入したシロリムスの0.1、1、5mg/kg/日を28～30日間強制経口投与し、不純物の混入率の差により発現する毒性を比較検討した。対照群には、Polysorbate 80、Phosal 50を含む精製水を同様の方法で投与した。シロリムスに3%又は10%混入した不純物により、新たな毒性の発現は認められず、シロリムスの毒性プロファイルに変化はなかった。
分解物の毒性	ラット ^{134, 135)}	経口 28日間	0、 0.1+0%、5%、12% 1+0%、5%、12% 5+0%、5%、12% (本剤0.1、1、5mg/kg/日 の各投与量にそれぞれ 0、5、12%の分解 物を加えた)	分解物をそれぞれ0、5、12% (重量%) 混入したシロリムスの0.1、1、5mg/kg/日を28～30日間強制経口投与し、分解物の混入率の差により発現する毒性を比較検討した。対照群には、Polysorbate 80、Phosal 50を含む精製水を同様の方法で投与した。シロリムスに5%又は12%混入した分解物により、新たな毒性の発現は認められず、シロリムスの毒性プロファイルに変化はなかった。
光毒性	ウサギ ¹³⁶⁾	経口 単回	0、25	陰性

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラパリムス錠1mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ラパリムス顆粒0.2% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：シロリムス 劇薬

2. 有効期間

ラパリムス錠1mg：3年

ラパリムス顆粒0.2%：18箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈顆粒〉

20.1 ボトル包装品は防湿のため調剤後必ず密栓すること。

20.2 ボトル開封後は6箇月以降の安定性は確認されていない。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者用資材：・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）

・ラパリムス錠・顆粒を服用される方のための服用ダイアリー

・治療中の口内炎 おうちで出来るセルフケア

・知りたい！リンパ脈管筋腫症（LAM）のこと

・知りたい！脈管腫瘍・脈管奇形のこと

（医療関係者向けWEBサイト：<https://nobelpark.jp/>へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1999年9月15日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
製造販売承認年月日	2014年7月4日	2024年1月18日
承認番号	22600AMX00763000	30600AMX00009000
薬価基準収載年月日	2014年9月2日	2024年4月17日
販売開始年月日	2014年12月22日	2024年7月8日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

承認年月日 2021年9月27日

内容 ラパリムス錠1mgの「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

追加された効能又は効果

下記の難治性リンパ管疾患

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

追加された用量及び用法（難治性リンパ管疾患）

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。

承認年月日 2024年1月18日

内容 ①ラパリムス錠1mgの「効能又は効果」の追加・変更

追加又は変更された効能又は効果（下線部）

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

②ラパリムス顆粒0.2%の製造販売承認の取得

効能又は効果

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

用法及び用量

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 1mg まで)	1日あたり最大用量 (最大 4mg まで)
3ヵ月未満	$0.02\text{mg}/\text{kg}$	$0.08\text{mg}/\text{kg}$
3ヵ月以上6ヵ月未満	$0.04\text{mg}/\text{kg}$	$0.16\text{mg}/\text{kg}$
6ヵ月以上12ヵ月未満	$0.06\text{mg}/\text{kg}$	$0.24\text{mg}/\text{kg}$
12ヵ月以上	$0.08\text{mg}/\text{kg}$	$0.32\text{mg}/\text{kg}$

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

ラパリムス錠 1mg

効能又は効果	期間
リンパ脈管筋腫症	10年：2014年7月4日～2024年7月3日 (希少疾病用医薬品)
下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形	
リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、 ゴーハム病、リンパ管拡張症	10年：2021年9月27日～2031年9月26日 (希少疾病用医薬品)
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	10年：2024年1月18日～2034年1月17日 (希少疾病用医薬品)

ラパリムス顆粒 0.2%

効能又は効果	期間
下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、 ゴーハム病、リンパ管拡張症 血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ ウェーバー症候群	10年：2024年1月18日～2034年1月17日 (希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名		ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
包装		30錠 [10錠 (PTP) ×3]	25g [瓶] (脱酸素剤入り)
統一商品コード		846108014	846108113
GSIコード	調剤包装単位コード (01)	04987846108090	04987846108199
	販売包装単位コード (01)	14987846108011	14987846108110
HOT (13桁) 番号		1236378010101	1296563010101
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード		4291035F1023	4291035D1022
レセプト電算コード		622363701	622965601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Bissler JJ, et al. N Engl J Med. 2008; 358 (2) : 140-151 (PMID: 18184959)
- 2) McCormack FX, et al. N Engl J Med. 2011; 364 (17) : 1595-1606 (PMID: 21410393)
- 3) 承認時評価資料：MILES試験 研究総括報告書
- 4) 承認時評価資料：MLSTS試験 研究総括報告書
- 5) Luks VL, et al. J Pediatr. 2015; 166 (4) : 1048-1054.e1-5 (PMID: 25681199)
- 6) Limaye N, et al. Am J Hum Genet. 2015; 97 (6) : 914-921 (PMID: 26637981)
- 7) 承認時評価資料：NPC-12T-LM試験 治験総括報告書
- 8) 承認時評価資料：NPC-12T-1試験 治験総括報告書
- 9) 承認時評価資料：NPC-12T-CVA試験 治験総括報告書
- 10) Pollack SF, et al. Am J Med Genet A. 2015; 167A (9) : 2209-2212 (PMID: 25943403)
- 11) Nishino K, et al. Intern Med. 2017; 56 (8) : 943-948 (PMID: 28420844)
- 12) Kwon Y, et al. BMC Pediatr. 2021; 21 (1) : 21. (PMID: 33407260)
- 13) McCormick, et al. Pediatrics. 2016; 137 (1) : e20152694 (PMID: 26729539)
- 14) 社内資料：SRL-CVA-01試験の治験総括報告書（中間報告書：2021年12月31日データカットオフ）（2024年1月18日承認、申請資料概要5.3.5.4-1）
- 15) Gabor KM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65 (2) (PMID: 28843050)
- 16) Ren J, et al. J Dermatol. 2021; 48 (12) : 1900-1906 (PMID: 34580903)
- 17) Danforth OM, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2019; 41 (5) : 382-387 (PMID: 31094908)
- 18) 林田美江他. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班. リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準. 日呼吸会誌 2008; 46 (6) : 425- 427
- 19) 令和2年度-4年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン2022（第3版）」2023年3月31日
- 20) 社内資料：母集団薬物動態解析（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.3.1）
- 21) 社内資料：高脂肪食の影響（2014年7月4日承認、申請資料概要5.3.3.1-3）
- 22) 社内資料：食事の影響（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.1.3）
- 23) Zimmerman JJ, et al. J Clin Pharmacol. 2005; 45 (12) : 1368-1372 (PMID: 16291711)
- 24) Zimmerman JJ, et al. J Clin Pharmacol. 2008; 48 (3) : 285-292 (PMID: 18218785)
- 25) Neurohr C, et al. Respir Res. 2011; 12: 66 (PMID: 21600034)
- 26) Taveira-DaSilva AM, et al. Ann Intern Med. 2011; 154 (12) : 797-805 (PMID: 21690594)
- 27) Davies DM, et al. Clin Cancer Res. 2011 17 (12) : 4071-4081 (PMID: 21525172)
- 28) 社内資料：小児腎移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）

- 29) 社内資料：腎移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）
- 30) 社内資料：腎移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）
- 31) 社内資料：腎移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）
- 32) 社内資料：腎移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）
- 33) 社内資料：肝移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）
- 34) 社内資料：腎移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）
- 35) 社内資料：腎移植患者に対するシロリムスの安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.1.1.1）
- 36) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.2.1）
- 37) 社内資料：相対的バイオアベイラビリティと安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.2.2）
- 38) 社内資料：用量依存性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.2.3）
- 39) 社内資料：用量依存性と安全性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.2.4）
- 40) 社内資料：排泄（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2.6）
- 41) 社内資料：ジルチアゼムとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2.7）
- 42) 社内資料：ベラパミルとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2.8）
- 43) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2.9）
- 44) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2.10）
- 45) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2.11）
- 46) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2.12）
- 47) 社内資料：SRL-CVA-01試験の治験総括報告書（中間報告書：2020年3月31日データカットオフ）（2021年9月27日承認、申請資料概要5.3.5.4-1）
- 48) 社内資料：難治性乾癬患者を対象とした12週間投与試験（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.4.1）
- 49) 社内資料：腎同種移植術後患者を対象とした24 ヶ月間投与試験（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.4.1）
- 50) 社内資料：腎同種移植術後患者を対象とした24 ヶ月間投与試験（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.4.1）
- 51) Hammill AM, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57 (6) : 1018-1024 (PMID: 21445948)
- 52) Zheng N, et al. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014; 76: 99-103 (PMID: 25408787)
- 53) 社内資料：リボソームタンパク質S6リン酸化抑制作用及びLAM細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (3) ⑤）
- 54) 社内資料：リボソームタンパク質S6リン酸化抑制作用、TSC2遺伝子欠損子宮平滑筋細胞移植マウスの腫瘍サイズ及び生存率に及ぼす影響(マウス)(2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (3) ⑥)
- 55) 社内資料：DNA合成阻害作用、細胞周期阻害作用及びアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (3) ①）
- 56) 社内資料：LAM細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (1) ①）

- 57) 社内資料：血管内皮細胞成長因子産生阻害作用 (*in vitro*) (2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (3) ③)
- 58) 社内資料：マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害作用及び肺障害抑制作用 (マウス) (2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (3) ②)
- 59) 社内資料：TSC2遺伝子欠損腫瘍細胞移植マウスの腫瘍サイズ及び生存日数に及ぼす影響 (マウス) (2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (2) ①)
- 60) 社内資料：TSC2遺伝子欠損子宮平滑筋細胞移植マウスの腫瘍サイズ及び生存率に及ぼす影響 (マウス) (2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (2) ②)
- 61) 社内資料：TSC2遺伝子変異結節性硬化症モデルにおける腎臓腫瘍増殖抑制作用 (ラット) (2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (2) ③)
- 62) 社内資料：TSC1遺伝子欠損結節性硬化症モデルにおける延命作用 (マウス) (2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2 (2) ④)
- 63) 社内資料：ヒトリンパ管内皮細胞 (LECs) 増殖抑制におけるp70S6キナーゼリン酸化抑制作用 (*in vitro*) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.3 (1))
- 64) 社内資料：マウス血管内皮腫 (EOMA) 細胞増殖抑制におけるAKT (Ser473) /mTOR/S6シグナル経路に対するリン酸化抑制作用 (*in vitro*) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.3 (2))
- 65) 社内資料：ヒトリンパ管内皮細胞 (LECs) に対する増殖及び遊走抑制作用 (*in vitro*) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.1 (1))
- 66) 社内資料：リンパ管腫患者から樹立したリンパ管腫細胞に対する増殖及びリンパ管新生抑制作用 (*in vitro*) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.1 (2))
- 67) 社内資料：マウス血管内皮腫 (EOMA) 細胞に対する増殖及び遊走抑制作用 (*in vitro*) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.1 (3))
- 68) 社内資料：腫瘍細胞内リンパ管新生・血管新生抑制作用、及びVEGF-A・VEGF-C発現抑制作用 (マウス、*in vitro*) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.3 (3))
- 69) 社内資料：リンパ管内皮腫瘍に対する抗腫瘍作用 (マウス) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.2 (1))
- 70) 社内資料：マウス血管内皮腫 (EOMA) 細胞に対する腫瘍縮小作用 (マウス) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.2 (2))
- 71) 社内資料：静脈血管奇形に対する腫瘍縮小作用 (マウス) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.2 (3))
- 72) 社内資料：母集団薬物動態 (2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 73) 社内資料：腎移植患者における用量比例性 (経口投与) (2014年7月4日承認、CTD 2.5.3.1.1)
- 74) 社内資料：腎移植患者におけるランダム化比較試験 (静注投与) (2014年7月4日承認、CTD 2.5.3.1.1)
- 75) 社内資料：ラットの組織中分布試験 (2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.1)

- 76) 社内資料：ラットの胎児移行試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.2）
- 77) 社内資料：ラットの乳汁移行試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.6.4）
- 78) 社内資料：血球中の分布（2014年7月4日承認、申請資料概要5.3.2.3-1）
- 79) 社内資料：代謝（2014年7月4日承認、CTD 2.5.3.1.2）
- 80) Crowe A and Lemaire M. Pharm Res. 1998; 15（11）：1666-1672（PMID: 9833985）
- 81) 社内資料：ヒト代謝経路（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）
- 82) 社内資料：代謝に関与する酵素（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
- 83) 社内資料：代謝物による胸腺細胞の免疫抑制活性（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.3.2）
- 84) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験（2014年7月4日承認、申請資料概要2.6.6.6.2）
- 85) 社内資料：ラット生殖毒性試験Seg I（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.6.1）
- 86) 社内資料：ラット生殖毒性試験Seg II（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.6.2）
- 87) Wadei H, et al. Am J Transplant. 2004; 4（6）：1002-1005（PMID: 15147436）
- 88) Stallone G, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19（11）：2906-2908（PMID: 15496567）
- 89) Burdese M, et al. Transplantation. 2005; 79（2）：251-252（PMID: 15665781）
- 90) El-Hashemite N, et al. Cancer Res. 2003; 63（17）：5173-5177（PMID: 14500340）
- 91) 社内資料：マウスがん原性試験報告書（2014年7月4日承認、申請資料概要2.6.6.5.1）
- 92) 社内資料：ラットの52週経口投与毒性試験報告書（2014年7月4日承認、申請資料概要2.6.6.9）
- 93) Sanchez CP, et al. BMC Pediatr. 2009; 9: 3（PMID: 19144108）
- 94) 社内資料：雄ラットにおける精巣及び骨へ及ぼす影響の回復性（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.9）
- 95) Zuber J, et al. Am J Transplant. 2008; 8（7）：1471-1479（PMID: 18510638）
- 96) 社内資料：ラット安全性薬理試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.1）
- 97) 社内資料：SHR安全性薬理試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.2（1））
- 98) 社内資料：サル安全性薬理試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.2（2））
- 99) 社内資料：モルモット安全性薬理試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.2（3））
- 100) 社内資料：ラット安全性薬理試験（消化器系）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.3）
- 101) 社内資料：ラット安全性薬理試験（腎機能）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.4（1））
- 102) 社内資料：ラット安全性薬理試験（腎機能）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.4（2））
- 103) 社内資料：ラット安全性薬理試験（骨代謝）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.5）
- 104) 社内資料：受容体結合に対する作用（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.4.6）
- 105) 社内資料：マウス全身性エリスマトーデスモデルでの有効性（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.3（1））
- 106) 社内資料：ラットアジュバンド関節炎モデルでの有効性（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.3（2））
- 107) 社内資料：ラットコラーゲン誘発関節炎モデルでの有効性（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.3（3））

- 108) 社内資料：マウスインスリン依存性糖尿病モデルでの有効性（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.3 (4)）
- 109) 社内資料：ラットバルーンカテーテル誘発血管損傷モデルでの有効性（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.3 (5)）
- 110) 社内資料：マウス急性毒性試験（経口投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.2.1）
- 111) 社内資料：マウス急性毒性試験（静注投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.2.2）
- 112) 社内資料：ラット急性毒性試験（経口投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.2.3）
- 113) 社内資料：ラット急性毒性試験（静注投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.2.4）
- 114) 社内資料：ラット3 ヶ月毒性試験（経口投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3.1）
- 115) 社内資料：ラット6 ヶ月毒性試験（経口投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3.2）
- 116) 社内資料：ラット52週毒性試験（経口投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3.3）
- 117) 社内資料：ラット52週毒性試験（経口投与） 生物学的分析（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3.3）
- 118) 社内資料：サル3 ヶ月毒性試験（経口投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3.4）
- 119) 社内資料：サル6 ヶ月毒性試験（経口投与）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3.5）
- 120) 社内資料：復帰突然変異試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4.1）
- 121) 社内資料：マウス遺伝子突然変異試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4.2）
- 122) 社内資料：ハムスター染色体異常試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4.3）
- 123) 社内資料：マウス小核の毒性試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4.4）
- 124) 社内資料：マウスがん原性試験（52週）全血中濃度（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.5.1）
- 125) 社内資料：ラットがん原性試験（2年）（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.5.2）
- 126) 社内資料：ラットがん原性試験（52週）全血中濃度（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.5.2）
- 127) 社内資料：ラット生殖毒性試験 薬物動態（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.6.2）
- 128) 社内資料：ウサギ生殖毒性試験Seg I（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.6.3）
- 129) 社内資料：ウサギ生殖毒性試験 薬物動態（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.6.3）
- 130) 社内資料：ラット生殖毒性試験Seg III（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.6.4）
- 131) 社内資料：幼若ラット生殖毒性試験（2021年9月27日承認、2.6.6.6.1 (1)）
- 132) 社内資料：雄ラット不純物の毒性試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.8.1.1）
- 133) 社内資料：雄ラット不純物の毒性試験 全血中濃度（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.8.1.1）
- 134) 社内資料：雄ラット分解物の毒性試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.8.2）
- 135) 社内資料：雄ラット分解物の毒性試験 全血中濃度（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.8.2）
- 136) 社内資料：ウサギ光毒性試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.8.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、腎移植後の臓器拒絶反応の予防を適応とする免疫抑制剤として、1999年9月に米国で初めて承認を受けている。その後、同様の免疫抑制剤として、米国を含め97ヵ国以上で承認されておりRapamune[®]の商品名で販売されている。虚血性心疾患患者の治療を目的とする薬剤溶出型ステントとして、2004年にシロリムス溶出型ステントが国内で承認されている。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。(2025年2月時点：米国添付文書2022年8月)

米国 (1999年9月承認)
会社名：Wyeth Pharmaceuticals LLC, a subsidiary of Pfizer Inc.
販売名：RAPAMUNE
剤形・規格： <ul style="list-style-type: none">• Oral Solution: 60 mg per 60 mL in amber glass bottle (3.1).• Tablets: 0.5 mg, 1 mg, 2 mg (3.2).
効能又は効果
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplantation
Rapamune (sirolimus) is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients aged 13 years or older receiving renal transplants.
<u>In patients at low-to moderate-immunologic risk</u> , it is recommended that Rapamune be used initially in a regimen with cyclosporine and corticosteroids; cyclosporine should be withdrawn 2 to 4 months after transplantation [<i>see Dosage and Administration (2.2)</i>].
<u>In patients at high-immunologic risk</u> (defined as Black recipients and/or repeat renal transplant recipients who lost a previous allograft for immunologic reason and/or patients with high panel-reactive antibodies [PRA; peak PRA level > 80%]), it is recommended that Rapamune be used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the first year following transplantation [<i>see Dosage and Administration (2.3), Clinical Studies (14.3)</i>].
1.2 Limitations of Use in Renal Transplantation
Cyclosporine withdrawal has not been studied in patients with Banff Grade 3 acute rejection or vascular rejection prior to cyclosporine withdrawal, those who are dialysis-dependent, those with serum creatinine >4.5 mg/dL, Black patients, patients of multi-organ transplants, secondary transplants, or those with high levels of panel-reactive antibodies [<i>see Clinical Studies (14.2)</i>].
<u>In patients at high-immunologic risk</u> , the safety and efficacy of Rapamune used in combination with cyclosporine and corticosteroids has not been studied beyond one year; therefore after the first 12 months following transplantation, any adjustments to the immunosuppressive regimen should be considered on the basis of the clinical status of the patient [<i>see Clinical Studies (14.3)</i>].
<u>In pediatric patients</u> , the safety and efficacy of Rapamune have not been established in patients <13 years old, or in pediatric (<18 years) renal transplant patients considered at high-immunologic risk [<i>see Adverse Reactions (6.5), Clinical Studies (14.6)</i>].
The safety and efficacy of <i>de novo</i> use of Rapamune without cyclosporine have not been established in renal transplant patients [<i>see Warnings and Precautions (5.12)</i>].
The safety and efficacy of <u>conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune</u> in maintenance renal transplant patients have not been established [<i>see Clinical Studies (14.4)</i>].
1.3 Treatment of Patients with Lymphangiomyomatosis
Rapamune (sirolimus) is indicated for the treatment of patients with lymphangiomyomatosis (LAM).

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Rapamune is to be administered orally once daily, consistently with or without food [*see Dosage and Administration (2.5), Clinical Pharmacology (12.3)*].

Tablets should not be crushed, chewed or split. Patients unable to take the tablets should be prescribed the solution and instructed in its use.

2.1 General Dosing Guidance for Renal Transplant Patients

The initial dose of Rapamune should be administered as soon as possible after transplantation. It is recommended that Rapamune be taken 4 hours after administration of cyclosporine oral solution (MODIFIED) and or/cyclosporine capsules (MODIFIED) [*see Drug Interactions (7.2)*].

Frequent Rapamune dose adjustments based on non-steady-state sirolimus concentrations can lead to overdosing or underdosing because sirolimus has a long half-life. Once Rapamune maintenance dose is adjusted, patients should continue on the new maintenance dose for at least 7 to 14 days before further dosage adjustment with concentration monitoring. In most patients, dose adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose = current dose × (target concentration/current concentration). A loading dose should be considered in addition to a new maintenance dose when it is necessary to increase sirolimus trough concentrations: Rapamune loading dose = 3 × (new maintenance dose - current maintenance dose). The maximum Rapamune dose administered on any day should not exceed 40 mg. If an estimated daily dose exceeds 40 mg due to the addition of a loading dose, the loading dose should be administered over 2 days. Sirolimus trough concentrations should be monitored at least 3 to 4 days after a loading dose(s).

Two milligrams (2 mg) of Rapamune Oral Solution have been demonstrated to be clinically equivalent to 2 mg Rapamune Tablets; hence, at this dose these two formulations are interchangeable. However, it is not known if higher doses of Rapamune Oral Solution are clinically equivalent to higher doses of Rapamune Tablets on a mg-to-mg basis [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.2 Renal Transplant Patients at Low- to Moderate-Immunologic Risk

Rapamune and Cyclosporine Combination Therapy

For *de novo* renal transplant patients, it is recommended that Rapamune Oral Solution and Tablets be used initially in a regimen with cyclosporine and corticosteroids. A loading dose of Rapamune equivalent to 3 times the maintenance dose should be given, i.e. a daily maintenance dose of 2 mg should be preceded with a loading dose of 6 mg.

Therapeutic drug monitoring should be used to maintain sirolimus drug concentrations within the target-range [*see Dosage and Administration (2.5)*].

Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal

At 2 to 4 months following transplantation, cyclosporine should be progressively discontinued over 4 to 8 weeks, and the Rapamune dose should be adjusted to obtain sirolimus whole blood trough concentrations within the target-range [*see Dosage and Administration (2.5)*]. Because cyclosporine inhibits the metabolism and transport of sirolimus, sirolimus concentrations may decrease when cyclosporine is discontinued, unless the Rapamune dose is increased [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 Renal Transplant Patients at High-Immunologic Risk

In patients with high-immunologic risk, it is recommended that Rapamune be used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the first 12 months following transplantation [see *Clinical Studies (14.3)*]. The safety and efficacy of this combination in high-immunologic risk patients has not been studied beyond the first 12 months.

Therefore, after the first 12 months following transplantation, any adjustments to the immunosuppressive regimen should be considered on the basis of the clinical status of the patient.

For patients receiving Rapamune with cyclosporine, Rapamune therapy should be initiated with a loading dose of up to 15 mg on day 1 post-transplantation. Beginning on day 2, an initial maintenance dose of 5 mg/day should be given. A trough level should be obtained between days 5 and 7, and the daily dose of Rapamune should thereafter be adjusted [see *Dosage and Administration (2.5)*].

The starting dose of cyclosporine should be up to 7 mg/kg/day in divided doses and the dose should subsequently be adjusted to achieve target whole blood trough concentrations [see *Dosage and Administration (2.5)*]. Prednisone should be administered at a minimum of 5 mg/day.

Antibody induction therapy may be used.

2.4 Dosing in Patients with Lymphangiomyomatosis

For patients with lymphangiomyomatosis, the initial Rapamune dose should be 2 mg/day. Sirolimus whole blood trough concentrations should be measured in 10-20 days, with dosage adjustment to maintain concentrations between 5-15 ng/mL [see *Dosage and Administration (2.5)*].

In most patients, dose adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose = current dose × (target concentration/current concentration). Frequent Rapamune dose adjustments based on non-steady-state sirolimus concentrations can lead to overdosing or under dosing because sirolimus has a long half-life. Once Rapamune maintenance dose is adjusted, patients should continue on the new maintenance dose for at least 7 to 14 days before further dosage adjustment with concentration monitoring. Once a stable dose is achieved, therapeutic drug monitoring should be performed at least every three months.

2.5 Therapeutic Drug Monitoring

Monitoring of sirolimus trough concentrations is recommended for all patients, especially in those patients likely to have altered drug metabolism, in patients ≥ 13 years who weigh less than 40 kg, in patients with hepatic impairment, when a change in the Rapamune dosage form is made, and during concurrent administration of strong CYP3A4 inducers and inhibitors [see *Warnings and Precautions (5.20, 5.21)*, *Drug Interactions (7)*].

Therapeutic drug monitoring should not be the sole basis for adjusting Rapamune therapy. Careful attention should be made to clinical signs/symptoms, tissue biopsy findings, and laboratory parameters.

When used in combination with cyclosporine, sirolimus trough concentrations should be maintained within the target-range [see *Clinical Studies (14)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Following cyclosporine withdrawal in transplant patients at low- to moderate-immunologic risk, the target sirolimus trough concentrations should be 16 to 24 ng/mL for the first year following transplantation. Thereafter, the target sirolimus concentrations should be 12 to 20 ng/mL.

The above recommended 24-hour trough concentration ranges for sirolimus are based on chromatographic methods. Currently in clinical practice, sirolimus whole blood concentrations are being measured by both chromatographic and immunoassay methodologies. Because the measured sirolimus whole blood concentrations depend on the type of assay used, the concentrations obtained by these different methodologies are not interchangeable [see *Warnings and Precautions (5.17)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Adjustments to the targeted range should be made according to the assay utilized to determine sirolimus trough concentrations. Since results are assay and laboratory dependent, and the results may change over time, adjustments to the targeted therapeutic range must be made with a detailed knowledge of the site-specific assay used. Therefore, communication should be maintained with the laboratory performing the assay. A discussion of different assay methods is contained in Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [see *References (15)*].

2.6 Patients with Low Body Weight

The initial dosage in patients ≥ 13 years who weigh less than 40 kg should be adjusted, based on body surface area, to 1 mg/m²/day. The loading dose should be 3 mg/m².

2.7 Patients with Hepatic Impairment

It is recommended that the maintenance dose of Rapamune be reduced by approximately one third in patients with mild or moderate hepatic impairment and by approximately one half in patients with severe hepatic impairment. It is not necessary to modify the Rapamune loading dose [see *Use in Specific Populations (8.6)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.8 Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is not needed in patients with impaired renal function [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

2.9 Instructions for Dilution and Administration of Rapamune Oral Solution

The amber oral dose syringe should be used to withdraw the prescribed amount of Rapamune Oral Solution from the bottle. Empty the correct amount of Rapamune from the syringe into only a glass or plastic container holding at least two (2) ounces (1/4 cup, 60 mL) of water or orange juice. No other liquids, including grapefruit juice, should be used for dilution [see *Drug Interactions (7.3)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Stir vigorously and drink at once. Refill the container with an additional volume [minimum of four (4) ounces (1/2 cup, 120 mL)] of water or orange juice, stir vigorously, and drink at once.

Rapamune Oral Solution contains polysorbate 80, which is known to increase the rate of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) extraction from polyvinyl chloride (PVC). This should be considered during the preparation and administration of Rapamune Oral Solution. It is important that these recommendations be followed closely.

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

〈ラパリムス錠1mg〉

○リンパ脈管筋腫症

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

〈ラパリムス顆粒0.2%〉

○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

血管内皮腫、房状血管腫

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

6. 用法及び用量

〈リンパ脈管筋腫症〉

ラパリムス錠1mg

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

〈難治性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1mgまで)	1日あたり最大用量 (最大4mgまで)
3ヵ月未満	0.02mg/kg	0.08mg/kg
3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	0.16mg/kg
6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	0.24mg/kg
12ヵ月以上	0.08mg/kg	0.32mg/kg

2. 海外における臨床支援情報

〈妊婦等への投与に関する情報〉

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外の分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、投与期間中及び投与終了後少なくとも12週間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[2.2、9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験において臨床推奨用量の曝露量以下で、初期吸収胚数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、並びに主として椎骨の骨化遅延及び変異の増加が報告されている⁸⁴⁾。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

	分類
オーストラリア分類	C (2013年4月)

オーストラリア分類

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

〈小児等に関する海外情報〉

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、一部の外国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈リンパ脈管筋腫症〉

9.7.1 18歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

9.7.2 錠剤を用いて、低出生体重児、新生児、乳児、体表面積が 0.6m^2 未満の幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 顆粒剤を用いて、低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年8月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p><u>Renal Transplant</u></p> <p>The safety and efficacy of Rapamune in pediatric patients <13 years have not been established.</p> <p>The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets have been established for prophylaxis of organ rejection in renal transplantation in children ≥13 years judged to be at low- to moderate-immunologic risk. Use of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets in this subpopulation of children ≥ 13 years is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Rapamune Oral Solution in adults with additional pharmacokinetic data in pediatric renal transplantation patients [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>Safety and efficacy information from a controlled clinical trial in pediatric and adolescent (< 18 years of age) renal transplant patients judged to be at high-immunologic risk, defined as a history of one or more acute rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy, do not support the chronic use of Rapamune Oral Solution or Tablets in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids, due to the higher incidence of lipid abnormalities and deterioration of renal function associated with these immunosuppressive regimens compared to calcineurin inhibitors, without increased benefit with respect to acute rejection, graft survival, or patient survival [<i>see Clinical Studies (14.6)</i>].</p> <p><u>Lymphangioliomyomatosis</u></p> <p>The safety and efficacy of Rapamune in pediatric patients <18 years have not been established.</p> <p>14.6 Pediatric Renal Transplant Patients</p> <p>Rapamune was evaluated in a 36-month, open-label, randomized, controlled clinical trial at 14 North American centers in pediatric (aged 3 to < 18 years) renal transplant patients considered to be at high-immunologic risk for developing chronic allograft nephropathy, defined as a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy. Seventy-eight (78) subjects were randomized in a 2:1 ratio to Rapamune (sirolimus target concentrations of 5 to 15 ng/mL, by chromatographic assay, n = 53) in combination with a calcineurin inhibitor and corticosteroids or to continue calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive therapy (n = 25). The primary endpoint of the study was efficacy failure as defined by the first occurrence of biopsy-confirmed acute rejection, graft loss, or death, and the trial was designed to show superiority of Rapamune added to a calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive regimen compared to a calcineurin-inhibitor-based regimen. The cumulative incidence of efficacy failure up to 36 months was 45.3% in the Rapamune group compared to 44.0% in the control group, and did not demonstrate superiority. There was one death in each group. The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with an increased risk of deterioration of renal function, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and cholesterol), and urinary tract infections [<i>see Warnings and Precautions (5.8)</i>]. This study does not support the addition of Rapamune to calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive therapy in this subpopulation of pediatric renal transplant patients.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

・簡易懸濁法における通過性試験及び吸着性試験

【測定項目】

- ①懸濁液の通過性
- ②懸濁液の吸着性
- ③室温における懸濁液の安定性

【手順】

1. ディispenser内にラパリムス錠1mg（1錠及び4錠）又はラパリムス顆粒0.2%（0.5g及び2.0g）を入れ、約55℃の温湯を20mL吸い取った。5分間放置後、ディispenserを手で90度15往復横転させ、懸濁の状況を観察した。
2. 懸濁不良の場合は再度5分間放置し、ディispenserを手で90度15往復横転させた。この時点で懸濁しない場合はこの方法を中止した。
3. 乳棒で粉碎した製剤についても、上記と同じ作業を実施した。
4. ディispenserをチューブに取り付け、流速約2～3mL/秒で懸濁液をすべて押し込んだ後、さらに適量の水（約20mL）をディispenserで注入し、薬剤の残存状況を確認した。

【使用器具】

経鼻胃管チューブ

「アトム栄養カテーテルGS、3Fr、4Fr、5Fr、6Fr、長さ40～60cm」

胃瘻管チューブ

「MIC-KEYバルーンボタンENFitコネクタ（胃瘻交換用）14Fr、シャフト長0.8cm及び4.5cm」

ディispenser

「テルフィードED シリンジ20mL」

【方法及び結果】

①懸濁液の通過性

方法：手順1～4に従い操作を行い、懸濁液のチューブの通過性を評価した。

通過性試験の判定

判定	チューブ通過性	残存*
○	抵抗なくチューブを通過する	ほとんどなし
△	通過抵抗を感じる	わずかに認められる
×	目詰まりを起こす	顕著に認められる

*デイスペンサー又はチューブへの残存は目視で評価する

結果：ラパリムス錠1mgは、4錠・粉砕/20mL懸濁液では5Fr以上、1錠・粉砕/20mL懸濁液では3Fr以上のチューブを抵抗なく通過した。

ラパリムス顆粒0.2%は粉砕の有無にかかわらず、2.0g/20mL懸濁液及び0.5g/20mL懸濁液ともに3Fr以上のチューブを抵抗なく通過した。

〈ラパリムス錠1mg〉

投与量	チューブ		水(55℃、20mL)		粉砕→水	
			通過性	残存	通過性	残存
1錠	経鼻胃管	3Fr、40cm	-	-	○	○
		4Fr、40cm	-	-	○	○
		5Fr、40cm	-	-	○	○
		6Fr、60cm	-	-	○	○
	胃瘻管	14Fr、0.8cm	-	-	○	○
		14Fr、4.5cm	-	-	○	○
4錠	経鼻胃管	3Fr、40cm	-	-	×	×
		4Fr、40cm	-	-	△	△
		5Fr、40cm	-	-	○	○
		6Fr、60cm	-	-	○	○
	胃瘻管	14Fr、0.8cm	-	-	○	○
		14Fr、4.5cm	-	-	○	○

-：溶解・懸濁せず分散しなかったため、通過性試験は中止した

(n=1)

〈ラパリムス顆粒0.2%〉

投与量	チューブ		水(55℃、20mL)		粉砕→水	
			通過性	残存	通過性	残存
0.5g	経鼻胃管	3Fr、40cm	○	○	○	○
		4Fr、40cm	○	○	○	○
		5Fr、40cm	○	○	○	○
		6Fr、60cm	○	○	○	○
	胃瘻管	14Fr、0.8cm	○	○	○	○
		14Fr、4.5cm	○	○	○	○
2.0g	経鼻胃管	3Fr、40cm	○	○	○	○
		4Fr、40cm	○	○	○	○
		5Fr、40cm	○	○	○	○
		6Fr、60cm	○	○	○	○
	胃瘻管	14Fr、0.8cm	○	○	○	○
		14Fr、4.5cm	○	○	○	○

(n=1)

②懸濁液の吸着性

方法：ラパリムス錠1mg 1錠及びラパリムス顆粒0.2% 0.5gについて、それぞれ手順1～4に従い操作を行い、チューブ通過前後の薬液濃度を薬剤の定量法（HPLC法）に準じて測定した。濃度測定は、薬剤が接触するチューブの表面積が最も大きいもの（経鼻胃管6Fr及び胃瘻管14Fr、4.5cm）に対して実施した。

結果：粉碎した錠剤はディスペンサー及びチューブに対していずれも吸着は認められなかった。

顆粒剤は粉碎の有無にかかわらずチューブに対して吸着は認められなかったが、ディスペンサーに対して10～20%程度の吸着が認められた。

製剤	チューブ	シロリムスの回収率	
		水(55℃、20mL)	粉碎→水
ラパリムス錠1mg	通過前	－	104.0%
	6Fr、60cm	－	101.7%
	14Fr、4.5cm	－	103.4%
ラパリムス顆粒0.2%	通過前	85.6%	88.7%
	6Fr、60cm	83.6%	85.0%
	14Fr、4.5cm	82.8%	86.3%

－：溶解・懸濁せず分散しなかったため、測定は中止した

Mean (n=3)

③室温における懸濁液の安定性

方法：ラパリムス錠1mg 1錠及びラパリムス顆粒0.2% 0.5gについて、それぞれ手順1～3に従い調製したチューブ通過前の懸濁液を、室温で0時間、2時間、4時間静置した。各時点における静置後の懸濁液の外観（懸濁の状況）を観察し、薬液濃度を薬剤の定量法（HPLC法）に準じて測定した。

懸濁前の製剤及び4時間静置後の懸濁液について、製剤の溶出試験法に準じて溶出率を測定した。

結果：室温における懸濁液の安定性は以下のとおりであった。錠剤は粉碎し懸濁すると溶出が速くなる傾向が認められた。顆粒剤（粉碎の有無）はディスペンサーへの吸着分低めの溶出率を示したが、懸濁の有無で溶出の差は生じていないと考えられた。

■定量法

製剤	懸濁液の静置時間	シロリムスの回収率	
		水(55℃、20mL)	粉碎→水
ラパリムス錠1mg	0時間	－	104.0%
	2時間	－	102.3%
	4時間	－	101.8%
ラパリムス顆粒0.2%	0時間	85.6%	88.7%
	2時間	85.4%	88.1%
	4時間	88.4%	89.6%

－：溶解・懸濁せず分散しなかったため、測定は中止した

Mean (n=3)

■溶出試験

製剤	サンプリング 時間	溶出率(シロリムス表示量に対する割合)		
		懸濁前の製剤	4時間静置後の懸濁液	
			水(55℃、20mL)	粉碎→水
ラパリムス錠1mg	15分	49.5%	－	98.8%
	30分	73.9%	－	99.3%
	60分	91.6%	－	99.3%
ラパリムス顆粒0.2%	15分	96.6%	85.5%	90.5%

－：溶解・懸濁せず分散しなかったため、測定は中止した

Mean (n=3)

〈参考〉ラパリムス顆粒0.2%の各種飲料水及び服薬補助ゼリーと配合した場合の安定性

試験方法：①外観

配合前：各配合嗜好品10mL又は服薬補助ゼリー 8gの外観を観察した。

配合後：ラパリムス顆粒0.2% 0.5g（シロリムスとして1mg）に、各配合嗜好品10mL又は服薬補助ゼリー 8gを加え、手でよく振り混ぜた。
この液の配合直後と1時間静置後の液につき、外観を観察した。

②定量法

ラパリムス顆粒0.2% 約0.5g（シロリムスとして約1mg）に、各配合嗜好品10mL又は服薬補助ゼリー 8gを加え、ボルテックスミキサーで30秒間振り混ぜた。

この液の配合直後と1時間静置後の液に調製を加え、遠心分離した。遠心分離後の上澄液をろ過し、初めのろ液5mL以上を除き、次のろ液を試料溶液とした。牛乳の試料溶液については、再沈殿防止のため、遠心分離後に冷蔵遮光で1日放置してからろ過操作を行った。

配合直後の定量値を100%とし、1時間静置後の残存率を算出した。

配合嗜好品	外観 (n=1)			1時間静置後の残存率(%) (n=3)
	配合前	配合直後	1時間静置後	
「サントリー天然水」 ミネラルウォーター	無色の澄明な液	無色のわずかに懸濁した液	無色のわずかに懸濁した液	99.5
「エビアン」 ミネラルウォーター	無色の澄明な液	無色のわずかに懸濁した液	無色のわずかに懸濁した液	100.2
健康ミネラル麦茶	褐色の澄明な液	褐色のわずかに懸濁した液	褐色のわずかに懸濁した液	100.1
「Welch's」オレンジ100	橙色の濁った液	橙色の濁った液	橙色の濁った液	99.7
「Welch's」グレープ100	紫色の濁った液	紫色の濁った液	紫色の濁った液	99.8
ボンアップルジュース	淡黄色の澄明な液	淡黄色のわずかに懸濁した液	淡黄色のわずかに懸濁した液	100.8
カゴメトマトジュース 低塩	赤色の濁った液	赤色の濁った液	赤色の濁った液	99.5
明治おいしい牛乳	白色の液	白色の液	白色の液	97.2
カルピス The Rich	白色の液	白色の液	白色の液	99.8
Newヤクルト	淡黄白色の液	淡黄白色の液	淡黄白色の液	99.7

配合嗜好品	外観 (n=1)			1時間静置後の残存率 (%) (n=3)
	配合前	配合直後	1時間静置後	
おくすり飲めたね (チョコレート味) ※	暗褐色のゼリー	暗褐色のゼリー	暗褐色のゼリー	99.0

※服薬補助ゼリー

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

患者用資料：・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）
- ・ラパリムス錠・顆粒を服用される方のための服用ダイアリー
- ・治療中の口内炎 おうちで出来るセルフケア
- ・知りたい！リンパ脈管筋腫症（LAM）のこと
- ・知りたい！リンパ管疾患のこと
- ・知りたい！血管腫・血管奇形のこと

製品サイト：医療関係者向けWEBサイト <https://nobelpark.jp/>

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川1-17-24

RPA-022-PIG

2025年2月作成