

適正使用ガイド

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

mTOR阻害剤



**ラパリムス[®] 錠1mg
顆粒0.2%**

Rapalimus[®] Tablets 1mg, Granules 0.2%

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

シロリムス製剤

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]

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]

本書の見方

2. ラパリムス錠・顆粒の投与にあたって

1)適切な投与患者の選択

① 効能又は効果

A)リンパ管筋腫症

4. 効能又は効果(抜粋)
(ラバリムス錠1mg)
○リンパ管炎腫症

5.1 本邦の錠剤を使用すること。本邦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のリンパ管筋腫症lymphangioleiomyomatosis (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。

LAMの臨床像は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)や肺気腫など多くの呼吸器疾患に類似しています。また、LAMの軽症の症例では見過されやすいため高分解能CT検査

特定疾患治療研究事業対象疾患

53. リンパ管腫瘍症(LAM)(注1)の認定基準
 ・疾患概念
 リンパ管腫瘍症(Lymphangioleiomyoma)は、肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盆腔などで増殖して生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、致す胸部CT所見があり、かつ他の器質性肺病を行うことが推定される。

1. 主要項目
(1) 必須項目
LAM1に一致する胸部CT所見(注2)があり、かつ
(2)診断の確度：診断確度が高い以下に分類する
① 診断実例：必須項目+病理診断実例
② 診断は確度実例
③ ①+② 組織診断：必須項目+病理診断は
④ ②+③ 鑑別診断：必須項目+厚層胸壁が
⑤ 臨床診断
⑥ ③+④：必須項目+LAM を示唆する他の診断
⑦ ⑤+⑥：必須項目のみ
2. 鑑別診断
以下のような病態に鑑別を形成する疾患を除外す
・ プラ・プラ
・ COVD(肺動脈炎)など

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

4. 効能又は効果(抜粋：錠剤、顆粒剤共通)
○下記の難治性新管腫瘍及び難治性新管管形
リンパ管腫(リンパ管管形)、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈瘤、青色ゴムより様母斑症候群
過剰増殖等病変(Chronic lymphocytic leukemia、Hodgkin's disease)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

- 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 肺動脈性、ISSVA分類のcommon venous malformationを対象とすること。
- 5.4 悪性疾患、高度速型肺動脈性(動脈肺動脈形)に対する本剤の有効性は確認されていない。
- 5.5 肺動脈性又はリンパ管奇形を含まない混合型肺動脈性への投与は推奨できない。

本邦の診療ガイドラインとしては「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」の調査研究班報（研究代表者 秋田定信）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」が作成されていますが、当ガイドラインでは脈管異常の国際分類であるISSVA分類 2018年改訂版に対応して作成されています。

ISSVA分類 2018年改訂版において「尿管腫瘍及び尿管奇形」に分類される疾患の全体像は以下の通りで対象外となる疾患も含まれますので、効能又は効果、効能又は効果に関連する注意を十分ご確認ください。

[illegible]

ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed June 22, 2023 修改
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

本書では、疾患ごとに内容が異なる項目は基本的に見出しで分けて掲載しております。
疾患ごとに分かれていない項目は疾患共通の内容となります。

参考資料は、対応する疾患ごとに色分けしております。

監修

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター
岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学
順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
新潟大学医歯学総合病院 高度医療開発センター 先進医療開拓部門

井上 義一 先生
小関 道夫 先生
瀬山 邦明 先生
中田 光 先生
(五十音順)

適正使用に関するお願い

ラパリムス(以下、「本剤」)は、腫瘍細胞の増殖、血管新生を調節するキナーゼであるmTOR(mammalian target of rapamycin)の阻害剤で、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の製造販売が承認され、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)」が効能又は効果に追加されました。

2024年1月には、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、新剤形のラパリムス顆粒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ました。

本ガイドは、本剤を適正に使用いただくため、投与対象患者の選択、投与前の注意事項、投与方法、投与期間中の注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について解説しています。本剤の適正使用と患者さんの安全確保のためのガイドとしてご活用いただきますようお願いいたします。

ノーベルファーマ社製品サイトでは本剤を初めて処方される方のために、リンパ脈管筋腫症、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形、本剤に関するe-learningを提供しています。十分な知識をもって本剤を適正に使用いただきますよう、e-learningの受講をお願いいたします。

なお、本剤の投与を受ける患者さん又はそのご家族の方に対しては、本剤の効果とともに発現する可能性のある副作用及びその対策等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

また、本剤発売後の一定期間は、リンパ脈管筋腫症、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に対する使用実態下での安全性、有効性の確認のため、本剤投与症例を全例登録する使用成績調査を実施しています。

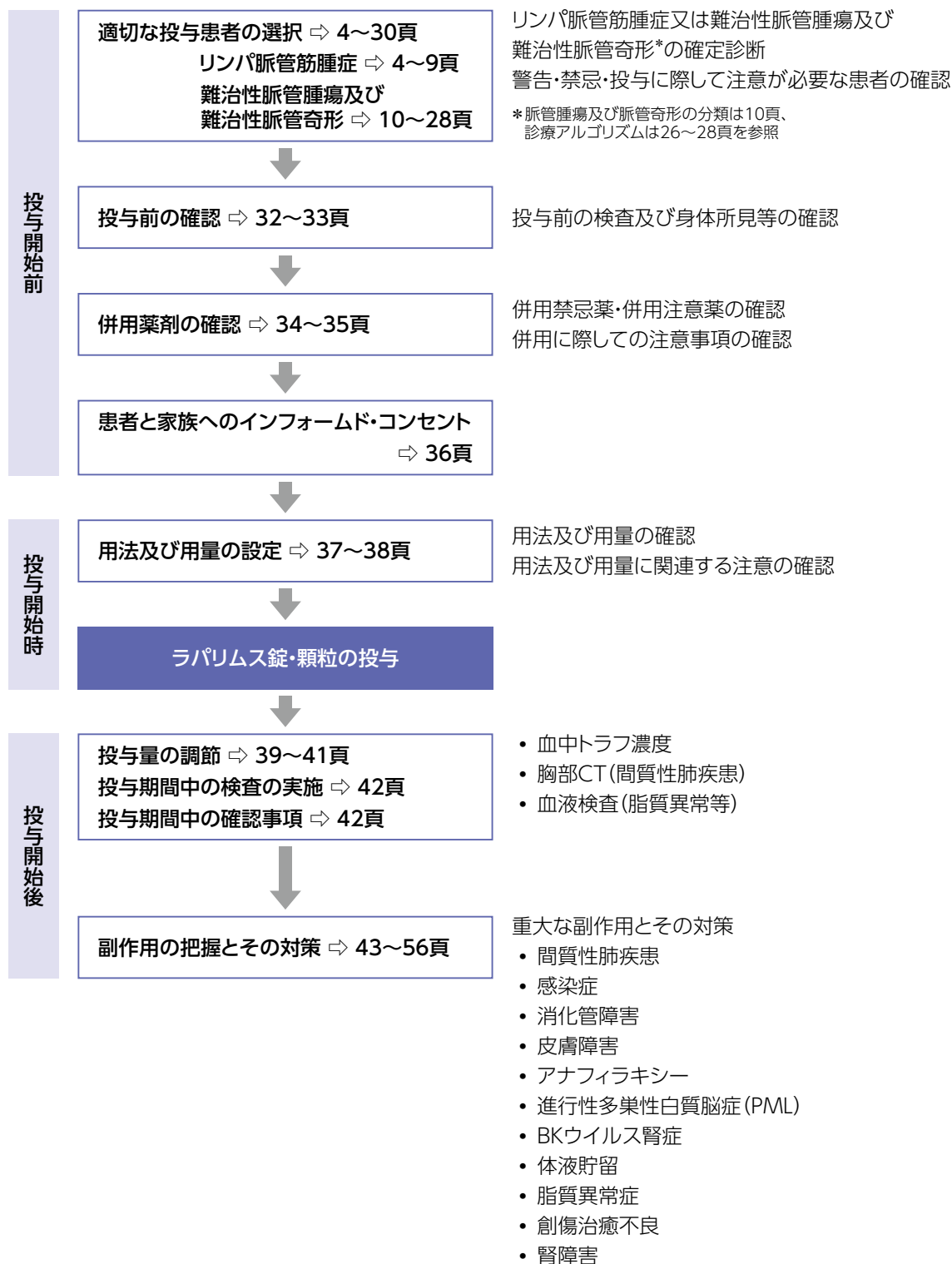
警告、禁忌を含む注意事項等情報については電子添文をご参照ください。

目次

1. 適正使用のための治療の流れ	3
2. ラパリムス錠・顆粒の投与にあたって	4
1) 適切な投与患者の選択	4
2) 投与前の確認項目	32
3) 併用薬剤の確認	34
4) 患者と家族へのインフォームド・コンセント	36
5) 投与方法と投与期間中の注意事項	37
3. 重大な副作用とその対策	43
1) 間質性肺疾患	43
2) 感染症	47
3) 消化管障害	50
4) 皮膚障害	53
5) その他の重大な副作用	55
6) その他の重要な基本的注意	56
4. Q&A	57
1) 投与開始前に関するQ&A	57
2) 用法及び用量に関するQ&A	60
3) 投与開始後(副作用、検査等)に関するQ&A	62
5. 情報提供サイト	65
6. 参考資料	66
1) 投与前チェックリスト	66
2) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形における血中トラフ濃度に応じた投与量の調節方法	69
3) 検査スケジュール	70
4) リンパ脈管筋腫症の試験(MILES試験、MLSTS試験)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	72
5) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験(NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験)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	76
6) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験(SRL-CVA-01試験)の試験概要と重篤な副作用(中間結果)	78
7) 推定されるラパリムスの作用機序及び薬理作用	79
8) 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン	80
Drug Information	82
略語表	84

1. 適正使用のための治療の流れ

本剤投与にあたっては、最新の電子添文にて詳細をご確認ください。また、警告、禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。



2. ラパリムス錠・顆粒の投与にあたって

1) 適切な投与患者の選択

① 効能又は効果

A) リンパ脈管筋腫症

4. 効能又は効果(抜粋)

〈ラパリムス錠1mg〉

○リンパ脈管筋腫症

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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lymphangioleiomyomatosis (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。

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)等多くの呼吸器疾患に類似しています。また、LAMの肺病変の有無は胸部単純レントゲン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撮影が必要とされています。

参考

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
特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症(LAM)の認定基準

53. リンパ脈管筋腫症(LAM)(注1)の認定基準

＜疾患概念＞

リンパ脈管筋腫症(Lymphangioleiomyomatosis : LAM)は、平滑筋様細胞(LAM細胞)が肺、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAMに一致する胸部CT所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1. 主要項目

(1) 必須項目

LAMに一致する胸部CT所見(注2)があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

(2) 診断の種類：診断根拠により以下に分類する。

① 診断確実例：必須項目+病理診断確実例(注3)

② 診断ほぼ確実例

②-1 組織診断例：必須項目+病理診断ほぼ確実例(注3)

②-2 細胞診断例：必須項目+乳糜胸腹水中にLAM細胞クラスター(注4)を認めるもの

③ 臨床診断例

③-1：必須項目+LAMを示唆する他の臨床所見(注5)

③-2：必須項目のみ

2. 鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

- ・ プラ、ブレブ
- ・ COPD(慢性閉塞性肺疾患)
- ・ ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)
- ・ シェーグレン症候群に伴う肺病変
- ・ アミロイドーシス(嚢胞性肺病変を呈する場合)
- ・ 空洞形成性転移性肺腫瘍
- ・ Birt-Hogg-Dubé 症候群
- ・ リンパ球性間質性肺炎 lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)
- ・ Light-chain deposition disease

3. 特定疾患治療研究事業の対象範囲

上記①②③いずれであっても特定疾患治療研究事業の対象とする。

但し、③臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部CT画像（高分解能CT）も提出すること。さらに、（注5）の（2）または（4）にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、あるいは根拠となる適切な画像（腹部や骨盤部のCTあるいはMRI）を胸部CT画像に加えて提出すること。

（注1）LAMは全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみのLAM症例が診断される可能性は否定できないが、このLAM認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

（注2）LAMに一致する胸部CT所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞（数mm～1cm大が多い）が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。高分解能CT撮影（スライス厚1～2mm）が推奨される。

（注3）病理学的診断基準

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞（LAM細胞）の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺（嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など）、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

（1）LAM細胞の所見

①HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見

LAM細胞は、抗 α -smooth muscle actin(α -SMA)抗体、抗HMB45抗体（核周囲の細胞質に顆粒状に染色）に陽性を示し、核は抗estrogen receptor (ER)抗体、抗progesterone receptor (PR)抗体に陽性を示す。LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

（2）LAM細胞の病理学的診断基準

病理診断確定：

（1）①（HE染色所見）+1）②の α -SMA(+) + HMB45(+)

病理診断ほぼ確定：

（1）①（HE染色所見）+1）②の α -SMA(+) + HMB45(-) かつ、ERかPRのいずれか一つでも陽性の場合。

（注4）LAM細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われたLAM細胞集塊である。 α -SMA、HMB45、ER、PR、D2-40（あるいはVEGFR-3）による免疫染色で確認する。

（注5）LAMを示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

（1）結節性硬化症の合併

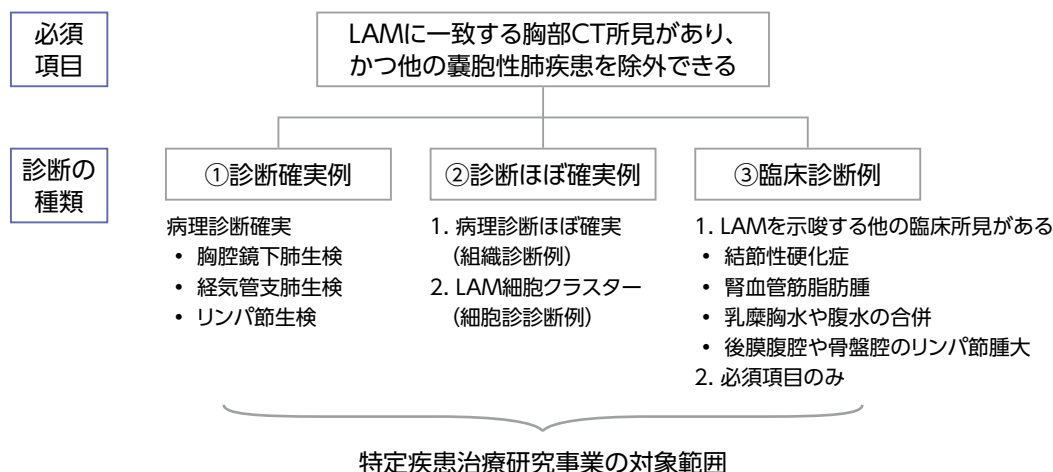
結節性硬化症の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン（日皮会誌：128（1）、1-16、2018）に準じる。但し、「臨床診断例」の場合ではLAMの病理診断や細胞診断が得られていない状況であるため、LAMを除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

（2）腎血管筋脂肪腫の合併（画像診断可）

（3）穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併

（4）後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

リンパ脈管筋腫症の認定の手順



これまで、医療費助成の対象となる指定難病は特定疾患治療研究事業対象疾患(56疾患)でしたが、新制度の「難病医療法」では、2023年7月現在LAMを含む338疾患が指定難病として選定され、助成の対象となっています。新制度においては、医療費助成の対象となるLAMの条件として、これまでの特定疾患治療研究事業対象疾患の認定基準に「重症度分類Ⅱ以上」が加わりましたので、ご注意ください。

参考 LAMの重症度分類

＜重症度分類＞

重症度分類Ⅱ以上を対象とする。

【重症度分類】★重症度Ⅰ～Ⅳとし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。						
	呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ管腫
Ⅰ	$80\text{Torr} \leq \text{PaO}_2$	$80\% \leq \%FEV_1$	1年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	4cm未満、かつ症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない		症状を有さないリンパ管腫
Ⅱ	$70\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 80\text{Torr}$	$70\% \leq \%FEV_1 < 80\%$		4cm以上であるが、症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない	内科的管理*によりコントロールされている(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ管腫
Ⅲ	$60\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 70\text{Torr}$	$40\% \leq \%FEV_1 < 70\%$		大きさに関係なく症状*を認める(*背部痛、腹痛、血尿など)、あるいは径5mm以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	
Ⅳ	$\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$	$\%FEV_1 < 40\%$		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(第4回)資料(平成26年8月27日(水))
資料5 指定難病とすべき疾病の支給認定にかかる基準(個票全体)

参考

LAM診断時の症状頻度と臨床所見頻度
(特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症(LAM) 認定基準の解説から)

LAM診断時の症状頻度*

	%
胸郭内病変による症状	
気胸歴	51
労作時息切れ	48
咳	27
痰	15
血痰	10
胸郭外病変による症状	
腎血管筋脂肪腫や腹部リンパ節腫大に伴う症状**	16

*呼吸不全に関する調査研究班による平成18年度第2回全国疫学調査集計より

**腹部膨満感、腹痛・腹部違和感、下肢のリンパ浮腫、血尿など

LAM診断時の臨床所見頻度*

	%
結節性硬化症	16
腎血管筋脂肪腫**	41
胸水***	8
腹水***	8
腹部リンパ節腫大**	26

*呼吸不全に関する調査研究班による平成18年度第2回全国疫学調査集計より

**腹部超音波検査または腹部・骨盤部CT検査、MRI検査のいずれかにおいて確認されたもの

***乳糜の確認されていない場合を含む

林田美江他：日呼吸会誌 2011; 49(2), 67-73

(特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症(LAM) 認定基準の解説から)

- A：LAMの通常条件での胸部CT（スライス厚10mm）
- B：Aと同一症例の高分解能CT（スライス厚1mm）
スライス厚が通常条件（5～10mm）の画像では個々の嚢胞を鮮明に描出できないため、高度な肺気腫との鑑別が困難な場合がある。
- C：LAMの軽症例の胸部CT（スライス厚2mm）
- D：LAMの重症例の胸部CT（スライス厚2mm）
軽症例では嚢胞は少なく、進行性に嚢胞の数が増加するが、進行例においても類円形の薄壁嚢胞の形状は変わらない。
- E：ブラ・ブレブの胸部CT（スライス厚2mm）
びまん性肺病変を伴わずに認める例もあるが、大小の嚢胞が肺尖や胸膜近くに好発する点から、画像上鑑別は容易である。
- F：COPDの胸部CT（スライス厚2mm）
正常肺野と明瞭に識別される低吸収領域が多発。嚢胞様に見えることもあるが、その形状は不整で、上肺野に多く、進行例では大小の融合した低吸収領域となる。
- G：ランゲルハンス細胞組織球症の胸部CT（スライス厚2mm）
上肺野に類円型、あるいは不整形の嚢胞がみられるが、嚢胞壁の厚さが不均一である。また背景の肺野に小結節影、すりガラス影、線状影などがみられる。
- H：Birt-Hogg-Dubé症候群の胸部CT（スライス厚2mm）
肺の嚢胞形成を特徴とする遺伝性疾患であるが、反復性気胸や皮膚病変、腎腫瘍の合併をみることがあり、ときにTSC-LAMの臨床像に類似している。肺野のCT画像では嚢胞の数は少なく、下肺野や縦隔側に多く分布し、大小のばらつきが大きく、不整形の嚢胞が多いという点でLAMと鑑別され得る。
- I：Sjögren症候群の胸部CT
- J：Sjögren症候群、アミロイドーシス合併例の胸部CT
Sjögren症候群、リンパ球性間質性肺炎、アミロイドーシスは、各々が併存あるいは合併する 경우가多く、CT上しばしば嚢胞がみられる。しかし結節影や濃度上昇域、肺血管・気管支の肥厚といった所見を伴っており、嚢胞以外にそのような所見のないLAMとの鑑別点になる。
- K：転移性肺腫瘍（化学療法後に空洞病変に変化した子宮体癌の肺転移）の胸部CT（スライス厚2.5mm）
転移性肺腫瘍の結節が空洞化し嚢胞状に見える場合がある。しかし嚢胞壁の厚さが不整であったり、壁が厚く嚢胞というより空洞と認識できることが多く、LAMと鑑別される。結節性陰影であったものが化学療法後に薄壁嚢胞を形成することがあり、治療歴や陰影の変化に注意を要する。

林田美江他：日呼吸会誌 2011；49(2)：67-73

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

4. 効能又は効果（抜粋：錠剤、顆粒剤共通）

○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

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈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。

本邦の診療ガイドラインとしては「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」が作成されていますが、当ガイドラインでは脈管異常の国際分類であるISSVA分類 2018年改訂版に対応して作成されています。

ISSVA分類 2018年改訂版において「脈管腫瘍及び脈管奇形」に分類される疾患の全体像は以下の通りですが、本剤の対象外となる疾患も含まれますので、効能又は効果、効能又は効果に関連する注意を十分ご確認ください。

脈管異常		
脈管腫瘍	脈管奇形	
・ 良性 乳児血管腫、先天性血管腫、房状血管腫、紡錘型細胞血管腫、類上皮血管腫、化膿性肉芽腫、毛細血管拡張性肉芽腫、その他 ・ 局所浸潤・境界型 カポジ肉腫様血管内皮腫、網状血管内皮腫、乳頭状リンパ管内血管内皮腫、複合型血管内皮腫、偽性筋原性血管内皮腫、カポジ肉腫、その他 ・ 悪性 血管肉腫、類上皮血管内皮腫、その他	単純型	毛細血管奇形 (CM) リンパ管奇形 (リンパ管腫) (LM) 静脈奇形 (VM) 動静脈奇形 (AVM) 動静脈瘻 (AVF)
	混合型	CVM : CM+VM CLM : CM+LM CAVM : CM+AVM LVM : LM+VM CLVM : CM+LM+VM CLAVM : CM+LM+AVM CVAVM : CM+VM+AVM CLVAVM : CM+LM+VM+AVM
	主幹型	異常脈管：リンパ管、静脈、動脈 異常の種類：起始、走行、本数、長さ、径、弁、交通、胎生期血管の遺残
	脈管奇形関連症候群	クリッペル・トレノネー症候群、パークス ウェーバー症候群、Servelle-Martorell症候群、スタージ・ウェーバー症候群、四肢CM + congenital non-progressive limb hypertrophy、マフッチ症候群、巨脳症-CM、小頭症-CM、CLOVES症候群、プロテウス症候群、Bannayan-Riley-Ruvalcaba症候群、CLAPO症候群

ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed June 22, 2023 より改変
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

対象患者の選択に際しては、下記を参考に投与をご検討ください。

- 本剤の適応となる難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の難治性とは、以下のような場合と考えられます。
 - ① 原疾患に伴う出血、慢性疼痛、慢性蜂窩織炎、皮膚潰瘍、臓器浸潤（肺、心臓、肝臓、脾臓等）、骨浸潤、重要器官（眼、気道、耳等）の障害又はその可能性のある症状を有する場合
 - ② ①に相当する障害又は症状があると医師が判断した場合、又は①に相当する障害又は症状、あるいは後遺症を将来的に起こす可能性が高い病変を有すると医師が判断した場合
 - ③ 病変が複雑に分布していたり、巨大であったり、複数箇所に広がっているなど、従来からの外科的手術や硬化療法等で効果を期待しにくい場合、あるいは整容・機能面で介護などに人手を要するために、家庭に負担が重く、また精神的にも負担の多い場合
- 静脈奇形の分類（ISSVA分類 2018年改訂版）は、以下の通りです。

英名	和名
Venous malformations (VM)	静脈奇形
Common VM	一般型静脈奇形
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)	家族性皮膚粘膜静脈奇形
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM	青色ゴムまり様母斑症候群
Glomuvenous malformation (GVM)	グロムス静脈奇形
Cerebral cavernous malformation (CCM)	脳海綿状奇形
Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)	家族性骨内脈管奇形
Verrucous venous malformation (formerly verrucous hemangioma)	疣状静脈奇形 (疣状血管腫)
Others	その他

ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed June 22, 2023 より改変
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

- ISSVA分類 2018年改訂版において、単純型脈管奇形のうち高流速型に該当する疾患は、動静脈奇形、動静脈瘻です。悪性疾患に該当する疾患、並びに混合型脈管奇形の種類と混在する脈管奇形の組み合わせについては、10頁をご参照ください。
- ISSVA分類に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能です。
<https://www.issva.org/classification>

※各疾患の診断基準等は下記を参照

- ・リンパ管腫 (リンパ管奇形) ⇒ [参考①](#)
- ・リンパ管腫症 ⇒ [参考②](#)
- ・ゴーハム病 ⇒ [参考②](#)
- ・リンパ管拡張症 ⇒ [参考③](#)
- ・血管内皮腫 ⇒ [参考④-1](#) ~ [参考④-5](#)
- ・房状血管腫 ⇒ [参考⑤](#)
- ・静脈奇形 ⇒ [参考⑥](#)
- ・青色ゴムまり様母斑症候群 ⇒ [参考⑦](#)
- ・混合型脈管奇形 ⇒ [参考⑧](#)
- ・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 ⇒ [参考⑨](#)

疾患群別の診療アルゴリズムは下記を参照

- ・リンパ管疾患 ⇒ [参考⑩](#)
- ・静脈奇形 ⇒ [参考⑪](#)
- ・混合型脈管奇形・症候群 ⇒ [参考⑫](#)

参考① リンパ管奇形（リンパ管腫）

<疾患概念>

リンパ管奇形（リンパ管腫）は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、腫瘍性（異常な細胞増殖）を示さず生物学的にはリンパ管の形成異常と考えられている。正常なリンパ管の分布する全身のどこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩に好発する。

多くの場合、既存の硬化療法や外科的切除等の治療が有効だが、重症例はしばしば難治性で気道閉塞などの機能的問題や大きな整容的問題のためQOLは低い。日本ではリンパ管腫として小児慢性特定疾病に指定され、また特に「顔面・頸部巨大リンパ管奇形」が難病に指定されている。

本疾患は従来「リンパ管腫」、英語では「lymphangioma」また「ヒグローマ」「cystichyroma」などと呼ばれてきたが、病変部は生物学的に腫瘍の性質に乏しいことが認識され、「-腫」「-oma」という呼称が誤った疾患認識の原因となり不適当と考えられた。従来の「リンパ管腫」は脈管異常の国際分類（ISSVA分類）においては脈管病変の一つとして大分類のリンパ管奇形（lymphatic malformation）に含まれている。英語名はISSVA分類（2014）ではcystic or common lymphatic malformationとされる。日本では指定難病には「リンパ管奇形」が用いられているが、現時点では、ICD-10・保険病名・小児慢性特定疾病では「リンパ管腫」が用いられており「リンパ管奇形」「リンパ管腫」の新旧両疾患名が混在した状態であるが、ICD-11においては「リンパ管奇形」が用いられる見込みであり、徐々に移行が進んでいる。

また病変の病型については、従来の「リンパ管腫」では、病変内のリンパ嚢胞が比較的大きい「嚢胞状」、嚢胞は小さく間質組織の多い「海綿状」、その混合型、およびびまん性に拡張したリンパ管の広がる「単純性」などに分類されてきたが、ISSVA分類ではリンパ管奇形は嚢胞径1cmを境界としてmacrocytic（マクロシスティック）とmicrocytic（ミクロシスティック）、そしてその混合型の3種に分けられている。治療法の選択においてはいずれの病型であるかが重要であるが、境界型の判定は難しい。

<疫学>

リンパ管奇形の発生率は1,000-5,000出生に1人と推定される。正確な有病率は不明であるが保険病名統計からの推定患者数は10,000人程度である（厚労科研三村班疫学調査2014）。

ほとんどが幼少期に発症し、性差、遺伝性は認めない。特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。

<病因・病態>

リンパ管奇形の多くは先天性であり、頸部・腋窩など胎生期に原始リンパ嚢を形成する部からの発生が多いという臨床的特徴より、胎生のリンパ管形成時期に何らかの異常により病変を形成すると考えられているが、明らかに成人になって発症する例もあり、胎生期の形成異常以外の病変形成の可能性がある。一方、リンパ管奇形に関する最近の研究により、病変内にPIK3CA遺伝子の変異を高率に認めることが明らかとなった。PIK3CAは生存・増殖に関わるPI3K/AKT系のPI3Kを構成する分子であり、変異によりシグナルが増強される。病変内に散在する変異細胞が周囲細胞に影響を与えることにより病変組織が形成されるというのが現在の中心的な説であり、様々な疾患で本遺伝子変異が関与している。胎生期のリンパ管形成異常により生じた大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘍性病変で、生物学的には良性であり、病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。ただし、炎症や内出血の繰り返しにより腫大が増強することがある。異常血管が混在する混合型脈管奇形の場合があり、診断・治療に注意を要する。

<臨床症状>

主症状は腫瘍であり、体表にあれば出生時から認められることも多い。腫瘍は柔らかく波動を触知する場合もあるが、緊満して硬い場合もあり、内部のリンパ液の量や内出血に応じて硬さが変化する。腫瘍の存在部位により様々な症状を呈する。頸部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、気管切開を要する場合もある。また腋窩や腹腔内、四肢など部位により、様々な運動・機能障害を生じる。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し（いわゆる限局性リンパ管腫）、リンパ漏・出血・感染を繰り返すこともある。特に頭頸部病変では腫瘍形成・変色・変形等により特異な外観を呈するため、社会生活への適応の障害となり、生涯にわたりQOLが制限されることもある。

どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。慢性的に炎症を繰り返す病変では腫瘍の増大を認めることもある。

<診断>

リンパ管奇形は、多くの場合画像検査により診断に至る。超音波、CT、MRIいずれも有用であり、臨床症状と併せて確定診断されることが多い。

超音波検査では、典型的には内部に隔壁を有する多房性嚢胞性腫瘍として認められ、嚢胞内のエコー輝度は、典型例は無～低エコーを示すが、感染や出血をしている場合は、内部が様々な輝度を呈し、二相性を呈することもある。CTでは、腫瘍は低吸収を示し、内部には単房性または多房性嚢胞を認める。内部の隔壁構造は超音波より不明瞭なことが多い。通常、薄い壁内のみならず若干の造影効果を認める。周囲の血管との位置関係を知るために有効である。MRIはCTと比較して腫瘍の性状をより詳細に描出できる。一般的に病変はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示す。造影MRIの遅延相で内腔が造影されないことで静脈奇形とも鑑別される。

画像検査のみで診断されることが多いが、穿刺液の性状（薄い黄色漿液性）、穿刺液細胞診、穿刺液生化学検査にて嚢胞液がリンパ液であることが確認できれば診断の補助になる。外科的切除の際には、切除標本の組織診断にてリンパ管奇形の確定診断がなされる。その他に、リンパ液の流れを検査するリンパ管scintigraphyやリンパ管造影なども必要に応じて行われることがある。また皮膚・粘膜のリンパ管奇形（限局性リンパ管腫）の診断にはダーモスコープが有効である。

<鑑別診断>

「リンパ管腫症」と「リンパ管奇形（リンパ管腫）」は発症初期には鑑別が難しい場合がある。離れた複数の病変、病変の拡大、浸潤傾向を認める場合にはリンパ管腫症としている。病理組織も診断の一助となる。

その他に、低流速の血管奇形（静脈奇形等）、混合型血管奇形、（成熟）奇形腫、がま腫、リンパ節腫脹、リンパ腫、神経鞘腫その他の腫瘍形成性病変が挙げられる。

令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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，P207-209

参考② リンパ管腫症、ゴーハム病

<概念>

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、中枢神経系を除く全身の臓器に拡張したリンパ管組織が浸潤する稀な疾患である。ゴーハム病(Gorham-Stout disease, GSD)は1954年にGorhamとStoutらが最初にまとめた“disappearing bone”を特徴とし、全身の骨が連続性、破壊性に溶解する稀な疾患で、溶解した部位は血管、リンパ管組織に置換する。1983年にHefezらが提唱した診断基準では、内臓への浸潤はないとされているが、乳び胸を起こすなどリンパ管腫症と共通する点が多く、これらは厳密に区別が出来ないため、病名を並列で記載しているが、本来は別個の疾患である。

2018年のISSVA分類において、これらの疾患はlymphatic malformation, LMに分類された。またlymphangiomatosisは-matosisという接尾語が腫瘍性増殖を示すため、使用されなくなりつつあり、代わりにgeneralized lymphatic anomaly, GLA(全身性リンパ管異常)とするなど、呼称や概念の変化がみられる。さらにリンパ管腫症とされてきた症例の中に、病理組織で異常な紡錘形のリンパ管内皮細胞の集簇を認める症例が存在し、それらは胸水や肺浸潤、凝固異常が多く、予後不良であったことがわかった。これらをkaposiform lymphangiomatosis, KLA(カポジ型リンパ管腫症)という新しい概念とし、2014年のISSVA分類では分類不能群に属していたが、2018年にLMに分類された。臨床現場ではGLAとKLAは区別されず、総じて「リンパ管腫症」と呼ばれ、診断治療されることがほとんどである。またこれまでに「リンパ管拡張症(Lymphangiectasia)」とされてきた病態も、ISSVA分類のLMの中でcentral conducting lymphatic anomaly(CCLA), channel-typeとされるようになっている。

これら難治性リンパ管疾患をcomplex lymphatic anomalies(複雑型リンパ管異常)、カサバツハ・メリット現象を起こすカポジ肉腫様血管内皮腫、房状血管腫などの血管性腫瘍や混合型脈管奇形などの「難治性血管・リンパ管疾患」をcomplex vascular anomalies(複雑型脈管異常)と呼ぶこともある。

<疫学>

GLAおよびKLAは小児、若年者に多く発症し(約80%)、GSDは全年齢から発症する。性差はない。国内では約100例の患者の存在が確認されている。

<臨床症状、身体所見>

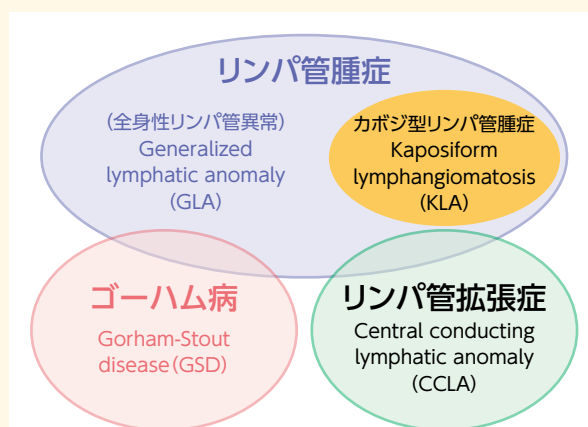
GLA、KLA、ゴーハム病(GSD)、リンパ管拡張症(CCLA)は別の疾患と認識されているが、臨床症状がオーバーラップし、区別が出来ない場合も多く、図1のような疾患概念をイメージすると良い。特にKLAは病理組織所見や臨床症状によって特徴づけられるが、臨床的にはGLAとKLAは「リンパ管腫症」としてまとめられているのが現状であり、以下「リンパ管腫症」はこの二病変を指す。

これまでの文献は症例報告がほとんどで、多数例の解析は少ないが、本邦では平成24、25年度に「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」班により実施された全国調査によって、国内の症例の特徴が明らかとなった。リンパ管腫症、GSDともに、浸潤臓器によって骨溶解や乳び胸、胸水、心嚢水、縦隔腫瘍、腹水、肝脾臓浸潤、リンパ浮腫、血液凝固異常などの多彩な臨床症状を示す。リンパ管腫症とGSDを比較すると、リンパ管腫症は胸部病変(胸水、縦隔病変、心嚢水)、脾臓病変、腹水、凝固異常の頻度が高く、GSDは骨病変(骨溶解、病的骨折)の頻度が高かった。

胸部病変はリンパ管腫症の86.4%に認め、咳、喘鳴、胸水、心嚢水、縦隔浸潤などを起こし、胸部病変のある56例のうち17例(30.4%)が死亡しており、胸部病変は予後不良因子であった。腹部病変は、脾臓へのリンパ管浸潤、common(cystic) LMなどを38.8%、腹水を21.2%、腹腔内LMを8.2%に認めた。脾臓病変はほとんどが無症状であるが、診断的価値が高いため、本疾患を疑った場合はエコー、CTなどでスクリーニングするべきである。血小板減少やFDP、Dダイマー上昇などの凝固異常を51.8%に認め、重度の血小板減少を来した症例は血胸などの出血症状を起こす症例もあり、注意するべきである。

リンパ管腫症、GSDともに全身骨の骨溶解によって、局所の疼痛、腫脹、脆弱性、病的骨折、側彎、四肢短縮を起こし得るが、それぞれの骨病変の特徴、画像的所見によって鑑別が可能である。GSDの骨病変は四肢、頭蓋骨、脊椎、肋骨に多く、

図1



病変周囲の軟部組織浸潤も認める。連続性、破壊的に進展し、骨端に至ると、関節を破壊することなく相対する隣接骨を侵すことが特徴である。画像上は骨髓内や骨皮質下に、境界不鮮明なX線透過性の亢進した病変として始まり、徐々に拡大、融合する。単純X線写真上は先細りや薄い殻状となるが、他の溶骨性疾患と違い、骨新生や反応性骨形成等は認められない。リンパ管腫症は40.9%に骨病変を持ち、脊椎、四肢、骨盤、肋骨などに多い。脊椎は腰椎、胸椎の順に多い。病変数はGSDより有意に多く、髄質を中心に散在性に骨溶解するのが特徴である。骨折などの症状は乏しいが、無症候性の骨病変を持っている可能性があるため、本症と診断した際にはX線写真などで全身骨病変の検索を行い、早期診断と骨折リスクの回避が重要である。

<検査、診断>

リンパ管腫症、GSDは非常に稀な疾患である上に、多彩な症状を呈し、診断困難である。また重要な鑑別疾患を否定しなければならぬため、臨床症状および画像所見、病理組織学的所見から総合的に診断することが重要である（表1）。

骨病変は単純X線撮影もしくはCT検査で診断可能であるが、骨髓内の変化や軟部組織への浸潤の拡がりの評価はMRI検査が望ましい。胸部病変の評価には単純X線写真以外に、高分解能CTやMRIが有用である。肺門から気管支血管周囲に沿った病変や気管支血管束の肥厚と肺小葉間中隔の肥厚を認めたり、傍脊椎にリンパ組織が広がっていることが特徴であり、特にMRIの脂肪抑制T2強調が有用である。

また通常のMRIだけでなく、MR lymphangiography、ICG蛍光リンパ管造影、リンパ管scintigraphy、リンパ管造影など様々なリンパ管の画像診断技術が進んできている。これらはリンパ液の漏出部位などを検出することによって、診断のみならず治療にも結び付く可能性があるため、注目されている。

病理組織学的にはHE染色において一層のリンパ管内皮細胞によって裏打ちされた拡張ないし複雑化した管腔を認めることが特徴である。免疫組織染色では細胞増殖マーカーであるMIB-1は陰性で、リンパ管内皮の同定にはD2-40やProx1などが有用である。同時にこれらの細胞が血管内皮であることを否定することも必要である。また骨病変からの生検は十分な検体量が得られ難く、リンパ管内皮細胞が極少数のため偽陰性となることがあるため、注意が必要である。また開放生検の合併症として、創部からのリンパ漏や縫合不全があり、難治となることもあるため、注意が必要である。

また中程度以上の血小板減少（5-10万以下）、慢性的な凝固異常（Dダイマー、FDP上昇、フィブリノーゲン低下）の症例、病理組織所見にて、紡錘形のリンパ管内皮細胞の集簇を認めた場合は、KLAを考慮する。

【診断基準と鑑別すべき疾患】

リンパ管腫症、GSDの臨床症状は重複点が多く、明確に区別した診断基準を作成することは困難であると考え、本邦においては、リンパ管腫症、GSDともに診断が可能な以下の診断基準が作成された。

下記(1)のa)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1)主要所見

- a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解（全身骨に起こりうる）
- b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、またはリンパ液貯留
- c) 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留

(2)病理所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

リンパ管腫症、GSDはもともと非常にまれな疾患であり、類似した疾患も多い。それ以外のリンパ管疾患として、common(cystic) LM、CCLA、acquired progressive lymphatic anomaly（後天性進行性リンパ管腫）、リンパ脈管筋腫症、原発性リンパ浮腫などの他、骨溶解を認める症例は溶骨性疾患（悪性腫瘍を含む腫瘍性疾患、ランゲルハンス細胞組織球症、多発性骨髄腫、線維性皮質欠損症、非化骨性線維腫、類骨骨腫、遺伝性先端骨溶解症）などは鑑別するべきである。

リンパ管腫症とGSDの鑑別については、上述した発症年齢、浸潤臓器の分布、骨病変の画像的特徴などによって総合的に鑑別する（それぞれの名称や、疾患概念、臨床症状の特徴、検査所見、鑑別に参考となる所見の比較を表1に示す）。この他にも、サイトカイン分析によって、KLA症例にangiopoietin-2が著明に高いなどの特徴的な所見や、病変部位からの体細胞遺伝子変異の検出だけでなく、血漿中や胸水中などのcell free DNAからも病変部位と同様の遺伝子変異が検出さ

れ、生検が困難な症例に対するリキッドバイオプシーとして注目されている。こうした遺伝子解析やサイトカイン分析については、診断に必須ではなく、現時点で実験的な段階にすぎないため、あくまでも参考所見とする程度とし、現時点では臨床症状を基に診断基準にて診断を行うこととする。

表1

疾患名	リンパ管腫症	ゴーハム病	リンパ管拡張症
概念、定義	中枢神経系を除く全身の臓器に拡張したリンパ管組織が浸潤する。(リンパ管腫、リンパ管奇形は局所の大小の嚢胞が主)	全身の骨が進行性に溶解する疾患で、溶解した部位はリンパ管組織に置換する。	リンパ管の先天的形態異常(リンパ管形成不全、胸管の閉塞など)によって、浮腫やリンパ液が漏出する。
臨床症状の特徴、検査所見	乳び胸水、心嚢水、縦隔腫瘍、腹水、脾臓病変(多発リンパ嚢胞)、消化管出血、リンパ浮腫、骨溶解による病的骨折などを起こす。病変の浸潤部位によって症状は異なり、多彩である。	病的骨折、四肢短縮、側彎などの他、溶骨部位の周辺臓器の症状に発展し、局所のリンパ浮腫、リンパ漏の他、肋骨や胸椎骨が溶解すると胸水など内臓病変を合併する。	異常なリンパ管の走行や閉塞によって、リンパ液が逆流、漏出し、胸水、間質性肺炎や腹水、腸管リンパ管拡張症のために低アルブミン血症、低栄養などをきたす。
類似した疾患との鑑別点	【GLAとKLAの鑑別点】 KLAは病変部位に紡錘型細胞の集簇を認める。血性の心嚢水、胸水、凝固異常(D-dimer上昇、血小板低下)が多く、GLAより明らかに進行性で予後不良。GLAはこれらの所見が無い、あるいはあっても軽度である。 遺伝子異常：GLA… <i>NRAS</i> (Q61R)、 <i>PIK3CA</i> (H1047L、H1047R、E542K、Q546K)、 KLA… <i>NRAS</i> (Q61R) サイトカイン：Ang-2、Ang-2/Ang-1 (KLAはGLAより高い)		
	【リンパ管腫症とGSDの鑑別点】 GSDの骨病変は皮膚の菲薄化、先細り、消失、進行性、浸潤性。リンパ管腫症は多発、髄質の溶解、嚢胞形成、非進行性が特徴。 遺伝子異常：GSD… <i>KRAS</i> (Q61R、G12V)、 <i>CCLA</i> … <i>ARF</i> (S214P)、 <i>EPHB4</i> サイトカイン：BAP、CTX-1、IL-6、RANKL、OPG/free RANKL (GSDで上昇)		
	【リンパ管拡張症とリンパ管腫症の鑑別点】 非常に難しい場合が多いが、リンパ管造影などの画像検査によって、異常なリンパ管の走行を確認する。リンパ管拡張症は明らかな腫瘍性病変、骨病変がないことも特徴。 遺伝子異常：CCLA… <i>ARF</i> (S214P)、 <i>EPHB4</i>		

令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
 「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、P213-217、224-225 より一部改変

参考③ 腸リンパ管拡張症

以下に腸リンパ管拡張症の診断基準等を示します。なお、「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)」では「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。」とされています。

<概念、定義、病因>

1961年にWaldmannらにより提唱された疾患概念である。腸管壁内のリンパ管内圧が亢進し、リンパ管の拡張や破綻をきたす。その結果、リンパ液とともに蛋白成分が腸管内へ漏出し低蛋白血症をきたす。

原発性の要因として、リンパ管の先天的形態異常（リンパ管形成不全、胸管の閉塞）がある。続発性の要因として静脈圧あるいは門脈圧の上昇（ことにFontan手術、右心不全、肝硬変）、リンパ管周囲からの圧迫による機械的狭窄あるいは閉塞（悪性腫瘍、感染症、膠原病、後腹膜線維症など）がある。

<疫学>

原発性腸リンパ管拡張症は通常、主に小児および若年成人にみられる。男女の罹患比はほぼ同等である。

<症状>

しばしば非対称性の全身性の浮腫を認める。蛋白漏出性胃腸症と同様に下痢、嘔吐、腹満（腹水貯留）を認める。特徴的なのは、乳び胸水・腹水である。乳び中には蛋白、脂肪とともに多くのリンパ球が含まれているため、低γグロブリン血症やリンパ球減少により二次性の免疫不全状態をとまう。

<診断>

内視鏡検査で小腸に散在する白斑がみられることが多い。病理組織学的には腸絨毛の先端にリンパ管拡張を認める。血液検査では、低タンパク血症、凝固因子の低値、リンパ球減少を認める。便中α1アンチトリプシンクリアランスの亢進は腸管内への蛋白漏出を証明するよい指標となるため測定が望ましい。リンパ管シンチグラフィーは、感度・特異度ともに劣るため、参考にとどめた方がよい。

<治療と予後、成人以降の注意点>

原因となる基礎疾患の治療を行う。蛋白漏出に起因する症状に対しては、経静脈的にアルブミンや免疫グロブリンの補充などを行う。食事は低脂肪・高蛋白食とし、リンパ管内圧の上昇を抑えるために脂質の補充には中鎖脂肪酸（MCT）を用いる。経静脈的に必須脂肪製剤、Ca製剤および脂溶性ビタミンの補充を行う。予後は基礎疾患の重症度や治療に左右される。原発性のリンパ管形成異常やFontan術後例では長期間にわたって治療を必要とする難治例が多い。特にFontan術後例の死亡率は診断後5年で40%強と予後不良である。

小児慢性特定疾病情報センター「腸リンパ管拡張症」
https://www.shouman.jp/disease/details/12_01_008/ (2023年6月30日参照)

参考④-1 カポジ肉腫様血管内皮腫

2018年のISSVA分類において、カポジ肉腫様血管内皮腫(KHE)は、房状血管腫(TA)と異なる疾患ではなく連続する一つの疾患と考えられています。以下では、KHEの診断等を示しますが、TAについては [参考⑤](#) を参照ください。

<一般的事項>

約半数は生下時に存在し、多くは1歳までに発症する。発生頻度は100万人あたり9人と稀な疾患である。臨床所見として、皮膚の色調変化、筋肉痛、関節の可動域制限などが認められる。70%にカサバツハ・メリット現象を合併する。四肢、体幹部の皮膚から皮下組織に好発するが、後腹膜や縦隔などの深部にも発生することがある。腫瘍は浸潤傾向が強く、複数の組織間を超えて広がっているケースが多い。とくに筋肉へ進展する場合や後腹膜発生例でカサバツハ・メリット現象を合併しやすい。ISSVA分類では局所浸潤・境界型(locally aggressive or borderline vascular tumor)に分類される。

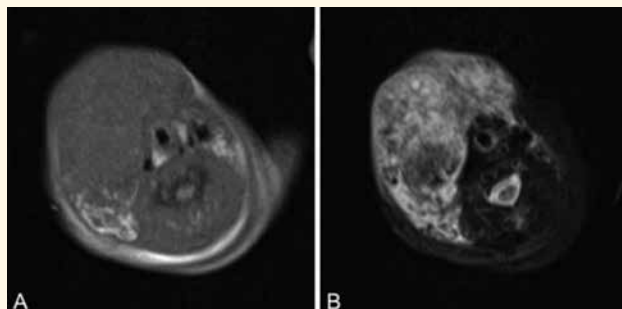
<超音波>

腫瘍の境界は不明瞭であり、低輝度と高輝度が不均一に混在する。カラードプラでは血流信号が豊富に認められる。

<MRI>

腫瘍の境界は不明瞭であり、内部に小さな流入動脈や流出静脈を認めることがある。皮膚や皮下脂肪組織は肥厚し、T1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈する。造影剤では不均一に造影される。内部に出血をきたしたケースではT2強調像でヘモジデリン沈着による低信号域を認める。隣接する骨を破壊することがある。

図1

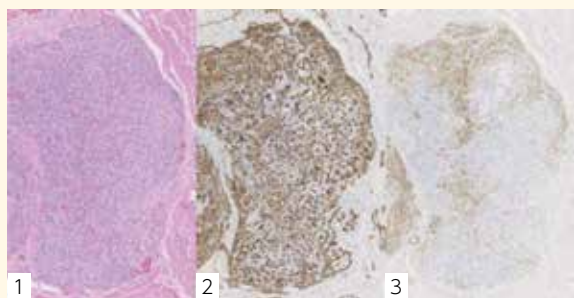


2ヶ月男児 カポジ肉腫様血管内皮腫
A：T1強調画像横断像 B：STIR横断像
頸部に境界不明瞭で不均一な信号強度を呈する腫瘍性病変がみられる。

<病理診断>

KHEでは、細かい脈管が密に集簇して分葉状の胞巣を形成し、紡錘形細胞の束状増殖を伴う(図2)。胞巣は癒合傾向を示し、胞巣辺縁には拡張した脈管を散見する。リンパ管に関連する疾患とされ、免疫染色では主に胞巣辺縁部にD2-40やProx1が陽性を示す。一方、TAの胞巣は概して小型で癒合傾向に乏しく、真皮に散在性に分布する(cannonball pattern)。また脈管腔を形成しない紡錘形細胞の増生は目立たない。免疫染色ではリンパ管マーカー陰性の症例が多い。ただし、ISSVA分類ではKHEとTAの関連性が示唆されており、WHO分類でも同じスペクトラムの腫瘍として扱われている。

図2



1. カポジ肉腫様血管内皮腫のHE像。血管内皮細胞および周皮細胞の増殖を伴った小血管が密に増生し分葉状に増殖している。
2. CD31では分葉状病変の中に小血管構造が存在することが認識しやすい。
3. 結節辺縁部にD2-40が陽性を示す。

令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
「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, P81-82, 106, 119

参考④-2 網状血管内皮腫***<病理学および臨床像>**

網状血管内皮腫は成長が緩徐な外方増殖性の平坦型腫瘍であり、若年成人およびときに小児に認められる。通常は四肢および体幹に位置している。組織学的には、真皮および皮下組織に位置している。血管は精巣網に似たパターンを示し、内側が突出した内皮細胞に覆われている。この腫瘍はリンパ管マーカーを発現しないが、内皮マーカーについて染色陽性である。

<予後因子>

局所再発がよくみられるが、明確な転移領域はきわめてまれである。

神戸医療産業都市推進機構 がん情報サイト PDQ®日本語版 小児脈管腫瘍の治療(PDQ®)

https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000774170&lang=ja (2023年11月13日参照)

*：転載元では「網様血管内皮腫」と表記されていますが、本ガイドでは、血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン2022(第3版)を参考に「網状血管内皮腫」に変更しています

参考④-3 乳頭状リンパ管内血管内皮腫**<病理学および臨床像>**

ダブスカ腫瘍としても知られる乳頭状リンパ管内血管内皮腫は成人および小児集団に生じる。この病変はあらゆる身体部位の真皮および皮下組織に生じ、リンパ節病変の報告も若干存在する。病変は大きいことも小さいこともある、隆起性の紫色の硬結節である。

病理学的には、円柱状の高分化内皮細胞の血管内増殖を示す。病変はいぼ状の内皮を有する肥厚化した硝子様壁を持つ。リンパ管内皮マーカーである血管内皮増殖因子受容体3が大半の症例で陽性を示す。わずかな細胞学的異型性が認められる。一部は脈管奇形と関連している。

神戸医療産業都市推進機構 がん情報サイト PDQ®日本語版 小児脈管腫瘍の治療(PDQ®)

https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000774170&lang=ja (2023年11月13日参照)

参考④-4 複合型血管内皮腫**<病理学および臨床像>**

複合型血管内皮腫は、良性および悪性の脈管成分が混在しているために、中間群として分類されるごくまれな脈管腫瘍である。通常、類上皮および網様の複合型が認められるが、一部の腫瘍は3つの成分(類上皮、網様、および紡錘細胞)を有する。血管肉腫の病巣が報告されている。病理学からはCD31、第Ⅷ因子、ビメンチン陽性が明らかとなる。まれに、D2-40が約20%のKi-67指数による陽性を示す。

この腫瘍は通常四肢遠位部の真皮および皮下組織に生じるが、頭部、頸部、および縦隔などの他の領域でも認められている。この腫瘍はあらゆる年齢群で報告されている。

<予後因子>

複合型血管内皮腫は局所再発し、転移はまれである。所属リンパ節が転移を生じる可能性の最も高い部位であり、サーベイランスに画像評価が必要である。

神戸医療産業都市推進機構 がん情報サイト PDQ®日本語版 小児脈管腫瘍の治療(PDQ®)

https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000774170&lang=ja (2023年11月13日参照)

参考④-5 偽性筋原性血管内皮腫***<発生率および転帰>**

偽性筋原性血管内皮腫は、まれな新たに指定された、性質の異なる脈管腫瘍である。この腫瘍は、中等度に侵襲性の局所的な拡がりと共に遠隔転移病変を伴う中悪性度腫瘍を特徴とする。

<病理学および生物学>

偽性筋原性血管内皮腫は、豊富な好酸球、細胞質、およびケラチンと内皮マーカーの共発現を伴う丸々とした紡錘細胞および類上皮細胞のゆったりとした束により特徴付けられる。この腫瘍の病因は不明であるが、t(7;19)の均衡型転座によるSERPINE1-FOSB融合遺伝子が報告されている。

<臨床所見と診断的評価>

この腫瘍は、通常20～50歳の若年男性に認められる。患者の70%で多病巣性病変が発生する。病変部位として、真皮、皮下組織、および骨が挙げられる。患者は通常、疼痛または軟部組織の腫瘤を呈する。

神戸医療産業都市推進機構 がん情報サイト PDQ®日本語版 小児脈管腫瘍の治療 (PDQ®)
https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000774170&lang=ja (2023年6月9日参照)

*：転載元では「偽筋原性血管内皮腫」と表記されていますが、本ガイドでは、血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン2022(第3版)を参考に「偽性筋原性血管内皮腫」に変更しています

参考⑤ 房状血管腫**<疾患概念>**

Tufted angioma(房状血管腫)は、1976年にJonesにより初めて報告された。ISSVA分類(2018)では良性型の脈管性腫瘍にカテゴライズされている。Angioblastoma of Nakagawa、あるいは血管芽細胞腫(中川)と基本的に同義である。

<疫学>

5歳未満の発症が60-70%を占め、25%が1歳以前の発症とされるが、50歳以上での発症も経験される。頻度や性差はこれまで報告されていない。

<病因>

遺伝性はみられず、GNA14遺伝子などとの関連が示唆されている。

<臨床像と経過>

四肢や体幹に生じることが多く、小さな赤色斑、丘疹、結節から始まり、次第に増大し典型的には集簇性の浸潤局面を形成する。時に局所の圧痛とともに多汗、熱感、多毛などを認める。約10%には自然消退がみられ、特に乳幼児期までに発症した小型の病変にその傾向が強い。一方で合併するカサバハ・メリット現象は致死的となりうる。

<病理>

比較的境界が明瞭で、cannonball patternと呼ばれる塊状の分葉状構造と、その辺縁のやや大型の裂隙様に拡張した脈管を特徴とする。腫瘍細胞はGlut-1陰性となる。また、D2-40染色で腫瘍塊外の拡張した脈管のみが陽性を示す。

<画像診断>

超音波検査では、tufted angiomaの約半数は高エコーである一方、後述のカポジ肉腫様血管内皮腫(KHE)のほとんどは混合エコーを呈するとされる。また、tufted angioma病変の多くは境界が明瞭で、KHEは境界が不明瞭となる。3次元カラー Dopplerでは点状および縞状の血流が認められる。MRIでは、T1強調画像で均質な増強を示す皮下腫瘤を呈し、T2強調画像では一部網目状の、境界不明瞭な高輝度病変として描出される。

<鑑別診断>

- ・カポジ肉腫様血管内皮腫(KHE)：臨床像・病理組織像ともに本症と類似するが、分葉構造の辺縁部が陽性となるD2-40の染色性で鑑別可能とされている。一方で、近年はこの2者はオーバーラップする疾患概念とも考えられている。

- ・乳児血管腫：多くは出生時には目立たず、生後1ヶ月あたりまでに病変が明瞭となる。また、病理組織学的に腫瘍細胞がGlut-1陽性を示す点が異なる。

令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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, P188-189

参考⑥ 静脈奇形（海綿状血管腫）

<概念、原因>

本疾患は、胎生期における脈管形成(vasculogenesis)の過程で、血管内皮細胞の低形成や血管壁の平滑筋の欠損などで静脈系の脈管が拡張し、海綿状又は嚢胞状に拡張した静脈腔を有する低流速の血液貯留性腫瘍病変である。一般的に血管腫と呼称されることが最も多く、従来の「海綿状血管腫」、「筋肉内血管腫」、「滑膜血管腫」と言われていた病変も含む。

本疾患は、孤発性静脈奇形(venous malformation, VM)、グロムス静脈奇形(glomuvenous malformation, GVM)、家族性皮膚粘膜静脈奇形(cutaneo-mucosal venous malformation, VMCM)に分類される。本疾患を含む混合型脈管奇形には、患肢の肥大を伴うフリッペル・トレノネー症候群などが挙げられる。

発生原因は、病変部血管内皮のレセプター型チロシナーゼTIE2(TEK)受容体変異が指摘されており、遺伝性を認める家族性皮膚粘膜静脈奇形やグロムス静脈奇形には、TIE2遺伝子やGlomulin遺伝子の体細胞遺伝子異常が同定されている。孤発性症例の病変組織でもその50%の症例で同体細胞遺伝子異常が同定されている。

<疫学>

孤発性静脈奇形、グロムス静脈奇形、家族性皮膚粘膜静脈奇形の頻度は90%、8%、2%である。発症率に性差はない。孤発性静脈奇形は脈管奇形の中では最も頻度が高い。

<臨床症状、身体所見>

大きさや分布は様々で、顔面・軀幹・四肢と、全身のどこにでも生じるが、頭頸部に最も多く、皮膚・軟部組織のみならず骨や腹部臓器にも生じる。境界明瞭な孤立性のものからびまん性、浸潤性のものまで存在し、表在性のものは青紫色の外観を呈する。深在性のものは皮膚の色調には変化が無く、隆起性病変の場合には、触診上弾性軟で、挙上や用手圧迫にて縮小し、下垂や圧迫解除により再腫脹することが多い。ただし、血液流出路の狭い病変では弾性硬で圧縮変化の見られないことや、静脈石を形成し病変内に硬く触知することもある。

先天性病変であることから病変としては出生時から存在するが、小児期から発症することも多く、筋肉内など深在性の病変では成人期での症状初発も稀ではない。若年時は比較的無症状に経過することも多いが自然消退はなく、成長に伴って症状が進行し、外傷などの外的刺激とともに、女性では月経や妊娠といったホルモン変化により症状増悪を見ることがある。

腫脹、疼痛、色調変化、醜状変形などの症状を呈し、表在性のものは出血を生じることがあるが、経時的に大きさや症状が変化するのも特徴の一つである。

頭頸部病変は露出部であるため腫脹や色調変化、醜状変形が問題になることが多いが、頸部や口腔咽頭病変では腫大による構音障害、そしゃく嚥下障害や呼吸困難をみることもある。一方、四肢病変では多くの症例で疼痛が問題となる。疼痛は、起床時や患部の下垂時などの血液貯留増加時に生じることが多いが、病変内の静脈石や血栓性静脈炎によるものもある。四肢の関節内病変には滑膜血管腫が挙げられ、主に膝に生じるが、関節の腫脹や疼痛から可動域制限を生じ関節症へと発展するものもある。

巨大病変や多発病変も少なからず認められ、患肢の肥大や変形、萎縮、骨溶解などによる運動機能障害も稀ではない。多発病変では消化管内の血管奇形を合併(青色ゴムまり様母斑症候群)し、下血による貧血を伴うことがある。

四肢筋肉内の静脈奇形を中心とした異常血管病変で、強い疼痛と拘縮症状を生じ、病理組織学的に腫瘍が線維脂肪組織で多く占められているものを、その病態と病理組織の特殊性から線維脂肪性脈管異常(fibro adipose vascular anomaly, FAVA)として通常の静脈奇形とは区別されるようになった。

<血液検査>

血液検査所見は一般に正常であるが、Dダイマーの上昇をしばしば認め、静脈奇形に特異的とされる。病変体積の大きい症例や複数の静脈石を有する例では、特にその傾向が強いとされるが、一肢全体に及ぶ様な巨大な静脈奇形では全身

性の血液凝固障害を伴いDダイマーの上昇に加え、フィブリノーゲンや血小板数の低下、FDPの上昇などを示すことがある。これは慢性的な血液貯留による病変内での凝固因子大量消費によって生じる凝固異常によるもので、限局性血管内凝固障害(localized intravascular coagulopathy, LIC)と呼ばれ、カポジ肉腫様血管内皮腫や房状血管腫に合併するカサバハ・メリット現象とは区別する必要がある。

<画像診断>

静脈奇形の診断で主に重要となるのは超音波検査とMRIで、超音波では病変内のflowや内腔の大きさといった性状を確認できるのに対し、MRIでは病変全体の形態や拡がりを確認するのに優れている。

超音波検査の画像所見は、蜂巣状から多嚢胞状の低エコー領域を示し、エコープローブの圧迫により貯留する血液の動きを観察できることが多い。また、容易に虚脱することも特徴的だが、静脈石を内部に伴う場合には、音響反射を伴う高エコー構造を伴い、診断とともに治療方針の決定にも有用な所見となる。ただし、年齢が低いほど静脈石の見られる頻度は少なくなる。

MRIでは、T1強調像では等～低信号、T2強調像では高信号となり、造影でゆっくりと全体的に濃染されることが多く、リンパ管腫との鑑別に有用である。脂肪組織もT2高信号になるため、皮下脂肪内病変では脂肪抑制法(STIR)を併用すると病変部の拡がり確認しやすくなる。

単純X線撮影では、血管病変自体の診断は難しいが、静脈石の確認が診断確定に有用であり、関節内滑膜血管腫における関節変形や骨内静脈奇形での骨変形の有無の確認も可能である。CT検査も骨病変が疑われる場合には有用となるが、血流動態も含めた全体像の把握にCT angiographyが有用な場合もある。多発病変を疑う場合は全身RI血液プールscintigraphyにてスクリーニングを行うことも可能であるが、所見が非典型的で他の腫瘍性病変も疑われる場合は生検を行うべきである。

<病理組織>

結合組織中に拡張した血管を認め、血管壁は薄く内腔は不規則で、平滑筋細胞を欠損していることも多い。血栓を形成するとコラーゲン沈着、静脈石形成をきたす。

令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
「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, P195-197

参考⑦ 青色ゴムまり様母斑症候群

<概念・定義>

Bean症候群とも呼ばれ、全身の皮膚および消化管を中心とした内臓に生じる静脈奇形を特徴とする。皮膚病変がゴム乳首に似ており、青色がかっているため、1958年にWilliam Beanによりblue rubber bleb nevus syndrome(青色ゴムまり様母斑症候群)と命名された。全身の皮膚以外に、消化管をはじめとする多臓器に病変が認められ、ときに重篤な出血性合併症を起こす。また、奇形血管内において局所的な凝固因子消費が生じ、全身性血液凝固異常を合併することがある。多くは散発例だが遺伝性の場合には常染色体優性遺伝を示す。

<病因>

血管奇形のうち低流速である静脈奇形に分類される。血管新生に関わるTIE2遺伝子の関与を示唆する報告もあるが、多数例においての確認は行われておらず、原因遺伝子として確定していない。今後の病因の解明が待たれる。

<疫学>

医中誌にて"blue rubber bleb nevus症候群""青色ゴムまり様母斑症候群"を検索したところ、症例報告としては約80例があり、小児の報告は約半数であった。また、本邦からの90例の集計がまとめられている。そのうち6例に家族歴があったとされる。

<臨床症状>

0.1～5cm程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚の静脈奇形が多発してみられることが特徴的であるが、小児期には皮膚病変が顕著でなく、成長とともに病変が目立つようになることが多い。静脈奇形内に静脈石を形成

したり血栓性静脈炎を併発したりすると疼痛が出現する。また皮膚のみでなく、中枢神経、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺、筋肉などにも病変を伴う。臨床的に最も重要なのは、消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血と鉄欠乏性貧血を生じることである。消化管病変が先行し、原因不明の消化管出血とされる症例もある。

<検査所見>

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

<診断の際の留意点>

臨床診断が中心であるが、とくに小児期では皮膚病変が乏しく、消化管病変による消化管出血と鉄欠乏性貧血が先行する例があり注意を要する。

小児慢性特定疾病情報センター「青色ゴムまり様母斑症候群」
https://www.shouman.jp/disease/details/16_01_001/ (2023年6月30日参照)

参考⑧ 混合型脈管奇形

混合型脈管奇形は2つ以上の脈管奇形病変が混在したものであり、以下のように様々な種類が存在する。脈管奇形症候群の一症状としての合併も知られている。

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

画像上は、混合する各脈管奇形に相当する所見が得られる。

令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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，P93-94

参考⑨ クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群（指定難病281）

<概要>

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

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行又は集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。血管腫・脈管奇形の国際学会であるISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) が提唱するISSVA分類では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形（瘻）、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）はこれらの組み合わせである。脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者のQOLを損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に限局する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。

クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形（静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形）を主とするものをクリップル・トレノネー症候群、高流速病変（動静脈奇形）を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリップル・トレノ

ネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区分することは特に小児例では困難であり、本対象疾病としてはクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性の傾向にあり、凝固系や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致死的な病態に至ることもある。

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の肥大・過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)や、病変切除などの減量手術などが行なわれる。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、生涯にわたる継続的管理を要する。

<原因>

脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として遺伝子変異(RASA1)が発見され、遺伝子治療や分子標的創薬の可能性が模索されている。病的過成長の原因も不明で、骨軟部組織の内在的(先天的)要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのかも不明である。

<症状>

四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁に来す。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下を来し、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致死的な病態に至りやすい。

<診断基準>

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

(Ⅰ)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

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

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

鑑別診断

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

(Ⅱ)細分類

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

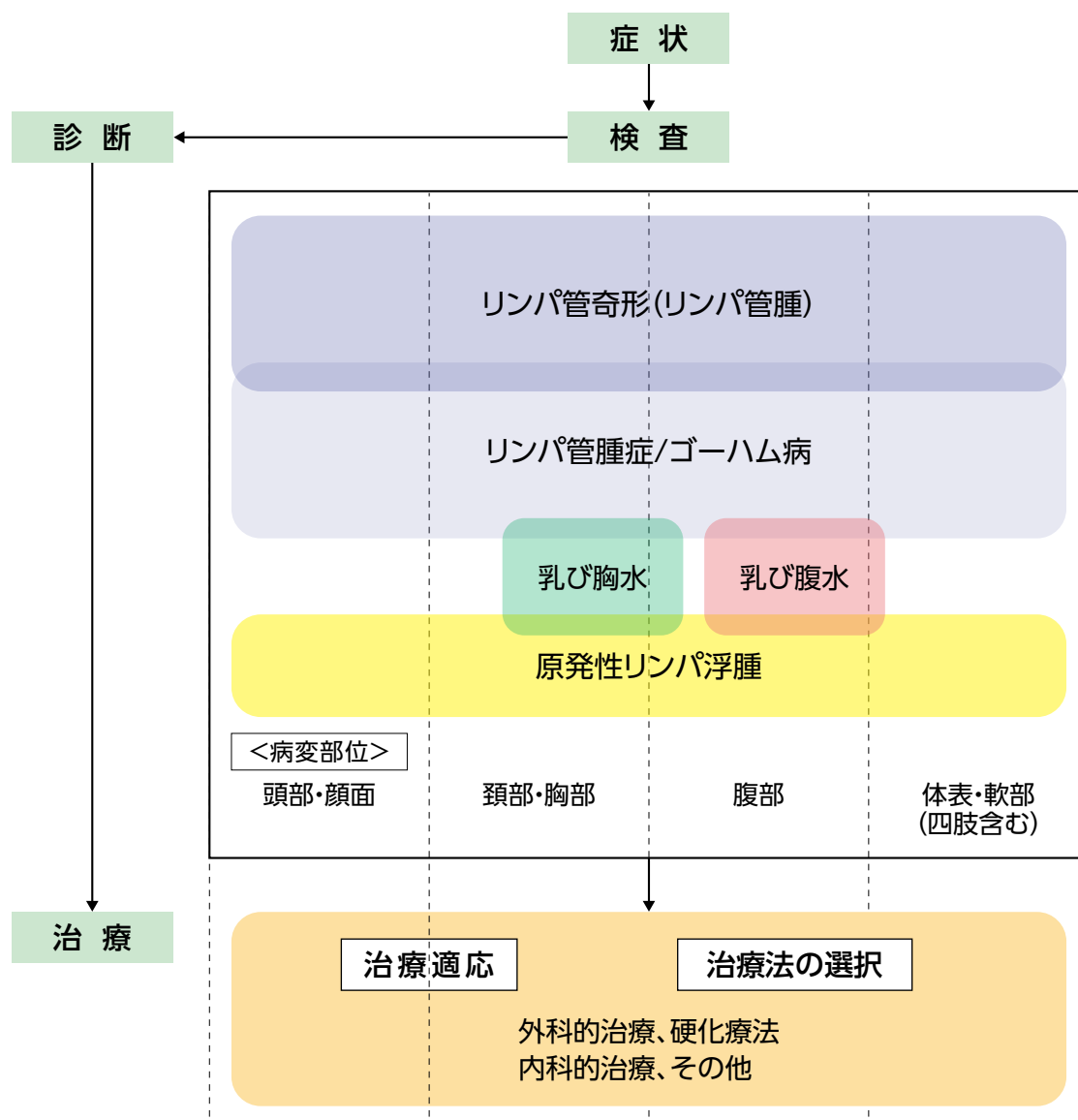
必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形。
2. 混合型脈管奇形の同肢又は対側肢の骨軟部組織の片側肥大症。
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像又は病理)上不明であるものは除外。
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外。
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外。

参考事項

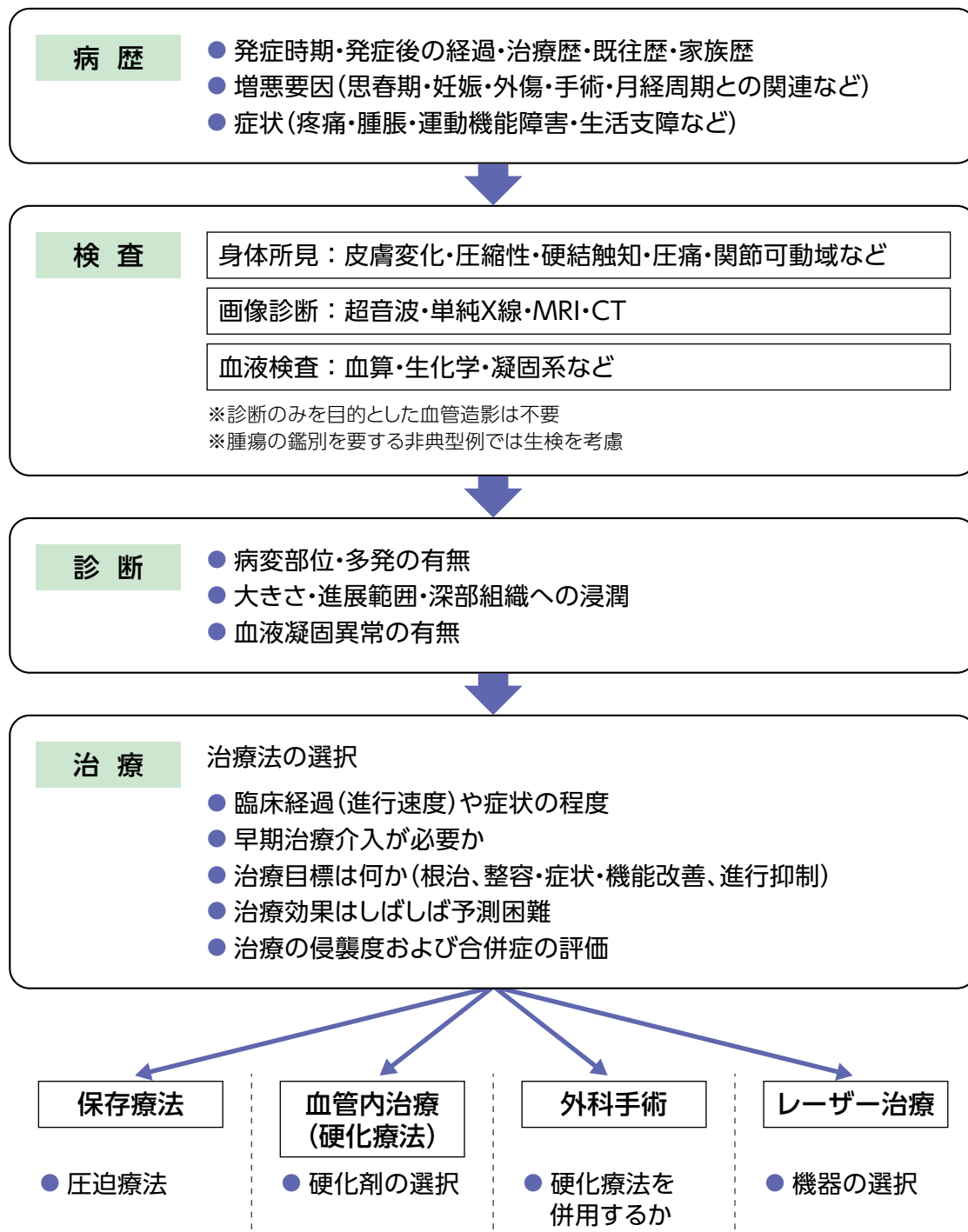
1. 毛細血管奇形、静脈の異常（二次性静脈瘤を含む）、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指（趾）症や巨指（趾）症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。
画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。
 1. 画像検査所見
超音波検査、MRI検査、血管造影検査（直接穿刺造影あるいは静脈造影）、造影CTのいずれかで、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。
 2. 理学的所見
腫瘍状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。
 3. 病理所見
拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。
7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。
生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認め、かつ5の(a)、(b)又は(c)を満たす病変。
 1. 理学的所見
圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。
 2. 画像所見
超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。
 3. 嚢胞内容液所見
リンパ(液)として矛盾がない。
 4. 除外事項
奇形腫、静脈奇形（海綿状血管腫）、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること
 5. 補助所見
 - (a) 理学的所見
 - ・ 深部にあり外観上明らかでないことがある。
 - ・ 皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
 - ・ 経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
 - ・ 感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
 - ・ 病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。
 - (b) 病理学的所見
肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。
 - (c) 嚢胞内容液所見
嚢胞内に血液が混じることがある。
8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼ばれている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消退を認めないもの

参考⑩ リンパ管疾患の診療アルゴリズム



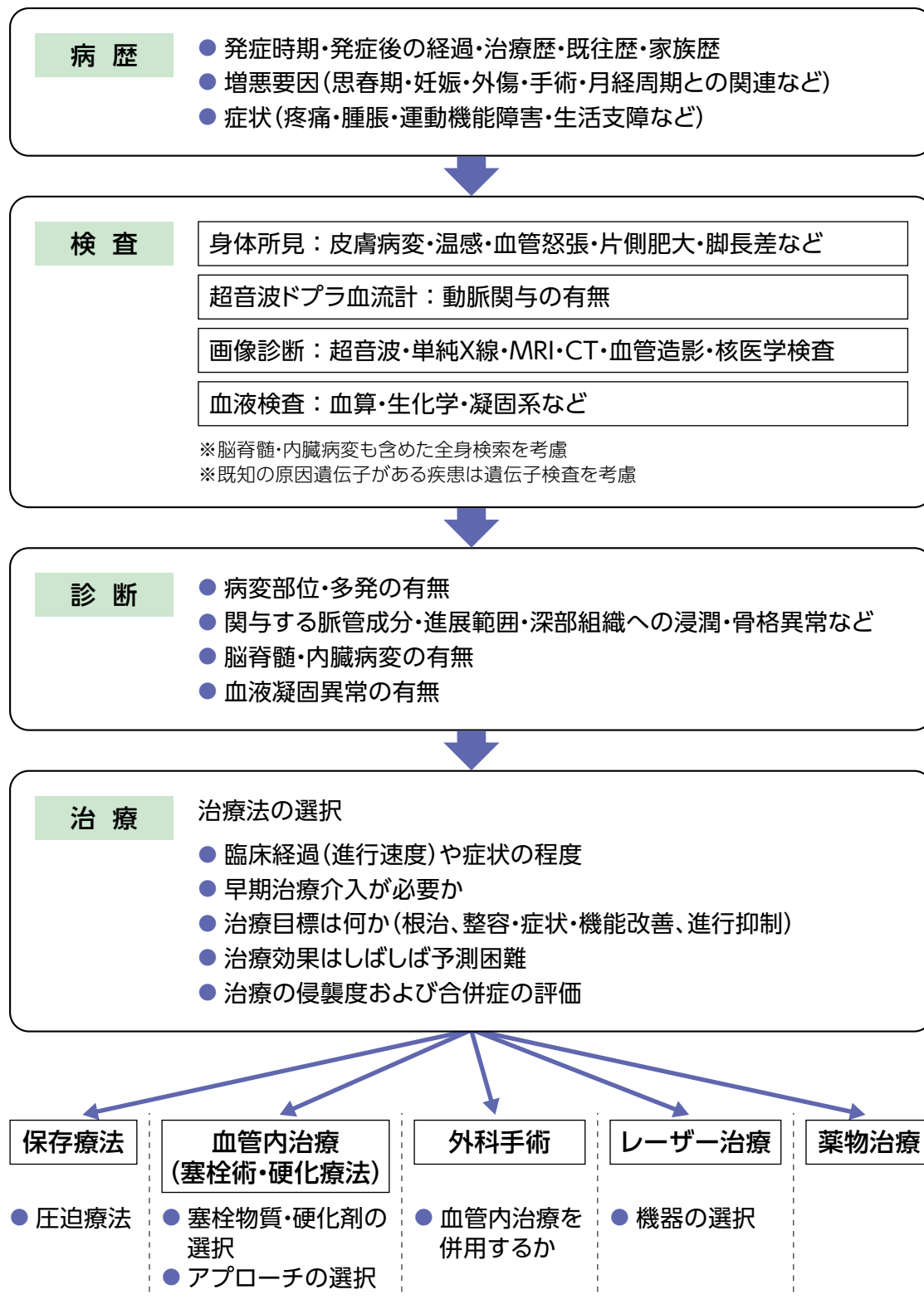
令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班
「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン2022」(第3版) 2023年3月31日, P28 より一部改変

参考⑪ 静脈奇形の診療アルゴリズム



令和2-4年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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、P24 より一部改変

参考⑫ 混合型脈管奇形・症候群の診療アルゴリズム



② 警告・禁忌

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]

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]

シロリムス誘導体には次の薬剤が含まれます：エベロリムス、テムシロリムス

③ 投与に際して注意が必要な患者

対象患者	想定されるリスク等
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	禁忌 投与は避けてください。
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ります。
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ります。
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してください。 <肝炎ウイルスキャリアの患者> 警告 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ります。 <感染又は既往歴を有する患者> 再活性化するおそれがあります。
肝機能障害患者	<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してください。血中濃度が上昇するおそれがあります。 <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ります。
妊娠可能な女性	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してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	禁忌 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ますので、投与は避けてください。
授乳婦	動物試験(ラット)で母乳中に移行することが報告されていますので、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してください。
小児等	<リンパ脈管筋腫症> 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ません。 <難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形> ・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ません。 ・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ません。
高齢者	一般に生理機能が低下していることが多いため、注意が必要です。

2) 投与前の確認項目

本剤投与前には以下の検査及び身体所見等の確認を行い、本剤の投与について慎重に検討してください。

① 胸部CT検査による間質性肺疾患の確認

本剤の投与により間質性肺疾患(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ため、胸部CT検査を実施し、間質性肺疾患の陰影の有無について確認してください。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し、必要に応じて実施してください。

間質性陰影を認める場合は臨床症状(咳嗽、呼吸困難、発熱等)の有無と併せて投与開始の可否を慎重に判断してください。

② 感染の有無

本剤の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、肝炎ウイルスの感染又は既往の有無、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行ってください(B型肝炎の対策については 6.参考資料 8)「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(80頁)をご参照ください)

③ 手術予定の有無

本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがあるため、肺移植登録又は肺移植手術の予定、その他手術予定の有無を確認してください。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してください。

④ 肝機能検査

中等度から重度の肝機能障害がある場合、投与量を半量から開始してください。

参考 リンパ脈管筋腫症の試験(MILES試験^{注1)}、MLSTS試験^{注2)}における投与開始前の検査項目

<MILES試験における投与開始前の検査項目>

- 血液学的検査/血液生化学的検査
肝機能、腎機能、血糖、空腹時脂質、血算・白血球分画
- 尿検査
- 尿妊娠検査
- 肺機能検査
6分間歩行時酸素測定、精密呼吸機能検査(スパイロメトリー、全肺気量、DLco)
- 胸部X線
- 肺HRCT

<MLSTS試験における投与開始前の検査項目>

- HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体検査
- 血液学的検査/血液生化学的検査
肝機能、腎機能、血糖、空腹時脂質、血算・白血球分画
- 尿検査
- 尿妊娠検査
- 肺機能検査
スパイロメトリー、精密呼吸機能検査
- 骨塩量測定
- 胸部X線
- 肺HRCT
- エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン測定

注1) LAMを対象として日本、米国及びカナダで実施された国際共同試験：MacCormack FX, N Engl J Med. 2011; 364(17): 1595-606.

注2) LAMを対象として本剤の安全性を主目的に実施された国内医師主導治験

参考

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験 (NPC-12T-LM試験^{注1)}、NPC-12T-CVA試験^{注2)}における登録前・投与開始前の検査項目

<NPC-12T-LM試験における登録前・投与開始前の検査項目>

- 身体所見
PS、身長、体重、体表面積、バイタルサイン、心機能検査
- 臨床検査
血液学的検査、白血球分画、凝固、血液生化学検査、肝炎、尿
- 画像
胸部X線単純写真、標的病変部位のMRI、全身骨X線 (リンパ管腫症、ゴーハム病で骨病変がある場合)
- 呼吸機能検査
スパイロメトリー
- 胸水、腹水
腹部超音波検査
- QOL調査
- 疼痛評価
- 出血評価

<NPC-12T-CVA試験における登録前・投与開始前の検査項目>

- 身体所見
PS、身長、体重、バイタルサイン、心機能検査、皮膚病変
- 臨床検査
血液学的検査、白血球分画、凝固、血液生化学検査、肝炎、尿
- 画像
胸部X線単純写真、標的病変部位のMRI、全身骨X線 (リンパ管腫症、ゴーハム病で骨病変がある場合)
- QOL調査
- 胸水
胸部X線単純写真
- 腹水
腹部超音波検査
- 疼痛評価
- 出血評価

注1) 難治性リンパ管疾患を対象として本剤錠剤の有効性及び安全性の検討のため実施された国内医師主導治験

注2) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形を対象として本剤錠剤・顆粒剤の有効性及び安全性の検討のため実施された国内医師主導治験

3) 併用薬剤の確認

① 併用禁忌(併用しないこと)

以下の薬剤とは併用しないでください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン、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)	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。

なお、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした試験(NPC-12T-CVA試験)では、生ワクチンを投与する場合、投与前1週以上、投与後4週以上、休薬するよう規定されていました。

② 併用注意(併用に注意すること)

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を阻害します。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します。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てください。当該薬剤と併用する場合は、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してください。また、リンパ脈管筋腫症患者では病態上、呼吸器系感染症を惹起しやすく、呼吸器系感染症に対してはCYP3A4阻害作用を有するエリスロマイシン、クラリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質が汎用されることから、本剤投与中のリンパ脈管筋腫症患者に対するこれらの投与を可能な限り避けてください。

薬剤名等	影響、措置方法等
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 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 リトナビル等	本剤の代謝酵素(CYP3A4等)が阻害されると考えられ、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。 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してください。
ミカファンギンナトリウム	機序は不明ですが、本剤のAUCが21%上昇したとの報告があります。 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してください。
グレープフルーツジュース	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り本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。 本剤服用時は飲食を避けてください。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	機序は不明ですが、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ります。

薬剤名等	影響、措置方法等
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	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と考えられ、本剤の血中濃度が低下することがあります。 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してください。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してください。
ロルラチニブ	ロルラチニブがP-糖蛋白を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性があります。
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	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、本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。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してください。

4) 患者と家族へのインフォームド・コンセント

治療開始に先立って、患者さん又はご家族の方に本剤の有効性及び危険性、特に間質性肺疾患の症状の特徴、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等を十分に説明の上、同意を得てから投与を開始してください。

(患者さん、ご家族の方への説明には以下の患者さん向け資材を活用ください)

本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

(3.重大な副作用とその対策(43～56頁)をご参照ください)



5) 投与方法と投与期間中の注意事項

① 用法及び用量

	錠剤	顆粒剤															
A)リンパ脈管筋腫症	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。	—															
B)難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形	通常、シロリムスとして、体表面積が1.0m ² 以上の場合には2mg、1.0m ² 未満の場合には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。	通常、シロリムスとして、体表面積が1.0m²以上の場合には2mg、0.6m²以上1.0m²未満の場合には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未満の場合には、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。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>月齢</th><th>1日あたり開始用量 (最大1mgまで)</th><th>1日あたり最大用量 (最大4mgまで)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3ヵ月未満</td><td>0.02mg/kg</td><td>0.08mg/kg</td></tr> <tr> <td>3ヵ月以上6ヵ月未満</td><td>0.04mg/kg</td><td>0.16mg/kg</td></tr> <tr> <td>6ヵ月以上12ヵ月未満</td><td>0.06mg/kg</td><td>0.24mg/kg</td></tr> <tr> <td>12ヵ月以上</td><td>0.08mg/kg</td><td>0.32mg/kg</td></tr> </tbody> </table>	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
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 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。顆粒剤では、錠剤と比較して定常状態の血中トラフ濃度が1.23倍高かった。剤形の切替えに際しては、血中濃度の変動に注意し、切替えから1～2週間後の血中トラフ濃度を確認すること。[1.4、16.1.3、16.1.4参照]

■ 投与開始

A) リンパ脈管筋腫症患者

- リンパ脈管筋腫症患者に対しては錠剤を使用し、通常、成人にはシロリムスとして1日1回2mgから投与を開始してください。
- 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してください。
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の減少が認められました*。

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

錠剤	顆粒剤										
- 体表面積が1.0m^2以上：通常、シロリムスとして、1日1回2mgから投与を開始してください。 - 体表面積が1.0m^2未満：通常、シロリムスとして、1日1回1mgから投与を開始してください。	- 体表面積が1.0m^2以上：通常、シロリムスとして、1日1回2mgから投与を開始してください。 - 体表面積が0.6m^2以上1.0m^2未満：通常、シロリムスとして、1日1回1mgから投与を開始してください。 - 体表面積が0.6m^2未満：通常、シロリムスとして、1日1回、月齢に応じた下記の用量から投与を開始してください。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>月齢</th><th>1日あたり開始用量(最大1mgまで)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3ヵ月未満</td><td>0.02mg/kg</td></tr> <tr> <td>3ヵ月以上6ヵ月未満</td><td>0.04mg/kg</td></tr> <tr> <td>6ヵ月以上12ヵ月未満</td><td>0.06mg/kg</td></tr> <tr> <td>12ヵ月以上</td><td>0.08mg/kg</td></tr> </tbody> </table>	月齢	1日あたり開始用量(最大1mgまで)	3ヵ月未満	0.02mg/kg	3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	12ヵ月以上	0.08mg/kg
月齢	1日あたり開始用量(最大1mgまで)										
3ヵ月未満	0.02mg/kg										
3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg										
6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg										
12ヵ月以上	0.08mg/kg										
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してください。錠剤は分割できませんので、1mg未満で開始する場合は顆粒剤を投与するか、錠剤の投与において開始用量を1日0.5mgにする場合は、投与回数を2日に1回(隔日投与)としてください。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の減少が認められました*。											

■ 投与時期

- 本剤の投与時期は、食後又は空腹時のいずれか一定としてください。

シロリムス楕円錠(外国人データ)：高脂肪食摂取後にシロリムス楕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%増加しましたが、 $t_{1/2}$ は食事の影響を受けませんでした。また、食後にシロリムス楕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りました。 $t_{\max}$ 及び $C_{\max}$ は食事で影響されましたが、 $t_{1/2}$ は影響されず、高脂肪食ではバイオアベイラビリティが増加することが示されました。

シロリムス液剤(外国人データ)：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%増加しました。

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ました。

■ 投与開始後

間質性肺疾患の発現リスク

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ります。リンパ脈管筋腫症患者を対象とした試験 (MLSTS試験) 終了時まで、日本人LAM患者において3例の間質性肺疾患が認められました。このうち、1例は臨床症状を認め入院治療を要し、本剤の投与を中止しました。1例は無症状でしたが、本剤の投与を中断しました。画像所見の改善後に本剤の投与を再開し、その後同疾患の再発はなく、投与を継続できました。残りの1例は画像所見及び臨床症状により、本剤の投与を中断しました。臨床症状の改善後に、本剤の投与を低用量で再開しました。

なお、難治性リンパ管疾患患者を対象とした試験 (NPC-12T-LM試験)、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした試験 (NPC-12T-CVA試験) では間質性肺疾患の発現は認められませんでした。

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ります。

(間質性肺疾患における減量・休薬基準、治療の進め方については44頁をご参照ください。)

血中トラフ濃度の測定と投与量の調節

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してください。

肝機能障害がある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があります*。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ります。なお、リンパ脈管筋腫症患者を対象とした試験 (MILES試験、MLSTS試験) のいずれにおいても、血中トラフ濃度が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ります。

また、難治性リンパ管疾患患者を対象とした試験 (NPC-12T-LM試験) でも、血中トラフ濃度が5~15ng/mLの範囲になるように投与量が調節され、有効性及び安全性が検討されました。難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした試験 (NPC-12T-CVA試験) では、血中トラフ濃度が5~15ng/mLとなるように投与量が調節され、有害事象などが発現した場合は必要に応じて減量し、血中トラフ濃度が5ng/mL未満でも可とされていました。本剤の血中濃度は患者間、患者内でもバラツキが大きいと、定期的な薬物濃度のモニタリングにより、15ng/mL以内を目安として投与量を調節する必要があります。

(難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形における血中トラフ濃度に応じた投与量の調節方法については69頁をご参照ください。)

* : 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Grade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%減少しました。(外国人データ)

剤形の切替え

日本人健康成人に錠剤1mgを2錠又は顆粒剤2mgを、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した生物学的同等性試験(NPC-12T-1試験)において、顆粒剤の錠剤に対する AUC_t 及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ1.48(90%信頼区間：1.22～1.80)及び2.30(90%信頼区間：1.90～2.78)でした。いずれも90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である0.80～1.25を満たさず、錠剤と顆粒剤は生物学的に同等と判定できませんでした。

NPC-12T-1試験における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

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値, 最大値)

また、日本人データ(1282検体)を用いた母集団薬物動態解析の結果、顆粒剤の定常状態における血中トラフ濃度は、錠剤の1.23倍(90%信頼区間：1.09～1.37)であったことから、錠剤と顆粒剤は1：0.8の用量比になると考えられました。錠剤から同じ用量の顆粒剤に切替えると、血中トラフ濃度が上昇する可能性がありますので、切替えの際は十分ご注意ください。また、母集団薬物動態解析の結果に基づき予測された、顆粒剤から錠剤へ切替えたときの錠剤での血中トラフ濃度の予測値を41頁に示します。なお、顆粒剤投与時(切替え前)の血中トラフ濃度のレベルによって、錠剤切替え後の血中トラフ濃度が異なるため、切替え前の血中トラフ濃度で層別化し、予測値を計算しました。難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者において剤形を切替える際には、血中トラフ濃度が変動する可能性に十分注意し、切替えから1～2週間後に血中トラフ濃度を確認してください。

顆粒剤から錠剤へ切替えたときの錠剤での血中トラフ濃度の予測

投与している 顆粒剤 用量	切替える 錠剤用量	錠剤へ切替え後の血中トラフ濃度の予測値* (顆粒剤投与時の血中トラフ濃度別)					
		顆粒剤投与時の血中トラフ濃度					
		5ng/mL	7.5ng/mL	10ng/mL	11.1ng/mL	12.5ng/mL	15ng/mL
0.6mg	1mg	6.8	10.2	13.6	15.0	16.9	20.3
0.7mg	1mg	5.8	8.7	11.6	12.9	14.5	17.4
0.8mg	1mg	5.1	7.6	10.2	11.3	12.7	15.2
0.9mg	1mg	4.5	6.8	9.0	10.0	11.3	13.6
1.0mg	1mg	4.1	6.1	8.1	9.0	10.2	12.2
1.1mg	1mg	3.7	5.5	7.4	8.2	9.2	11.1
1.2mg	1mg	3.4	5.1	6.8	7.5	8.5	10.2
1.3mg	2mg	6.3	9.4	12.5	13.9	15.6	18.8
1.4mg	2mg	5.8	8.7	11.6	12.9	14.5	17.4
1.5mg	2mg	5.4	8.1	10.8	12.0	13.6	16.3
1.6mg	2mg	5.1	7.6	10.2	11.3	12.7	15.2
1.7mg	2mg	4.8	7.2	9.6	10.6	12.0	14.3
1.8mg	2mg	4.5	6.8	9.0	10.0	11.3	13.6
1.9mg	2mg	4.3	6.4	8.6	9.5	10.7	12.8
2.0mg	2mg	4.1	6.1	8.1	9.0	10.2	12.2
2.1mg	3mg	5.8	8.7	11.6	12.9	14.5	17.4
2.2mg	3mg	5.5	8.3	11.1	12.3	13.9	16.6
2.3mg	3mg	5.3	8.0	10.6	11.8	13.3	15.9
2.4mg	3mg	5.1	7.6	10.2	11.3	12.7	15.2
2.5mg	3mg	4.9	7.3	9.8	10.8	12.2	14.6
2.6mg	3mg	4.7	7.0	9.4	10.4	11.7	14.1
2.7mg	3mg	4.5	6.8	9.0	10.0	11.3	13.6
2.8mg	3mg	4.4	6.5	8.7	9.7	10.9	13.1
2.9mg	4mg	5.6	8.4	11.2	12.4	14.0	16.8
3.0mg	4mg	5.4	8.1	10.8	12.0	13.6	16.3
3.1mg	4mg	5.2	7.9	10.5	11.6	13.1	15.7
3.2mg	4mg	5.1	7.6	10.2	11.3	12.7	15.2

5ng/mL未満
15ng/mL超

ng/mL

* 錠剤へ切替え後の血中トラフ濃度の予測値＝[顆粒剤投与時の血中トラフ濃度]×換算比[1/1.23]×[切替える錠剤用量]/[投与している顆粒剤用量]

③ 投与期間中の検査

注意を要する副作用	注意すべき症状/検査項目	実施期間/方法
間質性肺疾患	・ 咳嗽、呼吸困難、発熱等 ・ 胸部CT検査による肺異常所見	・ 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してください。 ・ 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し、必要に応じて実施してください。 ・ 必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力（DL_{CO}）、酸素飽和度等）、間質性肺炎マーカー（血清KL-6、SP-A、SP-D値）及び追加の画像検査を実施してください。
肝炎ウイルス等の再活性化	・ 肝機能検査 ・ 感染症	・ 定期的に肝機能検査を実施してください。 ・ 感染症の発現又は増悪に十分注意してください。
脂質異常	・ 総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール等	・ 定期的に血清脂質検査を実施してください。
腎障害	・ 尿蛋白	・ 定期的に腎機能検査及び尿蛋白測定を実施してください。

〔リンパ脈管筋腫症の試験（MILES試験、MLSTS試験）、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験（NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験）における主な検査スケジュールについては70～71頁をご参照ください。〕

④ 投与期間中の他の確認事項

■ 悪性腫瘍等の発現

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りますので、悪性腫瘍等の発現には注意してください。

■ 創傷治癒不良

本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがあります。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（致命的）が報告されていますので、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してください。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とされています。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、適切な処置を行ってください。

■ 過量投与に対する処置

外国で150mg投与後、心房細動を生じた報告が1例あります。その予後は不明ですが、一般的な対症療法を行ってください。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ます。

3. 重大な副作用とその対策

1) 間質性肺疾患

本剤の投与により間質性肺疾患(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)の副作用が生じており、海外で死亡に至った例が報告されています。

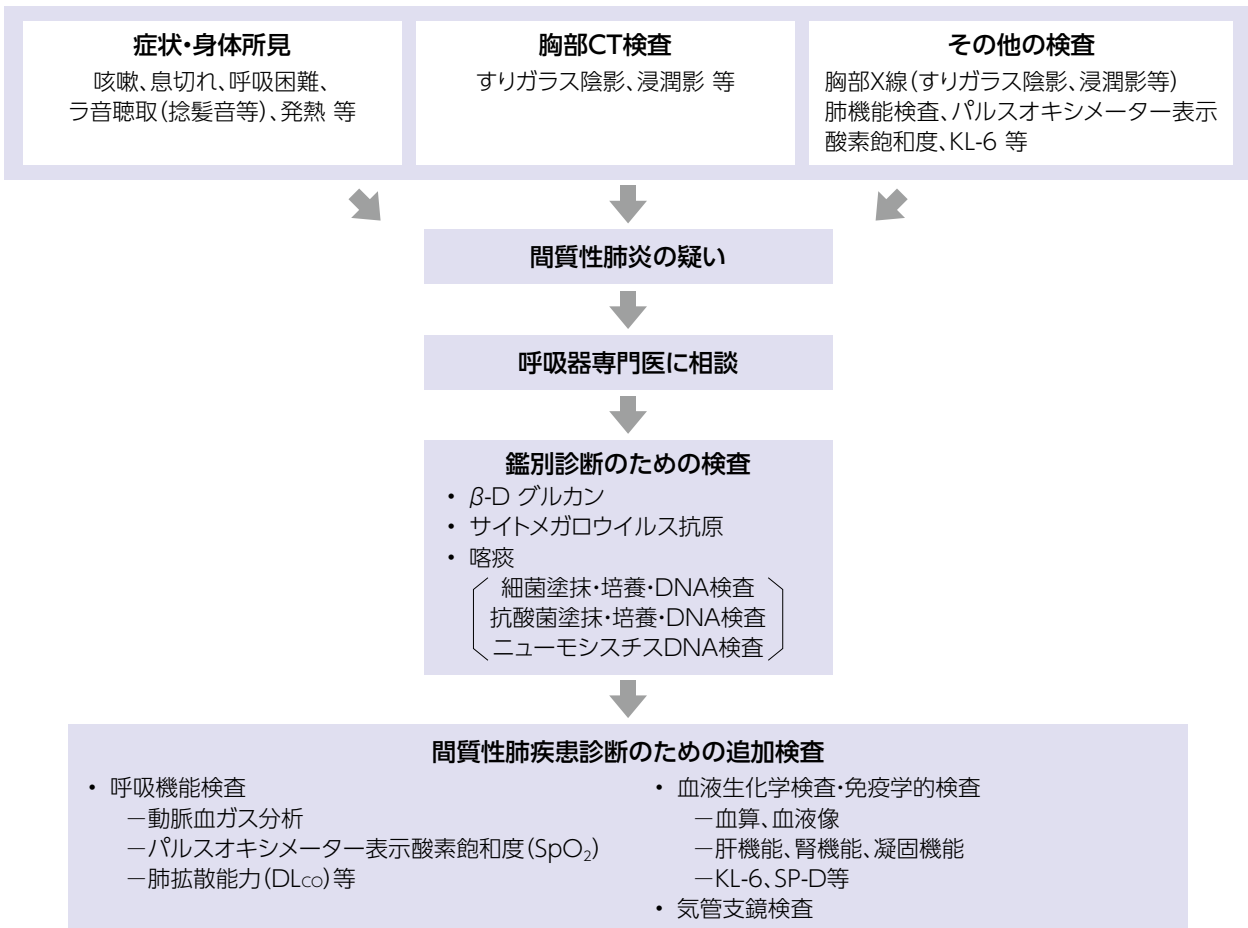
《本剤投与開始前》

- 胸部CT検査を実施し、間質性肺疾患の陰影(すりガラス陰影等)の有無について確認してください。
- 間質性陰影を認める場合は、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて慎重に投与の可否を検討してください。
- 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し、必要に応じて実施してください。

《本剤投与開始後》

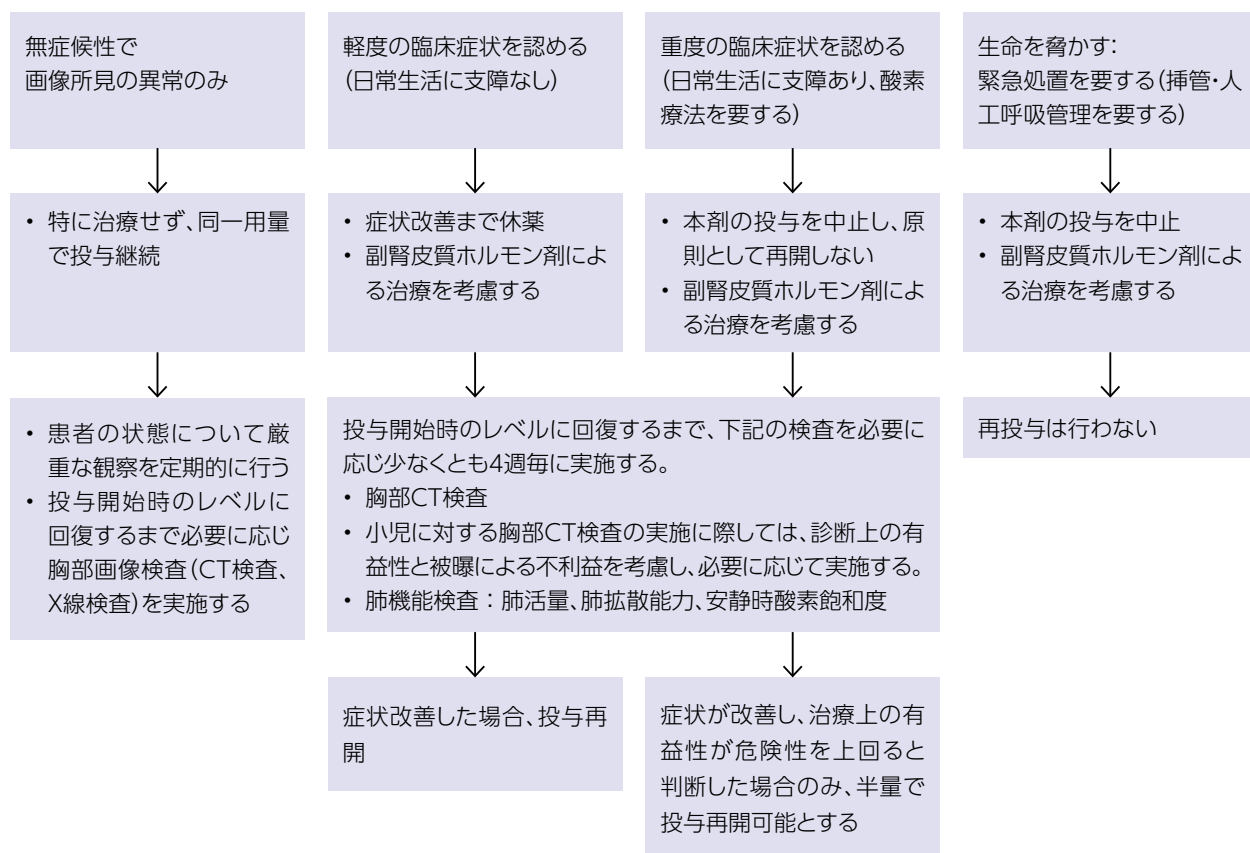
- 咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状が認められた場合、速やかに担当医に連絡するように患者にご指導ください。
- 定期的に胸部レントゲン、胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察してください。
- 異常が認められた場合、適切な検査で感染、腫瘍及びその他の医学的原因に起因する症状や疾患と鑑別してください。
- 上記原因が除外された場合、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査(肺拡散能力(DL_{CO})、パルスオキシメーター表示酸素飽和度等)、間質性肺炎マーカー(KL-6、SP-D等)及び追加の画像検査を実施してください。
- 間質性肺疾患が発現した場合は、「②減量・休薬基準、治療の進め方」に従い、休薬又は減量等の適切な処置を行ってください。
- 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し、必要に応じて実施してください。

① 間質性肺疾患診断のためのフローチャート



間質性肺疾患の診断のためには発症前の画像所見、血液所見(KL-6、SP-D等)との比較が有用です。

② 減量・休薬基準、治療の進め方



③ 発現状況

A) リンパ脈管筋腫症の試験（MILES試験、MLSTS試験）における間質性肺疾患の発現頻度

間質性肺疾患の発現頻度（副作用）は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における間質性肺疾患の発現頻度（副作用）

試験	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
Grade 副作用	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上
肺障害				3 (4.8)	1 (1.6)		3 (2.8)	1 (0.9)	
肺臓炎	1 (2.2)	1 (2.2)					1 (0.9)	1 (0.9)	

例数 (%)

MedDRA/J version 23.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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）

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験（NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験）における間質性肺疾患の発現頻度

NPC-12T-LM試験及びNPC-12T-CVA試験では、間質性肺疾患の発現は認められませんでした。

④ 間質性肺疾患の症例概要

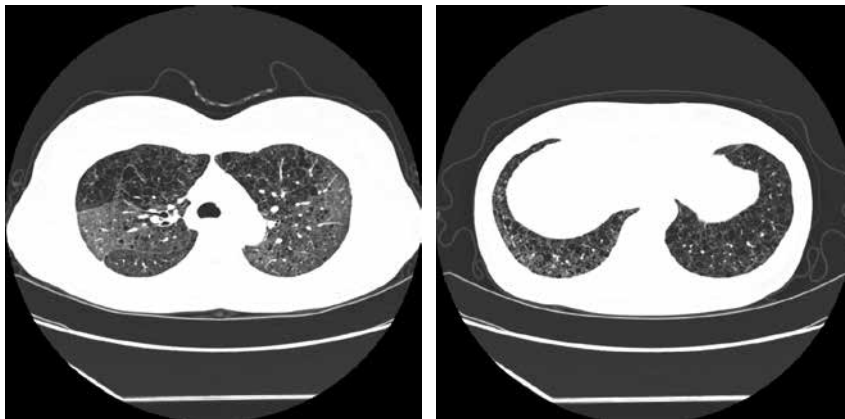
《間質性肺疾患(肺臓炎、肺障害)の症例概要》

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 の外国症例
女性、 40代 ^{*1}	2mg/日で開始 投与14日目に、 3mg/日に増量*	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(581U/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 の国内症例
女性、 30代 ^{*2}	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 の国内症例
女性、 30代	2mg/日で開始 投与100日目に、 3mg/日に増量*	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 の国内症例

* シロリムストラフ濃度が5ng/mL未満であったため、増量した。

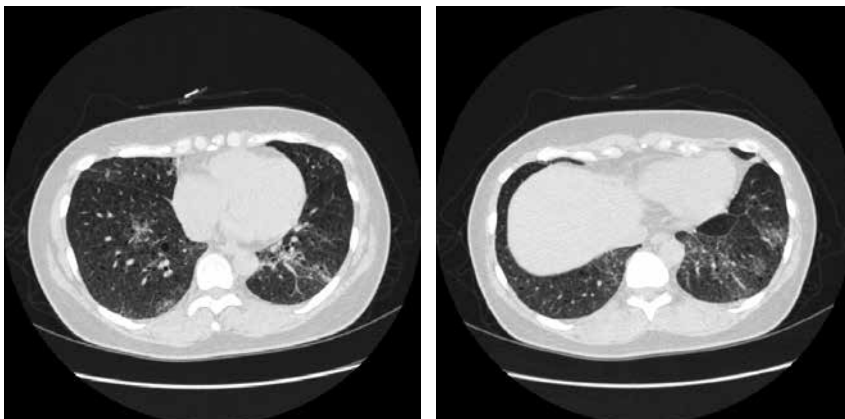
※1 女性、40代

両肺野にびまん性・非区域性のすりガラス陰影を認めた。



※2 女性、30代

両側下肺野を中心に斑状のすりガラス陰影を認めた。粒状影も伴っていた。



2) 感染症

- 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を発症する可能性、また感染症を合併している患者では症状が悪化する可能性があります。また、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てください。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置(投与中止、抗菌剤投与等)を行ってください。

- B型肝炎ウイルスキャリア(HBs抗原陽性)又はB型肝炎既往感染者(HBs抗原陰性かつ、HBc抗体又はHBs抗体陽性)と診断される患者についてはB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれ、肝不全から死亡に至る可能性があります。

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等、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください(6.参考資料 8)「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(80頁)をご参照ください。

① 減量・休薬基準、治療の進め方

肺炎、腎盂腎炎又は敗血症といったあらゆる深部感染、及び発熱を伴う感染症については、感染が消退するまで本剤の投与を中断してください。

再開する場合は、医師の判断で中断前の用量から開始してください。

② 発現状況

A) リンパ脈管筋腫症の試験(MILES試験、MLSTS試験)における感染症の発現頻度

感染症の発現頻度(副作用)は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における感染症の発現頻度(発現率1%以上の副作用)

試験	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
	Grade	全Grade	Grade3 Grade4 以上	全Grade	Grade3 Grade4 以上	Grade4 以上	全Grade	Grade3 Grade4 以上	Grade4 以上
上咽頭炎				31(49.2)			31(28.4)		
感染		19(41.3)	2(4.3)				19(17.4)	2(1.8)	
気管支炎				14(22.2)	1(1.6)		14(12.8)	1(0.9)	
胃腸炎				6(9.5)			6(5.5)		
歯周炎				5(7.9)			5(4.6)		
肺炎				5(7.9)	1(1.6)		5(4.6)	1(0.9)	
咽頭炎				4(6.3)			4(3.7)		
結膜炎				3(4.8)			3(2.8)		
膀胱炎				3(4.8)			3(2.8)		
歯肉炎				3(4.8)			3(2.8)		
帯状疱疹				3(4.8)			3(2.8)		
口腔ヘルペス				3(4.8)			3(2.8)		
麦粒腫				2(3.2)			2(1.8)		
外耳炎				2(3.2)			2(1.8)		
副鼻腔炎				2(3.2)			2(1.8)		
扁桃炎				2(3.2)			2(1.8)		
外陰部腔カンジダ症				2(3.2)			2(1.8)		
無症候性細菌尿				2(3.2)			2(1.8)		

例数(%)

MedDRA/J version 23.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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)

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験 (NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験)における感染症の発現頻度

感染症の発現頻度(副作用)は以下の通りです。

NPC-12T-LM試験における感染症の発現頻度

試験	NPC-12T-LM試験 (n=11)		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用			
上気道感染	4(36.4)		
咽頭炎	3(27.3)		
気管支炎	2(18.2)		
皮膚感染	2(18.2)	2(18.2)	
結膜炎	1(9.1)		
喉頭炎	1(9.1)		
肺炎	1(9.1)	1(9.1)	
唾液腺炎	1(9.1)		
感染性腸炎	1(9.1)		

例数(%)

MedDRA/J Ver.23.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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試験における感染症の発現頻度

試験	NPC-12T-CVA試験 (n=13)		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用			
上気道感染	2(15.4)		
RSウイルス感染	2(15.4)	2(15.4)	
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)		
細菌感染	1(7.7)	1(7.7)	
気道感染	1(7.7)		

例数(%)

MedDRA/J Ver.25.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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)

※難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験 (SRL-CVA-01試験) の中間結果において、重篤な副作用として蜂巣炎が6例、肺炎が2例、胃腸炎、リンパ管炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘモフィルス性肺炎、敗血症、上気道感染、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症がそれぞれ1例に認められました(78頁参照)。

③ 予防法

- 投与開始前に、感染源となり得る病巣(う歯、歯槽疾患、痔疾、皮膚病変等)をあらかじめ治療しておきます。
- 感染予防に関して患者に十分な説明を行い、清潔を保つように指導します。口腔内、肺、気管支、血管内カテーテル挿入部、肛門等は感染巣となる可能性があります。
- 手洗い、うがい、食後の歯磨き、排便後のシャワートイレの使用、外出時のマスク着用、加熱処理食品の摂取等の対策を指導します。

田村和夫編集：がん治療副作用対策マニュアル改訂第3版(南江堂) 103-115
照井康仁：臨床外科2012; 67(7): 878-881

3) 消化管障害

- 本剤の投与により高頻度に口内炎、下痢、悪心、口唇炎、嘔吐等があらわれます。
- 異常が認められた場合には適切な処置を行い、必要に応じて休薬又は減量してください。

① 口内炎における減量・休薬基準、治療の進め方

- ・ 軽微な口腔内疼痛症状が発現した場合には、含嗽剤を処方してください。
- ・ 2週間以上口内炎による疼痛症状が軽快しない場合は、主治医の判断で、本剤を減量してください。
- ・ 減量しても口腔内疼痛が重度又は著しく飲食に支障をきたす場合には、本剤の投与を中断してください。
- ・ 改善後、本剤の投与を再開するかどうかは個々の病態に応じて総合的に判断してください。

② 発現状況

A) リンパ脈管筋腫症の試験(MILES試験、MLSTS試験)における消化管障害の発現頻度

消化管障害の発現頻度(副作用)は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における消化管障害の発現頻度(発現率5%以上の副作用)

試験 副作用	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上
口内炎	29(63.0)	1(2.2)		56(88.9)	2(3.2)		85(78.0)	3(2.8)	
下痢	26(56.5)	1(2.2)		22(34.9)			48(44.0)	1(0.9)	
悪心	13(28.3)			8(12.7)			21(19.3)		
腹痛				9(14.3)	1(1.6)		9(8.3)	1(0.9)	
便秘	2(4.3)			7(11.1)			9(8.3)		
口唇炎	1(2.2)			7(11.1)			8(7.3)		
胃腸障害	8(17.4)						8(7.3)		
嘔吐	2(4.3)			5(7.9)			7(6.4)		
下腹部痛				6(9.5)			6(5.5)		
上腹部痛				6(9.5)			6(5.5)		
軟便				6(9.5)			6(5.5)		

例数(%)

MedDRA/J version 23.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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)

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験(NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験)における消化管障害の発現頻度

消化管障害の発現頻度(副作用)は以下の通りです。

NPC-12T-LM試験における消化管障害の発現頻度

試験	NPC-12T-LM試験 (n=11)		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用			
□内炎	9(81.8)	1(9.1)	
下痢	5(45.5)		
腹痛	3(27.3)		
腹部膨満	1(9.1)	1(9.1)	
消化不良	1(9.1)		
胃食道逆流性疾患	1(9.1)		
□腔内痛	1(9.1)		
歯周病	1(9.1)		

例数(%)

MedDRA/J Ver.23.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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試験における消化管障害の発現頻度

試験	NPC-12T-CVA試験 (n=13)		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用			
□内炎	10(76.9)		
下痢	3(23.1)		
腹痛	2(15.4)		
悪心	2(15.4)		
上腹部痛	1(7.7)		

例数(%)

MedDRA/J Ver.25.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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)

※難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験(SRL-CVA-01試験)の中間結果において、重篤な副作用として腹部膨満、腹腔内出血がそれぞれ1例に認められました(78頁参照)。

③ 口内炎の予防法・対処法

- 治療前から口腔内の清潔を保ち、口腔内の局所感染を防止することが重要です。感染源となり得る歯、歯槽膿漏の処置や義歯の調整、清潔ケアや歯のブラッシング指導を行います。
 - 生理食塩水又はアルコールやメントールが含まれていないうがい薬でうがいをする。口の中が乾燥しないよう、こまめに水分を補給するように指導してください。
 - 熱い食事や硬い食べ物、刺激の強い食べ物は避けるように指導してください。
 - 口内炎による疼痛が重度となり、それにより著しく飲食等に支障をきたす場合には、局所鎮痛薬の口腔内投与、口腔粘膜用の外用ステロイド製剤（軟膏や貼付剤等）や、鎮痛薬の内服等の使用を判断してください。
 - 本剤を服用中、「口の中やくちびるのただれ」、「高熱（38℃以上）」、「眼の充血」、「のどの痛み」、「皮ふが広い範囲にわたり赤くなる」などがみられ、それらの症状が持続したり、急激に悪くなったりするような場合は、放置せず、ただちに歯科医師等、専門機関に紹介してください。一般に口内炎は、原因と考えられる医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いのですが、数日以内あるいは1ヵ月以上たってから起こることもあります。
- なお、歯科医師等、専門機関に紹介する際には、本剤を服用していること、および服用してからどのくらいたっているのかなどを伝えてください。

遠藤一司監修：がん薬物療法の支持療法マニュアル 症状の見分け方から治療まで(南江堂) 34-44
 岡元るみ子, 佐々木常雄編集：がん化学療法 副作用対策ハンドブック 副作用の予防・治療から、抗がん剤の減量・休薬の基準、外来での注意点まで(羊土社) 63-65
 より引用・一部改変
 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性口内炎(平成21年5月(令和5年4月改定))

4) 皮膚障害

- 本剤の投与によりざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、発疹等の皮膚障害があらわれることがあります。
- 異常が認められた場合には症状に応じて休薬又は減量する等適切な処置を行ってください。

① 減量・休薬基準、治療の進め方

- ・ 皮膚障害の程度に応じて、症状がみられなくなるまで休薬し、患者の許容度に応じて休薬前の用量以下で投与を再開してください。
- ・ 全身性の皮膚炎等があらわれた場合は、本剤の投与を中止してください。

② 発現状況

A) リンパ脈管筋腫症の試験 (MILES試験、MLSTS試験) における皮膚障害の発現頻度

皮膚障害の発現頻度(副作用)は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における皮膚障害の発現頻度(発現率5%以上の副作用)

試験 Grade 副作用	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上
ざ瘡	20(43.5)			12(19.0)			32(29.4)		
発疹				26(41.3)			26(23.9)		
ざ瘡様皮膚炎				19(30.2)			19(17.4)		
皮膚障害	13(28.3)						13(11.9)		

例数(%)

MedDRA/J version 23.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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)

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験 (NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験)における皮膚障害の発現頻度

皮膚障害の発現頻度 (副作用) は以下の通りです。

NPC-12T-LM試験における皮膚障害の発現頻度

試験	NPC-12T-LM試験 (n=11)		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用			
ざ瘡様皮膚炎	8 (72.7)	1 (9.1)	
皮膚炎	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)		

例数 (%)

MedDRA/J Ver.23.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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試験における皮膚障害の発現頻度

試験	NPC-12T-CVA試験 (n=13)		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用			
ざ瘡	3 (23.1)		
皮膚炎	1 (7.7)		

例数 (%)

MedDRA/J Ver.25.0に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を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)

③ 対処法

- 軽度のものでは抗ヒスタミン薬の投与により一過性に消退します。また乾燥性の場合には、保湿作用の強い軟膏類の外用や、掻破による慢性湿疹化を防ぐため、ステロイド軟膏外用、止痒薬投与が行われます。
 - ざ瘡については、「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023」に記載されている治療アルゴリズム (外用剤の配合剤や併用療法等) を参照してください。
- 中等症以上の症状を認めた場合は、早急に皮膚科専門医に相談してください。

吉田清一監修：がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版 (先端医学社) 274-285より引用・一部改変

5) その他の重大な副作用

副作用	発現状況	処置等
アナフィラキシー	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ります。	本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。
進行性多巣性白質脳症 (PML)	JCウイルス*の再活性化が起こることがあります。	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、適切な処置を行ってください。
BKウイルス腎症	BKウイルスの再活性化が起こることがあります。	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ってください。
体液貯留	末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留、腹水等があらわれることがあります。	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ってください。
脂質異常症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中コレステロール増加、高脂血症、脂質異常等を生じる可能性があります。	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、必要に応じて高脂血症用剤を投与、休薬又は減量する等適切な処置を行ってください。
創傷治癒不良	治癒不良、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、瘢痕ヘルニア、吻合部離開等があらわれることがあります。 肺移植患者において気管支吻合部離開例(致死的)が報告されています。	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してください。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です。 創傷時には観察を十分に行い、創傷治癒不良が認められた場合には創傷が治癒するまで投与を中止し、適切な処置を行ってください。
腎障害	蛋白尿、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等があらわれることがあります。	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し、適切な処置を行ってください。

*難病情報センター 進行性多巣性白質脳症 (PML) (指定難病25)

6) その他の重要な基本的注意

副作用	発現状況	処置等
悪性腫瘍	悪性リンパ腫、悪性腫瘍(特に皮膚)が発現する可能性があります。	本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

リンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現頻度

	MILES試験		MLSTS試験	NPC-12T-LM試験	NPC-12T-CVA試験	臓器移植患者対象試験		
事象名	ラパリムス群 (46例)	プラセボ群 (43例)	ラパリムス群 (63例)	ラパリムス群 (11例)	ラパリムス群 (13例)	ラパリムス群 ^{a)} (3272例)	プラセボ群 ^{a)} (284例)	対照薬群 ^{b)} (668例)
基底細胞癌						80(2.4)	9(3.2)	23(3.4)
扁平上皮癌						48(1.5)	5(1.8)	29(4.3)
皮膚有棘細胞癌						25(0.8)	3(1.1)	7(1.0)
皮膚癌						13(0.4)	2(0.7)	5(0.7)
リンパ腫						10(0.3)	1(0.4)	
前立腺癌						10(0.3)		3(0.4)
腎細胞癌						8(0.2)		
偽リンパ腫						6(0.2)		
基底扁平上皮癌						4(0.1)		3(0.4)
結腸癌						4(0.1)		2(0.3)

例数(%)

a) ラパリムス群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等を併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

4. Q&A

1) 投与開始前に関するQ&A

Q1

間質性肺疾患の患者には、どのように投与すればよいですか？

A1

肺に間質性陰影を認める患者では間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがあるため、慎重に投与してください。本剤の投与により、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、海外においては死亡に至った例が報告されています。また、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ります。

投与開始前に胸部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してください。投与開始後は定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察してください。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し、必要に応じて実施してください。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（DLco）、酸素飽和度、動脈血ガス分析等）及び追加の画像検査を実施してください。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行ってください。

（間質性肺疾患が発現した場合の休薬・中止の目安については44頁をご参照ください。）

Q2

感染症を合併している患者、肝炎ウイルスや結核等の感染又は既往歴を有する患者に投与した場合、どのようなリスクがありますか？

A2

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ます。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ります。

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行った上で慎重に投与してください。本剤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等、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現、増悪に十分注意してください。

B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者（HBs抗原陰性でHBc抗体陽性又はHBs抗体陽性の患者）で肝炎ウイルスマーカーや肝機能に異常が認められた場合は、肝臓専門医にご相談ください。

Q3

肝機能障害の患者には、どのように投与すればよいですか？

A3

肝機能障害患者に本剤を投与する場合、肝機能正常患者に比べて血中濃度が上昇する可能性があります。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の減少が認められています^{*}。そのため、中等度から重度の肝機能障害のある患者では投与量を半量から開始してください。なお、錠剤は分割できません。錠剤の投与において、開始用量を1日0.5mgにする場合は、投与回数を2日に1回（隔日投与）としてください。難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の小児患者に1mg未満で開始する場合は、顆粒剤を投与してください。また、投与開始後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してください。

※軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類Grade A）13例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類Grade B）5例、重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類Grade C）9例、肝機能正常患者27例を対象に、シロリムス液剤15mg^③を単回投与したとき、軽度、中等度、重度肝機能障害患者では、肝機能正常患者と比較してAUC₀₋₂₄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%延長しました。（外国人データ）

注）本剤の用法及び用量は以下の通りです。

〈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

Q4

腎機能障害の患者に本剤を投与する場合、投与量の調節は必要ですか？

A4

腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験は実施していませんが、シロリムス液剤及びその代謝物の腎排泄は2.2%と非常に低いため、腎機能障害の程度に基づく投与量調節は必要ないと考えられました。

ただし、本剤の副作用としてネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、蛋白尿、血中クレアチニン増加等の腎障害があらわれることがあるため、腎機能障害の重症化を回避するために、本剤投与開始後は定期的な蛋白尿の定量モニタリング等が必要です。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

Q5

手術と本剤投与の間には、どの程度の期間(間隔)をあける必要がありますか？

A5

本剤の投与により創傷治癒不良のおそれがあり、副作用として治癒不良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、瘢痕ヘルニア、吻合部離開等があらわれることがあります。また、海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例(致命的)が報告されていますので、肺移植登録済みで本剤を投与している患者では、移植を受ける前には本剤の投与を中止し、2週間以上の十分な休薬期間を確保してください。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等注意が必要です。

創傷治癒不良が認められた場合には創傷が治癒するまで投与を中止し、適切な処置を行ってください。

Q6

本剤と併用できない薬剤はありますか？

A6

本剤投与期間中には生ワクチン(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)の使用を避けてください。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ります。

なお、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした試験(NPC-12T-CVA試験)では、生ワクチンを投与する場合、投与前1週以上、投与後4週以上、休薬するよう規定されていました。

Q7

CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤と併用してもよいですか？

A7

CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤(2. ラパリムス錠・顆粒の投与にあたって 3)併用薬剤の確認 34～35頁参照)との併用は、本剤の薬物動態に影響を及ぼすため、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等を考慮し、併用は可能な限り避けてください。併用する場合には、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してください。

Q8

リンパ脈管筋腫症に顆粒剤は投与できますか？

A8

リンパ脈管筋腫症患者を対象に、顆粒剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施していません。リンパ脈管筋腫症患者に対しては、錠剤を投与してください。

2) 用法及び用量に関するQ&A

Q9

錠剤と顆粒剤の切替え時の用量比は？

A9

錠剤と顆粒剤を比較した生物学的同等性試験において、両製剤は生物学的に同等と判定できませんでした。母集団薬物動態解析の結果、顆粒剤の血中トラフ濃度が錠剤と比較して1.23倍となったことから、錠剤と顆粒剤の用量比は、1：0.8（錠剤1mgに対して顆粒剤0.8mg）で血中トラフ濃度が両製剤でほぼ同レベルになると考えられました。なお、錠剤は1mg単位である一方、顆粒剤は1mgより小さい単位で用量調節されるため、顆粒剤から錠剤へ切替える際に1：0.8（錠剤：顆粒剤）の用量比で切替えない場合もありますので、「顆粒剤から錠剤へ切替えたときの錠剤での血中トラフ濃度の予測」（41頁）も参考に、切替え後の用量をご検討ください。また、剤形を切替える際には、血中トラフ濃度が変動する可能性があるため、切替えから1～2週間後に血中トラフ濃度を確認してください。

Q10

効果が認められない場合、増量してもよいですか？

A10

リンパ脈管筋腫症患者、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者に錠剤を投与する場合、いずれも1日1回4mgを超えない範囲であれば増量は可能です。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者に顆粒剤を投与する場合、体表面積が 0.6m^2 以上では1日1回4mgを超えない範囲で、体表面積が 0.6m^2 未満では月齢ごとに設定された最大用量^{*1}又は4mgのいずれか少ない方の用量を超えない範囲で増量が可能です。

ただし、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してください。また、本剤の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される場合^{*2}も同様です。

※1：1日あたり最大用量（最大4mgまで）
 3ヵ月未満… 0.08mg/kg
 3ヵ月以上6ヵ月未満… 0.16mg/kg
 6ヵ月以上12ヵ月未満… 0.24mg/kg
 12ヵ月以上… 0.32mg/kg

※2：・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
 （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してください。）
 ・CYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合

Q11

1日1回投与ですが、いつ投与したらよいですか？

A11

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ため^{*}、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ようにしてください。

※健康成人24例にシロリムス錠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%（19分）、65%及び23%増加しました。（外国人データ）
 また、健康成人22例にシロリムス液剤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254%増加、34%減少及び35%増加しました。（外国人データ）

Q12

本剤を1日2～3回に分けて投与してもよいですか？

A12

1日2～3回に分けて投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。1日2～3回に分けての投与は推奨できません。

Q13 小児の投与量はどのように調節したらよいですか？

A13 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の小児患者に錠剤を投与する場合、体表面積が 1.0m^2 以上では 2mg 、 1.0m^2 未満では 1mg から開始してください。血中トラフ濃度は 15ng/mL 以内を目安とし、患者の状態により1日1回 4mg を超えない範囲で適宜投与量を調節してください。また、錠剤は分割できませんので、 1mg 未満で開始する場合は顆粒剤を投与するか、錠剤の投与において開始用量を1日 0.5mg にする場合は、投与回数を2日に1回（隔日投与）としてください。なお、錠剤を用いて、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の低出生体重児、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されていません。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の小児患者に顆粒剤を投与する場合、体表面積が 1.0m^2 以上では 2mg 、 0.6m^2 以上 1.0m^2 未満では 1mg から開始してください。体表面積が 0.6m^2 未満では月齢に応じて、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 から開始してください。血中トラフ濃度は 15ng/mL 以内を目安とし、患者の状態により、体表面積が 0.6m^2 以上の小児患者では1日1回 4mg を超えない範囲で、体表面積が 0.6m^2 未満では月齢ごとに設定された最大用量（開始用量の4倍）又は 4mg のいずれか少ない方の用量を超えない範囲で適宜投与量を調節してください。

なお、顆粒剤を用いて、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の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されていません。

Q14 本剤を飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

A14 飲み忘れた場合、いつもの投与時間より6時間以内であれば、すぐに投与してください。ただし、6時間以上経過している場合は、次の日の投与時間に1回分だけ投与してください。

Q15 水、ぬるま湯以外で投与してもよいですか？

A15 水又はぬるま湯以外での投与は推奨できません。特にグレープフルーツジュースで投与することは避けてください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現につながる可能性があります。

Q16 錠剤を砕いて投与してもよいですか？

A16 錠剤を粉砕したり、割って投与した場合の安全性及び有効性は確立していないため、推奨できません。

Q17 副作用が発現して減量していましたが、回復したので再増量してもよいですか？

A17 再増量する場合は、より頻回の検査を実施する等患者の状態を十分に観察し、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して、慎重に行ってください。

Q18

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に対して本剤が有効な場合に、投与を終了する具体的な目安はありますか？

A18

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形では、病変による機能面への影響、出血、疼痛等の症状の強さ、本剤の病変縮小のスピードなどが個々の患者により異なりますが、次のいずれかの場合を目安として本剤投与終了をご検討ください。

- ① 病変の縮小、症状の軽快により、患者のQOLが大きく改善したとき
- ② 疾患が原因で生じている日常生活の支障が大きく取り除かれたとき
- ③ 病変が複雑かつ広範囲で、出血等の症状もあって手術や硬化療法など外科的処置が困難な場合に、本剤により外科的処置が可能な状態まで改善し、外科的処置を行えるようになったとき

3) 投与開始後(副作用、検査等)に関するQ&A

Q19

主な副作用は、いつ頃発現しますか？

A19

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした試験(MILES試験とMLSTS試験の合算)において、発現頻度の高い副作用についてその発現時期別の集計を行ったところ、下痢及び口内炎は服薬後3ヵ月以内の発現率が高く、その後は低率となったことから、治療開始後の比較的初期に発現しやすい傾向がみられました。また、咳嗽、呼吸困難、呼吸障害及び上気道の炎症といった呼吸器関連の副作用、感染及び上咽頭炎、皮膚障害については、治療開始から長期間経過後まで発現する傾向がみられました。

難治性リンパ管疾患患者を対象とした試験(NPC-12T-LM試験)において、服薬後84日以内で発現率が上位であった副作用は、口内炎、次いでざ瘡様皮膚炎でした。85～364日に発現した副作用では、下痢、ざ瘡様皮膚炎の発現率が上位でした。発現時期別の内訳は、口内炎が服薬後7日以内で1/11例(9.1%)、8～28日で5/11例(45.5%)、29～84日で2/11例(18.2%)、85～364日で1/11例(9.1%)でした。ざ瘡様皮膚炎は、服薬後8～28日で4/11例(36.4%)、29～84日で1/11例(9.1%)、85～364日で3/11例(27.3%)でした。下痢は、服薬後7日以内及び29～84日で各1/11例(9.1%)、85～364日で3/11例(27.3%)でした。なお、365日以降では、副作用が2例[上気道感染、浮腫各1/8例(12.5%)]報告されました。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした試験(NPC-12T-CVA試験)では、服薬後3ヵ月以内、3ヵ月超のいずれにおいても、口内炎、発熱の発現率が上位でした。発現時期別の内訳は、口内炎が服薬後1ヵ月以内で7/13例(53.8%)、1～3ヵ月で2/13例(15.4%)、3～6ヵ月で8/13例(61.5%)、6ヵ月超で4/13例(30.8%)でした。発熱は、服薬後1ヵ月以内で6/13例(46.2%)、1～3ヵ月で3/13例(23.1%)、3～6ヵ月で1/13例(7.7%)、6ヵ月超で6/13例(46.2%)でした。

Q20

主な副作用の発現頻度はどれくらいですか？

A20

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした国内医師主導治験 (MLSTS試験) では、本剤錠剤が投与された63例中63例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。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%) 等でした。

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした臨床試験 (MILES試験) では、本剤錠剤が投与された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) が認められました。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%) 等でした。

難治性リンパ管疾患患者を対象とした国内医師主導治験 (NPC-12T-LM試験) では、本剤錠剤が投与された11例中11例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。主なものは、口内炎9例 (81.8%)、ざ瘡様皮膚炎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%) 等でした。

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内医師主導治験 (NPC-12T-CVA試験) では、本剤錠剤・顆粒剤が投与された13例中13例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。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%) 等でした。

※難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした国内特定臨床研究 (SRL-CVA-01試験) の中間結果では、本剤錠剤・顆粒剤が投与された119例中34例に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。

主なものは、口内炎12例、ざ瘡様皮膚炎8例、蜂巣炎6例等でした。

副作用の発現率の詳細については、「3. 重大な副作用とその対策」(43～56頁) 及び「6. 参考資料」の「4) リンパ脈管筋腫症の試験 (MILES試験、MLSTS試験) 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」(72～75頁) 及び「5) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験 (NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験) 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」(76～77頁) をご参照ください。

Q21

間質性肺疾患の発現頻度は？

A21

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした2試験において計4例 (3.7%) [MILES試験：肺臓炎1例、MLSTS試験：肺障害3例] に間質性肺疾患がみられましたが、いずれも回復又は軽快しました。また、本剤と同じmTOR阻害剤であるエベロリムス (アフィニートール錠) ^{※1} 及びテムシロリムス (トーリセル点滴静注液) ^{※2} では間質性肺疾患がそれぞれに11.6%、6.2%みられています。したがって、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ました。そのため、患者に対しては、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう指導してください。

※1：エベロリムス (アフィニートール錠2.5mg/アフィニートール5mg) 電子添文 (2023年1月改訂 (第2版))

※2：テムシロリムス (トーリセル点滴静注液25mg) 電子添文 (2019年4月改訂 (第1版))

Q22

間質性肺疾患について、「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」とありますが、どれくらいの頻度で胸部CT検査を行うのがよいのでしょうか？

A22

定期的な胸部画像検査(単純レントゲン及びCT検査)の実施により、無症状又はごく軽度な症状の段階において間質性肺疾患の発見が期待されます。そのため、本剤の投与開始前及び投与開始後の定期的な胸部画像検査の実施をお願いいたします。

- 本剤投与開始前に胸部単純レントゲン及びCT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断してください。
- 投与開始後は、定期的に胸部画像検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察してください。検査を行う頻度としては、リンパ脈管筋腫症患者を対象としたMLSTS試験の検査スケジュール(胸部単純レントゲンは3ヵ月毎に撮影、胸部CTは内服開始後6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月で撮影)、難治性リンパ管疾患患者を対象としたNPC-12T-LM試験の検査スケジュール(胸部単純レントゲンを内服開始後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月に撮影)及び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試験の検査スケジュール(胸部単純レントゲンを内服開始後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月に撮影)を参照し、患者の状況に応じて実施してください。
- 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し、必要に応じて実施してください。

Q23

間質性肺疾患について、投与再開が行われた症例はありますか？

A23

リンパ脈管筋腫症患者を対象としたMLSTS試験の間質性肺疾患3症例のうち、2例は投与を再開されました。間質性肺疾患における投与再開に関する安全性は確認されていないため、「リスク」と「ベネフィット」を十分考慮して投与再開を検討してください。投与を再開する場合は、より厳重な経過観察(臨床症状の有無の確認、パルスオキシメトリーによる酸素飽和度測定、胸部画像検査等)を行ってください。

Q24

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に対する安全性情報として、NPC-12T-LM試験及びNPC-12T-CVA試験以外の情報はありますか？

A24

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした試験(SRL-CVA-01試験)でも安全性情報を検討しています。本試験は現在進行中ですが、中間結果において重篤な副作用は蜂巣炎が6例、肺炎が2例、胃腸炎、リンパ管炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘモフィルス性肺炎、敗血症、上気道感染、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、腹部膨満、腹腔内出血、脊椎炎及び末梢性浮腫が各1例に認められました(78頁参照)。

5. 情報提供サイト

リンパ脈管筋腫症、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形、ラパリルス錠・顆粒に関する医療従事者への情報提供、そして疾患啓発を目的とした患者さんへの情報サイトを公開しています。

- ノーベルファーマ社製品サイト：ラパリルス錠・顆粒に関する詳細な製品情報のほか、リンパ脈管筋腫症、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に関する疾患情報を掲載しています。医療従事者用への専門情報とともに、患者・一般の方に分かりやすい情報を提供しています。また、本剤を初めて処方される方のために、リンパ脈管筋腫症、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形、本剤に関するe-learningを提供しています。十分な知識をもって本剤を適正に使用いただきますよう、e-learningを受講してください。

6. 参考資料

1) 投与前チェックリスト

本剤の投与にあたり本チェックリストをご確認の上、投与をご検討いただきますようお願いいたします。

① 効能又は効果

項目	確認	
リンパ脈管筋腫症 (錠剤)	☐ リンパ脈管筋腫症	☐ 該当なし
難治性脈管腫瘍及び 難治性脈管奇形 (錠剤、顆粒剤)	☐ 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	☐ 該当なし

② 禁忌

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合は、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

項目	確認	
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がある	☐ はい	☐ いいえ
妊婦又は妊娠している可能性のある女性である	☐ はい	☐ いいえ

③ 合併症・既往歴等のある患者

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合には、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

項目	確認	
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ります。〕	☐ はい →67頁⑤	☐ いいえ
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ります。〕	☐ はい →67頁⑤	☐ いいえ
肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往歴を有する患者 〔再活性化するおそれがあります。〕	☐ はい →67頁⑤	☐ いいえ

④ その他投与に関して注意が必要な患者

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合には、投与に際して注意が必要です。

項目	確認	
肝機能障害のある患者 〔血中濃度が上昇するおそれがあります。〕	☐ はい 中等度から重度の肝機能障害がある場合、投与量を半量から開始してください。	☐ いいえ
妊娠可能な女性である	☐ はい 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してください。	☐ いいえ
授乳中の女性である	☐ はい 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してください。	☐ いいえ
小児である	☐ はい <リンパ脈管筋腫症> 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ません。 <難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形> ・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ません。 ・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ません。	☐ いいえ
高齢者である	☐ はい 生理機能が低下していることが多いため、注意が必要です。	☐ いいえ

⑤ 投与前に確認する項目

以下の項目について確認いただき、本剤の投与についてご検討をお願いいたします。

項目	確認	
胸部CT検査を実施し、間質性肺疾患の陰影の有無について確認してください。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し、必要に応じて実施してください。	☐	間質性陰影を認める場合は、臨床症状の有無と合わせて投与の可否を検討してください。
肝炎ウイルスの感染又は既往の有無、結核等の感染の有無を確認してください。	☐	B型肝炎の対策については、6.参考資料 8)「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」を参照してください。
肺移植手術の予定、その他手術(体腔内の手術あるいは3針以上の縫合を要する)予定の有無を確認してください。	☐	肺移植登録患者では移植手術前に本剤の投与を中止し、移植までに十分な休薬期間を確保してください。
肝機能障害の有無を確認してください。	☐	中等度から重度の肝機能障害がある場合、投与量を半量から開始してください。

⑥ 併用薬剤

(1)以下の薬剤とは併用禁忌となります。

項目	確認
生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン、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)下記に該当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等を考慮し、可能な限り併用は避けてください。

項目	確認	
CYP3A4又はP-糖蛋白を阻害する等、本剤の代謝を阻害する薬剤や食品 (例えば、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、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(リトナビル等)、ミカファンギンナトリウム、グレープフルーツジュース等)	☐	併用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。 併用する場合は、本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節してください。
CYP3A4又はP-糖蛋白を誘導する等、本剤の代謝を促進する薬剤や食品 (例えば、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)、ロルラチニブ、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)含有食品等)	☐	併用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。 併用する場合は、本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節してください。
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ります。

2) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形における血中トラフ濃度に応じた投与量の調節方法

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者に本剤を投与する場合、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してください。

なお、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形患者を対象とした試験（NPC-12T-CVA試験）では、血中トラフ濃度に応じて、以下の通り投与量を調節しました。診察時のご参考にしてください。ただし、NPC-12T-CVA試験で設定された用法及び用量は、本剤で承認された用法及び用量^{注)}と異なりますので、ご注意ください。

NPC-12T-CVA試験における投与量の調節方法

血中トラフ濃度の測定時期	血中トラフ濃度	錠剤	顆粒剤 ^{*1}	
		体重30kg以上 (2mgで投与開始)	体重30kg以上 (1.4mgで投与開始)	体重30kg未満 (月齢による体重あたりの用量 ^{*2} で開始)
投与1週後 (6～10日)	15ng/mL以下	変更なし	変更なし	変更なし
	15ng/mL超	2週後に1mgに減量 (次の調節は投与8週後)	2週後に50%減量 (次の調節は投与8週後)	2週後に30%減量 (次の調節は投与8週後)
投与2週後 (13～17日)	5ng/mL未満	4週後に1mg増量	4週後に50%増量	4週後に30%増量
	5～15ng/mL	変更なし	変更なし	変更なし
	15ng/mL超	4週後に1mg減量	4週後に50%減量	4週後に30%減量
3回目の血中トラフ濃度測定以降 ^{a)}	5ng/mL未満	次の診察時に1mg増量	次の診察時に50%増量	次の診察時に30%増量
	5～15ng/mL	変更なし	変更なし	変更なし
	15ng/mL超	・次の診察時に1mg減量 ・1mgまで減量している場合は隔日投与	次の診察時に50%減量	次の診察時に30%減量
適宜増減の範囲		・目標血中トラフ濃度は5～15ng/mL ・効果が不十分な場合、血中トラフ濃度が15ng/mLを超えない範囲で増量可 ・有害事象等が発現した場合、必要に応じて減量し、血中トラフ濃度5ng/mL未満でも可		

*1 承認された用法及び用量と異なる。

*2 月齢3ヵ月未満：0.02mg/kg、3～6ヵ月未満：0.04mg/kg、6～12ヵ月未満：0.06mg/kg、12ヵ月以上：0.08mg/kg(最大1.4mg)

a) 投与開始4～24週後は4週ごと、投与開始28週～52週後は8週ごとの診察時とされ、診察時ごとに血中トラフ濃度の測定を行うこととされた。

注) 本剤の用法及び用量は以下の通りです。

〈リンパ脈管筋腫症〉

ラパリルス錠1mg

通常、成人にはシロリルスとして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〉

ラパリルス錠1mg

通常、シロリルスとして、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。

ラパリルス顆粒0.2%

通常、シロリルスとして、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

3) 検査スケジュール

臨床試験で実施された検査スケジュールを提示します。診察時のご参考にしてください。

A) リンパ脈管筋腫症

MILES試験における主な検査スケジュール

検査項目	投与前	1週目	3週後	13週後	26週後	39・52・78・104週後
血液学的検査/血液生化学検査	○*		○	○	○	○
尿検査	○*		○	○	○	○
尿妊娠検査	○*		○	○	○	○
肺機能検査	○	○		○	○	52週後、78週後、 104週後
胸部X線	○*					104週後
肺HRCT	○*					52週後、104週後

*ベースラインとして投与前あるいは1週間以内に実施されています。

MLSTS試験における主な検査スケジュール

検査項目	投与前	1週後	3週後	13週後	26週後	以後13週ごと
HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、 HCV抗体検査	○					
血液学的検査/血液生化学検査	○		○	○	○	○
尿検査	○		○	○	○	○
尿妊娠検査	○		○	○	○	○
肺機能検査	○*			○	○	○
骨塩量測定	○					52週後、78週後、 104週後
胸部X線	○			○	○	○
肺HRCT	○				○	52週後、104週後
エストロゲン、プロゲステロン、 テストステロン測定	○					52週後、78週後、 104週後

*投与前のみ精密呼吸機能検査

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

NPC-12T-LM試験(対象：難治性リンパ管疾患)における主な検査スケジュール

検査項目	投与前	1週後	2週後	4週後	以後4週ごと
身体所見	○	○	○	○	○
臨床検査	○	○	○	○	○
胸部X線単純写真	○				12週後、24週後、52週後、必要時
標的病変部位のMRI	○				12週後、24週後、52週後
全身骨X線*	○				
呼吸機能検査	○				12週後、24週後、52週後
シロリムスの血中濃度		○	○	○	○
胸水、腹水	○				12週後、24週後、52週後
QOL調査	○				12週後、24週後、52週後
疼痛評価	○				12週後、24週後、52週後
出血評価	○				12週後、24週後、52週後

*リンパ管腫症、ゴースム病で骨病変がある場合

NPC-12T-CVA試験(対象：難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形)における主な検査スケジュール

検査項目	投与前	1・2・4週後	8-24週後(4週ごと)	26・28・36・44・52週後*
身体所見	○	○	○	○
臨床検査	○	○	○	○
胸部X線単純写真	○		12週後、24週後	52週後、必要時
標的病変部位のMRI	○		12週後、24週後	52週後
全身骨X線**	○			
シロリムスの血中濃度		○	○	○
QOL調査	○		12週後、24週後	52週後
胸水、腹水	○		12週後、24週後	52週後
疼痛評価	○		12週後、24週後	52週後
出血評価	○		12週後、24週後	52週後

*26週後の検査は、投与開始24週後に剤形を変更した症例のみ

**リンパ管腫症、ゴースム病で骨病変がある場合

4) リンパ脈管筋腫症の試験 (MILES試験、MLSTS試験) 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

例数 (%)

試験	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
Grade	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)	
峯径ヘルニア				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)		
膈ヘルニア				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)		
毛包炎				1 (1.6)			1 (0.9)		

例数 (%)

試験	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
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気管支炎				1 (1.6)			1 (0.9)		
尿路感染				1 (1.6)			1 (0.9)		
腔感染				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)		
単徑部痛				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)		
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)		

例数 (%)

試験	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
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チー	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)		
腔分泌物	1 (2.2)			2 (3.2)			3 (2.8)		
外陰腔乾燥	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)		
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)		

例数 (%)

試験	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
Grade	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上
副作用	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
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)		
び瘡	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)		
び瘡様皮膚炎				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)		
尋麻疹	1 (2.2)			1 (1.6)			2 (1.8)		
爪破壊				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 (嚢胞およびポリープを含む)				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)		

※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)

5) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験 (NPC-12T-LM試験、NPC-12T-CVA試験) 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

■ NPC-12T-LM試験 (対象：難治性リンパ管疾患)

例数 (%)

試験	NPC-12T-LM試験		
	全Grade	Grade3	Grade4以上
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)		
尋麻疹	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(対象：難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形)

例数 (%)

試験	NPC-12T-CVA試験		
	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、胸郭および縦隔障害	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)		
び瘡	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)

6) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形の試験 (SRL-CVA-01 試験) の試験概要と重篤な副作用 (中間結果)

参考資料

■試験概要

目的	難治性脈管腫瘍及び難治性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（特定臨床研究）																	
対象	難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 ^{*1} 患者119例 ^{*1} リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーンハム病、カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーパー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等																	
投与方法	<本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムス投与を継続中^{*2}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する。 <本試験におけるシロリムス投与開始時、シロリムスを投与していない場合（シロリムスを休薬中の症例を含む）> 錠剤を投与する場合：体表面積1.0m²以上の場合には開始用量2mg、体表面積1.0m²未満の場合には開始用量1mgとし、1日1回食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）に投与する。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する。 顆粒剤を投与する場合：1日1回朝夕食後又は空腹時（試験薬投与期中は、原則として、一定）、下表の用量で投与開始する。開始用量は1日0.7g（シロリムスとして1.4mg）を超えないこととする。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となるように投与量を増減、当該用量を維持する。増減の用量は、開始用量の30%とする。 <table><tr><td>年齢</td><td>1日あたり開始用量（シロリムス量）</td><td>1日あたり開始用量（顆粒剤の量）</td></tr><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）</td><td>0.04g/kg（最大0.7g）</td></tr></table> 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する。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未満でも可とする。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する。 ^{*2} 本試験では、NPC-12T-LM試験又はNPC-12T-CVA試験に参加した患者で、本剤の投与を中止することで症状が進行するおそれがある患者を受け入れており、NPC-12T-LM試験から移行した5例及びNPC-12T-CVA試験から移行した3例が含まれている。			年齢	1日あたり開始用量（シロリムス量）	1日あたり開始用量（顆粒剤の量）	3ヵ月未満	0.02mg/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）	0.04g/kg（最大0.7g）
年齢	1日あたり開始用量（シロリムス量）	1日あたり開始用量（顆粒剤の量）																
3ヵ月未満	0.02mg/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）	0.04g/kg（最大0.7g）																
評価項目	・ 投与開始24、52週後、以後24週ごとの標的病変の奏効率/呼吸機能/胸水/腹水/出血/痛み/ADL改善度 ・ 投与開始4、12、24、52週後、以後24週ごとの貧血（ヘモグロビン）、血液凝固パラメータ（血小板数、Dダイマー、フィブリノゲン） ・ 投与開始24、52週後のQOL改善度																	
解析方法	標的病変の奏効率は、奏効率の点推定値とその信頼区間を算出する。呼吸機能、痛みは要約統計量及び平均値の信頼区間を算出し、時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定及び検定を行う。胸水、腹水は、それぞれ投与開始前から胸水あり、腹水ありの症例を対象として、消失を認めた症例の割合及びその信頼区間を算出する。貧血、血液凝固パラメータは、投与開始前値異常例を対象として投与後の変化量及び信頼区間を、全例を対象として変化量の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。全例を対象として、時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定及び検定を行う。出血は、投与開始前から出血ありの症例を対象として、出血有無の頻度及び割合を算出する。QOL改善度は、変化の要約統計量及び平均値の信頼区間を算出する。さらに、時点を固定効果、症例を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定と検定を行う。ADL改善度は、変化の頻度及び割合を算出する。投与開始後52週又は中止時においては、Wilcoxonの符号付順位検定を実施する。																	

■重篤な副作用

試験	SRL-CVA-01 試験
対象例数	119
発現例数	13
重篤な副作用	例数
胃腸障害	2
腹部膨満	1
腹腔内出血	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1
末梢性浮腫	1
感染症および寄生虫症	12
蜂巣炎	6
胃腸炎	1
リンパ管炎	1
レンサ球菌性髄膜炎	1
肺炎	2

重篤な副作用	例数
ヘモフィルス性肺炎	1
敗血症	1
上気道感染	1
細菌性胃腸炎	1
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1
筋骨格系および結合組織障害	1
脊椎炎	1

データカットオフ日：2021年12月31日

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

表示は、発現例数

7) 推定されるラパリムスの作用機序及び薬理作用

A) リンパ脈管筋腫症

① 作用機序

- シロリムスは、LAMでみられるmTORの恒常的な活性化を阻害することによって、LAM平滑筋様細胞増殖シグナル伝達を阻害し、細胞周期のG0/G1からS期への進行を抑制することで細胞増殖を抑制すると考えられています^{1, 2, 3)}。
- LAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞では、VEGFや肺組織破壊、嚢胞形成を促すマトリックスメタロプロテアーゼが増加しますが、シロリムスはLAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞におけるVEGF及びマトリックスメタロプロテアーゼの増加を抑制しました^{4, 5)}。

② 効力を裏付ける試験 (*in vitro*)

- シロリムスは、*in vitro*試験において、LAM患者から採取したLAM平滑筋様細胞の増殖を抑制しました¹⁾。

③ 効力を裏付ける試験 (マウス)

- シロリムスは、マウスLAMモデルにおいて、肺組織の破壊及び肺胞空胞面積の拡大を抑制しました⁴⁾。

B) 難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

① 作用機序

- シロリムスは、脈管異常でみられるPI3K/AKT/mTOR経路の異常活性を抑制することによって、リンパ管内皮細胞の増殖・遊走抑制作用、血管内皮細胞増殖因子の発現抑制及びp70S6 kinaseのリン酸化抑制作用を示すと考えられました^{6, 7)}。

② 効力を裏付ける試験 (*in vitro*)

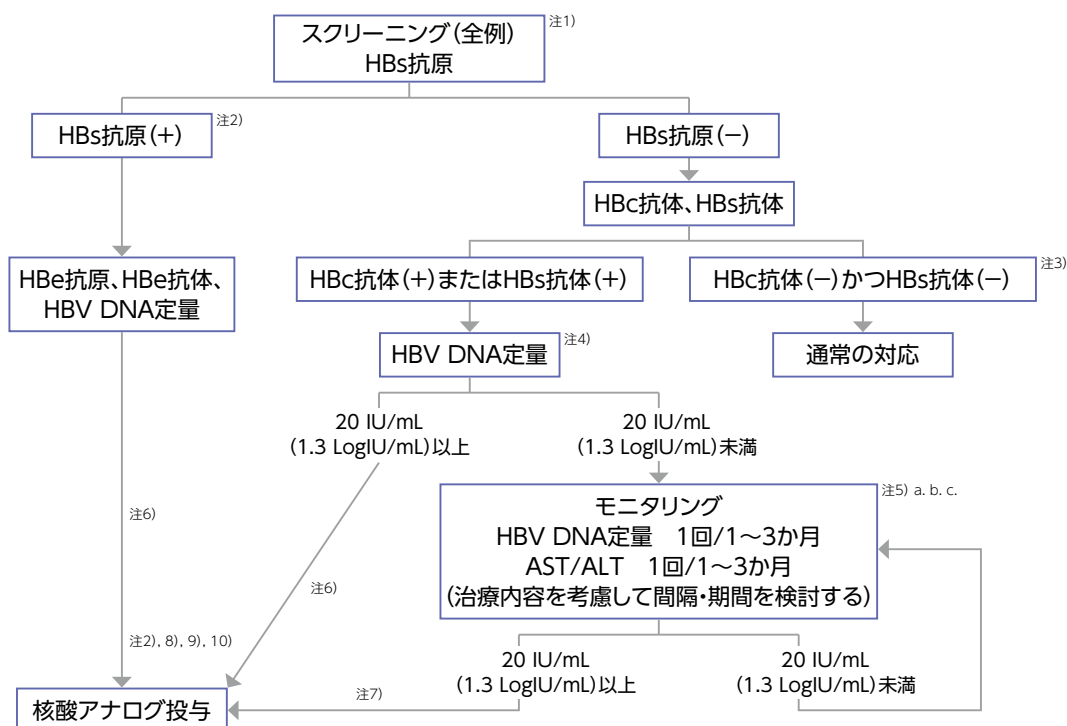
- シロリムスは、*in vitro*試験において、ヒト皮膚微小血管内皮細胞の構成細胞であるリンパ管内皮細胞、ヒトリンパ管奇形患者由来のリンパ管内皮細胞及びマウスの血管内皮腫細胞の増殖を濃度依存性に抑制しました。また、シロリムスはヒトリンパ管内皮細胞の遊走を抑制しました^{6, 7, 8)}。

③ 効力を裏付ける試験 (マウス)

- シロリムスは、*in vivo*試験において、エマルジョン化した不完全フロイントアジュバント誘発性リンパ管内皮腫瘍、マウス血管内皮腫細胞移植、マウス静脈奇形及びマウス転移性脾臓腫瘍細胞移植の各腫瘍モデルで、本剤を経口もしくは腹腔内投与したとき、これらの動物モデルでみられた腫瘍細胞の増殖を抑制しました。また、シロリムスはこれらの腫瘍細胞のリンパ管新生や血管新生を抑制しました^{8, 9, 10)}。

1) Goncharova EA, et al.: J Biol Chem. 2002;277(34):30958-67
 2) Goncharova EA, et al.: Mol Cell Biol. 2011;31(12):2484-98
 3) Goncharova EA, et al.: Mol Pharmacol. 2008;73(3):778-88
 4) Goncharova EA, et al.: Sci Transl Med. 2012;4(154):154ra134
 5) El-Hashemite N, et al.: Cancer Res. 2003;63(17):5173-7
 6) Huber S, et al.: Kidney International 2007(71):771-7
 7) Boscolo E, et al.: Angiogenesis. 2015 Apr;18(2):151-62
 8) Zheng N, et al.: Curr Ther Res Clin Exp. 2014;76:99-103
 9) Boscolo E, et al.: J Clin Invest. 2015;125(9):3491-504
 10) Kobayashi S, et al.: Cancer Sci 2007;98(5):726-33

8) 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBe抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBe抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBe抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBe抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBe抗体、HBs抗体未測定の治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5)

a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(ヒステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫調節作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 Log IU/mL)で代用することは可能である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBe抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

mTOR阻害剤

ラパリムス[®]錠1mg
顆粒0.2%

Rapalimus[®] Tablets 1mg, Granules 0.2% シロリムス製剤

創薬、処方箋医薬品⁽³⁾ 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

	ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
日本標準商品分類番号	874291	
承認番号	22600AMX00763000	30600AMX00009000
承認年月	2014年7月	2024年1月
薬価基準収載年月	2014年9月	2024年4月
販売開始年月	2014年12月	2024年7月
貯法	室温保存	
有効期間	3年	18箇月

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〕

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〕

3. 組成・性状

3.1 組成

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 シロリムス1mg		1g中 シロリムス2mg
添加剤	カルナバロウ、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、ポリドン、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

3.2 製剤の性状

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	約9.8mm	-
	厚さ	約4.7mm	-
	重量	約360mg	-
識別コード	なし		-

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・トレンネー・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・トレンネー・ウェーバー症候群

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lymphangioleiomyomatosis (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。

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1.0m²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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 高脂血症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、休業又は中止すること。〔1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照〕

間質性肺疾患に対する休業・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業し、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。顆粒剤では、錠剤と比較して定常状態の血中トラフ濃度が1.23倍高かった。剤形の切替えに際しては、血中濃度の変動に注意し、切替えから1～2週間後の血中トラフ濃度を確認すること。〔1.4、16.1.3、16.1.4参照〕

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行うこと。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ので、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断例 (致命的) が報告されているので、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業し、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ので、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〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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〕
- 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〕
- 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、初期吸収回数、吸収回数及び死に胎児数の増加、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。〔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。
- 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。
- 9.8 高齢者
- 一般に生理機能が低下している。

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]

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。

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 シルチアゼム ニカルジピン ペラミル 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 メトロプラミド プロモクリプテン 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。

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。

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）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）、带状疱疹（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、瘢痕ヘルニア、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
さ瘡（26.3%）、さ瘡様皮膚炎（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。

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	髄膜炎、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、爪破壊、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、皮膚腫痛、皮下血腫	
筋骨格	筋骨格障害、背部痛	関節痛、筋痙攣、肩胛部痛	関節腫脹、筋力低下、筋肉痛、四肢痛、頸痛、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、腔分泌物、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、Al-P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	

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いと考えられる。

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。

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。[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。[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。
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。

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。

*21. 承認条件

（効能共通）
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）
21.2 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。

22. 包装

〈ラバリムス錠1mg〉
30錠[10錠（PTP）×3]
〈ラバリムス顆粒0.2%〉
25g[瓶]（脱酸素剤入り）

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご留意ください。

【文献請求先・製品情報・販売情報提供活動等に関するお問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
フリーダイヤル：0120-0033-140
受付時間：平日9:00～18:00（土、日、祝日、会社休日を除く）



製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

* 2025年2月改訂（第6版）

略語表

略語	内容
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)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
AUC _t	最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
CCLA	リンパ管拡張症 (Central conducting lymphatic anomaly)
CL/F	見かけの経口クリアランス (Apparent oral clearance)
COPD	慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease)
CRP	C反応性タンパク (C-reactive protein)
CT	コンピュータ断層撮影法 (Computed Tomography)
CTCAE	有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	シトクロムP450 (Cytochrome P450)
DL _{CO}	肺拡散能力 (Carbon monoxide diffusing capacity)
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)
GLA	リンパ管腫症/全身性リンパ管異常 (generalized lymphatic anomaly)
GSD	ゴーハム病 (Gorham-Stout disease)
HRCT	高分解能コンピュータ断層撮影法 (High Resolution Computed Tomography)
ISSVA	国際血管腫・血管奇形学会 (The International Society for the Study of Vascular Anomalies)
KHE	カポジ肉腫様血管内皮腫 (Kaposiform hemangioendothelioma)
KLA	カポジ肉腫様リンパ管腫症 (Kaposiform lymphangiomatosis)
LAM	リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis)
LCH	ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis)
LD	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
LECs	リンパ管内皮細胞 (Lymphatic Endothelial Cells)
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国際多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験 (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 Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety)
MRI	磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging)
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
PaO ₂	動脈血酸素分圧 (Partial pressure of arterial oxygen)
PI3K	ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (Phosphatidylinositol 3-kinase)
PK	薬物動態 (Pharmacokinetics)
PML	進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)
PS	Performance Status
PT	基本語 (Preferred Term)
QOL	生活の質 (Quality Of Life)

略語	内容
SOC	器官別大分類(System Organ Class)
SP-D	肺サーファクタントプロテインD(Surfactant protein D)
SpO ₂	経皮的動脈血酸素飽和度(Arterial oxygen saturation of pulse oxymetry)
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
TA	房状血管腫(Tufted angioma)
TSC	結節性硬化症(Tuberous Sclerosis Complex)
TSC-LAM	結節性硬化症に合併するLAM(LAM with Tuberous Sclerosis Complex)
VEGF	血管内皮細胞増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor)



ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

RPA-024-PIJ
2025年2月作成