

ラパリムス錠 1 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 開発の経緯	5
1.5.2.1 品質	5
1.5.2.2 非臨床試験	7
1.5.2.3 臨床試験	9
1.5.3 本薬の医療上の有用性	10
1.5.4 参考文献	12

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AML	Angiomyolipoma (血管筋脂肪腫)
CAST	Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial (結節性硬化症又はリンパ脈管筋腫症で血管筋脂肪腫 (AML) を有する患者を対象としてsirolimusのAMLに対する効果を検討した臨床試験)
CsA	Cyclosporine (シクロスポリン)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (1秒量)
FPI	Functional Performance Inventory (日常生活を送る上での難易度を評価する尺度)
FVC	Forced Vital Capacity (努力肺活量)
LAM	Lymphangioleiomyomatosis (リンパ脈管筋腫症)
MILES	Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus (sirolimusのLAM患者の呼吸機能に対する効果を検証するために実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験)
MLSTS	Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (sirolimusを日本人LAM患者に投与した時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)
MMPs	Matrix metalloproteinase (マトリックスメタロプロテアーゼ)
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin (哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
QOL	Quality Of Life (生活の質)
S-LAM	Sporadic LAM (孤発性リンパ脈管筋腫症)
TSC	Tuberous Sclerosis Complex (結節性硬化症)
TSC1	Tuberous Sclerosis Complex 1 (結節性硬化症遺伝子1)
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 2 (結節性硬化症遺伝子2)
TSC-LAM	LAM with Tuberous Sclerosis Complex (結節性硬化症に合併するLAM)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ラパリムス錠は、1970 年代にイースター島として知られているラパヌイの土壌から採取し、分離された放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* の大環状ラクトン発酵代謝産物を原薬（シロリムス：JAN）とする製剤である¹⁾⁻³⁾。天然由来の本薬は、米国 Ayerst Research Laboratories 社（現ファイザー社）の新規抗真菌薬の探索プログラム中に分離されたものであり、マクロライド系抗菌作用を有する一方、強力な免疫抑制薬として関心を集めた。作用機序がユニークで、同種移植片生着を延長させる効力を持ち⁴⁾⁻⁷⁾、*in vitro* 及び *in vivo* 試験では、cyclosporine (CsA) の作用を増強させ、CsA との相乗作用により有用な多剤併用免疫抑制薬となりうることが示唆された⁸⁾⁻¹⁰⁾。本薬の作用機序は、CsA や tacrolimus (FK506) とは異なり calcineurin 活性に影響を及ぼさない。本薬は、tacrolimus の標的蛋白である FKBP12 と結合するが、tacrolimus と異なり、細胞周期調節蛋白質である rapamycin 標的蛋白質（mammalian target of rapamycin; mTOR）に作用し、その活性を抑制する。mTOR の阻害により、cytokine (IL-2、IL-4、IL-7 及び IL-15) 誘発 T 細胞増殖が抑制され、細胞周期の G1 期から S 期への進行が抑制される。なお、本薬は別名 rapamycin と呼ばれ、mTOR は本薬が標的とする蛋白質分子であることから命名されたものである。Wyeth-Ayerst 社（旧：Ayerst Research Laboratories 社）は、1990 年前後から本薬を免疫抑制剤として開発に着手し、腎移植患者における臓器拒絶反応の予防を効能・効果として、1999 年 9 月に米国で、2001 年 3 月にヨーロッパで承認を取得、現在外国 89 カ国で、「Rapamune」の販売名で広く使用されている<1.6.1>。

一方、リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis: LAM）は、1960 年代に初めて報告され、妊娠可能な女性に好発し、肺やリンパ節で平滑筋様細胞（LAM 細胞）の異常増殖と組織破壊により、肺の嚢胞形成を特徴とする極めて稀な疾患である¹¹⁾。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」（呼吸不全研究班）による 2003 年度及び 2006 年度の疫学調査では、LAM の有病率は、人口 100 万対 1.9～4.5 人（全国で 242～574 人）と推定されている¹²⁾。LAM には、遺伝性のない孤発性 LAM（S-LAM）と遺伝性の結節性硬化症（TSC）の肺病変として合併する LAM（TSC-LAM）が知られ、潜在的には TSC 患者 15,000 人¹³⁾の 3～4 割に LAM が認められるとされるが、同調査では 80%以上が S-LAM であった。TSC の原因遺伝子として、1993 年に TSC2 遺伝子¹⁴⁾、1997 年に TSC1 遺伝子¹⁵⁾が同定された。これをきっかけに LAM 患者の TSC 遺伝子変異が報告され^{15), 16)}、LAM 細胞の分子機構が解明されるに至った。この結果、LAM では、TSC1 又は TSC2 遺伝子の異常変異のため、mTOR の活性を抑制する Hamartin/Tuberin complex が機能を失い、恒常的に mTOR が活性化した状態となることが明らかとなり、mTOR 阻害薬として知られた本薬が治療薬の候補として注目され、以下のとおり本薬の開発に至った。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

申請者は、ファイザー社 [REDACTED]、ファイザー社が [REDACTED]、これらの資料を中心に本申請資料の [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の一部をまとめた。

1.5.2.1 品質

1.5.2.1.1 原薬の開発経緯

シロリムスの製造場所及び製造方法は、1999 年に Rapamune Tablet の原薬として海外で承認された後、表 1.5.2.1-1 に示すとおりの変遷があった<2.3.S.2.6>。この間、原薬の規格に変更はなく、品質への影響はなかった。

表 1.5.2.1-1 シロリムスの製造場所及び製造方法の変遷

変更年	変遷内容
19[REDACTED] 年 ([REDACTED] 時)	[REDACTED] 工程：[REDACTED] [REDACTED] 工程：ファイザー社 ([REDACTED] [REDACTED] 社) の [REDACTED] 工場 ([REDACTED])。(Process I)
20[REDACTED] 年	[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程を変更。([REDACTED]) [REDACTED] は変更なし。
20[REDACTED] 年	[REDACTED] 工程を [REDACTED] 社 ([REDACTED]) に変更。([REDACTED])

1.5.2.1.2 製剤の開発の経緯

ラパリムス錠 1 mg はファイザー 社の [REDACTED] 工場で製造された Rapamune Tablets 1 mg を輸入して使用する。Rapamune Tablets の製剤設計はファイザー社 [REDACTED] [REDACTED] において検討され、1999 年までに初期の処方が完成した ([REDACTED] [REDACTED] を含まないもの)。

ラパリムス錠 1 mg は、米国で 1999 年に Rapamune Tablets として承認された後、表 1.5.2.1-2 に示すとおり、製造 [REDACTED] 及び製造 [REDACTED] の [REDACTED] があった<2.3.P.2>。

表 1.5.2.1-2 ラパリムス錠 1 mg の製造場所及び製造方法の変遷

変更年	変遷内容
1999 年 (海外承認時)	製剤製造場所はファイザー社 [] の [] 工場 ([])。 [] の製造場所: [] 社 ([])。
20 [] 年	製剤製造場所: ファイザー社 [] に変更。
20 [] 年	[] 変更: [] を追加、[] の [] を変更
20 [] 年	[] の製造場所: [] 社 ([]) に変更。
20 [] 年	製剤製造場所: ファイザー社の [] 工場 ([]) に変更。

1.5.2.1.3 製剤の安定性試験

ラパリムス錠 1 mg の安定性試験は、安定性試験ガイドライン「安定性試験ガイドラインの改定について」(医薬審発第 0603001 号、平成 15 年 6 月 3 日)の「一般的な製剤」の保存条件に従い、長期保存試験 (25℃±2℃/60%RH±5%RH) 及び加速試験 (40℃±2℃/75%RH±5%RH) にて評価した<2.3.P.8>。

ラパリムス錠 1 mg は、長期保存試験 [] 箇月において、全ての試験項目において変化は認められなかった。したがって、ラパリムス錠 1 mg は市販包装形態<2.3.P.7>で、25℃/60%RH に保存するとき [] 箇月安定であることが確認できたことから、有効期間を 3 年間と設定した。長期保存試験は、36 箇月まで継続中である。

1.5.2.1.4 医薬品 [] 相談

20 [] 年 [] 月 [] 日、申請者は医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に医薬品 [] 相談 (相談番号 # []) を行い、以下に PMDA の主な助言及び相談者の対応について要約した (表 1.5.2.1-3)。議事録 (写) は、<1.13.2>に添付した。

表 1.5.2.1-3 本薬の [] に対する PMDA の主な助言 (議事録要約) 及び対応一覧

PMDA の助言	対応
[] について []	[]
[]	[]
[]	[]
[]	[] に記載した。
[]	
[]	
[]	
[] と考える。	

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験では公表論文の中から LAM 動物モデルで検討したものを選択してまとめた。本薬の LAM に対する薬効評価及び作用機序は、LAM 細胞、TSC1 及び TSC2 遺伝子欠損異常細胞を用いた *in vitro* 試験、TSC1 及び TSC2 遺伝子欠損異常モデル動物をそれぞれ用い、*in vivo* 試験により検討した。副次的薬理試験については、ファイザー社が 1999 年に米国で免疫抑制薬として腎移植患者における拒絶反応の予防を効能・効果として申請した際の資料を利用した。本薬が免疫抑制作用及び平滑筋増殖抑制作用を有することから、各種自己免疫疾患モデル動物を用いた検討、及び血管平滑筋肥厚モデル動物を用いて本薬の作用を検討した。安全性薬理試験についても同様にファイザー社の資料を利用し、中枢系、循環器・呼吸器系、消化器系、腎機能、骨代謝、各種受容体結合に対する本薬の作用を検討した。

LAM の発症は、TSC の原因遺伝子である腫瘍抑制性遺伝子 TSC1 又は TSC2 の機能消失型の点変異が原因で起こり、その結果として LAM 細胞の特性がリンパ管の増生及び遠隔転移を惹起し、転移した組織の破壊を引き起こす。TSC1 及び TSC2 遺伝子はそれぞれ Hamartin 及び Tuberin をコードし、Hamartin/Tuberin complex を形成しており、この複合体はシロリムスの作用タンパク質である mTOR の活性を制御して細胞増殖をコントロールしている。TSC 遺伝子異常の LAM 細胞は、血管新生を誘導する血管内皮細胞増殖因子 (VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor) 及びマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) を産生することを介して、肺の破壊、嚢胞形成を惹起している。

本薬は、TSC1 又は TSC2 遺伝子変異を有する種々の TSC モデル動物を用いて検討した成績において、腫瘍細胞増殖抑制作用、腫瘍サイズ縮小作用及び生存率増加作用を示した。また、TSC 患者で認められる主要な症状のひとつにけいれん発作があるが、本薬は、TSC1 遺伝子欠損マウスに生じるけいれん発作に対し、けいれん発作予防作用及びけいれん発作抑制作用を示した。

本薬は、LAM 患者から採取した LAM 細胞増殖抑制作用やアポトーシス誘導作用を示した。本薬の LAM 細胞を用いた細胞周期に対する作用は、G0/G1 期を増加、S 期を減少させることから、細胞周期の G0/G1 から S 期への進行を抑制した結果であると推察される。

ヒト LAM に類似したマウス LAM モデルにおいて、本薬は肺組織の破壊及び肺泡空胞面積の拡大を抑制するとともに、タンパク分解酵素である MMP-2 の発現量を有意に抑制し、MMP-3 及び MMP-9 の発現量に対しても有意ではないが減少した。本薬は TSC1 及び TSC2 遺伝子欠損細胞において VEGF 産生量を抑制させた。MMPs や VEGF の産生増加は mTOR の活性化が関与している。mTOR の活性化の指標である S6K のリン酸化に対する本薬の作用を検討した結果、ヒト LAM 細胞、TSC2 遺伝子欠損細胞 ELT3 及び ERC15 の S6K のリン酸化は本薬により抑制された。同様の結果は TSC2 遺伝子を欠損した細胞を移植したヌードマウスを用いた *ex vivo* の実験においても確認された。

安全性薬理試験において、本薬は中枢系、循環器・呼吸器系、消化器系、腎機能及び骨梁用量に対してほとんど影響を与えなかった。また、各種受容体に対する評価では、アデノシン、アドレナリン作動性、ドーパミン系及びセロトニン系、コリン作動性、Ca チャンネル、オピエ

ート系、プロスタノイド系、興奮性アミノ酸及び抑制性アミノ酸の各受容体やセカンドメッセンジャーに対しても影響を与えなかった。

以上の結果をまとめると、本薬は、TSC1 又は TSC2 遺伝子異常を有する LAM 細胞において、活性が亢進している mTOR 活性の抑制を介して細胞周期の G1 期から S 期への進行を遮断することにより、LAM 細胞増殖を抑制していると推察される。また、本薬は LAM 細胞の VEGF 産生抑制によるリンパ管新生の抑制、MMPs 産生の抑制による肺組織の破壊を防御することにより、LAM の病態進行を抑制すると考えられる。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

本薬の薬物動態試験成績に関しては、1999 年に米国において承認申請の際にファイザー社より提出された資料に加え、公表論文（19 報）の中からファイザー社資料と内容が重複しない代謝物に関する 2 論文を用いて作成した。

本薬の経口投与後の生物学的利用率は、ラット（1.9%）及びサル（3.7%）で低く、これは肝臓及び消化管での初回通過代謝の影響を大きく受けること及び/又は経口吸収性が悪いことによるものと推察した。本薬の血中濃度は毒性試験における高用量を除いて概ね線形性を示し、長期経口投与後に予測不能な薬物の蓄積は起きないものと推察した。静脈内投与後の血液中のクリアランス及び定常状態における分布容積は、本薬が赤血球中に分布するため血漿中よりも低かった。血液/血漿の分布比には動物種差がみられ、本薬の血球への移行性は、サル>ヒト>ラット>マウスの順であった。ラット、マウス、サル及びヒトにおいて、本薬は広範囲に代謝された。主要な代謝物は、7-O-demethyl sirolimus(C)、32-O-demethyl sirolimus(I)、41-O-demethyl sirolimus(H)、『southern』部分において水酸化代謝を受けた数種の hydroxy sirolimus(A、B 及び C'、D、E'、F 及び G) 及び大環状の環が開環した異性体 seco-sirolimus(E) と推定した。代謝物は主として胆汁を介して糞中に排泄された。本薬は、ラットでは CYP3A1、ヒトでは CYP3A4 によって、それぞれ主に代謝されるものと推察された。本薬はラットの肝 CYP 酵素を誘導するという知見は得られていない。尿中排泄はわずかであった。

1.5.2.2.3 毒性試験

ファイザー社の米国での承認申請用資料に基づき、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、細菌、培養細胞及びマウスを用いた遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の毒性試験成績を用いて本薬の非臨床における安全性を評価した。いずれの試験も GLP に準拠して実施された。

ラット及びサル反復投与毒性試験において、リンパ組織の萎縮が共通して認められた。このほか、ラットでは雄性生殖器の萎縮、骨への影響、高血糖及びその関連所見、心筋変性及びリン脂質症が、サルでは腸管への影響がみられた。これらの変化の多くは、ほかの免疫抑制薬でみられた所見と類似しており、長期間の免疫抑制に基づく二次的な変化であると考えられた。無毒性量は、ラット 6 ヶ月反復投与毒性試験及びサル 6 ヶ月反復投与毒性試験で、0.05 mg/kg/

日であった。さらに、動物での無毒性量における曝露量はヒトでの曝露量より低いと考えられることから、本薬がヒトの感染に対する感受性を上昇させる可能性が考えられ、注意喚起が必要である。

本薬には、突然変異誘発性及び染色体異常誘発性はみられなかった。がん原性については、自然発生腫瘍として知られた雄マウスの肝細胞腫瘍、雌マウスの顆粒球性白血病、ラットの精巢間細胞腺腫の発現率が増加したが、これらの腫瘍発現の増加は、本薬に遺伝毒性がないことから、免疫抑制に関連する変化と考えられる。また、本薬には催奇形性はなかったが、胎児体重の低値及び胎児死亡が認められたため、妊婦への使用には注意が必要である。

1.5.2.2.4 医薬品██████相談

20██年██月██日、申請者は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に医薬品██████相談（相談番号██）を行い、PMDAからは、提示したCTD案██████～██████に記載の██████との助言を受けた。議事録（写）は、<1.13.2>に添付した。

1.5.2.3 臨床試験

本薬の臨床薬物動態については、1999年、ファイザー社が米国において、腎移植患者における拒絶反応の予防を効能・効果として申請した際のデータ及び日本人LAM患者を対象とした医師主導治験であるMLSTS試験における付随研究データを利用し、薬物動態パラメータ、薬物相互作用に関する情報を本申請資料でまとめた。本薬のLAMに対する臨床的有効性については、本申請の根拠とした2つの臨床試験、すなわち本薬のLAMに対する有効性を検証した医師主導の国際共同試験（米国、カナダ、日本）であるMILES試験（参考資料）及び上述のMLSTS試験（評価資料）の結果を中心に、LAMの臨床試験に関する文献情報（参考資料）とともに本申請資料をまとめた。ただし、MLSTS試験では、本薬2年間の投与計画で2012年8月から開始され、今般、6ヵ月投与した最初の50例で中間報告書がまとめられたところである。なお、申請時点においても試験は進行中であり、審査中に別途、投与12ヵ月後の中間報告書を提出した。投与24ヵ月後の最終報告書は、20██年にまとまる予定である。本薬の臨床的安全性については、これらMILES試験、MLSTS試験の情報に加えて、ファイザー社の臨床試験時の安全性情報及び市販後に集積された安全性情報のデータベースについて詳細に解析を行い、本申請資料に示した。

なお、MILES試験データについては、20██年██月、MILES試験の██████を得た。さらに、MLSTS試験のデータについても██████を得た。

1.5.2.3.1 LAM患者に対する臨床試験の経緯

米国において、2003年5月から2004年11月にかけてLAMやTSCの肺外病変である血管筋脂肪腫（Angiomyolipoma:AML）の患者を対象に、本薬を用いた最初の小規模な試験（CAST試験）

＜5.4.3-3 参＞が医師主導で実施され、AML が 40～60％に縮小し、かつ LAM 患者では肺機能も改善したことが報告された。この結果を受けて、2006 年 12 月から 2010 年 9 月にかけて、LAM 患者のみを対象とした国際多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験（MILES 試験）＜5.4.3-2 参＞が米国、カナダ及び日本において実施され、本薬がプラセボに対して有意に肺機能等を改善し、安全性も許容できるとする結果が得られた。さらに、国内では、日本人 LAM 患者に対する本薬の安全性の検討を主目的とした医師主導治験（MLSTS 試験）＜5.3.5.2-1＞が 2 年間の継続投与の計画で 2012 年 8 月からスタートし、その 6 ヶ月中間報告の結果から日本人 LAM 患者に対する安全性に重大な問題は認められないことが確認された。なお、12 ヶ月中間報告＜5.3.5.2-2＞の結果においても安全性に重大な問題はみられなかった。

1.5.2.3.2 医薬品 相談

20 年 月 日、申請者は、PMDA に医薬品 相談（相談番号# ）を行い、本薬の について相談した。PMDA の主な助言として、

を求めるものであった。申請者の対応を含めた PMDA の助言の詳細は、＜2.5.1.5＞に示した。議事録（写）は、＜1.13.2＞に添付した。

1.5.3 本薬の医療上の有用性

本薬は、LAM 患者に対して次のとおり臨床的有用性を有する。詳細は、＜2.5.6＞に示す。

① 本薬は、現在 LAM に対する唯一の原因療法である

LAM の原因である mTOR の無秩序な活性化は、LAM 細胞の増殖、LAM 細胞の転移を可能にするリンパ管新生 (VEGF-C、D) の産生などを引き起こし、肺では組織破壊による嚢胞化とその進展、腎や肝での血管筋脂肪腫の増殖、リンパ節腫大に関わると考えられている。本薬は、血清 VEGF-D 値を有意に減少<2.7.3.3.2.7>させていることから、本薬が mTOR の活性化を抑制し、LAM 細胞の暴走を抑制している一つの証拠である。

なお、everolimus（アフィニトール錠、サーティカン錠）、temsirolimus（トーリセル点滴静注液）も mTOR 阻害薬として既に他の効能・効果で発売されているが、LAM に対する効能・効果を有していない。

② 本薬は、LAM 患者の呼吸機能を維持させる

本薬は、LAM 患者の呼吸機能の低下を抑制し、呼吸機能を維持させる。実際、MILES 試験の結果、FEV1 及び FVC が本薬投与期間中安定した結果を示した<2.7.3.3.2.1>。MLSTS 試験においても、FEV1 及び FVC は MILES 試験と一致した結果を示した。

③ 本薬は、血管筋脂肪腫（AML）を縮小させる

本薬は、肺外病変である AML を縮小させることで、後腹膜出血や腎不全などのリスクを低減させ、透析や腎移植を回避させることに繋がると期待できる<2.7.3.3.2.3>。

④ 本薬は、乳び漏を減少させる

本薬は、LAM 患者の肺外病変である乳び漏を減少させ<2.7.3.3.2.4>、乳び漏による呼吸困難や胸痛を解消する。この結果、定期的な胸腔（腹腔）穿刺やドレナージ、胸膜癒着術、胸膜切除術などを回避できることが期待でき、患者の負担を大きく減少させるものと考えられる。

⑤ 本薬は、QOL を改善させる

本薬の投与により、EuroQOL-VAS の QOL スコア（尺度：最も良い健康状態～最も悪い健康状態）及び慢性肺疾患患者の日常生活の活動度である Functional Performance Inventory (FPI) で、改善を認めた<2.7.3.3.2.8>。

なお、本薬の安全性については、許容される範囲と考えられているが、本薬には免疫抑制作用を有し、また本薬特有の副作用として、間質性肺疾患、創傷治癒不良、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（特に皮膚）、心嚢液貯留、脂質代謝異常などが認められていることから、本薬の安全性を熟知した医師の監視が必要と考えられる。

以上の結果から、本薬が LAM に対して唯一有用な薬剤であり、医療上の必要性が高い薬剤であると考えられ、世界に先駆けて次の内容で承認申請を行うこととした。なお、本薬は、2012 年 9 月にリンパ脈管筋腫症（LAM）を予定効能として希少疾病用医薬品指定を受けた（指定番号 24 薬 第 286 号）。

申請品目（販売名）	ラパリムス錠 1 mg
剤形・含量	1 錠中にシロリムスを 1 mg 含有する錠剤
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
予定する効能・効果	リンパ脈管筋腫症
予定する用法・用量	通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。

1.5.4 参考文献

- 1) Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot.* 1975;28:721-726. <5.4.5-20 参>
- 2) Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989) a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot.* 1975;28:727-732. <5.4.5-21 参>
- 3) Calne RY, Collier DS, Lim S, et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet.* 1989;2:227. <5.4.5-22 参>
- 4) Spencer-Briggs D, Collier DS, Chang JY. Effect of rapamycin on experimental renal transplantation in the baboon. [REDACTED] GTR-19079, 19[REDACTED].
- 5) Chen H, Wu J, Xu D, Luo H, Daloze PM. Reversal of ongoing heart, kidney, and pancreas allograft rejection and suppression of accelerated heart allograft rejection in the rat by rapamycin. *Transplantation.* 1993;56:661-666.
- 6) Morris R, Wang J, Gregory C, Zheng B. Initial studies of the efficacy and safety of rapamycin RPM administered to cynomolgus monkey recipients of heart allografts. *J Heart Lung Transplant.* 1992;10:182.
- 7) Sehgal SN, Molnar-Kimber K, Ocain TD, Weichman BM. Rapamycin: a novel immunosuppressive macrolide. *Med Res Rev.* 1994;14:1-22.
- 8) Vathsala A, Chou TC, Kahan BD. Analysis of the interactions of immunosuppressive drugs with cyclosporine in inhibiting DNA proliferation. *Transplantation.* 1990;49:463-472.
- 9) Kimball PM, Kerman RH, Kahan BD. Production of synergistic but non-identical mechanisms of immunosuppression by rapamycin and cyclosporine. *Transplantation.* 1991;51:486-490.
- 10) Kahan BD, Gibbons S, Tejpal N, Chou TC, Stepkowski S. Synergistic effect of the rapamycin-cyclosporin combination: median effect analysis of in vitro immune performances by human T-lymphocytes in PHA, CD3, and MLR proliferative and cytotoxic assays. *Transplant Proc.* 1991;23:1090-1091.
- 11) Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2006 May;27(5):1056-65. Review. <5.4.5-1 参>
- 12) 久保惠嗣（主任研究者）3. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査-追跡調査および第2回目全国横断調査-厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（呼吸不全に関する調査研究）平成19年度総括・分担研究報告書、平成20年（2008年）年3月
- 13) 難病情報センター _ 結節性硬化症(プリングル病) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/84>
- 14) European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993 Dec 31;75(7):1305-15. <5.4.5-17 参>
- 15) van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997 Aug 8;277(5327):805-8. <5.4.5-18 参>
- 16) Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 May 23;97(11):6085-90. <5.4.5-19 参>

図 1.5-1 開発の経緯図



ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

ノーベルファーマ株式会社

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CsA	Cyclosporine A	シクロスポリン A

1.6.1 外国での許可及び使用状況

本薬は、腎移植後の臓器拒絶反応の予防を適応とする免疫抑制剤として、1999年9月に米国で初めて承認を受けている。その後、同様の免疫抑制剤として、米国を含め97カ国で承認されており、2011年9月14日現在、世界89カ国において、Rapamune®の商品名で販売されている。なお、承認申請時、国内において本薬は未承認・未発売であるが、虚血性心疾患患者の治療を目的とする薬剤溶出型ステントとして、2004年にシロリムス溶出型ステントが国内で承認されている。

本薬の外国における承認及び販売状況を表 1.6.1-1、主要国での効能・効果及び用法・用量を表 1.6.1-2に示す。

表 1.6.1-1 本薬の外国における承認及び販売状況（2011年9月14日現在）

国名	販売状況	承認 年月日※ ¹	販売開始 年月日※ ²
米国	発売中	1999年9月15日	1999年9月20日
アルゼンチン	発売中	2000年3月9日	2001年1月4日
メキシコ	発売中	2000年4月7日	2000年12月18日
ブラジル	発売中	2000年4月20日	2000年9月22日
ペルー	発売中	2000年6月5日	不明
コロンビア	発売中	2000年6月20日	2004年7月17日
キュラソー	発売中	2000年8月29日	不明
チリ	発売中	2000年9月1日	2001年5月29日
スイス	発売中	2000年9月26日	2000年11月30日
トリニダード・トバゴ	発売中	2000年10月5日	不明
台湾	発売中	2000年11月9日	2001年11月21日
アルバ	発売中	2000年12月13日	不明
クウェート	発売中	2001年1月1日	不明
カナダ	発売中	2001年1月5日	2001年5月25日
ニュージーランド	発売中	2001年1月14日	2002年12月1日
南アフリカ	発売中	2001年2月23日	2001年3月2日
オーストリア	発売中	2001年3月13日	2001年3月30日
エストニア	発売中	2001年3月13日	2006年3月24日
アイルランド	発売中	2001年3月13日	2001年4月17日
アイスランド	発売中	2001年3月13日	2002年8月20日
ハンガリー	発売中	2001年3月13日	2003年1月31日
ギリシャ	発売中	2001年3月13日	2001年10月1日
ドイツ	発売中	2001年3月13日	2001年3月20日
フランス	発売中	2001年3月13日	2001年6月5日
フィンランド	発売中	2001年3月13日	2002年1月1日
ベルギー	発売中	2001年3月13日	2002年9月1日
イギリス	発売中	2001年3月13日	2001年4月17日
スウェーデン	発売中	2001年3月13日	2001年4月9日
スペイン	発売中	2001年3月13日	2001年9月3日
スロベニア	発売中	2001年3月13日	2005年11月20日
スロバキア	発売中	2001年3月13日	2005年11月20日
ルーマニア	発売中	2001年3月13日	2002年4月30日
ポルトガル	発売中	2001年3月13日	2001年7月4日

国名	販売状況	承認 年月日※ ¹	販売開始 年月日※ ²
ポーランド	発売中	2001年3月13日	2002年4月30日
オランダ	発売中	2001年3月13日	2001年9月1日
マルタ	発売中	2001年3月13日	2004年3月12日
ルクセンブルク	発売中	2001年3月13日	2002年2月1日
リトアニア	発売中	2001年3月13日	2006年2月24日
ラトビア	発売中	2001年3月13日	2006年2月24日
イタリア	発売中	2001年3月13日	2001年6月27日
チェコ	発売中	2001年3月13日	2005年11月20日
デンマーク	発売中	2001年3月13日	2001年6月11日
キプロス	発売中	2001年3月13日	2005年11月20日
ブルガリア	発売中	2001年3月13日	2007年1月1日
ドミニカ共和国	中止	2001年3月14日	不明
ベネズエラ	発売中	2001年3月14日	2001年3月20日
ノルウェー	発売中	2001年3月14日	2001年11月5日
イスラエル	発売中	2001年3月22日	不明
アラブ首長国連邦	発売中	2001年6月11日	不明
フィリピン	発売中	2001年7月4日	不明
香港	発売中	2001年7月13日	2002年11月1日
シリア	発売中	2001年7月22日	不明
タイ	中止	2001年8月9日	2003年8月15日
ヨルダン	発売中	2001年11月7日	不明
ジャマイカ	発売中	2001年11月16日	不明
ロシア	発売中	2002年2月7日	不明
カタール	発売中	2002年2月27日	不明
エジプト	発売中	2002年4月6日	不明
パキスタン	未発売	2002年4月11日	該当せず
オーストラリア	発売中	2002年5月21日	2002年5月24日
ウルグアイ	発売中	2002年5月26日	2010年12月22日
シンガポール	発売中	2002年5月28日	2002年11月1日
トルコ	発売中	2002年7月11日	2002年10月22日
インド	発売中	2002年7月15日	2003年4月30日
パレスチナ	発売中	2002年8月29日	不明
中国	発売中	2002年8月30日	2002年12月13日
エクアドル	発売中	2002年12月19日	不明
バーレーン	発売中	2003年4月9日	不明
マレーシア	発売中	2003年4月22日	2007年3月29日
イエメン	発売中	2003年8月3日	不明
ベトナム	未発売	2003年12月25日	該当せず
セルビア	発売中	2004年1月8日	不明
グアテマラ	発売中	2004年7月27日	不明
コスタリカ	発売中	2004年8月3日	不明
ホンジュラス	発売中	2005年2月15日	不明
パナマ	発売中	2005年4月29日	不明
エルサルバドル	発売中	2005年7月20日	不明
ニカラグア	発売中	2005年8月21日	不明
クロアチア	発売中	2005年12月9日	2007年7月1日

国名	販売状況	承認 年月日※1	販売開始 年月日※2
韓国	発売中	2006 年 3 月 25 日	不明
イラン	発売中	2006 年 6 月 20 日	不明
オマーン	発売中	2006 年 7 月 4 日	不明
マカオ	発売中	2007 年 8 月 21 日	不明
モーリシャス	未発売	2008 年 7 月 31 日	該当せず
レバノン	発売中	2008 年 11 月 28 日	不明
ケニア	未発売	2009 年 4 月 7 日	該当せず
バハマ	発売中	不明	不明
スワジランド	発売中	不明	不明
ナイジェリア	中止	不明	不明
ナミビア	未発売	不明	該当せず
リビア	発売中	不明	不明
レソト	発売中	不明	不明
ベリーズ	発売中	不明	不明
イラク	発売中	不明	不明
ケイマン諸島	発売中	不明	不明
バミューダ	発売中	不明	不明
バルバドス	発売中	不明	不明

※1：最も早く承認された剤形又は規格の承認年月日

※2：最も早く販売された剤形又は規格の販売開始年月日

表 1.6.1-2 主要国での効能・効果及び用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
米国	13 歳以上の腎移植を受ける患者における臓器拒絶反応の予防。	食後又は空腹時のいずれか一定の条件で、1 日 1 回服用すること。移植後できるだけ速やかにシクロスポリン A（以下、CsA）投与 4 時間後に初期量を服用すること。本薬のトラフ濃度が目標範囲内（CsA 離脱後の移植後 1 年間：16～24 ng/mL。移植後 1 年以降：12～20 ng/mL）になるよう維持量を調節すること。 軽～中等度の免疫学的リスクを有する患者 ・本薬＋CsA 併用療法：1 日目に負荷量 6 mg を 1 回投与し、次いで 1 日維持量 2 mg を投与すること。 ・CsA の離脱：移植 2～4 ヶ月後、4～8 週間にかけて CsA 投与を中止すること。 高度の免疫学的リスクを有する患者 ・本薬＋CsA 併用療法（移植直後の 12 ヶ月間）：1 日目に 15 mg 以下の負荷量を 1 回投与し、次いで 1 日維持量 5 mg を投与すること。
EU	軽度～中等度の免疫学的リスクを有する成人腎移植患者における臓器拒絶反応の予防。	治療は適切な資格を有する移植専門医が開始し、その指導のもとで継続すること。 初期療法（移植後 2～3 ヶ月） 本薬の通常の投与法は、移植後できるだけ速やかに負荷量 6 mg を単回経口投与し、その後、本薬の治療モニタリングの結果が得られるまでは 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。次いで、本薬の用量を、全血中トラフ濃度が 4～12 ng/mL（クロマトグラフ法）になるように調節すること。本薬による治療は、ステロイド剤及び CsA・マイクロエマルジョン剤の漸減療法により至適化すること。移植後初期 2～3 ヶ月間の CsA の推奨トラフ濃度範囲は、150～400 ng/mL（モノクローナル法又は同等の方法）である。変動を最小限にするために、本薬は、CsA 投与 4 時間後（CsA に対して同じ時刻）に、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で服用すること。 維持療法 CsA を 4～8 週間かけて徐々に中止し、本薬の用量を全血中トラフ濃度 12～20 ng/mL（クロマトグラフ法）に達するように調節すること。本薬はコルチコステロイド剤と併用すること。CsA 離脱が失敗したか試みる

国名	効能・効果	用法・用量
		ことができない患者では、CsA と本薬の併用を移植後 3 ヶ月より長く続けないこと。こうした患者では、臨床的に必要な場合は本薬の投与を中止し、代替え免疫抑制療法を開始すること。

ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.2 外国の添付文書

ノーベルファーマ株式会社

米国「Rapamune®」の添付文書（和訳）

処方情報の要点

本要点には、Rapamune を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではありません。Rapamune については全処方情報を参照のこと。

Rapamune (シロリムス) 内用液及び錠剤

米国における初回承認年：1999 年

警告：免疫抑制、肝移植患者及び肺移植患者では使用しないことが望ましい
完全な警告欄については全処方情報を参照のこと。

- 免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫及び他の悪性腫瘍を発現する可能性がある (5.1)。免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に経験を持つ医師のみが、Rapamune®を投与すること。
- 肝移植患者及び肺移植患者に対する免疫抑制療法としての Rapamune (シロリムス) の安全性及び有効性は確立していないため、この場合の使用は推奨されない (5.2, 5.3)。
 - 肝移植 -過剰死亡、移植片機能損失、肝動脈血栓症 (5.2)
 - 肺移植 -気管支吻合部離開 (5.3)

効能・効果

Rapamune は、腎移植を受ける 13 歳以上の患者における臓器拒絶反応の予防に適応となる。

- 軽度～中等度の免疫学的リスクを有する患者の場合：最初にシクロスポリン (CsA) とコルチコステロイド剤と併用すること。CsA は移植 2～4 ヶ月後に中止すること (1.1)。
- 高度の免疫学的リスクを有する患者の場合：移植後 12 ヶ月間はシクロスポリン及びコルチコステロイド剤と併用すること (1.1)。リスクの高い患者では、CsA 離脱の安全性及び有効性は確立していない (1.1, 1.2, 14.3)。
- すべての患者において薬物治療モニタリングが推奨される (2.3, 5.15)。

用法・用量

- 食後又は空腹時のいずれか一定の条件で、1 日 1 回服用すること。移植後できるだけ速やかに CsA 投与 4 時間後に初期量を服用すること (2.7.1)。シロリムスのトラフ濃度が目標範囲内になるよう Rapamune 維持量を調節すること (2.3)。

軽～中等度の免疫学的リスクを有する患者

- Rapamune＋シクロスポリン併用療法：1 日目に負荷量 6 mg を 1 回投与し、次いで 1 日維持量 2 mg を投与すること (2.1)。
- シクロスポリン離脱後の Rapamune：移植 2～4 ヶ月後、4～8 週間にわたり CsA 投与を中止すること (2.2)。

高度の免疫学的リスクを有する患者

- Rapamune＋シクロスポリン併用療法 (移植直後の 12 ヶ月間)：1 日目に 15 mg までの負荷量を 1 回投与し、次いで 1 日維持量 5 mg を投与すること (2.2)。

剤形・含量

- **Rapamune 内用液**：琥珀色のガラス瓶 60 ml につき 60 mg (3.1)。
- **Rapamune 錠剤**：0.5 mg、黄褐色；1 mg、白色；2 mg、黄色～ベージュ (3.2)。

禁忌

Rapamune に対する過敏症 (4)。

警告及び使用上の注意

- 過敏症反応 (5.4)
- 血管性浮腫 (5.5)
- 体液貯留及び創傷治癒 (5.6)
- 高脂血症 (5.7)
- 腎機能 (5.8)
- 蛋白尿 (5.9)
- 潜在性ウイルス感染 (5.10)
- 間質性肺疾患 (5.11)
- シクロスポリン非併用下での新規投与 (5.12)
- カルシウム阻害剤による HUS/TTP/TMA のリスク増大 (5.13)

副作用

最もよくみられる（発現率＞30％）副作用は末梢性浮腫、高トリグリセリド血症、高血圧、高コレステロール血症、クレアチニン増加、腹痛、下痢、頭痛、発熱、尿路感染、貧血、悪心、関節痛、疼痛、血小板減少症である (6)。

副作用の疑いのある事象を報告する場合、Wyeth Pharmaceuticals' Inc. 1-800-934-5556 又は FDA 1-800-FDA-1088 あるいは www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

薬物相互作用

- シロリムス濃度を減少又は増加する強力な CYP3A4/P-gp 誘導剤又は強力な CYP3A4/P-gp 阻害剤との併用は避けること (7.4, 12.3)。
- CYP3A4/P-gp の阻害剤／誘導剤である薬剤を投与する場合には注意すること (7.4, 12.3)。

特別な集団での使用

- 妊婦への投与：治療上の有益性が胚／胎児への危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること (8.1)。
- 肝機能障害患者への投与：肝機能障害のある患者では、維持量を減量すること (2.5, 8.6, 12.3)。

患者相談情報及び FDA 承認の投薬ガイドについては 17 項を参照のこと

改訂：2012 年 12 月

全処方情報：目次*

警告欄：免疫抑制、肝移植患者及び肺移植患者では使用しないことが望ましい。	6
1 効能・効果	6
1.1 腎移植における臓器拒絶反応の予防	6
1.2 使用の制限	7
2 用法・用量	7
2.1 軽度～中等度の免疫学的リスクを有する患者	8
2.2 高度の免疫学的リスクを有する患者	8
2.3 薬物治療モニタリング	8
2.4 低体重患者	9
2.5 肝機能障害のある患者	9
2.6 腎機能障害のある患者	9
2.7 Rapamune 内用液の希釈及び投与に関する指示	9
3 剤形・含量	10
3.1 Rapamune 内用液	10
3.2 Rapamune 錠剤	10
4 禁忌	10
5 警告及び使用上の注意	10
5.1 感染に対する感受性の上昇及びリンパ腫を発現する可能性	10
5.2 肝移植－過剰死亡、移植片機能損失及び肝動脈血栓症（HAT）	10
5.3 肺移植－気管支吻合部離開	11
5.4 過敏症反応	11
5.5 血管浮腫	11
5.6 体液貯留及び創傷治癒	11
5.7 高脂血症	12
5.8 腎機能	12
5.9 蛋白尿	13
5.10 潜在性ウイルス感染	13
5.11 間質性肺疾患	13
5.12 シクロスポリンを併用しない新規使用	14
5.13 カルシニューリン阻害剤による溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病 ／血栓性微小血管症（HUS/TTP/TMA）のリスク増大	14
5.14 抗菌予防	14
5.15 シロリムス薬物治療モニタリングのための検査	14
5.16 皮膚癌事象	14
5.17 強力な CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害剤及び誘導剤との相互作用	14

6	副作用	15
6.1	腎移植後の臓器拒絶反応予防に関する臨床試験成績	15
6.2	シクロスポリン離脱後の Rapamune 投与	18
6.3	高度の免疫学的リスクを有する患者	19
6.4	維持期腎移植患者集団におけるカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り 替え	19
6.5	小児への投与	20
6.6	市販後調査	20
7	薬物相互作用	21
7.1	シクロスポリンとの併用	21
7.2	CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導剤及び強力な阻害剤	21
7.3	グレープフルーツジュース	21
7.4	CYP3A4 及び P-gp の誘導剤又は阻害剤	21
7.5	ワクチン接種	22
8	特別な集団での使用	22
8.1	妊婦への投与	22
8.3	授乳婦への投与	22
8.4	小児への投与	23
8.5	高齢者への投与	23
8.6	肝機能障害患者への投与	23
8.7	腎機能障害患者への投与	23
10	過量投与	23
11	組成・性状	24
12	薬効薬理	25
12.1	作用機序	25
12.2	薬力学	25
12.3	薬物動態	25
13	非臨床毒性	33
13.1	発癌性、変異原性、生殖障害	33
14	臨床成績	33
14.1	臓器拒絶反応の予防	33
14.2	シクロスポリン離脱試験	37
14.3	高度の免疫学的リスクを有する患者	39
14.4	維持期腎移植患者におけるカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替え	40
14.5	肝移植患者における CNI ベース療法からシロリムスペース療法への切り替え ..	42
14.6	小児	42

15	参考文献.....	43
16	包装／貯法及び取り扱い上の注意	43
16.1	Rapamune 内用液	43
16.2	Rapamune 錠剤	43
17	患者相談情報	44
17.1	投薬	44
17.2	皮膚癌事象	44
17.3	妊婦へのリスク	44

*全処方情報から削除した項および小項は示していない。

全処方情報

警告欄：免疫抑制、肝移植患者及び肺移植患者では使用しないことが望ましい。

- 免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫及び他の悪性腫瘍を発現する可能性がある。

免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫発現の可能性がある。免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に経験を持つ医師のみが、Rapamune®を投与すること。本剤投与患者は、臨床検査及び支持療法に十分対応できる医療設備と人員を有する医療施設において管理すること。維持療法を担当する医師は、患者のフォローアップに欠かせない詳細な情報を持っていること [警告及び使用上の注意 (5.1)参照]。

- 肝移植患者及び肺移植患者に対する免疫抑制療法としての Rapamune (シクロリムス) の安全性及び有効性は確立していないため、この場合の使用は推奨されない [警告及び使用上の注意 (5.2, 5.3)参照]。
- 肝移植 – 過剰死亡、移植片機能損失、肝動脈血栓症 (HAT)

新規肝移植患者を対象とした試験において Rapamune をタクロリムスと併用投与すると、過剰死亡及び移植片機能損失が生じた。こうした患者の多くでは、死亡時又はその間近で感染の徴候が認められた。

新規肝移植患者を対象とした本試験ともう 1 つの試験において、Rapamune をシクロスポリン又はタクロリムスと併用投与すると HAT が増加し、大部分の HAT 症例は移植後 30 日以内に発現し、その大部分は移植片機能損失又は死亡に至った [警告及び使用上の注意 (5.2)参照]。

- 肺移植 – 気管支吻合部離開

Rapamune を免疫抑制療法の一環として用いている場合、新規肺移植患者では気管支吻合部離開症例 (大部分は致命的) が報告されている [警告及び使用上の注意 (5.3)参照]。

1 効能・効果

1.1 腎移植における臓器拒絶反応の予防

Rapamune (シクロリムス) は、腎移植を受ける 13 歳以上の患者における臓器拒絶反応の予防に適応となる。すべての Rapamune 投与患者において、薬物治療モニタリングが推奨される [用法・用量 (2.3)、警告及び使用上の注意 (5.15)参照]。

軽度～中等度の免疫学的リスクを有する患者の場合、Rapamune は最初にシクロスポリン及びコルチコステロイド剤と併用する療法に用いることが望ましい。なお、シクロスポリンは移植 2～4 ヶ月後に中止すること [用法・用量(2.1)参照]。

高度の免疫学的リスクを有する患者の場合 (黒人移植患者及び／又は免疫学的理由で前回の同種移植片が生着しなかった再腎移植患者及び／又はパネル反応性抗体価 [PRA ; PRA ピーク値 > 80%]が高い患者と定義される)、Rapamune は移植後初期 1 年間、シクロスポリ

ン及びコルチコステロイド剤と併用することが望ましい [用法・用量 (2.2)、臨床成績(14.3) 参照]。

1.2 使用の制限

シクロスポリン離脱前に Banff グレード III の急性拒絶反応又は血管拒絶反応を示した患者、透析依存性患者、血清クレアチニン >4.5 mg/dL の患者、黒人患者、多臓器移植患者、二次移植患者又はパネル反応性抗体価の高い患者において、シクロスポリン離脱は検討されていない [臨床成績 (14.2)参照]。

高度の免疫学的リスクを有する患者の場合、シクロスポリン及びコルチコステロイド剤と併用した Rapamune の安全性及び有効性について 1 年以上の検討が行われていないため、移植 12 ヶ月後に患者の臨床状態に基づいて免疫抑制療法の調節を考慮すること [臨床成績 (14.3)参照]。

小児患者の場合、免疫学的リスクが高いと考えられる 13 歳未満の患者及び小児（18 歳未満）腎移植患者に対する Rapamune の安全性及び有効性は確立していない [副作用(6.5)、臨床成績 (14.6)参照]。腎移植患者に対するシクロスポリン非併用下での Rapamune の新規投与の安全性及び有効性は確立していない [警告及び使用上の注意 (5.12)参照]。

維持期腎移植患者におけるカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替えの安全性及び有効性は確立していない [臨床成績 (14.4)参照]。

2 用法・用量

Rapamune は、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で、1 日 1 回服用すること [用法・用量 (2.4)、薬効薬理 (12.3)参照] 。

錠剤をつぶしたり、かみ砕いたり、割ったりしないこと。錠剤を服用できない患者には液剤を処方し、その使用法を指導すること。

Rapamune の初期量は、移植後できるだけ速やかに投与すること。Rapamune はシクロスポリン内用液（改良型）及び／又はシクロスポリンカプセル（改良型）の投与 4 時間後に服用することが望ましい [薬物相互作用 (7.2)参照]。

シロリムスは半減期が長いため、非定常状態でのシロリムス濃度に基づいて Rapamune の用量調節を頻回に行うと、過量投与又は過少投与となる可能性がある。いったん Rapamune 維持量を調節したら、この新しい維持量での服用を少なくとも 7～14 日間続けた上で、濃度モニタリングによる次の用量調節を行うこと。ほとんどの患者では、Rapamune の新たな用量＝現行用量×（目標濃度／現行濃度）という単比例で用量調節を行うことができる。シロリムスのトラフ濃度を上昇する必要がある場合、新たな維持量に加えて負荷量も考慮し、Rapamune 負荷量＝3×（新たな維持量－現行維持量）とすること。Rapamune の 1 日最大用量は 40 mg を超えてはならない。負荷量の追加のために推定 1 日量が 40 mg を上回る場合、負荷量は 2 日にわたって投与すること。シロリムスのトラフ濃度を、負荷量投与の少なくとも 3～4 日後にモニタリングすること。

Rapamune 内用液 2 mg は Rapamune 2 mg 錠剤と臨床的に同等であることが明らかにされているため、mg 単位で代替え可能である。しかし、Rapamune 内用液の高用量が Rapamune 錠剤の高用量と mg 単位で臨床的に同等かどうかは不明である [薬効薬理 (12.3)参照]。

2.1 軽度～中等度の免疫学的リスクを有する患者

Rapamune とシクロスポリンの併用療法

新規腎移植患者の場合、Rapamune 内用液及び錠剤は最初にシクロスポリン及びコルチコステロイド剤と併用する療法に用いることが望ましい。Rapamune は維持量の 3 倍に相当する負荷量を投与すること。すなわち、1 日維持量 2 mg に先立って負荷量 6 mg を投与すること。シロリムス濃度を目標範囲内に維持するために、薬物治療モニタリングを用いること [用法・用量 (2.3)参照]。

シクロスポリン離脱後の Rapamune

移植 2～4 ヶ月後、シクロスポリンは 4～8 週間にわたり漸次中止し、Rapamune 用量はシロリムスの全血中トラフ濃度が目標範囲内になるよう調節すること [用法・用量 (2.3)参照]。シクロスポリンはシロリムスの代謝及び輸送を抑制するため、シクロスポチン投与を中止すると、Rapamune 用量を増量しないかぎり、シロリムス濃度は低下する可能性がある [臨床成績 (12.3)参照]。

2.2 高度の免疫学的リスクを有する患者

高度の免疫学的リスクを有する患者では、移植後初期 12 ヶ月間は Rapamune をシクロスポリン及びコルチコステロイド剤と併用することが望ましい [臨床成績 (14.3)参照]。高度の免疫学的リスクを有する患者では本併用療法の安全性及び有効性について 12 ヶ月以上の検討が行われていないため、移植 12 ヶ月後には患者の臨床状態に基づいて免疫抑制療法の調節を考慮すること。

Rapamune とシクロスポリンを併用する患者の場合、Rapamune 治療は移植後 1 日目に最大 15 mg までの負荷量で開始すること。2 日目から、初回維持量 5 mg/日を投与すること。トラフ値を 5 日目～7 日目に測定し、次いで Rapamune の 1 日量を調節すること [用法・用量 (2.3)参照]。

シクロスポリンの初期量は最大 7 mg/kg/日までの分割投与とし、その後は全血中トラフ濃度の目標値に達するよう調節すること [用法・用量 (2.3)参照]。プレドニゾンは最小量 5 mg/日で投与すること。

抗体導入療法を用いることもある。

2.3 薬物治療モニタリング

Rapamune の剤形を変更した場合と、強力な CYP3A4 誘導剤及び阻害剤を併用している期間には、すべての患者、特に薬物代謝が変化した可能性のある患者、13 歳以上で体重 40 kg 未満の患者、肝機能障害のある患者において、シロリムスのトラフ濃度をモニタリングす

ることが望ましい [薬物相互作用 (7)参照]。

薬物治療モニタリングは、Rapamune 治療を調節するための唯一の根拠というわけではない。臨床徴候／症状、組織生検所見及び臨床検査項目に注意する必要がある。

シクロスポリンを併用する場合、シロリムスのトラフ濃度を目標範囲内に維持すること [臨床成績 (1.4)、薬効薬理(12.3)参照]。軽度～中等度の免疫学的リスクを有する移植患者ではシクロスポリン離脱後に、移植後 1 年間のシロリムスの目標トラフ濃度を 16～24 ng/mL とすること。その後、シロリムスの目標濃度は 12～20 ng/mL とすること。

上記のシロリムス推奨 24 時間トラフ濃度範囲はクロマトグラフ法によるものである。現在、臨床診療では全血中シロリムス濃度をクロマトグラフ法及び免疫測定法で測定している。全血中シロリムス濃度の測定値は用いた分析法の種類に左右されるため、異なる方法で測定した濃度は互換性がない [警告及び使用上の注意 (5.15)、薬効薬理 (12.3)参照]。目標範囲への調節は、シロリムスのトラフ濃度の測定に用いた分析法に応じて行うこと。結果は分析法及び臨床検査施設に依存する上、経時的に変動する可能性もあるため、目標治療域への調節は施設ごとに使用した分析法に関する詳しい知識に基づいて行わなければならない。したがって、当該分析を実施した臨床検査施設との連絡を維持すること。異なる分析法についての考察は Clinical Therapeutics, 22 巻, 付録 B, 2000 年 4 月 [参考文献 (15)参照]に記載されている。

2.4 低体重患者

13 歳以上で体重 40 kg 未満の患者における開始用量は、体表面積に基づき $1 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に調節すること。負荷量は 3 mg/m^2 とすること。

2.5 肝機能障害のある患者

軽度ないし中等度の肝機能障害患者では Rapamune の維持量を約 1/3 減量し、重度の肝機能障害患者では約 1/2 減量することが望ましい、Rapamune 負荷量を変更する必要はない [薬効薬理 (12.3)参照]。

2.6 腎機能障害のある患者

腎機能障害のある患者では、用量調節の必要はない [特別な集団での使用 (8.7)参照]。

2.7 Rapamune 内用液の希釈及び投与に関する指示

琥珀色の経口用シリンジを、処方量の Rapamune 内用液を瓶から取り出すために用いること。正確な量の Rapamune をシリンジから 2 オンス (1/4 カップ、60 mL) の水又はオレンジジュースの入ったガラス容器又はプラスチック容器のみに注ぐこと。グレープフルーツジュース等の他の液体を希釈に用いてはならない [薬物相互作用 (7.3)、薬効薬理 (12.3)参照]。強く攪拌して、ただちに飲用すること。容器に水又はオレンジジュースの追加量[最小 4 オンス (1/2 カップ、120 mL)]を補充し、強く攪拌して、ただちに飲用すること。

Rapamune 内用液は、塩化ポリビニル (PVC) からの di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) の抽出速度を上昇することが知られているポリソルベート 80 を含有している。Rapamune 内用液の調製及び投与の際に、このことを考慮する必要がある。これらの勧告に厳密に従うことが重要である。

3 剤形・含量

3.1 Rapamune 内用液

- 琥珀色のガラス瓶中 60 mL あたり 60 mg

3.2 Rapamune 錠剤

- 0.5 mg、黄褐色、片面に“RAPAMUNE 0.5 mg”と刻印された三角形の錠剤。
- 1 mg、白色、片面に“RAPAMUNE 1 mg”と刻印された三角形の錠剤。
- 2 mg、黄色～ベージュ、片面に“RAPAMUNE 2 mg”と刻印された三角形の錠剤。

4 禁忌

Rapamune は本剤に対し過敏症のある患者には禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 感染に対する感受性の上昇及びリンパ腫を発現する可能性

免疫抑制により、感染に対する感受性の上昇、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（特に皮膚）を発現することがある。試験 1 及び試験 2 に認められたリンパ腫／リンパ増殖性疾患の発現率は、0.7～3.2% (Rapamune 投与群) 対 0.6～0.8% (アザチオプリン対照群及びプラセボ対照群) であった [副作用 (6.1) 及び(6.2)参照]。また、免疫系の過剰抑制は、結核、致死性感染、敗血症等の日和見感染を含む感染に対する感受性を上昇する可能性がある。免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に経験を持つ医師のみが、Rapamune を投与すること。本剤投与患者は、臨床検査及び支持療法に十分対応できる医療設備と人員を有する医療施設において管理すること。維持療法を担当する医師は、患者のフォローアップに欠かせない詳細な情報を持っていること。

5.2 肝移植－過剰死亡、移植片機能損失及び肝動脈血栓症 (HAT)

肝移植患者に対する免疫抑制療法としての Rapamune の安全性及び有効性は確立していない。したがって、この場合の使用は推奨されない。肝移植後の患者では、Rapamune 投与により過剰死亡、移植片機能損失、肝動脈血栓症 (HAT) 等の有害な転帰に至ることがある。

新規肝移植患者を対象とした試験では、Rapamune をタクロリムスと併用すると、過剰死亡及び移植片機能損失（併用投与群 22%対タクロリムス単独投与群 9%）が認められた。これらの患者の多くでは、死亡時又はその間近で感染の徴候が認められた。

新規肝移植患者を対象とした本試験ともう1つの試験において、Rapamune をシクロスポリン又はタクロリムスと併用投与すると HAT が増加し（併用投与群 7%対対照群 2%）、大部分の HAT 症例は移植後 30 日以内に発現し、その大部分は移植片機能損失又は死亡に至った。

CNI ベース療法を受けている肝移植後 6～144 ヶ月の安定期肝移植患者を対象とした臨床試験において、Rapamune ベース療法への切り替え群では CNI ベース療法継続群に比べて死亡数の増加が認められたが、この差は統計的有意でなかった（3.8%対 1.4%）[臨床成績 (14.5) 参照]。

5.3 肺移植－気管支吻合部離開

Rapamune を免疫抑制療法の一環として用いている場合、新規肺移植患者では気管支吻合部離開症例（大部分は致命的）が報告されている。

肺移植患者に対する免疫抑制療法としての Rapamune の安全性及び有効性は確立していない。したがって、この場合の使用は推奨されない。

5.4 過敏症反応

アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、血管浮腫、剥脱性皮膚炎、過敏性血管炎等の過敏症反応が Rapamune 投与に関連している [副作用 (6.6) 参照]。

5.5 血管浮腫

Rapamune 投与により血管浮腫が発現している。Rapamune を ACE 阻害剤等の血管浮腫を引き起こすことが知られている他の薬剤と併用すると、血管浮腫を発現するリスクが増大する可能性がある。

5.6 体液貯留及び創傷治癒

Rapamune 投与患者では、リンパ嚢腫及び創傷離開等の創傷治癒障害又は遅延の報告がある [副作用 (6.1) 参照]。シロリムス等の mTOR 阻害剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害することが *in vitro* で明らかにされている。腎移植における既知の外科合併症であるリンパ嚢腫は、Rapamune 投与患者では用量依存的に有意に多く発現した [副作用 (6.1) 参照]。これらの合併症を最小限にするために適切な処置を考慮すること。肥満指数（BMI）>30 kg/m² の患者は、医学文献のデータによると創傷治癒異常のリスクが増大する可能性がある。

Rapamune 投与患者では、末梢性浮腫、リンパ浮腫、胸水、腹水、心嚢液貯留（小児及び成人において処置が必要な血行力学的に重大な貯留及びタンポナーデを含む）等の体液貯留の報告もある。

5.7 高脂血症

試験 1 及び試験 2 において、Rapamune 投与群ではアザチオプリン対照群又はプラセボ対照群に比べて処置を必要とする血清コレステロール増加及び血清トリグリセリド増加がより高頻度で発現した [副作用 (6.1) 参照]。Rapamune 投与群ではプラセボ対照群 (各 23%) に比べて高コレステロール血症 (43~46%) 及び／又は高トリグリセリド血症 (45~57%) の発現率が高かった。確立した高脂血症のある患者では、Rapamune を含む免疫抑制療法を開始する前に危険性／有益性を慎重に考慮すること。

すべての Rapamune 投与患者は高脂血症についてモニタリングすること。高脂血症が検出された場合は、全米コレステロール教育プログラムのガイドラインに示してあるように、食事、運動、脂質低下剤等の処置を開始すること。

Rapamune+シクロスポリン投与患者又はシクロスポリン離脱後の Rapamune 投与患者を対象とした臨床試験において、患者の最大 90%までが高脂血症及び高コレステロール血症に対して抗脂質療法 (例えば、スタチン系、フィブラート系) による治療を必要とした。抗脂質治療にもかかわらず、患者の最大 50%までが空腹時血清コレステロール値 > 240 mg/dL で、トリグリセリドも推奨目標値を上回った。Rapamune と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与により、CPK 増加 (3%)、筋痛 (6.7%)、横紋筋融解 (<1%) 等の有害事象が発現した。これらの試験では、患者数が少なく、追跡調査期間も短かったため、心血管死亡率に対する Rapamune の長期的影響を評価することができなかった。

シクロスポリン併用の有無を問わず Rapamune 治療期間中は、脂質増加について患者をモニタリングし、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び／又はフィブラート系投与患者ではこれら薬剤の個々のラベルに記載された横紋筋融解及びその他の有害事象の発現の可能性についてモニタリングすること。

5.8 腎機能

Rapamune 及びシクロスポリンの併用投与期間中には、本併用療法を長期投与すると腎機能低下が生じているため、腎機能を綿密にモニタリングすること。シクロスポリン及び Rapamune の併用投与患者では、シクロスポリン群及びプラセボ対照群又はアザチオプリン対照群に比べて血清クレアチニン値が高く、糸球体濾過率は低いことが認められた (試験 1 及び試験 2)。これら 2 試験における腎機能低下率は、Rapamune+シクロスポリン併用群の方が対照群に比べて高かった。

血清クレアチニン値高値又は漸増を示す患者では、Rapamune 及び／又はシクロスポリン離脱を含む免疫抑制療法の適切な調節を考慮すること。軽度～中等度の免疫学的リスクを有する患者では、移植後 4 ヶ月を超えたシクロスポリンとの併用療法は、個々の患者にとってこの併用療法の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ考慮すること。腎機能に悪影響を及ぼすことが知られている薬剤 (例えば、アミノグリコシド系、アムホテリシン B) を用いる場合には注意すること。

移植片機能遅延を示す患者では、Rapamune が腎機能の回復を遅らせる可能性がある。

5.9 蛋白尿

尿蛋白排泄について定期的な定量モニタリングを行うことが望ましい。移植 6～120 ヶ月後の維持期腎移植患者を対象としてカルシニューリン阻害剤（CNI）から Rapamune への切り替えを評価した試験において、尿蛋白排泄量増加は CNI 継続投与に比べて Rapamune への切り替え 6～24 ヶ月後に多く認められた [臨床成績 (14.4)、副作用 (6.4)参照]。Rapamune への切り替え前に尿蛋白排泄量が最も多い患者は、切り替え後に蛋白排泄が最も増加した。さらに、新規発症ネフローゼ（ネフローゼ症候群）も試験治療下で発現した有害事象として CNI 継続群 0.4%に比べて Rapamune 切り替え群では 2.2%と報告された。また、ネフローゼ域蛋白尿（尿蛋白／クレアチニン比>3.5 と定義される）も CNI 継続群 3.7%に比べて Rapamune 切り替え群では 9.2%と報告された。Rapamune 投与中止後に、個別に尿蛋白排泄の減少が認められる患者もいた。維持期腎移植患者に対するカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替えの安全性及び有効性は確立していない。

5.10 潜在性ウイルス感染

免疫抑制患者は、潜在性ウイルス感染の活性化等の日和見感染のリスクが高い。こうした感染には BK ウイルス関連腎症があり、Rapamune 等の免疫抑制剤投与患者において認められている。この感染では、腎機能低下又は腎移植片機能損失等の重篤な転帰に至る可能性がある [副作用 (6.6)参照]。患者モニタリングが、BK ウイルス関連腎症を発現するリスクのある患者を見つけるのに役立つと思われる。BK ウイルス関連腎症の徴候を発現した患者では、免疫抑制の軽減を考慮すること。

Rapamune 等の免疫抑制剤投与患者では、時に致死的事となることがある進行性多巣性白質脳症（PML）症例が認められている。PML は一般に不全片麻痺、無感情、錯乱、認知障害、運動失調を示す。PML の危険因子には、免疫抑制療法による治療及び免疫機能障害がある。免疫抑制患者の場合、医師は神経学的症状を報告する患者の鑑別診断に PML を考慮に入れ、臨床上必要であれば、神経内科医への受診を考慮すること。PML を発現した患者では、免疫抑制量の減少を考慮すること。移植患者の場合、医師は免疫抑制の軽減が移植片に示すリスクを考慮すること。

5.11 間質性肺疾患

Rapamune を含む免疫抑制療法投与患者では、感染性原因の特定されない間質性肺疾患（肺炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 [BOOP]、肺線維症等）の症例が生じており、中には致死的なこともある。症例によっては、間質性肺疾患は Rapamune の投与中止又は用量減量により回復した。シロリムスのトラフ濃度が上昇するにつれて、リスクが高まる可能性がある [副作用 (6.6)参照]。

5.12 シクロスポリンを併用しない新規使用

腎移植患者に対してシクロスポリンを併用しない Rapamune の新規使用の安全性及び有効性は確立していない。多施設共同試験において、Rapamune、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、ステロイド剤及び IL-2 受容体拮抗剤を投与した新規腎移植患者は、シクロスポリン、MMF、ステロイド剤及び IL-2 受容体拮抗剤を投与した患者に比べて急性拒絶反応率が有意に高く、死亡率も数値的に高かった。シクロスポリン非併用下の Rapamune 新規使用群において、腎機能改善の点での有益性は明らかではなかった。また、別の臨床試験での同様の投与群においても上記所見が認められた。

5.13 カルシニューリン阻害剤による溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病／血栓性微小血管症（HUS/TTP/TMA）のリスク増大

Rapamune とカルシニューリン阻害剤を併用すると、カルシニューリン阻害剤による溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病／血栓性微小血管症（HUS/TTP/TMA）のリスクを高める可能性がある [副作用 (6.6)参照]。

5.14 抗菌予防

抗菌予防を受けていない患者では、ニューモシスティス・カリニ肺炎の症例が報告されている。したがって、ニューモシスティス・カリニ肺炎に対する抗菌予防を移植後 1 年間行うこと。

サイトメガロウイルス（CMV）感染予防は、特に CMV 病を発現するリスクの高い患者に対して移植後 3 ヶ月間行うことが望ましい。

5.15 シロリムス薬物治療モニタリングのための検査

現在、臨床診療では、シロリムスの全血中濃度をクロマトグラフ法及び免疫測定法で測定している。異なる分析法による患者試料の濃度は互換性がない [用法・用量 (2.3)参照]。

5.16 皮膚癌事象

免疫抑制療法を受けている患者は皮膚癌発現リスクが高い。紫外線防止衣料を着用し SPF の高い日焼け止めを用いて、日光及び紫外（UV）線曝露を制限すること。

5.17 強力な CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害剤及び誘導剤との相互作用

Rapamune と強力な CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害剤（ケトコナゾール、ポリコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、テリスロマイシン、クラリスロマイシン等）又は強力な誘導剤（リファンピン、リファブチン等）との併用は推奨されない [薬物相互作用 (7) 参照]。

6 副作用

以下の副作用をラベルの他の項でより詳細に検討する。

- 感染、リンパ腫及び悪性腫瘍に対する感受性の上昇 [警告欄、警告及び使用上の注意 (5.1)参照]
- 肝移植患者における過剰死亡、移植片機能損失、肝動脈血栓症 [警告欄、警告及び使用上の注意 (5.2)参照]
- 肺移植患者における気管支吻合部離開 [警告欄、警告及び使用上の注意 (5.3)参照]
- 過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.4)参照]
- 剥脱性皮膚炎 [警告及び使用上の注意 (5.4)参照]
- 血管浮腫 [警告及び使用上の注意 (5.5)参照]
- 体液貯留、創傷治癒 [警告及び使用上の注意 (5.6)参照]
- 高トリグリセリド血症、高コレステロール血症 [警告及び使用上の注意 (5.7)参照]
- シクロスポリンと Rapamune の長期併用における腎機能低下 [警告及び使用上の注意 (5.8)参照]
- 蛋白尿 [警告及び使用上の注意 (5.9)参照]
- 間質性肺疾患 [警告及び使用上の注意 (5.11)参照]
- カルシニューリン阻害剤による溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病／血栓性微血管症 (HUS/TTP/TMA) のリスク増大 [警告及び使用上の注意 (5.13)参照]。

臨床試験において最もよく認められた（発現率 30%以上）副作用は、末梢性浮腫、高トリグリセリド血症、高血圧、高コレステロール血症、クレアチニン増加、便秘、腹痛、下痢、頭痛、発熱、尿路感染、貧血、悪心、関節痛、疼痛、血小板減少症である。

臨床試験においてクレアチニン増加、高トリグリセリド血症、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）といった副作用は投与中止率>5%をもたらした。

6.1 腎移植後の臓器拒絶反応予防に関する臨床試験成績

2つの多施設共同無作為割り付け二重盲検比較対照試験において、腎移植後の臓器拒絶反応予防における Rapamune 内用液の安全性及び有効性を評価した [臨床成績 (14.1)参照]。

腎移植患者 219 例に Rapamune 内用液 2 mg/日、208 例に Rapamune 内用液 5 mg/日、124 例にプラセボを投与した多施設共同無作為割り付け二重盲検プラセボ対照試験（試験 2）における副作用の発現率を、以下の表に示す。本試験対象集団の平均年齢は 46 歳（範囲 15～71 歳）、性別分布は男性 67%で、人種構成は白人（78%）、黒人（11%）、アジア人（3%）、ラテン系アメリカ人（2%）、その他（5%）であった。すべての対象患者にシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。以下の表に示すデータ（移植後 12 ヶ月以上）には、Rapamune 群の少なくとも 1 群に発現率 20%以上で生じた副作用を示す。

本剤錠剤の安全性プロファイルは、内用液製剤と異ならなかった [臨床成績 (14.1)参照]。

一般に、Rapamune 投与関連の副作用は用量／濃度に依存していた。負荷量 15 mg での 1

日維持量 5 mg は安全かつ有効であることが明らかにされたが、腎移植患者において 1 日維持量 2 mg を上回る有効性の利点は確認されなかった。Rapamune 内用液 2 mg/日投与患者は、Rapamune 内用液 5 mg/日投与患者より全般的に優れた安全性プロファイルを示した。

臨床試験はさまざまな条件下で実施するため、ある薬剤の臨床試験において認められた副作用発現率は、同一薬剤又は別の薬剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

**移植後 12 ヶ月以上での腎移植後臓器拒絶反応の予防試験において
Rapamune 群の少なくとも 1 群において頻度 20%以上で生じた副作用（試験 2）^a**

副作用	Rapamune 内用液		
	2 mg/日群 (n=218)	5 mg/日群 (n=208)	プラセボ群 (n=124)
末梢性浮腫	54	58	48
高トリグリセリド血症	45	57	23
高血圧	45	49	48
高コレステロール血症	43	46	23
クレアチニン増加	39	40	38
便秘	36	38	31
腹痛	29	36	30
下痢	25	35	27
頭痛	34	34	31
発熱	23	34	35
尿路感染	26	33	26
貧血	23	33	21
悪心	25	31	29
関節痛	25	31	18
血小板減少症	14	30	9
疼痛	33	29	25
ざ瘡	22	22	19
発疹	10	20	6
浮腫	20	18	15

a：患者にはシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。

以下の副作用がより低い頻度（3%以上、20%未満）で報告された

- 全身－敗血症、リンパ嚢腫、帯状疱疹、単純ヘルペス
- 心血管系－静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）、頻脈。
- 消化器系－口内炎。
- 血液およびリンパ系－血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群（TTP/HUS）、白血球減少症。
- 代謝／栄養－治癒異常、乳酸脱水素酵素（LDH）増加、低カリウム血症。

- **筋骨格系**—骨壊死。
- **呼吸器系**—肺炎、鼻出血。
- **皮膚**—黒色腫、扁平上皮癌、基底細胞癌。
- **尿路系**—腎盂腎炎、シクロスポリンと Rapamune の長期併用における腎機能低下(クレアチニン増加) [警告及び使用上の注意 (5.8)参照]、卵巣嚢胞、月経異常(無月経、月経過多を含む)

発現頻度の低い(3%未満)の副作用はリンパ腫/移植後リンパ増殖性障害、マイコバクテリア感染(*M. tuberculosis* を含む)、膵炎、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタイン・バーウイルスであった。

血清コレステロール及び血清トリグリセリドの増加

腎移植患者において Rapamune を投与すると、治療を必要とする可能性がある血清コレステロール増加及び血清トリグリセリド増加が生じた。

試験 1 及び試験 2 において、空腹時血清総コレステロール<200 mg/dL 又は空腹時血清総トリグリセリド<200 mg/dL で試験を開始した新規腎移植患者では、Rapamune 2 mg 群及び Rapamune 5 mg 群とも、それぞれ高コレステロール血症(空腹時血清コレステロール>240 mg/dL) 又は高トリグリセリド血症(空腹時血清トリグリセリド>500 mg/dL) の発現率がアザチオプリン対照群及びプラセボ対照群に比べて高かった。

試験 1 及び試験 2 において、脂質低下剤による新規発症高コレステロール血症の治療が必要となった患者は、プラセボ群の 16%及びアザチオプリン群の 22%に対して、Rapamune 群患者では 42~52%であった。他の Rapamune 腎移植試験において、対照患者の 90%までが抗脂質療法(例えば、スタチン系、フィブラート系)による高脂血症及び高コレステロール血症の治療を必要とした。抗脂質治療にかかわらず、50%までの患者において空腹時血清コレステロール値>240 mg/dL で、トリグリセリド値が推奨目標値を上回った [警告及び使用上の注意 (5.7)参照]。

治癒異常

移植手術後の治癒異常事象には筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開(例えば、創傷、血管、気道、尿管、胆管)がある。

悪性腫瘍

以下の表に、急性拒絶反応の予防に関する 2 つの比較対照試験(試験 1 及び試験 2)における悪性腫瘍の発現率をまとめる [臨床成績 (14.1)参照]。

24 ヶ月後(試験 1) 及び 36 ヶ月後(試験 2) に、投与群間に有意差は認められなかった。

試験 1 (24 ヶ月後) 及び試験 2 (36 ヶ月後) における移植後の悪性腫瘍の発現率^{a, b}

	Rapamune 内用液 2 mg/日		Rapamune 内用液 5 mg/日		アザチオプ リン 2～3 g/kg/日 プラセボ	
	試験 1 (n=284)	試験 2 (n=227)	試験 1 (n=274)	試験 2 (n=219)	試験 1 (n=161)	試験 2 (n=130)
悪性腫瘍						
リンパ腫／	0.7	1.8	1.1	3.2	0.6	0.8
リンパ増殖性疾患						
皮膚癌						
あらゆる扁平上皮癌 ^c	0.4	2.7	2.2	0.9	3.8	3.0
あらゆる基底細胞癌 ^c	0.7	2.2	1.5	1.8	2.5	5.3
黒色腫	0.0	0.4	0.0	1.4	0.0	0.0
その他／明示されない	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8
合計	1.1	4.4	3.3	4.1	4.3	7.7
その他の悪性腫瘍	1.1	2.2	1.5	1.4	0.6	2.3

a : 患者にはシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。

b : 早期中止例を含む。

c : 患者は複数のカテゴリーで計数される場合がある。

6.2 シクロスポリン離脱後の Rapamune 投与

多施設共同無作為割り付け比較対照試験 (試験 3) において、腎移植患者 215 例にシクロスポリン離脱後の維持療法として Rapamune を投与し、215 例に Rapamune+シクロスポリンを併用投与して、副作用の発現率を 36 ヶ月間測定した [臨床成績 (14.2) 参照]。すべての対象患者にコルチコステロイド剤を投与した。無作為割り付け (シクロスポリン離脱開始) 前の安全性プロファイルは、試験 1 及び試験 2 の Rapamune 2 mg 群と同様であった。

無作為割り付け (3 ヶ月) 後、治療からシクロスポリンを除外した患者では肝機能検査異常 (AST/SGOT 増加及び ALT/SGPT 増加を含む)、低カリウム血症、血小板減少症、治療異常といった副作用の発現率がより高くなった。逆に、高血圧、シクロスポリン毒性、クレアチニン増加、腎機能異常、中毒性ネフロパシー、浮腫、高カリウム血症、高尿酸血症、歯肉増生といった有害事象の発現率は、シクロスポリン継続投与群の方がシクロスポリン離脱群より高かった。平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧は、シクロスポリン離脱後に有意に改善した。

悪性腫瘍

試験 3 における悪性腫瘍の発現率 [臨床成績 (14.2) 参照] を、以下の表に示す。

試験 3 において、リンパ腫／リンパ増殖性疾患の発現率はすべての投与群で同様であった。悪性腫瘍の総発現率は、Rapamune+シクロスポリン併用群の方がシクロスポリン離脱群より高かった。試験 3 は、悪性腫瘍の危険因子を考慮して悪性腫瘍について被験者の系統的スクリーニングを行うことを目的としていなかったため、悪性腫瘍の発現率におけるこれらの差について結論を出すことはできなかった。その上、移植前皮膚癌既往は Rapamune

+シクロスポリン併用群の方が多かった。

試験 3 (シクロスポリン離脱試験) における移植 36 ヶ月後の悪性腫瘍の発現率^{a, b}

悪性腫瘍	非無作為化 (n=95)	Rapamune+シクロ スポリン併用投与 (n=215)	シクロスポリン離脱後 Rapamune 投与 (n=215)
リンパ腫/ リンパ増殖性疾患	1.1	1.4	0.5
皮膚癌			
あらゆる扁平上皮癌 ^c	3.2	3.3	2.3
あらゆる基底細胞癌 ^c	3.2	6.5	2.3
黒色腫	0.0	0.5	0.0
その他/明示されない	1.1	0.9	0.0
合計	4.2	7.9	3.7
その他の悪性腫瘍	3.2	3.3	1.9

a: 患者にはシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。

b: 早期中止例を含む。

c: 患者は複数のカテゴリーで計数される場合がある。

6.3 高度の免疫学的リスクを有する患者

シクロスポリン併用下でシロリムスを少なくとも 1 回投与した患者 224 例において安全性を評価した [臨床成績 (14.3)参照]。全体的に、有害事象の発現率及び性状はこれまでの Rapamune 併用投与試験と同様であった。悪性腫瘍の発現率は 12 ヶ月後に 1.3%であった。

6.4 維持期腎移植患者集団におけるカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替え

維持期腎移植患者集団に対するカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替えの安全性及び有効性は確立していない [臨床成績 (14.4)参照]。維持期腎移植患者に対するカルシニューリン阻害剤から Rapamune (クロマトグラフ法によりシロリムスの初期目標濃度 12~20 ng/mL、次いで 8~20 ng/mL) への切り替えの安全性及び有効性を評価する試験において、ベースライン時糸球体濾過率 40 mL/min 未満の患者サブセットでは登録を中止した。Rapamune 投与群のこの患者層では肺炎、急性拒絶反応、移植片機能損失、死亡等の重篤な有害事象の発現率がより高かった。

ベースライン時糸球体濾過率 40mL/min 未満の患者サブセットは、無作為割り付け後 2 年間追跡調査した。この患者集団では、シロリムス切り替え群と CNI 継続群においてそれぞれ肺炎の発現率が 58 例中 15 例対 29 例中 4 例、移植片機能損失 (移植片機能が維持された状態での死亡を除く) が 58 例中 13 例対 29 例中 9 例、死亡が 58 例中 9 例対 29 例中 1 例であった。

ベースライン時糸球体濾過率 > 40 mL/min の患者サブセットの場合、Rapamune 切り替え

群において腎機能改善及び蛋白尿発現率増加に関して切り替えによる有益性は認められなかった。

全体として本試験では、2：1の無作為割り付け計画でシロリムス群（551例中11例）と対照薬群（273例1例）を比較したところ、結核の報告件数が5倍になることが認められた。

6.5 小児への投与

免疫学的リスクが高い（急性同種移植片拒絶反応1回以上の既往及び／又は慢性移植腎症の存在と定義）と判定された小児（18歳未満）腎移植患者を対象とした比較対照臨床試験において安全性を評価した【臨床成績(14.6)参照】。Rapamune をカルシニューリン阻害剤及びコルチコステロイド剤と併用した場合、カルシニューリン阻害剤ベース療法に比べて腎機能低下（クレアチニン増加）、血清脂質異常（血清トリグリセリド及び血清コレステロールに限らず）及び尿路感染の発現率が高かった。

6.6 市販後調査

Rapamune 承認後使用中に以下の副作用が確認された。これらの副作用は例数が不確かな患者集団から任意で報告されるため、当該副作用の発現率を確実に推定すること、薬剤投与との因果関係を確認することは必ずしも可能とは限らない。

- **全身**—リンパ浮腫。
- **心血管系**—心嚢液貯留（小児及び成人において処置が必要な血行力学的に重大な貯留及びタンポナーデを含む）及び体液貯留。
- **消化器系**—腹水。
- **血液／リンパ系**—Rapamune をカルシニューリン阻害剤と併用すると、カルシニューリン阻害剤による HUS/TTP/TMA【警告及び使用上の注意 (5.13)参照】；汎血球減少症、好中球減少症の発現リスクが高まる可能性がある。
- **肝胆道系障害**—シロリムスのトラフ濃度上昇に伴う致死性肝壊死を含む肝毒性。
- **免疫系**—アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、血管浮腫、過敏性血管炎等の過敏症反応【警告及び使用上の注意 (5.4)参照】。
- **感染症**—結核。Rapamune を含む免疫抑制剤の投与患者では BK ウイルス関連腎症が報告されている。この感染では、腎機能低下又は腎移植片機能損失等の重篤な転帰に至る可能性がある。時に致死的となることがある進行性多巣性白質脳症(PML)症例が、Rapamune を含む免疫抑制剤投与患者において報告されている【警告及び使用上の注意 (5.10)参照】。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎。
- **代謝／栄養障害**—肝機能検査異常、AST/SGOT 増加、ALT/SGPT 増加、低リン酸血症、高血糖。
- **呼吸器系障害**—Rapamune を含む免疫抑制療法を受けている患者では、感染性原因の特定されない間質性肺疾患（肺臓炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎[BOOP]、肺線維症等）の症例が生じており、中には致死的なこともある。症例に

よっては、間質性肺疾患は Rapamune の投与中止又は用量減量により回復した。シロリムスのトラフ濃度が増加するにつれて、リスクが高まる可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.11)参照]；肺出血；胸水；肺胞蛋白症。

- **皮膚**—剥脱性皮膚炎 [警告及び使用上の注意 (5.4)参照]。
- **尿生殖器**—ネフローゼ症候群、蛋白尿、巣状分節性糸球体硬化症、卵巢嚢胞、月経異常(無月経、月経過多を含む)。Rapamune 投与では無精子症が報告されているが、大部分の症例では Rapamune 投与を中止すると回復している。

7 薬物相互作用

シロリムスは、チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) 及び p-糖蛋白 (P-gp) の基質であることが知られている。CYP3A4 及び P-gp の誘導剤はシロリムス濃度を低下させる可能性がある一方、CYP3A4 及び P-gp の阻害剤はシロリムス濃度を上昇させる可能性がある。

7.1 シクロスポリンとの併用

CYP3A4 及び P-gp の基質かつ阻害剤であるシクロスポリンは、シロリムスと併用すると、シロリムス濃度を上昇させることが明らかにされた。シクロスポリンによるこの相互作用の影響を軽減するために、Rapamune はシクロスポリン液 (改良型) 及び／又はシクロスポリンカプセル (改良型) の投与 4 時間後に服用することが望ましい。Rapamune との併用療法からシクロスポリンを除外する場合、シロリムスの推奨トラフ濃度範囲を維持するためにより高用量の Rapamune が必要となる [用法・用量 (2.1)、薬効薬理 (12.3)参照]。

7.2 CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導剤及び強力な阻害剤

CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導剤 (例えば、リファンピン、リファブチン) 及び強力な阻害剤 (例えば、ケトコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、テリスロマイシン、クラリスロマイシン) とシロリムスの併用は避けること。シロリムスとの相互作用の可能性がより低い代替薬剤を考慮すること [警告及び使用上の注意 (5.17)、薬効薬理 (12.3)参照]。

7.3 グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースは CYP3A4 によるシロリムスの代謝を阻害するため、Rapamune と同時に飲用したり Rapamune の希釈に用いたりしてはならない [用法・用量 (2.7)、薬物相互作用 (7.3)、薬効薬理 (12.3)参照]。

7.4 CYP3A4 及び P-gp の誘導剤又は阻害剤

CYP3A4 及び P-gp の修飾剤となる薬剤又は物質とシロリムスを併用する場合には注意すること。Rapamune 及び／又は併用薬の用量は調節を必要とする可能性がある [薬効薬理 (12.3)参照]。

- 血中シロリムス濃度を上昇する可能性がある薬剤：
プロモクリプチン、シメチジン、シサプリド、クロトリマゾール、ダナゾール、ジルチアゼム、フルコナゾール、プロテアーゼ阻害剤（例えば、リトナビル、インジナビル、ボセプレビル、テラプレビルのような HIV 薬や C 型肝炎薬）、メトクロプラミド、ニカルジピン、トロレアンドマイシン、ベラパミル
- シロリムス濃度を低下する可能性がある薬剤及び他の物質：
カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファペンチン、セント・ジョーンズ・ワート (*Hypericum perforatum*)
- Rapamune と併用投与すると濃度が上昇する可能性がある薬剤：
ベラパミル

7.5 ワクチン接種

免疫抑制剤はワクチン接種の効果に影響を及ぼす可能性がある。したがって、Rapamune 投与中にはワクチン接種の有効性が低くなる可能性がある。生ワクチンの使用は避けること。生ワクチンの例としては麻疹ワクチン、ムンプスワクチン、風疹ワクチン、経口ポリオワクチン、BCG、黄熱ワクチン、水痘ワクチン、TY21 腸チフスワクチンが挙げられる。

8 特別な集団での使用

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーC：シロリムスは、ラットに臨床用量の約 0.2～0.5 の用量（体表面積で換算）で投与した場合、胚／胎児毒性を示した。胚／胎児毒性は、死亡及び胎児体重減少（骨格骨化遅延を随伴）として発現した。しかし、催奇形性は明らかではなかった。シクロスポリンと併用した場合、ラットはシロリムス単独投与に比べて胚／胎児死亡率が増加した。ウサギに臨床用量の約 0.3～0.8 の母体毒性用量（体表面積で換算）で投与した場合、胎児発生への影響は認められなかった。妊婦を対象とした十分な比較対照試験は実施されていない。Rapamune 治療前、治療中及び治療中止後 12 週間は有効な避妊法を用いなければならない。Rapamune は、治療上の有益性が胚／胎児への危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

8.3 授乳婦への投与

授乳中のラットでは微量のシロリムスが乳汁中に移行する。シロリムスがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。乳児におけるシロリムスの薬物動態及び安全性は不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、また授乳中の乳児に対するシロリムスによる副作用の可能性があるため、本剤の母親への投与の重要性を考慮して、授乳を中止するか本剤投与を中止するかを決定すること。

8.4 小児への投与

13 歳未満の小児に対する Rapamune の安全性及び有効性は確立していない。

免疫学的リスクが軽度～中等度と判定された 13 歳以上の小児に対する Rapamune 内用液及び Rapamune 錠剤の安全性及び有効性は確立している。13 歳以上のこの小児部分集団における Rapamune 内用液及び Rapamune 錠剤の使用は、小児腎移植患者における薬物動態の追加データとともに、成人を対象とした Rapamune 内用液の十分な比較対照試験から得られた証拠によって支持されている [薬効薬理 (12.3)参照]。

免疫学的リスクが高い（急性同種移植片拒絶反応 1 回以上の既往及び／又は慢性移植腎症の存在と定義）と判定された小児及び青年（18 歳未満）の腎移植患者を対象とした比較対照臨床試験から得た安全性及び有効性の情報では、カルシニューリン阻害剤に比べてこれら免疫抑制療法では脂質異常及び腎機能低下の発現率が高く、急性拒絶反応、移植片生着及び患者生存率に関して有益性が増大しないため、カルシニューリン阻害剤及びコルチコステロイド剤を併用した Rapamune 内用液又は錠剤の長期使用は支持されない [臨床成績 (14.6)参照]。

8.5 高齢者への投与

Rapamune 内用液及び錠剤の臨床試験では組み入れた 65 歳以上の患者数が不十分なため、本剤の治療効果が若年患者と異なるかどうかを判定できなかった。シロリムスのトラフ濃度に関するデータから、高齢腎移植患者において年齢による用量調節の必要はないことが示唆されている。高齢患者と若年患者の治療効果の差は確認されていない。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行い、通常は肝機能低下、心機能低下、合併症又は他の薬物療法の頻度がより高いことを反映して、用量範囲の下限から開始すること。

8.6 肝機能障害患者への投与

肝機能障害のある患者では維持量を減量すること [用法・用量 (2.5)、薬効薬理 (12.3)参照]。

8.7 腎機能障害患者への投与

腎機能障害のある患者において用量調節の必要はない [用法・用量 (2.6)、薬効薬理 (12.3)参照]。

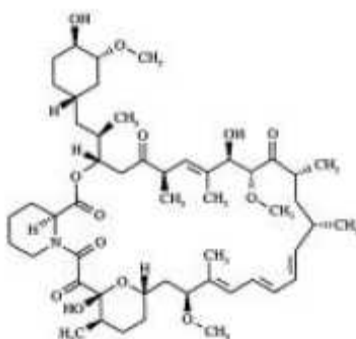
10 過量投与

Rapamune の過量投与が報告されているが、十分な使用経験はない。一般に過量投与の副作用は副作用の項に示した副作用と一致している [副作用 (6)参照]。

すべての過量投与症例において、一般的な支持療法を行うこと。シロリムスの水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、シロリムスは透析性がわずかなしいと考えられる。マウス及びラットにおいて、急性投与時 LD₅₀ は 800 mg/kg を上回った。

11 組成・性状

Rapamune（シロリムス）は免疫抑制剤である。シロリムスは *Streptomyces hygroscopicus* によって産生される大環状ラクトンである。シロリムス（別名ラパマイシン）の化学名は (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3*H*-pyridol[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentone である。分子式は $C_{51}H_{79}NO_{13}$ で、分子量は 914.2 である。シロリムスの構造式を以下に示す。



シロリムス白色～灰白色の粉末で、水にほとんど溶けないが、ベンジルアルコール、クロロホルム、アセトン、アセトニトリルには溶けやすい。

Rapamune はシロリムス 1 mg/mL 含有の内用液として投与可能である。また、Rapamune はシロリムス 0.5 mg 含有の黄褐色の三角形錠剤、シロリムス 1 mg 含有の白色の三角形錠剤、シロリムス 2 mg 含有の黄色～ベージュの三角形錠剤としても供される。

Rapamune 内用液の添加物は Phosal 50 PG[®]（ホスファチジルコリン、プロピレングリコール、モノグリセリド、ジグリセリド、エタノール、大豆脂肪酸、パルミチン酸アスコルビル）、ポリソルベート 80 である。Rapamune 内用液はエタノールを 1.5%～2.5%含有している。

Rapamune 錠剤の添加物はショ糖、乳糖、ポリエチレングリコール 8000、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、薬学的グレーズ、タルク、二酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ポロキサマー188、ポリエチレングリコール 20,000、モノオレイン酸グリセリル、カルナウバ蠟、dl- α トコフェロール、他の成分である。0.5 mg 及び 2 mg 力価製剤では、黄色酸化鉄及び褐色酸化鉄も含有する。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

シロリムスは、抗原刺激及びサイトカイン（インターロイキン [IL]-2、IL-4、IL-15）刺激に反応して生ずる T リンパ球活性化及び増殖を他の免疫抑制剤と異なる機序によって阻害する。また、シロリムスは抗体産生も抑制する。細胞において、シロリムスはイムノフィリン、FK 結合蛋白-12 (FKBP-12)と結合し、免疫抑制複合体を形成する。シロリムス：FKBP-12 複合体はカルシニューリン活性に影響を及ぼさない。本複合体は重要な調節キナーゼである哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）と結合し、その活性化を阻害する。この阻害はサイトカインによる T 細胞増殖を抑制し、細胞周期の G1 期から S 期への進行を抑制する。

実験モデルを用いた試験により、シロリムスはマウス、ラット、ブタ及び／又は霊長類において同種移植片（腎、心臓、皮膚、脾臓、小腸、脾十二指腸あるいは骨髄）の生着を延長することが明らかにされている。シロリムスはラットにおいて心臓及び腎同種移植の急性拒絶反応を改善し、前感作ラットでは移植片生着を延長する。一部の試験では、シロリムスの免疫抑制作用は治療中止の最大 6 ヶ月後まで持続する。この寛容効果は同種抗原特異的である。

げっ歯類の自己免疫疾患モデルにおいて、シロリムスは全身性エリテマトーデス、コラーゲン誘発関節炎、自己免疫性 1 型糖尿病、自己免疫性心筋炎、実験的アレルギー性脳脊髄炎、移植片対宿主病、自己免疫性ぶどう膜網膜炎に伴う免疫性事象を抑制する。

12.2 薬力学

Rapamune の 2 mg/日及び 5 mg/日経口投与により、軽度～中等度の免疫学的リスクを有する腎移植患者では、アザチオプリン投与又はプラセボ投与に比べて移植 6 ヶ月後に臓器拒絶反応の発現率が有意に減少した [臨床成績 (14.1)参照]。負荷量 15 mg+1 日維持量 6 mg 投与は、有効性の点で負荷量 6 mg+1 日維持量 2 mg 投与を上回る明らかな利点は認められなかった。シロリムス濃度を目標範囲内に維持するために、薬物治療モニタリングを行うこと [用法・用量 (2.3)参照]。

12.3 薬物動態

健康被験者、小児患者、肝機能障害患者及び腎移植患者を対象として経口投与したシロリムスの薬物動態活性を検討した。

軽度～中等度の免疫学的リスクを有する成人腎移植患者に Rapamune 2 mg/日をシクロスポリン及びコルチコステロイド剤と併用して反復投与したときのシロリムスの薬物動態パラメータを、以下の表にまとめる。

軽度～中等度の免疫学的リスクを有する成人腎移植患者に RAPAMUNE 2 mg/日投与したときの定常状態でのシロリムス薬物動態パラメータの平均値±SD^{a, b}

	反復投与 (1 日量)	
	内用液	錠剤
C _{max} (ng/mL)	14.4±5.3	15.0±4.9
t _{max} (hr)	2.1±0.8	3.5±2.4
AUC(ng・h/mL)	194±78	230±67
C _{min} (ng/mL)	7.1±3.5	7.6±3.1
CL/F(mL/h/kg)	173±50	139±63

a : Rapamune 投与 4 時間前にシクロスポリンを投与した場合。

b : 移植 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後に収集したデータに基づく。

c : 6 ヶ月間の平均 C_{min}

腎移植患者において LC/MS/MS により測定した全血中シロリムス濃度は、AUC_{τ,ss} と有意に相関していた。反復投与試験において初回負荷量を用いない 1 日 2 回反復投与では、シロリムスの平均トラフ濃度は治療初期 6 日間に約 2～3 倍上昇し、その段階で定常状態に達した。維持量の 3 倍の負荷量を投与すれば、大部分の患者では 1 日以内に定常状態に近い濃度が得られると思われる [用法・用法 (2.3)、警告及び使用上の注意 (5.15) 参照]。

吸収

Rapamune 内用液を投与した場合、シロリムスの最高濃度到達時間 (t_{max}) の平均値は健康被験者及び腎移植患者においてそれぞれ約 1 時間及び 2 時間である。シロリムスの全身アベイラビリティは低く、Rapamune 内用液を投与した場合は約 14% と推定された。健康被験者に錠剤を投与した場合、シロリムスの平均バイオアベイラビリティは内用液より約 27% 高くなる。シロリムス錠剤は内用液と生物学的に同等ではないが、2 mg 用量レベルでは臨床的同等性が明らかにされている。安定期腎移植患者に Rapamune 内用液を投与した場合、シロリムス濃度は 3～12 mg/m² まで用量に比例している。

食事の影響

シロリムス濃度の変動を最小限にするため、Rapamune 内用液及び Rapamune 錠剤は食後又は空腹時のいずれか一定の条件で服用すること [用法・用量 (2) 参照]。健康被験者に本剤を高脂肪食 (861.8 kcal, 54.9% 脂肪) 摂取後に投与すると、シロリムスの平均総曝露量 (AUC) は空腹時に比べて 23～35% 増加した。シロリムスの平均 C_{max} に対する食事の影響は、評価した Rapamune の剤形によって一貫していない。

分布

シロリムスの平均 (±SD) 血液／血漿濃度比は安定期腎同種移植患者において 36±18 であったため、シロリムス是有形血液成分への分配が大きいことが示された。シロリムスの平均分布容積 (V_{ss}/F) は 12±8 L/kg である。シロリムスは高いヒト血漿蛋白結合率 (約 92%)

を示し、その内訳は主に血清アルブミン（97%）、 α_1 -酸性糖蛋白及びリポ蛋白である。

代謝

シロリムスは CYP3A4 及び P-gp の基質である。シロリムスは腸壁及び肝において広範に代謝され、小腸の腸細胞から腸管内腔へ対向輸送を受ける。CYP3A4 及び P-gp 阻害剤はシロリムス濃度を上昇させ、CYP3A4 及び P-gp 誘導剤はシロリムス濃度を低下させる [警告及び使用上の注意 (5.17)、薬物相互作用 (7)参照]。シロリムスは O-脱メチル化及び／又は水酸化により広範に代謝される。水酸化体、脱メチル体、水酸化脱メチル体等の 7 種類の主な代謝物が全血中において同定される。これらの代謝物の一部は血漿試料、糞試料及び尿試料においても検出可能である。シロリムスはヒト全血中の主要成分であり、免疫抑制活性の 90%以上に関与する。

排泄

健康被験者に ^{14}C シロリムス内用液を単回投与した場合、放射能の糞中回収率が大部分（91%）を占め、尿中にはごく微量（2.2%）が排泄された。安定期腎移植患者に反復投与したシロリムスの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）の平均値 $\pm$ SD は、約 62 ± 16 時間と推定された。

第 III 相臨床試験において認められたシロリムス濃度（クロマトグラフ換算）

第 III 相臨床試験において、以下のシロリムス濃度（クロマトグラフ換算）が認められた [臨床成績 (14)参照]。

第 III 相臨床試験に登録した腎移植患者に認められたシロリムスの全血中トラフ濃度

患者集団 (試験番号)	投与	平均値 (ng/mL)	1 年目	平均値 (ng/mL)	3 年目
			10～90 パーセンタイル (ng/mL)		10～90 パーセンタイル (ng/mL)
軽度～中等度 リスク (試験 1 及び試験 2)	Rapamune (2 mg/日) + CsA	7.2	3.6－11	-	-
	Rapamune (5 mg/日) + CsA	14	8－22	-	-
軽度～中等度 リスク (試験 3)	Rapamune + CsA	8.6	5－13 ^a	9.1	5.4－14
	Rapamune 単独	19	14－22 ^a	16	11－22
高リスク (試験 4)	Rapamune + CsA	15.7	5.4－27.3 ^b	-	-
		11.8	6.2－16.9 ^c		
		11.5	6.3－17.3 ^d		

a : 4 カ月目～12 カ月目

b : 2 週目まで ; CsA $C_{\min}$ 測定値は 217 (56～432) ng/mL であった

c : 2 週目～26 週目 ; CsA $C_{\min}$ 測定値は 174 (71～288) ng/mL であった

d : 26 週目～52 週目 ; CsA $C_{\min}$ 測定値は 136 (54.5～218) ng/mL であった

シクロスポリン離脱とそれに伴うシロリムスのトラフ濃度の定常状態への増加には、約6週間を要する。シクロスポリン離脱後には、シクロスポリンによるシロリムスの代謝及び輸送の阻害がなくなるため、濃度調節投与期間中には、より高いシロリムスの目標トラフ濃度を達成するためにより高用量の Rapamune が必要となった [用法・用量 (2.1)、薬物相互作用 (7.1)参照]。

特別な集団における薬物動態

肝機能障害

肝機能正常被験者と Child-Pugh 分類クラス A (軽度)、クラス B (中等度) 又はクラス C (重度) の肝機能障害を有する患者に Rapamune を単回経口投与した。肝機能正常群に比べて、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のシロリムス AUC の平均値はそれぞれ 43%、94%及び 189%高かったが、平均 C_{max} に統計的有意差はなかった。肝機能障害の重症度が高まるにつれて、シロリムスの平均 $t_{1/2}$ は着実に延長し、体重で標準化したシロリムスの平均クリアランス (CL/F/kg) は着実に減少した。

Rapamune 維持量は、軽度～中等度の肝機能障害を有する患者では約 1/3 減量し、重度の肝機能障害を有する患者では約 1/2 減量すること [用法・用量 (2.5)参照]。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者では、Rapamune 負荷量を変更する必要はない。肝機能障害を有するすべての患者に、薬物治療モニタリングが必要である [用法・用量 (2.3)参照]。

腎機能障害

シロリムスの薬物動態に対する腎機能障害の影響は不明である。しかし、健康志願者において本剤又はその代謝物の腎排泄はわずか (2.2%) である。腎機能障害を有する患者では、Rapamune の負荷量及び維持量を調節する必要はない [用法・用量 (2.6)参照]。

小児

シクロスポリン及びコルチコステロイド剤も投与している小児腎移植患者を対象とした血中濃度対照試験において、シロリムスの薬物動態データを収集した。トラフ濃度の目標範囲は、錠剤投与小児 21 例での 10～20 ng/mL か内用液投与小児 1 例での 5～15 ng/mL のいずれかであった。6～11 歳の小児 (n=8) には平均投与量±SD 1.75±0.71 mg/日 (0.064±0.018 mg/kg、1.65±0.43 mg/m²) を投与した。12～18 歳の小児 (n=14) には平均投与量±SD 2.79±1.25 mg/日 (0.053±0.0150 mg/kg、1.86±0.61 mg/m²) を投与した。シロリムスの薬物動態評価用採血時点で、対象小児患者の大多数 (80%) がシクロスポリン 1 日 1 回投与の 16 時間後の Rapamune 投与を受けた。

小児腎移植患者におけるシロリムスの薬物動態パラメータ（平均値±SD）
（反復投与と血中濃度対照試験）^{a, b}

年齢 (歳)	例 数	体重 (kg)	C _{max,ss} (ng/mL)	t _{max,ss} (h)	C _{min,ss} (ng/mL)	AUC _{τ,ss} (ng・h/mL)	CL/F ^c (mL/h/kg)	CL/F ^c (L/h/m ²)
6-11	8	27±10	22.1±8.9	5.88±4.05	10.6±4.3	356±127	214±129	5.4±2.8
12-18	14	52±15	34.5±12.2	2.7±1.5	14.7±8.6	466±236	136±57	4.7±1.9

a：シクロスポリン内用液 [改良型]（例えば、Neoral[®]内用液）及び／又はシクロスポリンカプセル [改良型]（例えば、Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤）との Rapamune 併用投与。

b：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により測定。

c：体重（kg）又は体表面積（m²）のいずれかで補正した経口投与クリアランス。

以下の表に、慢性腎機能障害を有する小児透析患者において得られた薬物動態データをまとめる。

血液透析又は腹膜透析により維持された小児末期腎疾患患者における
シロリムスの薬物動態パラメータ（平均値±SD）（1、3、9、15 mg/m² 単回投与）*

年齢群（歳）	例数	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F/WT(mL/h/kg)
5-11	9	1.1±0.5	71±40	580±450
12-18	11	0.79±0.17	55±18	450±232

*すべての対象被験者に Rapamune 内用液を投与した。

高齢者

Rapamune 臨床試験では組入れた 65 歳を超える患者数が十分でなかったため、本剤の治療効果が若年患者と異なるかどうかを判定できなかった。Rapamune 内用液又は錠剤投与した場合、65 歳を超える腎移植患者におけるシロリムスのトラフ濃度に関するデータは、18～65 歳の成人患者集団と同様であった。

性別

男性のシロリムス・クリアランスは女性より 12%低下し、男性被験者の t_{1/2} は女性被験者より有意に長かった（72.3 時間対 61.3 時間）。性別による用量調節は推奨されない。

人種

Rapamune 内用液又は錠剤をシクロスポリン内用液 [改良型]（例えば、Neoral[®]内用液）及び／又はシクロスポリンカプセル [改良型]（例えば、Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤）と併用した第 III 試験 [臨床成績 (14)参照]において、移植後初期 6 ヶ月間に黒人患者（n=190）と非黒人患者（n=852）の間にシロリムスの平均トラフ濃度の有意差は経時的に認められなかった。

薬物－薬物相互作用

シロリムスはチトクローム CYP3A4 及び P-gp の基質であることが知られている。シロリムスと併用薬との薬物動態的相互作用を以下に検討する。下記の薬剤による薬物相互作用試験は実施されなかった。

シクロスポリン：シクロスポリンは CYP3A4 及び P-gp の基質かつ阻害剤である。シロリムスは、シクロスポリン内用液（改良型）及び／又はシクロスポリンカプセル（改良型）の投与 4 時間後に服用すること。Rapamune の用量を増加しない限り、シクロスポリンの投与を中止すると、シロリムス濃度が低下する可能性がある [用法・用量 (2.1)、薬物相互作用 (7.1) 参照]。

単回投与薬物-薬物相互作用試験において、健康志願者 24 例に Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤（シクロスポリンカプセル [改良型]）300-mg 投与と同時に又は 4 時間後のいずれかに Rapamune 錠剤 10 mg を投与した。同時投与の場合、シロリムスの平均 C_{max} 及び AUC はシロリムス単独投与に比べてそれぞれ 512% 及び 148% 上昇した。しかし、シクロスポリン投与 4 時間後に投与した場合、シロリムスの C_{max} 及び AUC はシロリムス単独投与と比べてともにわずか 33% のみ上昇した。

単回投与薬物-薬物相互作用試験において、健康志願者 24 例に Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤（シクロスポリンカプセル [改良型]）300 mg 投与と同時に又は 4 時間後のいずれかで Rapamune 内用液 10 mg を投与した。同時投与の場合、同時投与後のシロリムスの平均 C_{max} 及び AUC はシロリムス単独投与に比べてそれぞれ 116% 及び 230% 上昇した。しかし、Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤（シクロスポリンカプセル [改良型]）投与 4 時間後に投与した場合、シロリムスの C_{max} 及び AUC は Rapamune 単独投与に比べてそれぞれわずか 37% 及び 80% のみ上昇した。

単回投与クロスオーバー薬物-薬物相互作用試験において、健康志願者 33 例に Rapamune 内用液 5 mg を単独投与するか、Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤（シクロスポリンカプセル [改良型]）300 mg 投与 2 時間前及び 2 時間後に投与した。Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤（シクロスポリンカプセル [改良型]）投与 2 時間前に投与した場合、シロリムスの C_{max} 及び AUC はシロリムス単独投与と同様であった。しかし、投与 2 時間後に投与した場合には、シロリムスの平均 C_{max} 及び AUC はシロリムス単独投与に比べてそれぞれ 126% 及び 141% 上昇した。

シクロスポリンの平均 C_{max} 及び AUC は、Rapamune 内用液の同時投与でも Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤（シクロスポリンカプセル [改良型]）投与 4 時間後の投与でも有意な影響を受けなかった。しかし、腎移植後患者に Neoral[®]投与 4 時間後にシロリムスを 6 ヶ月間反復投与した場合、シクロスポリンの経口投与クリアランスは低下するため、シクロスポリンの目標濃度を維持するためにはより低い用量の Neoral[®]軟ゼラチンカプセル剤（シクロスポリンカプセル [改良型]）を必要とした。

乾癬患者 150 例を対象とした反復投与試験において、シロリムス 0.5、1.5 及び 3 mg/m²/日を Sandimmune[®]内用液（シクロスポリン内用液）1.25 mg/kg/日と同時に投与した。シロリム

スの平均トラフ濃度の上昇は、Rapamune をシクロスポリン非併用下で投与した場合に比べて 67%～86%であった。シロリムスのトラフ濃度の被験者間変動 (%CV) は 39.7%～68.7%であった。Sandimmune[®]内用液 (シクロスポリン内用液) 投与した場合、シクロスポリンのトラフ濃度にシロリムス反復投与の有意な影響は認められなかった。しかし、%CV は以前の試験より高かった (範囲 85.9%～165%)。

ジルチアゼム：ジルチアゼムは CYP3A4 及び P-gp の基質かつ阻害剤であるため、シロリムス濃度のモニタリングを行う必要があり、用量調節を必要とすることもある [薬物相互作用 (7.4)参照]。シロリムス内用液 10 mg とジルチアゼム 120 mg を同時経口投与した場合、シロリムスのバイオアベイラビリティが有意な影響を受けた。シロリムスの C_{max} 、 t_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.4 倍、1.3 倍及び 1.6 倍上昇した。シロリムスは、ジルチアゼムとその代謝物デスアセチルジアゼム及びデスメチルジアゼムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

エリスロマイシン：エリスロマイシンは CYP3A4 及び P-gp の基質かつ阻害剤であるため、シロリムス内用液又は錠剤とエリスロマイシンの併用は推奨されない [警告及び使用上の注意 (5.17)、薬物相互作用 (7.2)参照]。健康志願者 24 例に定常状態でシロリムス内用液 2 mg/日とエチルコハク酸エリスロマイシン錠剤としてエリスロマイシン 800 mg 8 時間間隔投与を同時経口投与すると、シロリムス及びエリスロマイシンのバイオアベイラビリティに有意な影響を及ぼした。シロリムスの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 4.4 倍及び 4.2 倍上昇し、 t_{max} は 0.4 時間延長した。エリスロマイシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.6 倍及び 1.7 倍上昇し、 t_{max} は 0.3 時間延長した。

ケトコナゾール：ケトコナゾールは CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害剤であるため、シロリムス内用液又は錠剤とケトコナゾールの併用は推奨されない [警告及び使用上の注意 (5.17)、薬物相互作用 (7.2)参照]。ケトコナゾール反復投与は、シロリムスの C_{max} 及び AUC のそれぞれ 4.3 倍、38%及び 10.9 倍上昇によって示されるように、Rapamune 内用液投与後のシロリムスの吸収率・吸収量及び曝露量に影響を及ぼした。しかし、シロリムスの終末 $t_{1/2}$ は変化しなかった。シロリムス単回投与は、定常状態での 12 時間血漿中ケトコナゾール濃度に影響を及ぼさなかった。

リファンピン：リファンピンは CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導剤であるため、Rapamune 内用液又は錠剤とリファンピンの併用は推奨されない。リファンピンを必要とする患者では、酵素誘導性の低い代替治療薬を考慮すること [警告及び使用上の注意 (5.17)、薬物相互作用 (7.2)参照]。健康志願者 14 例にリファンピン 600 mg/日 14 日間反復投与による前治療とそれに続くシロリムス内用液 20 mg 単回投与を行った場合、シロリムスの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 82%及び 71%と大幅に低下した。

ベラパミル：ベラパミルは CYP3A4 及び P-gp の基質かつ阻害剤であるため、健康志願者 26 例に定常状態でシロリムス内用液 2 mg/日とベラパミル 180 mg 12 時間間隔投与を同時経口投与すると、シロリムス及びベラパミルのバイオアベイラビリティに有意な影響を及ぼした。シロリムスの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.3 倍及び 2.2 倍上昇したが、 t_{max} はほとんど変化しなかった。ベラパミルの薬理学的活性 S(-)鏡像体の C_{max} 及び AUC はともに 1.5 倍上昇し、 t_{max} は 1.2 時間短縮した。

用量調節せずに併用する可能性のある薬剤

以下に示す薬剤を用いた試験では、臨床的に有意な薬物動態的薬物-薬物相互作用は認められなかった。シロリムスと当該薬剤は、用量調節せずに併用してもよい。

アシクロビル

アトルバスタチン

ジゴキシン

グリブリド

ニフェジピン

ノルゲストレル／エチニルエストラジオール (Lo/Oval[®])

プレドニゾロン

スルファメトキサゾール／トリメトプリム (Bactrim[®])

その他の薬物-薬物相互作用

Rapamune と他の既知の強力な CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害剤（ボリコナゾール、イトラコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン等）又は他の既知の強力な CYP3A4 及び／又は P-gp 誘導剤（リファブチン等）との併用は推奨されない【警告及び使用上の注意 (5.17)、薬物相互作用 (7.2)参照】。CYP3A4 の強力な阻害剤又は誘導剤を必要とする患者では、CYP3A4 の阻害又は誘導の可能性が低い代替薬剤を考慮すること。

CYP3A4 の基質及び／又は阻害剤ないし誘導剤となる薬剤又は他の物質を Rapamune と併用する場合は、注意すること。血中シロリムス濃度を上昇する可能性のある他の薬剤には以下のものがある：

カルシウムチャネル遮断剤：ニカルジピン。

抗真菌剤：クロトリマゾール、フルコナゾール。

抗生物質：トロレアンドマイシン。

消化管運動改善剤：シサプリド、メトクロプラミド。

その他の薬剤：ブロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール、プロテアーゼ阻害剤（例えば、リトナビル、インジナビル、ボセプレビル、テラプレビルのような HIV 薬や C 型肝炎薬）。

シロリムス濃度を低下させる可能性があるその他の薬剤には以下のものがある：

抗痙攣剤：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン。

抗生物質：リファペンチン。

その他の薬物-食物相互作用

グレープフルーツジュースは CYP3A4 による薬物代謝を抑制する。グレープフルーツジュースは、Rapamune と同時に飲用したり Rapamune の希釈に用いたりしてはならない [用法・用量 (2.7)、薬物相互作用 (7.3)参照]。

薬物-ハーブ相互作用

セント・ジョーンズ・ワート (*hypericum perforatum*) は CYP3A4 及び P-gp を誘導する。シロリムスはチトクローム CYP3A4 及び P-gp の基質であるため、Rapamune 投与患者にセント・ジョーンズ・ワートを投与するとシロリムス濃度を低下させる可能性がある [薬物相互作用 (7.4)参照]。

13 非臨床毒性

13.1 発癌性、変異原性、生殖障害

マウス及びラットを用いて発がん性試験を実施した。雌マウスに臨床用量 2 mg/日より 30～120 倍高い用量（体表面積で換算）のシロリムスを 86 週間投与した試験では、すべての用量レベルで悪性リンパ腫が対照群より統計的に有意に増加した。マウスに臨床用量の約 3～16 倍の用量（体表面積で換算）を投与したもう 1 つの試験では、雄における肝細胞腺腫及び肝細胞癌がシロリムスによるものと考えられた。ラットに臨床用量 2 mg/日以下の用量（体表面積で換算）を 104 週間投与した試験では、重要な所見は認められなかった。

In vitro 微生物復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞における染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞正突然変異試験及び *in vivo* マウス小核試験においてシロリムスに遺伝毒性は認められなかった。

雌雄ラットに臨床用量 2 mg/日のそれぞれ約 10 倍又は 2 倍の用量（体表面積で換算）を経口投与した場合、生殖能力はやや低下した。雄ラットでは精巣、精巣上体、前立腺、精細管の萎縮及び／又は精子数減少が認められ、雌ラットでは卵巣及び子宮の縮小が認められた。ある試験では、雄ラットにおける精子数減少は本剤投与中止により回復した。また、サルに臨床用量にほぼ等しい用量（体表面積で換算）を投与したシロリムス 4 週間静脈内投与試験では、精巣細管変性も認められた。

14 臨床成績

14.1 臓器拒絶反応の予防

Rapamune 内用液

腎移植後の臓器拒絶反応の予防に対する Rapamune 内用液の安全性及び有効性を、2 つの多施設共同無作為割り付け二重盲検比較対照試験において評価した。両試験では、シクロ

スポリン及びコルチコステロイド剤と併用した際の Rapamune 内用液の 2 用量レベル (2 mg 及び 5 mg、1 日 1 回) とアザチオプリン (試験 1) 又はプラセボ (試験 2) を比較した。試験 1 は米国の 38 施設で実施され、719 例の患者を登録し、移植後に無作為割り付けし、284 例に Rapamune 内用液 2 mg/日、274 例に Rapamune 内用液 5 mg/日、161 例にアザチオプリン 2～3 mg/kg/日を投与した。試験 2 はオーストラリア、カナダ、ヨーロッパ、米国の合計 34 施設で実施された。576 例の患者を登録し、移植前に無作為割り付けし、227 例に Rapamune 内用液 2 mg/日、219 例に Rapamune 内用液 5 mg/日、130 例にプラセボを投与した。両試験とも抗リンパ球抗体導入療法の使用は禁止した。両試験における有効性主要評価項目は、移植後初期 6 ヶ月間における効果不十分の発現率とした。効果不十分とは、急性拒絶反応 (生検により確認) の初回発現、移植片機能損失又は死亡と定義された。

以下の表に、上記試験による主な有効性解析の結果をまとめる。用量 2 mg/日及び 5 mg/日の Rapamune 内用液投与では、アザチオプリン及びプラセボに比べて移植 6 ヶ月後に効果不十分の発現率が有意に低下した (<0.025 水準で統計的に有意；複数 [2]用量比較について補正した名目上の有意水準)。

試験 1 において 6 ヶ月後及び 24 ヶ月後の効果不十分の発現率 (%) ^{a, b}

パラメータ	Rapamune 内用液 2 mg/日 (n=284)	Rapamune 内用液 5 mg/日 (n=274)	アザチオプリン 2～3 mg/kg/日 (n=161)
6 ヶ月後の効果不十分 ^c	18.7	16.8	32.3
効果不十分の要素			
生検で確認された 急性拒絶反応	16.5	11.3	29.2
移植片機能損失	1.1	2.9	2.5
死亡	0.7	1.8	0
追跡不能	0.4	0.7	0.6
24 ヶ月後の効果不十分	32.8	25.9	36.0
効果不十分の要素			
生検で確認された 急性拒絶反応	23.6	17.5	32.3
移植片機能損失	3.9	4.7	3.1
死亡	4.2	3.3	0
追跡不能	1.1	0.4	0.6

a : 患者にはシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。

b : 早期投与中止患者を含む。

c : 主要評価項目。

試験 2 において 6 ヶ月後及び 36 ヶ月後の効果不十分の発現率 (%) ^{a, b}

パラメータ	Rapamune 内用液 2 mg/日 (n=227)	Rapamune 内用液 5 mg/日 (n=219)	プラセボ (n=130)
6 ヶ月後の効果不十分 ^c	30.0	25.6	47.7
効果不十分の要素			
生検で確認された 急性拒絶反応	24.7	19.2	41.5
移植片機能損失	3.1	3.7	3.9
死亡	2.2	2.7	2.3
追跡不能	0	0	0
36 ヶ月後の効果不十分	44.1	41.6	54.6
効果不十分の要素			
生検で確認された 急性拒絶反応	32.2	27.4	43.9
移植片機能損失	6.2	7.3	4.6
死亡	5.7	5.9	5.4
追跡不能	0	0.9	0.8

a : 患者にはシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。

b : 早期投与中止患者を含む。

c : 主要評価項目。

複合主要評価項目は 1 年後の患者生存率及び移植片生着率であった。以下の表に、試験 1 における 1 年後及び 2 年後、試験 2 における 1 年後及び 3 年後の移植片生着率及び患者生存率を示す。移植片生着率及び患者生存率は、Rapamune 群と対照薬群において同様であった。

試験 1 (12 ヶ月後及び 24 ヶ月後) 及び試験 2 (12 ヶ月後及び 36 ヶ月後) における
移植片生着率及び患者生存率 (%) ^{a, b}

パラメータ	Rapamune 内用液 2 mg/日 (n=284)	Rapamune 内用液 5 mg/日 (n=274)	アザチオプリン 2~3 mg/kg/日 (n=161)	プラセボ
試験 1				
移植片生着率				
12 ヶ月後	94.7	92.7	93.8	
24 ヶ月後	85.2	89.1	90.1	
患者生存率				
12 ヶ月後	97.2	96.0	98.1	
24 ヶ月後	92.6	94.9	96.3	

**試験 1（12 ヶ月後及び 24 ヶ月後）及び試験 2（12 ヶ月後及び 36 ヶ月後）における
移植片生着率及び患者生存率（%）^{a, b}**

パラメータ	Rapamune 内用液 2 mg/日	Rapamune 内用液 5 mg/日	アザチオプリン 2～3 mg/kg/日	プラセボ
試験 2	(n=227)	(n=219)		(n=130)
移植片生着率				
12 ヶ月後	89.9	90.9		87.7
36 ヶ月後	81.1	79.9		80.8
患者生存率				
12 ヶ月後	96.5	95.0		94.6
36 ヶ月後	90.3	89.5		90.8

a：患者にはシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。

b：早期投与中止患者を含む。

対照群に比べて Rapamune 投与群での生検で確認された初回急性拒絶反応の発現率低下には、すべてのグレードの拒絶反応の減少が含まれた。

施設内で予め人種で層別化した試験 1 では、黒人患者における効果不十分はアザチオプリン群と比べて Rapamune 内用液 2 mg/日群では同様に、Rapamune 内用液 5 mg/日群では少なかった。予め人種で層別化しなかった試験 2 では、黒人患者における効果不十分は Rapamune 内用液の両用量群ともプラセボ群と同様であった。黒人患者に高用量の Rapamune 内用液を使用する決定は、Rapamune 内用液 5 mg 投与で認められた用量依存性の有害事象を発現するリスク増大と比較検討しなければならない [副作用 (6.1)参照]。

6 ヶ月後の人種別効果不十分の発現率^{a, b}

パラメータ	Rapamune 内用液 2 mg/日	Rapamune 内用液 5 mg/日	アザチオプリン 2～3 mg/kg/日	プラセボ
試験 1				
黒人 (n=166)	34.9 (n=63)	18.0 (n=61)	33.3 (n=42)	
非黒人 (n=533)	14.0 (n=221)	16.4 (n=213)	31.9 (n=119)	
試験 2				
黒人 (n=66)	30.8 (n=26)	33.7 (n=27)		38.5 (n=13)
非黒人 (n=510)	29.9 (n=201)	24.5 (n=192)		48.7 (n=117)

a：患者にはシクロスポリン及びコルチコステロイド剤を投与した。

b：早期投与中止患者を含む。

移植後の平均糸球体濾過率（GFR）を、試験 1 では 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後に、試験 2 では 12 ヶ月後及び 36 ヶ月後に Nankivell 式を用いて算出した。平均 GFR は、シクロスポリン＋それぞれのアザチオプリン又はプラセボ対照群に比べてシクロスポリン＋Rapamune 内用液群の方が低かった。

移植後、NANKIVELL 式により算出した全糸球体濾過率（平均値±SEM、cc/min）^{a, b}

	Rapamune 内用液 2 mg/日	Rapamune 内用液 5 mg/日	アザチオプリン 2～3 mg/kg/日	プラセボ
パラメータ				
試験 1				
12 カ月後	57.4±1.3 (n=269)	54.6±1.3 (n=248)	64.1±1.6 (n=149)	
24 カ月後	58.4±1.5 (n=221)	52.6±1.5 (n=222)	62.4±1.9 (n=132)	
試験 2				
12 カ月後	52.4±1.5 (n=211)	51.5±1.5 (n=199)		58.0±2.1 (n=117)
36 カ月後	48.1±1.8 (n=183)	46.1±2.0 (n=177)		53.4±2.7 (n=102)

a：早期投与中止患者を含む。

b：GFR を 0.0 に設定した解析には移植片機能損失を認めた患者を含めた。

試験 1 及び試験 2 の各投与群内において、移植 1 年後の平均 GFR は生検で確認された急性拒絶反応を 1 回以上発現した患者の方が発現しなかった患者より低かった。

腎機能をモニタリングし、血清クレアチニン値高値又は漸増を示す患者では免疫抑制療法の適切な調節を考慮すること [警告及び使用上の注意 (5.8)参照]。

Rapamune 錠剤

腎移植後の臓器拒絶反応の予防に対する Rapamune 錠剤の安全性及び有効性は、多施設共同無作為割り付け比較対照試験において臨床的に同等であることが明らかにされた [薬効薬理 (12.3)参照]。

14.2 シクロスポリン離脱試験

維持療法としての Rapamune の安全性及び有効性は、腎移植 3～4 カ月後にシクロスポリン投与を中止して評価した。試験 3 はオーストラリア、カナダ、ヨーロッパの 57 施設で実施された多施設共同無作為割り付け比較対照試験で、525 例の患者を登録した。本試験のすべての対象患者には錠剤を投与した。本試験では、Rapamune、シクロスポリン及びコルチコステロイド剤を継続投与した患者と同じ標準化療法を移植後初期 3 カ月間（無作為化前期）投与した後にシクロスポリンを離脱した患者を比較した。シクロスポリン離脱期間に、Rapamune 用量はシロリムスの全血中トラフ濃度の目標範囲（12 カ月後まで 16～24 ng/mL、その後 12～20 ng/mL、クロマトグラフ法による測定値として表示）に到達するよう調節した。3 カ月後、430 例を Rapamune+シクロスポリン療法継続又はシクロスポリン離脱後の維持療法としての Rapamune 投与のいずれかに等しく無作為に割り付けた。

無作為割り付け適格要件には、無作為割り当て前 4 週間における Banff グレード III の急性拒絶反応又は血管拒絶反応、血清クレアチニン 4.5 mg/dL 以下、シクロスポリン離脱を支

持するのに十分な腎機能（治験責任医師の見解による）があった。有効性主要評価項目は、移植 12 ヶ月後の移植片生着率とした。有効性副次的評価項目は、生検で確認された急性拒絶反応率、患者生存率、効果不十分（生検で確認された急性拒絶反応、移植片機能損失、死亡のいずれか早い発現と定義）及び治療失敗（投与中止、急性拒絶反応、移植片機能損失、死亡のいずれか早い発現と定義）の発現率であった。

以下の表に、本試験において得られた 12 ヶ月後、24 ヶ月後及び 36 ヶ月後の移植片生着率及び患者生存率をまとめる。

移植片生着率及び患者生存率（％）：試験 3^a

パラメータ	Rapamune＋ シクロスポリン療法継続 (n=215)	シクロスポリン離脱後の Rapamune 投与 (n=215)
移植片生着率		
12 ヶ月目 ^b	95.3 ^c	97.2
24 ヶ月目	91.6	94.0
36 ヶ月目 ^d	87.0	91.6
患者生存率		
12 ヶ月目	97.2	98.1
24 ヶ月目	94.4	95.8
36 ヶ月目 ^d	91.6	94.0

a：早期投与中止患者を含む。

b：有効性主要評価項目。

c：追跡不能をイベントとして含む生存。

d：本試験の初期予定期間。

以下の表に、12 ヶ月後及び 36 ヶ月後の生検で確認された初回急性拒絶反応の結果をまとめる。無作為割り付け後から 12 ヶ月間にわたり 2 群間に生検で確認された初回拒絶反応の発現率の有意差は認められなかった。無作為割り付け後の急性拒絶反応の大部分は、無作為割り付け後初期 3 ヶ月間に発現した。

36 ヶ月後の生検で確認された初回急性拒絶反応の投与群別発現率：試験 3^{a, b}

期間	Rapamune＋ シクロスポリン療法継続 (n=215)	シクロスポリン離脱後の Rapamune 投与 (n=215)
無作為割り付け前 ^c	9.3	10.2
無作為割り付け後～12 ヶ月 ^c	4.2	9.8
無作為割り付け後 12～36 ヶ月	1.4	0.5
無作為割り付け後 36 ヶ月	5.6	10.2
36 ヶ月後の合計	14.9	20.5

a：早期投与中止患者を含む。

b：すべての患者にコルチコステロイド剤を投与した。

c：無作為割り付けは 3 ヶ月±2 週間後に行った。

4 座以上の HLA 不適合がある腎同種移植患者の場合、シクロスポリン離脱群に無作為割り付けした患者では、シクロスポリン継続群に比べて急性拒絶反応率が有意に高かった (15.3%対 3.0%)。3 座以下の HLA 不適合がある腎同種移植患者では、無作為割り付け後に投与群間で急性拒絶反応率が同様であること (6.8%対 7.7%) が示された。

以下の表に試験 3 (シクロスポリン離脱試験) において算出した平均 GFR をまとめる。

移植 12、24 及び 36 ヶ月後に NANKIVELL 式により算出した
総糸球体濾過率 (mL/min) ^{a, b, c}

パラメータ	Rapamune+ シクロスポリン療法	シクロスポリン離脱後の Rapamune 投与
12 ヶ月後		
平均値±SEM	532±1.5 (n=208)	59.3±1.5 (n=203)
24 ヶ月後		
平均値±SEM	48.4±1.7 (n=203)	58.4±1.6 (n=201)
36 ヶ月後		
平均値±SEM	47.0±1.8 (n=196)	58.5±1.9 (n=199)

a : 早期投与中止患者を含む。

b : GFR を 0.0 に設定した解析には移植片機能損失を認めた患者を含めた。

c : すべての患者にコルチコステロイド剤を投与した。

12 ヶ月、24 ヶ月及び 36 ヶ月後に Nankivell 式により算出した平均 GFR は、Rapamune+シクロスポリン療法群よりシクロスポリン離脱後の維持療法としての Rapamune 投与群の方が有意に高かった。無作為割り付け前に急性拒絶反応を発現した患者の場合、Rapamune+シクロスポリン療法群に比べてシクロスポリン離脱群では GFR が有意に高かった。無作為割り付け後に急性拒絶反応を発現した患者では、投与群間に GFR の有意差は認められなかった。

初期の治験実施計画書は 36 ヶ月間の予定であったが、本試験の期間を延長するためにその後十分な修正を行った。48 ヶ月後及び 60 ヶ月後のシクロスポリン離脱群における結果は、36 ヶ月後の結果と一致していた。シクロスポリン離脱後 Rapamune 投与群の 52% (215 例中 112 例) は 60 ヶ月後まで治療を継続し、GFR 維持が認められた。

14.3 高度の免疫学的リスクを有する患者

黒人移植患者及び／又は免疫学的理由で以前の同種移植片が生着しなかった再腎移植患者及び／又はパネル反応性抗体価 (PRA ; PRA ピーク値>80%) の高い患者と定義されるハイリスク患者を対象とした 1 年間投与試験において Rapamune を検討した。患者には濃度調節シロリムス及びシクロスポリン (改良型)、及び各医療機関の治療法に準拠してコルチコステロイド剤を投与した。Rapamune 用量は、12 ヶ月の試験期間を通じてシロリムスの目標全血中トラフ濃度 10~15 ng/mL (クロマトグラフ法) を達成するよう調節した。シクロ

スポリン用量は、トラフ濃度実測値の範囲について2週目まで200～300 ng/mL、2週目～26週目まで150～200 ng/mL、26週目～52週目まで100～150 ng/mLの目標全血中トラフ濃度を達成するよう調節した[薬効薬理 (12.3)参照]。抗体導入は各移植施設で予め規定したプロトコルに従って認められ、対象患者の88.4%で使用された。本試験は米国35施設で実施された。合計224例の患者が移植を受け、シロリムス及びシクロスポリン投与を1回以上受けており、その内訳は黒人患者77.2%、再腎移植患者24.1%、PRA高値の患者13.5%であった。有効性は12ヵ月後に測定した効果不十分（生検により確認された急性拒絶反応の初回発現、移植片機能損失又は死亡と定義）、移植片機能損失又は死亡のいずれか早い発現、Nankivell式により算出したGFRで測定した腎機能と定義された。以下の表に、上記評価項目の結果をまとめる。

移植12ヵ月後の効果不十分、移植片機能損失又は死亡、
NANKIVELL式により算出した糸球体濾過率 (mL/min) : 試験4

パラメータ	Rapamune と シクロスポリン、コルチコステロイド剤併用 (n=224)
効果不十分 (%)	23.2
移植片機能損失又は死亡 (%)	9.8
腎機能 (平均値±SEM) ^{a, b}	52.6±1.6 (n=222)

a : Nankivell 式により算出した糸球体濾過率。

b : GFR を 0.0 に設定した解析には移植片機能損失を認めた患者を含めた。

12ヵ月後の患者生存率は94.6%であった。生検で確認された急性拒絶反応率は17.4%で、その大部分は軽度であった。

14.4 維持期腎移植患者におけるカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替え

移植6ヵ月～10年後の維持期腎移植患者において、カルシニューリン阻害剤 (CNI) から Rapamune への切り替えを評価した (試験5)。本試験は米国及びヨーロッパを含む世界各地の111施設で実施された多施設共同無作為割り付け比較対照試験で、CNI から Rapamune への切り替えによる腎機能の改善を証明することを目的とした。830例の患者を登録し、ベースライン時の算出糸球体濾過率 (GFR、20～40 mL/min 対 >40 mL/min) により層別化した。本試験において、Rapamune 切り替え群では腎機能改善及び蛋白尿発現率増加に関して切り替えによる有益性は認められなかった。さらに、ベースライン時の算出 GFR が 40 mL/min 未満の患者登録は、肺炎、急性拒絶反応、移植片機能損失、死亡等の重篤な有害事象の発現率が高いために中止した [副作用 (6.4)参照]。

本試験では、腎移植患者 (移植6～120ヵ月後) のカルシニューリン阻害剤から Rapamune 切り替え群とカルシニューリン阻害剤継続投与群を比較した。併用免疫抑制剤はミコフェノール酸モフェチル (MMF)、アザチオプリン (AZA)、コルチコステロイド剤であった。Rapamune 投与は単回負荷量12～20 mgで開始し、その後シロリムスの目標全血中トラフ濃

度 8~20 ng/mL (クロマトグラフ法) を達成するよう投薬を調節した。有効性評価項目は無作為割り付け 12 ヶ月後の算出 GFR とした。追加評価項目は、生検で確認された急性拒絶反応、移植片機能損失、死亡であった。ベースライン時の算出 GFR 40 mL/min 超の患者層 (Rapamune への切り替え、n=497 ; CNI 継続、n=246) における所見を以下にまとめる。ベースラインに比して Nankivell 式による GFR の臨床上でも統計的にも有意な改善は認められなかった。

**ベースライン時 GFR>40 mL/min の患者を対象とした安定期腎移植患者の腎機能：
Rapamune 切り替え試験 (試験 5)**

パラメータ	Rapamune 切り替え N=496	CNI 継続 N=245	差 (95%CI)
1 年後の GFR mL/min (Nankivell)	59.0	57.7	1.3 (-1.1, 3.7)
2 年後の GFR mL/min (Nankivell)	53.7	52.1	1.6 (-1.4, 4.6)

急性拒絶反応率、移植片機能損失率及び死亡率は 1 年後と 2 年後で同様であった。治療下で発現した有害事象は Rapamune への切り替え後初期 6 ヶ月間に最も多く発現した。肺炎発現率は、シロリムス切り替え群の方が有意に高かった。

尿蛋白/クレアチニン比の平均値及び中央値はベースライン時に投与群間で同様であったが、以下の表に示したように、1 年後及び 2 年後に Rapamune 切り替え群では尿蛋白排泄量の平均値及び中央値が有意に高かった [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]。さらに、カルシニューリン阻害剤継続投与群に比べて、シロリムスへの切り替え 1 年後及び 2 年後に尿蛋白/クレアチニン比>1 の患者の割合も高かった。この差は、ベースライン時尿蛋白/クレアチニン比が≤1 の患者でも>1 の患者でも認められた。シロリムスへの切り替え群では、ベースライン時ネフローゼ域蛋白尿を有する患者を除外した場合でも、尿蛋白/クレアチニン比>3.5 と定義したネフローゼ域蛋白尿 (482 例中 46 例 [9.5%] 対 239 例中 9 例 [3.8%]) を発現した。ネフローゼ域蛋白尿発現率は、ベースライン時ネフローゼ域蛋白尿を有する患者を除き、シロリムスへの切り替え群の方がカルシニューリン阻害剤継続群に比べて有意に高かった (29 例中 13 例対 14 例中 1 例)。

**ベースライン時算出 GFR>40 mL/min の患者層におけるベースライン時、
1 年後及び 2 年後の投与群間の尿蛋白/クレアチニン比の平均値及び中央値**

試験 期間	シロリムスへの切り替え			CNI 継続			
	N	平均値±SD	中央値	N	平均値±SD	中央値	p 値
ベースライン時	410	0.35±0.76	0.13	207	0.28±0.61	0.11	0.381
1 年後	423	0.88±1.61	0.31	203	0.37±0.88	0.14	<0.001
2 年後	373	0.86±1.48	0.32	190	0.47±0.98	0.13	<0.001

安定期腎移植患者においてカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替えを検討する場合、切り替え後に腎機能の改善を示す証拠がなく、Rapamune への切り替え後に尿蛋白排泄の増加量増大及び試験治療下で発現したネフローゼ域蛋白尿の発現率増加が認められたため、上記の情報を考慮に入れること。これは、切り替え前に既存の尿蛋白排泄異常がある患者に特に言えることであった。

14.5 肝移植患者における CNI ベース療法からシロリムスペース療法への切り替え

移植 6～144 ヶ月後の安定期肝移植患者において、CNI ベース療法から Rapamune ベース療法への切り替えを評価した。本臨床試験は米国及びヨーロッパを含む世界各地の 82 施設で実施された多施設共同無作為割り付け（2：1）比較対照試験で、CNI から Rapamune への切り替えにより有効性及び安全性に悪影響を及ぼすことなく腎機能が改善することを示すのを目的とした。

本試験では、12 ヶ月後に Cockcroft-Gault 式で推定したベースライン調整後の GFR（Rapamune 切り替え群 62 mL/min 及び CNI 継続群 63 mL/min）について CNI ベース療法継続に対する Rapamune ベース療法への切り替えの優越性を示せなかった。また、Rapamune 切り替え群と CNI 継続群を比べた移植片機能損失及び死亡からなる複合評価項目（生存データ欠落例も含む）（6.6%対 5.6%）について非劣性も示せなかった。Rapamune 切り替え群（393 例中 15 例、3.8%）の死亡数は CNI 継続群（214 例中 3 例、1.4%）より高かったが、その差は統計的有意ではなかった。早期中止率（主に有害事象又は効果不良による）、全有害事象発現率（特に感染症）及び 12 ヶ月後の生検で確認された急性肝移植片拒絶反応率はすべて、CNI 継続群に比べて Rapamune 切り替え群の方が有意に高かった。

14.6 小児

慢性移植腎症を発現する免疫学的リスクが高い（急性同種移植片拒絶反応 1 回以上の既往及び／又は腎生検での慢性移植腎症の存在と定義）と判定された小児（3 歳～18 歳未満）腎移植患者を対象として、北米の 14 施設で実施されたオープン無作為割り付け比較対照 36 ヶ月投与臨床試験において Rapamune を評価した。78 例の被験者をカルシニューリン阻害剤及びコルチコステロイド剤を併用した Rapamune（シロリムスの目標濃度 5～15 ng/mL、クロマトグラフ法、n=53）とカルシニューリン阻害剤ベースの免疫抑制療法の継続（n=25）に 2：1 の割合で無作為に割付けた。本試験は、急性拒絶反応の初回発現、移植片機能損失又は死亡により定義された効果不十分を主要評価項目とし、カルシニューリン阻害剤ベース療法に比べてカルシニューリン阻害剤ベースの免疫抑制療法に加えた Rapamune の優越性を示すことを目的とした。36 ヶ月間までの効果不十分の累積発現率は対照群の 44.0%に比べて Rapamune 群では 45.3%であり、優越性は示されなかった。死亡例は各群 1 例ずつであった。カルシニューリン阻害剤及びコルチコステロイド剤を併用した Rapamune 投与により、腎機能低下、血清脂質異常（血清トリグリセリド増加及び血清コレステロール増加に限らず）、尿路感染を発現するリスクが増大した [警告及び使用上の注意(5.8)参照]。

本試験では、小児腎移植患者の当該部分集団におけるカルシニューリン阻害剤ベースの免疫抑制療法への Rapamune 追加は支持されない。

15 参考文献

Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [2.3 薬物治療モニタリング参照].

16 包装／貯法及び取り扱い上の注意

Rapamune は経皮吸収されないため、特別な注意事項はない。しかし、内用液が皮膚又は眼に直接接触した場合、皮膚は石鹼及び水で十分に洗浄し、眼は真水で洗浄すること。

ブリスター及び箱に表示されている有効期限を過ぎた Rapamune は使用しないこと。有効期限とは当該月末日を示す。

16.1 Rapamune 内用液

Rapamune 内用液 1 箱 (NDC0008-1030-06) に、シロリムス (濃度 1 mg/mL) の 2 oz (60 mL) の琥珀色のガラス瓶 1 本、瓶の頸部に収まる経ロシリンジアダプタ 1 個、連日投与に十分な琥珀色の使い捨て経ロシリンジとキャップ、携帯用ケースが入っている。

Rapamune 内用液の瓶は遮光し、2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存すること。いったん瓶を開封したら、内容は 1 ヶ月以内に使用すること。必要ならば、患者は 25°C (77°F) までの室温で短期間 (例えば、瓶については 15 日間以下)、瓶を保存してもよい。

琥珀色のシリンジ及びキャップは投与のために供し、本剤はシリンジに入れて 25°C (77°F) までの室温で最長 24 時間保存するか、2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存してもよい。シリンジは単回使用後に廃棄すること。希釈後、本製剤はただちに使用すること。

瓶で供した Rapamune 内用液は、冷蔵すると軽度混濁を発現する可能性がある。こうした混濁が生じた場合は、本剤を室温で放置し、混濁が消失するまでゆるやかに振盪する。この混濁があっても、本剤の品質に影響しない。

16.2 Rapamune 錠剤

Rapamune 錠剤は以下の通り販売されている：

- NDC 0008-1040-05、0.5 mg、黄褐色、片面に “RAPAMUNE 0.5 mg” と刻印された三角形の錠剤；1 瓶 100 錠。
- NDC 0008-1040-10、0.5 mg、黄褐色、片面に “RAPAMUNE 0.5 mg” と刻印された三角形の錠剤；Redipak[®] 1 箱 100 錠 (10 錠入りブリスターカード 10 枚)。
- NDC 0008-1041-05、1 mg、白色、片面に “RAPAMUNE 1 mg” と刻印された三角形の錠剤；1 瓶 100 錠。
- NDC 0008-1041-10、1 mg、白色、片面に “RAPAMUNE 1 mg” と刻印された三角形の錠剤；Redipak[®] 1 箱 100 錠 (10 錠入りブリスターカード 10 枚)。
- NDC 0008-1042-05、2 mg、黄色～ベージュ、片面に “RAPAMUNE 2 mg” と刻印さ

れた三角形の錠剤；1 瓶 100 錠。

Rapamune 錠剤は 20° ～25°C[USP 管理室温] (68° ～77°F) で保存すること。箱を用いてブリスターカード及びブリスターストリップを遮光すること。USP に規定した気密遮光容器で交付すること。

17 患者相談情報

患者、家族及び介護者に対し投薬ガイドを読むよう助言し、その内容の理解に助力すること。投薬ガイドの本文全体は本文書巻末に転載してある。

FDA 承認投薬ガイドを参照すること。

17.1 投薬

患者に完備した投薬指示書を渡すこと [FDA 承認投薬ガイド参照]。

17.2 皮膚癌事象

患者には、皮膚癌のリスクが高いため、紫外線防止衣料を着用し SPF の高い日焼け止めを用いて日光及び紫外 (UV) 線皮曝露を制限すること [警告及び使用上の注意 (5.16)参照]。

17.3 妊婦へのリスク

妊娠する可能性のある女性には、妊娠中の潜在的危険性を知らせ、Rapamune 治療の開始前、治療中及び治療中止後 12 週間は有効な避妊法を用いなければならない旨を伝えること [特別な集団での使用 (8.1)参照]。

この製品ラベルが更新された可能性があります。現在の全処方情報については、www.pfizer.com をご覧ください。

販売元



LAB-0473-3.0

米国「Rapamune[®]」の添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Rapamune safely and effectively. See full prescribing information for Rapamune.

RAPAMUNE (sirolimus) ORAL SOLUTION AND TABLETS

Initial U.S. Approval: 1999

WARNING: IMMUNOSUPPRESSION, USE IS NOT RECOMMENDED IN LIVER OR LUNG TRANSPLANT PATIENTS
See Full Prescribing Information for complete Boxed Warning.

- Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies may result from immunosuppression (5.1). Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of renal transplant patients should use Rapamune.
- The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in liver or lung transplant patients, and therefore, such use is not recommended (5.2, 5.3).
 - Liver Transplantation – Excess mortality, graft loss, and hepatic artery thrombosis (5.2).
 - Lung Transplantation – Bronchial anastomotic dehiscence (5.3).

INDICATIONS AND USAGE

Rapamune is an immunosuppressive agent indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients aged ≥ 13 years receiving renal transplants.

- Patients at low- to moderate-immunologic risk: Use initially with cyclosporine (CsA) and corticosteroids. CsA withdrawal is recommended 2–4 months after transplantation (1.1).
- Patients at high-immunologic risk: Use in combination with cyclosporine and corticosteroids for the first 12 months following transplantation (1.1). Safety and efficacy of CsA withdrawal has not been established in high risk patients (1.1, 1.2, 14.3).
- Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients (2.3, 5.15).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Take once daily by mouth, consistently with or without food. Take the initial dose as soon as possible after transplantation and 4 hours after CsA (2, 7.1). Adjust the Rapamune maintenance dose to achieve sirolimus trough concentrations within the target-range (2.3).

Patients at low- to moderate-immunologic risk

- Rapamune and Cyclosporine Combination Therapy: One loading dose of 6 mg on day 1, followed by daily maintenance doses of 2 mg (2.1).
- Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal: 2–4 months post-transplantation, withdraw CsA over 4–8 weeks (2.2).

Patients at high-immunologic risk

- Rapamune and Cyclosporine Combination Therapy (for the first 12 months post-transplantation): One loading dose of up to 15 mg on day 1, followed by daily maintenance doses of 5 mg (2.2).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- **Rapamune Oral Solution:** 60 mg per 60 mL in amber glass bottle (3.1).
- **Rapamune Tablets:** 0.5 mg, tan; 1 mg, white; 2 mg, yellow-to-beige (3.2).

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to Rapamune (4).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Reactions (5.4)
- Angioedema (5.5)
- Fluid Accumulation and Wound Healing (5.6)
- Hyperlipidemia (5.7)
- Renal Function (5.8)
- Proteinuria (5.9)
- Latent Viral Infections (5.10)
- Interstitial Lung Disease (5.11)
- *De Novo* Use Without Cyclosporine (5.12)
- Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-induced HUS/TTP/TMA (5.13)

ADVERSE REACTIONS

The most common ($> 30\%$) adverse reactions are: peripheral edema, hypertriglyceridemia, hypertension, hypercholesterolemia, creatinine increased, abdominal pain, diarrhea, headache, fever, urinary tract infection, anemia, nausea, arthralgia, pain, and thrombocytopenia (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Wyeth Pharmaceuticals Inc. at 1-800-934-5556 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Avoid concomitant use with strong CYP3A4/P-gp inducers or strong CYP3A4/P-gp inhibitors that decrease or increase sirolimus concentrations (7.4, 12.3).
- Exercise caution when administering with drugs that are inhibitors/inducers of CYP3A4/P-gp (7.4, 12.3).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Use only if the potential benefit outweighs the potential risk to the embryo/fetus (8.1).
- Hepatic impairment: Reduce maintenance dose in patients with hepatic impairment (2.5, 8.6, 12.3).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and the FDA-approved Medication Guide

Revised: 12/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS *

BOX WARNING: IMMUNOSUPPRESSION, USE IS NOT RECOMMENDED IN LIVER OR LUNG TRANSPLANT PATIENTS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplantation
- 1.2 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patients at Low- to Moderate-Immunologic Risk
- 2.2 Patients at High-Immunologic Risk
- 2.3 Therapeutic Drug Monitoring
- 2.4 Patients with Low Body Weight
- 2.5 Patients with Hepatic Impairment
- 2.6 Patients with Renal Impairment
- 2.7 Instructions for Dilution and Administration of Rapamune Oral Solution

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 3.1 Rapamune Oral Solution
- 3.2 Rapamune Tablets

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Increased Susceptibility to Infection and the Possible Development of Lymphoma
- 5.2 Liver Transplantation – Excess Mortality, Graft Loss, and Hepatic Artery Thrombosis (HAT)
- 5.3 Lung Transplantation – Bronchial Anastomotic Dehiscence
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Angioedema
- 5.6 Fluid Accumulation and Wound Healing
- 5.7 Hyperlipidemia
- 5.8 Renal Function
- 5.9 Proteinuria
- 5.10 Latent Viral Infections
- 5.11 Interstitial Lung Disease
- 5.12 *De Novo* Use Without Cyclosporine
- 5.13 Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-Induced Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Thrombotic Microangiopathy (HUS/TTP/TMA)
- 5.14 Antimicrobial Prophylaxis
- 5.15 Assay for Sirolimus Therapeutic Drug Monitoring
- 5.16 Skin Cancer Events
- 5.17 Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4 and/or P-gp

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience in Prophylaxis of Organ Rejection Following Renal Transplantation
- 6.2 Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal

- 6.3 High-Immunologic Risk Patients

- 6.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Population

- 6.5 Pediatrics

- 6.6 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Use with Cyclosporine
- 7.2 Strong Inducers and Strong Inhibitors of CYP3A4 and P-gp
- 7.3 Grapefruit Juice
- 7.4 Inducers or Inhibitors of CYP3A4 and P-gp
- 7.5 Vaccination

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Hepatic Impairment
- 8.7 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Prophylaxis of Organ Rejection
- 14.2 Cyclosporine Withdrawal Study
- 14.3 High-Immunologic Risk Patients
- 14.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Patients
- 14.5 Conversion from a CNI-based Regimen to a Sirolimus-based Regimen in Liver Transplant Patients
- 14.6 Pediatrics

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 Rapamune Oral Solution
- 16.2 Rapamune Tablets

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Dosage
- 17.2 Skin Cancer Events
- 17.3 Pregnancy Risks

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

BOX WARNING: IMMUNOSUPPRESSION, USE IS NOT RECOMMENDED IN LIVER OR LUNG TRANSPLANT PATIENTS

- Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies may result from immunosuppression

Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma may result from immunosuppression. Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of renal transplant patients should use Rapamune[®]. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

- The safety and efficacy of Rapamune (sirolimus) as immunosuppressive therapy have not been established in liver or lung transplant patients, and therefore, such use is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.3)*].
- Liver Transplantation – Excess Mortality, Graft Loss, and Hepatic Artery Thrombosis (HAT)

The use of Rapamune in combination with tacrolimus was associated with excess mortality and graft loss in a study in *de novo* liver transplant patients. Many of these patients had evidence of infection at or near the time of death.

In this and another study in *de novo* liver transplant patients, the use of Rapamune in combination with cyclosporine or tacrolimus was associated with an increase in HAT; most cases of HAT occurred within 30 days post-transplantation and most led to graft loss or death [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

- Lung Transplantation – Bronchial Anastomotic Dehiscence

Cases of bronchial anastomotic dehiscence, most fatal, have been reported in *de novo* lung transplant patients when Rapamune has been used as part of an immunosuppressive regimen [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplantation

Rapamune (sirolimus) is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients aged 13 years or older receiving renal transplants. Therapeutic drug monitoring is recommended for all

patients receiving Rapamune [see *Dosage and Administration* (2.3), *Warnings and Precautions* (5.15)].

In patients at low- to moderate-immunologic risk, it is recommended that Rapamune be used initially in a regimen with cyclosporine and corticosteroids; cyclosporine should be withdrawn 2 to 4 months after transplantation [see *Dosage and Administration* (2.1)].

In patients at high-immunologic risk (defined as Black recipients and/or repeat renal transplant recipients who lost a previous allograft for immunologic reason and/or patients with high panel-reactive antibodies [PRA; peak PRA level > 80%]), it is recommended that Rapamune be used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the first year following transplantation [see *Dosage and Administration* (2.2), *Clinical Studies* (14.3)].

1.2 Limitations of Use

Cyclosporine withdrawal has not been studied in patients with Banff Grade 3 acute rejection or vascular rejection prior to cyclosporine withdrawal, those who are dialysis-dependent, those with serum creatinine > 4.5 mg/dL, Black patients, patients of multi-organ transplants, secondary transplants, or those with high levels of panel-reactive antibodies [see *Clinical Studies* (14.2)].

In patients at high-immunologic risk, the safety and efficacy of Rapamune used in combination with cyclosporine and corticosteroids has not been studied beyond one year; therefore after the first 12 months following transplantation, any adjustments to the immunosuppressive regimen should be considered on the basis of the clinical status of the patient [see *Clinical Studies* (14.3)].

In pediatric patients, the safety and efficacy of Rapamune have not been established in patients < 13 years old, or in pediatric (< 18 years) renal transplant patients considered at high-immunologic risk [see *Adverse Reactions* (6.5), *Clinical Studies* (14.6)]. The safety and efficacy of *de novo* use of Rapamune without cyclosporine have not been established in renal transplant patients [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

The safety and efficacy of **conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune** in maintenance renal transplant patients have not been established [see *Clinical Studies* (14.4)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Rapamune is to be administered orally once daily, consistently with or without food [see *Dosage and Administration* (2.4), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

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

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

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

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

2.1 Patients at Low- to Moderate-Immunologic Risk

Rapamune and Cyclosporine Combination Therapy

For *de novo* renal transplant patients, it is recommended that Rapamune Oral Solution and Tablets be used initially in a regimen with cyclosporine and corticosteroids. A loading dose of Rapamune equivalent to 3 times the maintenance dose should be given, i.e. a daily maintenance dose of 2 mg should be preceded with a loading dose of 6 mg. Therapeutic drug monitoring should be used to maintain sirolimus drug concentrations within the target-range [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal

At 2 to 4 months following transplantation, cyclosporine should be progressively discontinued over 4 to 8 weeks, and the Rapamune dose should be adjusted to obtain sirolimus whole blood trough concentrations within the target-range [see *Dosage and Administration (2.3)*]. Because cyclosporine inhibits the metabolism and transport of sirolimus, sirolimus concentrations may decrease when cyclosporine is discontinued, unless the Rapamune dose is increased [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.2 Patients at High-Immunologic Risk

In patients with high-immunologic risk, it is recommended that Rapamune be used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the first 12 months following transplantation [see *Clinical Studies (14.3)*]. The safety and efficacy of this combination in high-immunologic risk patients has not been studied beyond the first 12 months. Therefore, after the first 12 months following transplantation, any adjustments to the immunosuppressive regimen should be considered on the basis of the clinical status of the patient.

For patients receiving Rapamune with cyclosporine, Rapamune therapy should be initiated with a loading dose of up to 15 mg on day 1 post-transplantation. Beginning on day 2, an initial maintenance dose of 5 mg/day should be given. A trough level should be obtained between days 5 and 7, and the daily dose of Rapamune should thereafter be adjusted [see *Dosage and Administration* (2.3)].

The starting dose of cyclosporine should be up to 7 mg/kg/day in divided doses and the dose should subsequently be adjusted to achieve target whole blood trough concentrations [see *Dosage and Administration* (2.3)]. Prednisone should be administered at a minimum of 5 mg/day.

Antibody induction therapy may be used.

2.3 Therapeutic Drug Monitoring

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

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

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

The above recommended 24-hour trough concentration ranges for sirolimus are based on chromatographic methods. Currently in clinical practice, sirolimus whole blood concentrations are being measured by both chromatographic and immunoassay methodologies. Because the measured sirolimus whole blood concentrations depend on the type of assay used, the concentrations obtained by these different methodologies are not interchangeable [see *Warnings and Precautions* (5.15), *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Adjustments to the targeted range should be made according to the assay utilized to determine sirolimus trough concentrations. Since results are assay and laboratory dependent, and the results may change over time, adjustments to the targeted therapeutic range must be made with a detailed knowledge of the site-specific assay used. Therefore, communication should be maintained with the laboratory performing the assay. A discussion of different assay methods is contained in Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [see *References* (15)].

2.4 Patients with Low Body Weight

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

2.5 Patients with Hepatic Impairment

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

2.6 Patients with Renal Impairment

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

2.7 Instructions for Dilution and Administration of Rapamune Oral Solution

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

3.1 Rapamune Oral Solution

- 60 mg per 60 mL in amber glass bottle.

3.2 Rapamune Tablets

- 0.5 mg, tan, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 0.5 mg” on one side.
- 1 mg, white, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 1 mg” on one side.
- 2 mg, yellow-to-beige triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 2 mg” on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

Rapamune is contraindicated in patients with a hypersensitivity to Rapamune [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Susceptibility to Infection and the Possible Development of Lymphoma

Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies, particularly of the skin, may result from immunosuppression. The rates of lymphoma/lymphoproliferative disease observed in Studies 1 and 2 were 0.7-3.2% (for Rapamune-treated patients) versus 0.6-0.8% (azathioprine and placebo control) [see *Adverse Reactions* (6.1) and (6.2)]. Oversuppression of the immune system can also increase susceptibility to infection, including opportunistic infections such as tuberculosis, fatal infections, and sepsis. Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of organ transplant patients should use Rapamune. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient.

5.2 Liver Transplantation – Excess Mortality, Graft Loss, and Hepatic Artery Thrombosis (HAT)

The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in liver transplant patients; therefore, such use is not recommended. The use of Rapamune has been associated with adverse outcomes in patients following liver transplantation, including excess mortality, graft loss and Hepatic Artery Thrombosis (HAT).

In a study in *de novo* liver transplant patients, the use of Rapamune in combination with tacrolimus was associated with excess mortality and graft loss (22% in combination versus 9% on tacrolimus alone). Many of these patients had evidence of infection at or near the time of death.

In this and another study in *de novo* liver transplant patients, the use of Rapamune in combination with cyclosporine or tacrolimus was associated with an increase in HAT (7% in combination versus 2% in the control arm); most cases of HAT occurred within 30 days post-transplantation, and most led to graft loss or death.

In a clinical study in stable liver transplant patients 6-144 months post-liver transplantation and receiving a CNI-based regimen, an increased number of deaths was observed in the group converted to a Rapamune-based regimen compared to the group who was continued on a CNI-based regimen, although the difference was not statistically significant (3.8% versus 1.4%) [see *Clinical Studies* (14.5)].

5.3 Lung Transplantation – Bronchial Anastomotic Dehiscence

Cases of bronchial anastomotic dehiscence, most fatal, have been reported in *de novo* lung transplant patients when Rapamune has been used as part of an immunosuppressive regimen.

The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in lung transplant patients; therefore, such use is not recommended.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, angioedema, exfoliative dermatitis and hypersensitivity vasculitis, have been associated with the administration of Rapamune [see *Adverse Reactions* (6.6)].

5.5 Angioedema

Rapamune has been associated with the development of angioedema. The concomitant use of Rapamune with other drugs known to cause angioedema, such as ACE-inhibitors, may increase the risk of developing angioedema.

5.6 Fluid Accumulation and Wound Healing

There have been reports of impaired or delayed wound healing in patients receiving Rapamune, including lymphocele and wound dehiscence [see *Adverse Reactions* (6.1)]. mTOR inhibitors such as sirolimus have been shown *in vitro* to inhibit production of certain growth factors that may affect angiogenesis, fibroblast proliferation, and vascular permeability. Lymphocele, a known surgical complication of renal transplantation, occurred significantly more often in a dose-related fashion in patients treated with Rapamune [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Appropriate measures should be considered to minimize such complications. Patients with a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m² may be at increased risk of abnormal wound healing based on data from the medical literature.

There have also been reports of fluid accumulation, including peripheral edema, lymphedema, pleural effusion, ascites, and pericardial effusions (including hemodynamically significant effusions and tamponade requiring intervention in children and adults), in patients receiving Rapamune.

5.7 Hyperlipidemia

Increased serum cholesterol and triglycerides requiring treatment occurred more frequently in patients treated with Rapamune compared with azathioprine or placebo controls in Studies 1 and 2 [see *Adverse Reactions* (6.1)]. There were increased incidences of hypercholesterolemia (43-46%) and/or hypertriglyceridemia (45-57%) in patients receiving Rapamune compared with placebo controls (each 23%). The risk/benefit should be carefully considered in patients with established hyperlipidemia before initiating an immunosuppressive regimen including Rapamune.

Any patient who is administered Rapamune should be monitored for hyperlipidemia. If detected, interventions such as diet, exercise, and lipid-lowering agents should be initiated as outlined by the National Cholesterol Education Program guidelines.

In clinical trials of patients receiving Rapamune plus cyclosporine or Rapamune after cyclosporine withdrawal, up to 90% of patients required treatment for hyperlipidemia and hypercholesterolemia with anti-lipid therapy (e.g., statins, fibrates). Despite anti-lipid management, up to 50% of patients had fasting serum cholesterol levels >240 mg/dL and triglycerides above recommended target levels. The concomitant administration of Rapamune and HMG-CoA reductase inhibitors resulted in adverse events such as CPK elevations (3%), myalgia (6.7%) and rhabdomyolysis (<1%). In these trials, the number of patients was too small and duration of follow-up too short to evaluate the long-term impact of Rapamune on cardiovascular mortality.

During Rapamune therapy with or without cyclosporine, patients should be monitored for elevated lipids, and patients administered an HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse effects, as described in the respective labeling for these agents.

5.8 Renal Function

Renal function should be closely monitored during the co-administration of Rapamune with cyclosporine, because long-term administration of the combination has been associated with deterioration of renal function. Patients treated with cyclosporine and Rapamune were noted to have higher serum creatinine levels and lower glomerular filtration rates compared with patients treated with cyclosporine and placebo or azathioprine controls (Studies 1 and 2). The rate of decline in renal function in these studies was greater in patients receiving Rapamune and cyclosporine compared with control therapies.

Appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen, including discontinuation of Rapamune and/or cyclosporine, should be considered in patients with elevated or increasing serum creatinine levels. In patients at low- to moderate-immunologic risk, continuation of combination therapy with cyclosporine beyond 4 months following transplantation should only be considered when the benefits outweigh the risks of this combination for the individual patients. Caution should be exercised when using agents (e.g., aminoglycosides and amphotericin B) that are known to have a deleterious effect on renal function.

In patients with delayed graft function, Rapamune may delay recovery of renal function.

5.9 Proteinuria

Periodic quantitative monitoring of urinary protein excretion is recommended. In a study evaluating conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to Rapamune in maintenance renal transplant patients 6-120 months post-transplant, increased urinary protein excretion was commonly observed from 6 through 24 months after conversion to Rapamune compared with CNI continuation [see *Clinical Studies (14.4)*, *Adverse Reactions (6.4)*]. Patients with the greatest amount of urinary protein excretion prior to Rapamune conversion were those whose protein excretion increased the most after conversion. New onset nephrosis (nephrotic

syndrome) was also reported as a treatment-emergent adverse event in 2.2% of the Rapamune conversion group patients in comparison to 0.4% in the CNI continuation group of patients. Nephrotic range proteinuria (defined as urinary protein to creatinine ratio > 3.5) was also reported in 9.2% in the Rapamune conversion group of patients in comparison to 3.7% in the CNI continuation group of patients. In some patients, reduction in the degree of urinary protein excretion was observed for individual patients following discontinuation of Rapamune. The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients have not been established.

5.10 Latent Viral Infections

Immunosuppressed patients are at increased risk for opportunistic infections, including activation of latent viral infections. These include BK virus-associated nephropathy, which has been observed in patients receiving immunosuppressants, including Rapamune. This infection may be associated with serious outcomes, including deteriorating renal function and renal graft loss [see *Adverse Reactions* (6.6)]. Patient monitoring may help detect patients at risk for BK virus-associated nephropathy. Reduction in immunosuppression should be considered for patients who develop evidence of BK virus-associated nephropathy.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), sometimes fatal have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Rapamune. PML commonly presents with hemiparesis, apathy, confusion, cognitive deficiencies and ataxia. Risk factors for PML include treatment with immunosuppressant therapies and impairment of immune function. In immunosuppressed patients, physicians should consider PML in the differential diagnosis in patients reporting neurological symptoms and consultation with a neurologist should be considered as clinically indicated. Consideration should be given to reducing the amount of immunosuppression in patients who develop PML. In transplant patients, physicians should also consider the risk that reduced immunosuppression represents to the graft.

5.11 Interstitial Lung Disease

Cases of interstitial lung disease (including pneumonitis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia [BOOP], and pulmonary fibrosis), some fatal, with no identified infectious etiology have occurred in patients receiving immunosuppressive regimens including Rapamune. In some cases, the interstitial lung disease has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune. The risk may be increased as the trough sirolimus concentration increases [see *Adverse Reactions* (6.6)].

5.12 De Novo Use Without Cyclosporine

The safety and efficacy of *de novo* use of Rapamune without cyclosporine is not established in renal transplant patients. In a multicenter clinical study, *de novo* renal transplant patients treated with Rapamune, mycophenolate mofetil (MMF), steroids, and an IL-2 receptor antagonist had significantly higher acute rejection rates and numerically higher death rates compared to patients treated with cyclosporine, MMF, steroids, and IL-2 receptor antagonist. A benefit, in terms of better renal function, was not apparent in the treatment arm with *de novo*

use of Rapamune without cyclosporine. These findings were also observed in a similar treatment group of another clinical trial.

5.13 Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-Induced Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Thrombotic Microangiopathy (HUS/TTP/TMA)

The concomitant use of Rapamune with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura/thrombotic microangiopathy (HUS/TTP/TMA) [see *Adverse Reactions* (6.6)].

5.14 Antimicrobial Prophylaxis

Cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia have been reported in patients not receiving antimicrobial prophylaxis. Therefore, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia should be administered for 1 year following transplantation.

Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis is recommended for 3 months after transplantation, particularly for patients at increased risk for CMV disease.

5.15 Assay for Sirolimus Therapeutic Drug Monitoring

Currently in clinical practice, sirolimus whole blood concentrations are being measured by various chromatographic and immunoassay methodologies. Patient sample concentration values from different assays may not be interchangeable [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.16 Skin Cancer Events

Patients on immunosuppressive therapy are at increased risk for skin cancer. Exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

5.17 Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4 and/or P-gp

Co-administration of Rapamune with strong inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp (such as ketoconazole, voriconazole, itraconazole, erythromycin, telithromycin, or clarithromycin) or strong inducers of CYP3A4 and/or P-gp (such as rifampin or rifabutin) is not recommended [see *Drug Interactions* (7)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label.

- Increased susceptibility to infection, lymphoma, and malignancy [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions* (5.1)]
- Excess mortality, graft loss, and hepatic artery thrombosis in liver transplant patients [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions* (5.2)]

- Bronchial anastomotic dehiscence in lung transplant patients [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Exfoliative dermatitis [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Angioedema [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Fluid Accumulation and Wound Healing [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Decline in renal function in long-term combination of cyclosporine with Rapamune [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Proteinuria [see *Warnings and Precautions (5.9)*]
- Interstitial lung disease [see *Warnings and Precautions (5.11)*]
- Increased risk of calcineurin inhibitor-induced hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura/thrombotic microangiopathy (HUS/TTP/TMA) [see *Warnings and Precautions (5.13)*].

The most common ($\geq 30\%$) adverse reactions observed with Rapamune in clinical studies are: peripheral edema, hypertriglyceridemia, hypertension, hypercholesterolemia, creatinine increased, constipation, abdominal pain, diarrhea, headache, fever, urinary tract infection, anemia, nausea, arthralgia, pain, and thrombocytopenia.

The following adverse reactions resulted in a rate of discontinuation of $> 5\%$ in clinical trials: creatinine increased, hypertriglyceridemia, and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

6.1 Clinical Studies Experience in Prophylaxis of Organ Rejection Following Renal Transplantation

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution for the prevention of organ rejection following renal transplantation were assessed in two randomized, double-blind, multicenter, controlled trials [see *Clinical Studies (14.1)*]. The safety profiles in the two studies were similar.

The incidence of adverse reactions in the randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial (Study 2) in which 219 renal transplant patients received Rapamune Oral Solution 2 mg/day, 208 received Rapamune Oral Solution 5 mg/day, and 124 received placebo is presented in the table below. The study population had a mean age of 46 years (range 15 to 71 years), the distribution was 67% male, and the composition by race was: White (78%), Black (11%), Asian (3%), Hispanic (2%), and Other (5%). All patients were treated with cyclosporine and corticosteroids. Data (≥ 12 months post-transplant) presented in the following table show the adverse reactions that occurred in at least one of the Rapamune treatment groups with an incidence of $\geq 20\%$.

The safety profile of the tablet did not differ from that of the oral solution formulation [see *Clinical Studies (14.1)*].

In general, adverse reactions related to the administration of Rapamune were dependent on dose/concentration. Although a daily maintenance dose of 5 mg, with a loading dose of 15 mg, was shown to be safe and effective, no efficacy advantage over the 2 mg dose could be established for renal transplant patients. Patients receiving 2 mg of Rapamune Oral Solution per day demonstrated an overall better safety profile than did patients receiving 5 mg of Rapamune Oral Solution per day.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in one clinical trial of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of the same or another drug and may not reflect the rates observed in practice.

ADVERSE REACTIONS OCCURRING AT A FREQUENCY OF $\geq 20\%$ IN AT LEAST ONE OF THE RAPAMUNE TREATMENT GROUPS IN A STUDY OF PROPHYLAXIS OF ORGAN REJECTION FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION (%) AT ≥ 12 MONTHS POST-TRANSPLANTATION (STUDY 2)^a

Adverse Reaction	—Rapamune Oral Solution—		Placebo (n = 124)
	2 mg/day (n = 218)	5 mg/day (n = 208)	
Peripheral edema	54	58	48
Hypertriglyceridemia	45	57	23
Hypertension	45	49	48
Hypercholesterolemia	43	46	23
Creatinine increased	39	40	38
Constipation	36	38	31
Abdominal pain	29	36	30
Diarrhea	25	35	27
Headache	34	34	31
Fever	23	34	35
Urinary tract infection	26	33	26
Anemia	23	33	21
Nausea	25	31	29
Arthralgia	25	31	18
Thrombocytopenia	14	30	9
Pain	33	29	25
Acne	22	22	19
Rash	10	20	6
Edema	20	18	15

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

The following adverse reactions were reported less frequently ($\geq 3\%$, but $< 20\%$)

- **Body as a Whole** – Sepsis, lymphocele, herpes zoster, herpes simplex.
- **Cardiovascular** – Venous thromboembolism (including pulmonary embolism, deep venous thrombosis), tachycardia.

- ***Digestive System*** – Stomatitis.
- ***Hematologic and Lymphatic System*** – Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS), leukopenia.
- ***Metabolic/Nutritional*** – Abnormal healing, increased lactic dehydrogenase (LDH), hypokalemia.
- ***Musculoskeletal System*** – Bone necrosis.
- ***Respiratory System*** – Pneumonia, epistaxis.
- ***Skin*** – Melanoma, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma.
- ***Urogenital System*** – Pyelonephritis, decline in renal function (creatinine increased) in long-term combination of cyclosporine with Rapamune [see *Warnings and Precautions* (5.8)], ovarian cysts, menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia).

Less frequently (< 3%) occurring adverse reactions included: lymphoma/post-transplant lymphoproliferative disorder, mycobacterial infections (including *M. tuberculosis*), pancreatitis, cytomegalovirus (CMV), and Epstein-Barr virus.

Increased Serum Cholesterol and Triglycerides

The use of Rapamune in renal transplant patients was associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment.

In Studies 1 and 2, in *de novo* renal transplant patients who began the study with fasting, total serum cholesterol < 200 mg/dL or fasting, total serum triglycerides < 200 mg/dL, there was an increased incidence of hypercholesterolemia (fasting serum cholesterol > 240 mg/dL) or hypertriglyceridemia (fasting serum triglycerides > 500 mg/dL), respectively, in patients receiving both Rapamune 2 mg and Rapamune 5 mg compared with azathioprine and placebo controls.

Treatment of new-onset hypercholesterolemia with lipid-lowering agents was required in 42-52% of patients enrolled in the Rapamune arms of Studies 1 and 2 compared with 16% of patients in the placebo arm and 22% of patients in the azathioprine arm. In other Rapamune renal transplant studies, up to 90% of patients required treatment for hyperlipidemia and hypercholesterolemia with anti-lipid therapy (e.g., statins, fibrates). Despite anti-lipid management, up to 50% of patients had fasting serum cholesterol levels >240 mg/dL and triglycerides above recommended target levels [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Abnormal Healing

Abnormal healing events following transplant surgery include fascial dehiscence, incisional hernia, and anastomosis disruption (e.g., wound, vascular, airway, ureteral, biliary).

Malignancies

The table below summarizes the incidence of malignancies in the two controlled trials (Studies 1 and 2) for the prevention of acute rejection [see *Clinical Studies* (14.1)].

At 24 months (Study 1) and 36 months (Study 2), there were no significant differences among treatment groups.

INCIDENCE (%) OF MALIGNANCIES IN STUDY 1 (24 MONTHS) AND STUDY 2 (36 MONTHS) POST-TRANSPLANT^{a,b}

	Rapamune Oral Solution 2 mg/day		Rapamune Oral Solution 5 mg/day		Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
	Study 1 (n = 284)	Study 2 (n = 227)	Study 1 (n = 274)	Study 2 (n = 219)	Study 1 (n = 161)	Study 2 (n = 130)
Malignancy						
Lymphoma/ lymphoproliferative disease	0.7	1.8	1.1	3.2	0.6	0.8
Skin Carcinoma						
Any Squamous Cell ^c	0.4	2.7	2.2	0.9	3.8	3.0
Any Basal Cell ^c	0.7	2.2	1.5	1.8	2.5	5.3
Melanoma	0.0	0.4	0.0	1.4	0.0	0.0
Miscellaneous/Not Specified	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8
Total	1.1	4.4	3.3	4.1	4.3	7.7
Other Malignancy	1.1	2.2	1.5	1.4	0.6	2.3

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Patients may be counted in more than one category.

6.2 Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal

The incidence of adverse reactions was determined through 36 months in a randomized, multicenter, controlled trial (Study 3) in which 215 renal transplant patients received Rapamune as a maintenance regimen following cyclosporine withdrawal, and 215 patients received Rapamune with cyclosporine therapy [see *Clinical Studies (14.2)*]. All patients were treated with corticosteroids. The safety profile prior to randomization (start of cyclosporine withdrawal) was similar to that of the 2 mg Rapamune groups in Studies 1 and 2.

Following randomization (at 3 months), patients who had cyclosporine eliminated from their therapy experienced higher incidences of the following adverse reactions: abnormal liver function tests (including increased AST/SGOT and increased ALT/SGPT), hypokalemia, thrombocytopenia, and abnormal healing. Conversely, the incidence of the following adverse events was higher in patients who remained on cyclosporine than those who had cyclosporine withdrawn from therapy: hypertension, cyclosporine toxicity, increased creatinine, abnormal kidney function, toxic nephropathy, edema, hyperkalemia, hyperuricemia, and gum hyperplasia. Mean systolic and diastolic blood pressure improved significantly following cyclosporine withdrawal.

Malignancies

The incidence of malignancies in Study 3 [see *Clinical Studies (14.2)*] is presented in the table following.

In Study 3, the incidence of lymphoma/lymphoproliferative disease was similar in all treatment groups. The overall incidence of malignancy was higher in patients receiving Rapamune plus cyclosporine compared with patients who had cyclosporine withdrawn. Conclusions regarding these differences in the incidence of malignancy could not be made because Study 3 was not designed to consider malignancy risk factors or systematically screen subjects for malignancy. In addition, more patients in the Rapamune with cyclosporine group had a pretransplantation history of skin carcinoma.

INCIDENCE (%) OF MALIGNANCIES IN STUDY 3 (CYCLOSPORINE WITHDRAWAL STUDY) AT 36 MONTHS POST-TRANSPLANT^{a,b}			
Malignancy	Nonrandomized (n = 95)	Rapamune with Cyclosporine Therapy (n = 215)	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal (n = 215)
Lymphoma/ lymphoproliferative disease	1.1	1.4	0.5
Skin Carcinoma			
Any Squamous Cell ^c	3.2	3.3	2.3
Any Basal Cell ^c	3.2	6.5	2.3
Melanoma	0.0	0.5	0.0
Miscellaneous/Not Specified	1.1	0.9	0.0
Total	4.2	7.9	3.7
Other Malignancy	3.2	3.3	1.9

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Patients may be counted in more than one category.

6.3 High-Immunologic Risk Patients

Safety was assessed in 224 patients who received at least one dose of sirolimus with cyclosporine [see *Clinical Studies (14.3)*]. Overall, the incidence and nature of adverse events was similar to those seen in previous combination studies with Rapamune. The incidence of malignancy was 1.3% at 12 months.

6.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Population

The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant population have not been established [see *Clinical Studies (14.4)*]. In a study evaluating the safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune (initial target sirolimus concentrations of 12-20 ng/mL, and then 8-20 ng/mL, by chromatographic assay) in maintenance renal transplant patients, enrollment was stopped in the subset of patients (n = 87) with a baseline glomerular filtration rate of less than 40 mL/min. There was a higher rate of serious adverse events, including pneumonia, acute rejection, graft loss and death, in this stratum of the Rapamune treatment arm.

The subset of patients with a baseline glomerular filtration rate of less than 40 mL/min had 2 years of follow-up after randomization. In this population, the rate of pneumonia was 15/58 vs. 4/29, graft loss (excluding death with functioning graft loss) was 13/58 vs. 9/29, and death was 9/58 vs. 1/29 in the sirolimus conversion group and CNI continuation group, respectively.

In the subset of patients with a baseline glomerular filtration rate of greater than 40 mL/min, there was no benefit associated with conversion with regard to improvement in renal function and a greater incidence of proteinuria in the Rapamune conversion arm.

Overall in this study, a 5-fold increase in the reports of tuberculosis among sirolimus (11/551) and comparator (1/273) treatment groups was observed with 2:1 randomization scheme.

6.5 Pediatrics

Safety was assessed in a controlled clinical trial in pediatric (< 18 years of age) renal transplant patients considered at high-immunologic risk, defined as a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy [see *Clinical Studies (14.6)*]. The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with a higher incidence of deterioration of renal function (creatinine increased) compared to calcineurin inhibitor-based therapy, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and cholesterol), and urinary tract infections.

6.6 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Rapamune. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- **Body as a Whole** – Lymphedema.
- **Cardiovascular** – Pericardial effusion (including hemodynamically significant effusions and tamponade requiring intervention in children and adults) and fluid accumulation.
- **Digestive System** – Ascites.

- **Hematological/Lymphatic** – The concomitant use of Rapamune with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced HUS/TTP/TMA [see *Warnings and Precautions (5.13)*]; pancytopenia, neutropenia.
- **Hepatobiliary Disorders** – Hepatotoxicity, including fatal hepatic necrosis, with elevated sirolimus trough concentrations.
- **Immune System** – Hypersensitivity reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, angioedema, and hypersensitivity vasculitis [see *Warnings and Precautions (5.4)*].
- **Infections** – Tuberculosis. BK virus associated nephropathy has been observed in patients receiving immunosuppressants, including Rapamune. This infection may be associated with serious outcomes, including deteriorating renal function and renal graft loss. Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), sometimes fatal, have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Rapamune [see *Warnings and Precautions (5.10)*]. *Clostridium difficile* enterocolitis.
- **Metabolic/Nutritional** – Liver function test abnormal, AST/SGOT increased, ALT/SGPT increased, hypophosphatemia, hyperglycemia.
- **Respiratory** – Cases of interstitial lung disease (including pneumonitis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia [BOOP], and pulmonary fibrosis), some fatal, with no identified infectious etiology have occurred in patients receiving immunosuppressive regimens including Rapamune. In some cases, the interstitial lung disease has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune. The risk may be increased as the sirolimus trough concentration increases [see *Warnings and Precautions (5.11)*]; pulmonary hemorrhage; pleural effusion; alveolar proteinosis.
- **Skin** – Exfoliative dermatitis [see *Warnings and Precautions (5.4)*].
- **Urogenital** – Nephrotic syndrome, proteinuria, focal segmental glomerulosclerosis, ovarian cysts, menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia). Azoospermia has been reported with the use of Rapamune and has been reversible upon discontinuation of Rapamune in most cases.

7 DRUG INTERACTIONS

Sirolimus is known to be a substrate for both cytochrome P-450 3A4 (CYP3A4) and p-glycoprotein (P-gp). Inducers of CYP3A4 and P-gp may decrease sirolimus concentrations whereas inhibitors of CYP3A4 and P-gp may increase sirolimus concentrations.

7.1 Use with Cyclosporine

Cyclosporine, a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp, was demonstrated to increase sirolimus concentrations when co-administered with sirolimus. In order to diminish the effect of this interaction with cyclosporine, it is recommended that Rapamune be taken 4 hours after administration of cyclosporine oral solution (MODIFIED) and/or cyclosporine capsules (MODIFIED). If cyclosporine is withdrawn from combination therapy with Rapamune, higher doses of Rapamune are needed to maintain the recommended sirolimus trough concentration ranges [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Strong Inducers and Strong Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

Avoid concomitant use of sirolimus with strong inducers (e.g., rifampin, rifabutin) and strong inhibitors (e.g., ketoconazole, voriconazole, itraconazole, erythromycin, telithromycin, clarithromycin) of CYP3A4 and P-gp. Alternative agents with lesser interaction potential with sirolimus should be considered [see *Warnings and Precautions* (5.17), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.3 Grapefruit Juice

Because grapefruit juice inhibits the CYP3A4-mediated metabolism of sirolimus, it must not be taken with or be used for dilution of Rapamune [see *Dosage and Administration* (2.7), *Drug Interactions* (7.3), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.4 Inducers or Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

Exercise caution when using sirolimus with drugs or agents that are modulators of CYP3A4 and P-gp. The dosage of Rapamune and/or the co-administered drug may need to be adjusted [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

- *Drugs that could increase sirolimus blood concentrations:*
Bromocriptone, cimetidine, cisapride, clotrimazole, danazol, diltiazem, fluconazole, protease inhibitors (e.g., HIV and hepatitis C that include drugs such as ritonavir, indinavir, boceprevir, and telaprevir), metoclopramide, nicardipine, troleandomycin, verapamil
- *Drugs and other agents that could decrease sirolimus concentrations:*
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifapentine, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
- *Drugs with concentrations that could increase when given with Rapamune:*
Verapamil

7.5 Vaccination

Immunosuppressants may affect response to vaccination. Therefore, during treatment with Rapamune, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided; live vaccines may include, but are not limited to, the following: measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: Sirolimus was embryo/fetotoxic in rats when given in doses approximately 0.2 to 0.5 the human doses (adjusted for body surface area). Embryo/fetotoxicity was manifested as mortality and reduced fetal weights (with associated delays in skeletal ossification). However, no teratogenesis was evident. In combination with cyclosporine, rats had increased embryo/feto mortality compared with sirolimus alone. There were no effects on

rabbit development at a maternally toxic dosage approximately 0.3 to 0.8 times the human doses (adjusted for body surface area). There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Effective contraception must be initiated before Rapamune therapy, during Rapamune therapy, and for 12 weeks after Rapamune therapy has been stopped. Rapamune should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the embryo/fetus.

8.3 Nursing Mothers

Sirolimus is excreted in trace amounts in milk of lactating rats. It is not known whether sirolimus is excreted in human milk. The pharmacokinetic and safety profiles of sirolimus in infants are not known. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for adverse reactions in nursing infants from sirolimus, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Rapamune in pediatric patients < 13 years have not been established.

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets have been established in children ≥ 13 years judged to be at low- to moderate-immunologic risk. Use of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets in this subpopulation of children ≥ 13 years is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Rapamune Oral Solution in adults with additional pharmacokinetic data in pediatric renal transplantation patients [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Safety and efficacy information from a controlled clinical trial in pediatric and adolescent (< 18 years of age) renal transplant patients judged to be at high-immunologic risk, defined as a history of one or more acute rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy, do not support the chronic use of Rapamune Oral Solution or Tablets in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids, due to the higher incidence of lipid abnormalities and deterioration of renal function associated with these immunosuppressive regimens compared to calcineurin inhibitors, without increased benefit with respect to acute rejection, graft survival, or patient survival [see *Clinical Studies (14.6)*].

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Rapamune Oral Solution or Tablets did not include sufficient numbers of patients ≥ 65 years to determine whether they respond differently from younger patients. Data pertaining to sirolimus trough concentrations suggest that dose adjustments based upon age in geriatric renal patients are not necessary. Differences in responses between the elderly and younger patients have not been identified. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Patients with Hepatic Impairment

The maintenance dose of Rapamune should be reduced in patients with hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.5), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is not required in patients with renal impairment [see *Dosage and Administration* (2.6), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

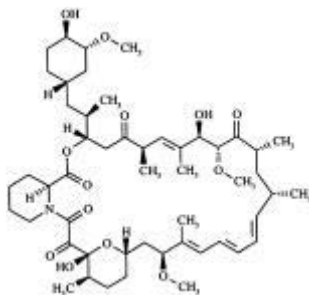
10 OVERDOSAGE

Reports of overdose with Rapamune have been received; however, experience has been limited. In general, the adverse effects of overdose are consistent with those listed in the adverse reactions section [see *Adverse Reactions* (6)].

General supportive measures should be followed in all cases of overdose. Based on the low aqueous solubility and high erythrocyte and plasma protein binding of sirolimus, it is anticipated that sirolimus is not dialyzable to any significant extent. In mice and rats, the acute oral LD₅₀ was greater than 800 mg/kg.

11 DESCRIPTION

Rapamune (sirolimus) is an immunosuppressive agent. Sirolimus is a macrocyclic lactone produced by *Streptomyces hygroscopicus*. The chemical name of sirolimus (also known as rapamycin) is (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34*a*-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29 (4*H*,6*H*,31*H*)-pentone. Its molecular formula is C₅₁H₇₉NO₁₃ and its molecular weight is 914.2. The structural formula of sirolimus is illustrated as follows.



Sirolimus is a white to off-white powder and is insoluble in water, but freely soluble in benzyl alcohol, chloroform, acetone, and acetonitrile.

Rapamune is available for administration as an oral solution containing 1 mg/mL sirolimus. Rapamune is also available as a tan, triangular-shaped tablet containing 0.5 mg sirolimus, as a

white, triangular-shaped tablet containing 1 mg sirolimus, and as a yellow-to-beige triangular-shaped tablet containing 2 mg sirolimus.

The inactive ingredients in Rapamune Oral Solution are Phosal 50 PG[®] (phosphatidylcholine, propylene glycol, mono- and di-glycerides, ethanol, soy fatty acids, and ascorbyl palmitate) and polysorbate 80. Rapamune Oral Solution contains 1.5% - 2.5% ethanol.

The inactive ingredients in Rapamune Tablets include sucrose, lactose, polyethylene glycol 8000, calcium sulfate, microcrystalline cellulose, pharmaceutical glaze, talc, titanium dioxide, magnesium stearate, povidone, poloxamer 188, polyethylene glycol 20,000, glyceryl monooleate, carnauba wax, *dl*-alpha tocopherol, and other ingredients. The 0.5 mg and 2 mg dosage strengths also contain yellow iron (ferric) oxide and brown iron (ferric) oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sirolimus inhibits T-lymphocyte activation and proliferation that occurs in response to antigenic and cytokine (Interleukin [IL]-2, IL-4, and IL-15) stimulation by a mechanism that is distinct from that of other immunosuppressants. Sirolimus also inhibits antibody production. In cells, sirolimus binds to the immunophilin, FK Binding Protein-12 (FKBP-12), to generate an immunosuppressive complex. The sirolimus:FKBP-12 complex has no effect on calcineurin activity. This complex binds to and inhibits the activation of the mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), a key regulatory kinase. This inhibition suppresses cytokine-driven T-cell proliferation, inhibiting the progression from the G₁ to the S phase of the cell cycle.

Studies in experimental models show that sirolimus prolongs allograft (kidney, heart, skin, islet, small bowel, pancreatico-duodenal, and bone marrow) survival in mice, rats, pigs, and/or primates. Sirolimus reverses acute rejection of heart and kidney allografts in rats and prolongs the graft survival in presensitized rats. In some studies, the immunosuppressive effect of sirolimus lasts up to 6 months after discontinuation of therapy. This tolerization effect is alloantigen-specific.

In rodent models of autoimmune disease, sirolimus suppresses immune-mediated events associated with systemic lupus erythematosus, collagen-induced arthritis, autoimmune type I diabetes, autoimmune myocarditis, experimental allergic encephalomyelitis, graft-versus-host disease, and autoimmune uveoretinitis.

12.2 Pharmacodynamics

Orally-administered Rapamune, at doses of 2 mg/day and 5 mg/day, significantly reduced the incidence of organ rejection in low- to moderate-immunologic risk renal transplant patients at 6 months following transplantation compared with either azathioprine or placebo [see *Clinical Studies (14.1)*]. There was no demonstrable efficacy advantage of a daily maintenance dose of 5 mg with a loading dose of 15 mg over a daily maintenance dose of 2 mg with a loading dose of 6 mg. Therapeutic drug monitoring should be used to maintain sirolimus drug levels within the target-range [see *Dosage and Administration (2.3)*].

12.3 Pharmacokinetics

Sirolimus pharmacokinetics activity have been determined following oral administration in healthy subjects, pediatric patients, hepatically impaired patients, and renal transplant patients.

The pharmacokinetic parameters of sirolimus in low- to moderate-immunologic risk adult renal transplant patients following multiple dosing with Rapamune 2 mg daily, in combination with cyclosporine and corticosteroids, is summarized in the following table.

MEAN $\pm$ SD STEADY STATE SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS IN LOW- TO MODERATE-IMMUNOLOGIC RISK ADULT RENAL TRANSPLANT PATIENTS FOLLOWING RAPAMUNE 2 MG DAILY^{a,b}

	Multiple Dose (daily dose)	
	Solution	Tablets
C _{max} (ng/mL)	14.4 $\pm$ 5.3	15.0 $\pm$ 4.9
t _{max} (hr)	2.1 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 2.4
AUC (ng•h/mL)	194 $\pm$ 78	230 $\pm$ 67
C _{min} (ng/mL) ^c	7.1 $\pm$ 3.5	7.6 $\pm$ 3.1
CL/F (mL/h/kg)	173 $\pm$ 50	139 $\pm$ 63

a: In presence of cyclosporine administered 4 hours before Rapamune dosing.

b: Based on data collected at months 1 and 3 post-transplantation.

c: Average C_{min} over 6 months.

Whole blood trough sirolimus concentrations, as measured by LC/MS/MS in renal transplant patients, were significantly correlated with AUC_{τ,ss}. Upon repeated, twice-daily administration without an initial loading dose in a multiple-dose study, the average trough concentration of sirolimus increases approximately 2- to 3-fold over the initial 6 days of therapy, at which time steady-state is reached. A loading dose of 3 times the maintenance dose will provide near steady-state concentrations within 1 day in most patients [see *Dosage and Administration* (2.3), *Warning and Precautions* (5.15)].

Absorption

Following administration of Rapamune Oral Solution, the mean times to peak concentration (t_{max}) of sirolimus are approximately 1 hour and 2 hours in healthy subjects and renal transplant patients, respectively. The systemic availability of sirolimus is low, and was estimated to be approximately 14% after the administration of Rapamune Oral Solution. In healthy subjects, the mean bioavailability of sirolimus after administration of the tablet is approximately 27% higher relative to the solution. Sirolimus tablets are not bioequivalent to the solution; however, clinical equivalence has been demonstrated at the 2 mg dose level. Sirolimus concentrations, following the administration of Rapamune Oral Solution to stable renal transplant patients, are dose-proportional between 3 and 12 mg/m².

Food Effects

To minimize variability in sirolimus concentrations, both Rapamune Oral Solution and Tablets should be taken consistently with or without food [see *Dosage and Administration* (2)]. In healthy subjects, a high-fat meal (861.8 kcal, 54.9% kcal from fat) increased the mean total exposure (AUC) of sirolimus by 23 to 35%, compared with fasting. The effect of food on the mean sirolimus C_{max} was inconsistent depending on the Rapamune dosage form evaluated.

Distribution

The mean ($\pm$ SD) blood-to-plasma ratio of sirolimus was 36 ± 18 in stable renal allograft patients, indicating that sirolimus is extensively partitioned into formed blood elements. The mean volume of distribution (V_{ss}/F) of sirolimus is 12 ± 8 L/kg. Sirolimus is extensively bound (approximately 92%) to human plasma proteins, mainly serum albumin (97%), α_1 -acid glycoprotein, and lipoproteins.

Metabolism

Sirolimus is a substrate for both CYP3A4 and P-gp. Sirolimus is extensively metabolized in the intestinal wall and liver and undergoes counter-transport from enterocytes of the small intestine into the gut lumen. Inhibitors of CYP3A4 and P-gp increase sirolimus concentrations. Inducers of CYP3A4 and P-gp decrease sirolimus concentrations [see *Warnings and Precautions* (5.17) and *Drug Interactions* (7)]. Sirolimus is extensively metabolized by O-demethylation and/or hydroxylation. Seven (7) major metabolites, including hydroxy, demethyl, and hydroxydemethyl, are identifiable in whole blood. Some of these metabolites are also detectable in plasma, fecal, and urine samples. Sirolimus is the major component in human whole blood and contributes to more than 90% of the immunosuppressive activity.

Excretion

After a single dose of [^{14}C] sirolimus oral solution in healthy volunteers, the majority (91%) of radioactivity was recovered from the feces, and only a minor amount (2.2%) was excreted in urine. The mean $\pm$ SD terminal elimination half life ($t_{1/2}$) of sirolimus after multiple dosing in stable renal transplant patients was estimated to be about 62 ± 16 hours.

Sirolimus Concentrations (Chromatographic Equivalent) Observed in Phase 3 Clinical Studies

The following sirolimus concentrations (chromatographic equivalent) were observed in phase 3 clinical studies [see *Clinical Studies* (14)].

SIROLIMUS WHOLE BLOOD TROUGH CONCENTRATIONS OBSERVED IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS ENROLLED IN PHASE 3 STUDIES

Patient Population(Study number)	Treatment	Year 1		Year 3	
		Mean (ng/mL)	10 th – 90 th percentiles (ng/mL)	Mean (ng/mL)	10 th – 90 th percentiles (ng/mL)
Low-to-moderate risk (Studies 1 & 2)	Rapamune (2 mg/day) + CsA	7.2	3.6 – 11	–	–
	Rapamune (5 mg/day) + CsA	14	8 – 22	–	–
Low-to-moderate risk (Study 3)	Rapamune + CsA	8.6	5 – 13 ^a	9.1	5.4 – 14
	Rapamune alone	19	14 – 22 ^a	16	11 – 22
High risk (Study 4)	Rapamune + CsA	15.7	5.4 – 27.3 ^b	–	–
		11.8	6.2 – 16.9 ^c		
		11.5	6.3 – 17.3 ^d		

a: Months 4 through 12

b: Up to Week 2; observed CsA C_{min} was 217 (56 – 432) ng/mL

c: Week 2 to Week 26; observed CsA C_{min} range was 174 (71 – 288) ng/mL

d: Week 26 to Week 52; observed CsA C_{min} was 136 (54.5 – 218) ng/mL

The withdrawal of cyclosporine and concurrent increases in sirolimus trough concentrations to steady-state required approximately 6 weeks. Following cyclosporine withdrawal, larger Rapamune doses were required due to the absence of the inhibition of sirolimus metabolism and transport by cyclosporine and to achieve higher target sirolimus trough concentrations during concentration-controlled administration [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Drug Interactions (7.1)*].

Pharmacokinetics in Specific Populations

Hepatic Impairment

Rapamune was administered as a single, oral dose to subjects with normal hepatic function and to patients with Child-Pugh classification A (mild), B (moderate), or C (severe) hepatic impairment. Compared with the values in the normal hepatic function group, the patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment had 43%, 94%, and 189% higher mean values for sirolimus AUC, respectively, with no statistically significant differences in mean C_{max}. As the severity of hepatic impairment increased, there were steady increases in mean sirolimus t_{1/2}, and decreases in the mean sirolimus clearance normalized for body weight (CL/F/kg).

The maintenance dose of Rapamune should be reduced by approximately one third in patients with mild-to-moderate hepatic impairment and by approximately one half in patients with severe hepatic impairment [see *Dosage and Administration (2.5)*]. It is not necessary to modify

the Rapamune loading dose in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment. Therapeutic drug monitoring is necessary in all patients with hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Renal Impairment

The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of sirolimus is not known. However, there is minimal (2.2%) renal excretion of the drug or its metabolites in healthy volunteers. The loading and the maintenance doses of Rapamune need not be adjusted in patients with renal impairment [see *Dosage and Administration* (2.6)].

Pediatric

Sirolimus pharmacokinetic data were collected in concentration-controlled trials of pediatric renal transplant patients who were also receiving cyclosporine and corticosteroids. The target ranges for trough concentrations were either 10-20 ng/mL for the 21 children receiving tablets, or 5-15 ng/mL for the one child receiving oral solution. The children aged 6-11 years (n = 8) received mean $\pm$ SD doses of 1.75 ± 0.71 mg/day (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m²). The children aged 12-18 years (n = 14) received mean $\pm$ SD doses of 2.79 ± 1.25 mg/day (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m²). At the time of sirolimus blood sampling for pharmacokinetic evaluation, the majority (80%) of these pediatric patients received the Rapamune dose at 16 hours after the once-daily cyclosporine dose.

SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS (MEAN $\pm$ SD) IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT PATIENTS (MULTIPLE-DOSE CONCENTRATION CONTROL)^{a,b}

Age (y)	n	Body weight (kg)	C _{max,ss} (ng/mL)	t _{max,ss} (h)	C _{min,ss} (ng/mL)	AUC _{T,ss} (ng•h/mL)	CL/F ^c (mL/h/kg)	CL/F ^c (L/h/m ²)
6-11	8	27 $\pm$ 10	22.1 $\pm$ 8.9	5.88 $\pm$ 4.05	10.6 $\pm$ 4.3	356 $\pm$ 127	214 $\pm$ 129	5.4 $\pm$ 2.8
12-18	14	52 $\pm$ 15	34.5 $\pm$ 12.2	2.7 $\pm$ 1.5	14.7 $\pm$ 8.6	466 $\pm$ 236	136 $\pm$ 57	4.7 $\pm$ 1.9

a: Rapamune co-administered with cyclosporine oral solution [MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Oral Solution) and/or cyclosporine capsules [MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Soft Gelatin Capsules).

b: As measured by Liquid Chromatographic/Tandem Mass Spectrometric Method (LC/MS/MS)

c: Oral-dose clearance adjusted by either body weight (kg) or body surface area (m²).

The table below summarizes pharmacokinetic data obtained in pediatric dialysis patients with chronically impaired renal function.

SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS (MEAN ± SD) IN PEDIATRIC PATIENTS WITH END-STAGE KIDNEY DISEASE MAINTAINED ON HEMODIALYSIS OR PERITONEAL DIALYSIS (1, 3, 9, 15 mg/m² SINGLE DOSE)*

Age Group (y)	n	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F/WT (mL/h/kg)
5-11	9	1.1 ± 0.5	71 ± 40	580 ± 450
12-18	11	0.79 ± 0.17	55 ± 18	450 ± 232

* All subjects received Rapamune Oral Solution.

Geriatric

Clinical studies of Rapamune did not include a sufficient number of patients > 65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients. After the administration of Rapamune Oral Solution or Tablets, sirolimus trough concentration data in renal transplant patients > 65 years of age were similar to those in the adult population 18 to 65 years of age.

Gender

Sirolimus clearance in males was 12% lower than that in females; male subjects had a significantly longer t_{1/2} than did female subjects (72.3 hours versus 61.3 hours). Dose adjustments based on gender are not recommended.

Race

In the phase 3 trials using Rapamune solution or tablets and cyclosporine oral solution [MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Oral Solution) and/or cyclosporine capsules [MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Soft Gelatin Capsules) [see *Clinical Studies (14)*], there were no significant differences in mean trough sirolimus concentrations over time between Black (n = 190) and non-Black (n = 852) patients during the first 6 months after transplantation.

Drug-Drug Interactions

Sirolimus is known to be a substrate for both cytochrome CYP3A4 and P-gp. The pharmacokinetic interaction between sirolimus and concomitantly administered drugs is discussed below. Drug interaction studies have not been conducted with drugs other than those described below.

Cyclosporine: Cyclosporine is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp. Sirolimus should be taken 4 hours after administration of cyclosporine oral solution (MODIFIED) and/or cyclosporine capsules (MODIFIED). Sirolimus concentrations may decrease when cyclosporine is discontinued, unless the Rapamune dose is increased [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Drug Interactions (7.1)*].

In a single-dose drug-drug interaction study, 24 healthy volunteers were administered 10 mg Rapamune Tablets either simultaneously or 4 hours after a 300-mg dose of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). For simultaneous administration, mean C_{max} and AUC were increased by 512% and 148%, respectively, relative to

administration of sirolimus alone. However, when given 4 hours after cyclosporine administration, sirolimus $C_{\max}$ and AUC were both increased by only 33% compared with administration of sirolimus alone.

In a single dose drug-drug interaction study, 24 healthy volunteers were administered 10 mg Rapamune Oral Solution either simultaneously or 4 hours after a 300 mg dose of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). For simultaneous administration, the mean $C_{\max}$ and AUC of sirolimus, following simultaneous administration were increased by 116% and 230%, respectively, relative to administration of sirolimus alone. However, when given 4 hours after Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]) administration, sirolimus $C_{\max}$ and AUC were increased by only 37% and 80%, respectively, compared with administration of Rapamune alone.

In a single-dose cross-over drug-drug interaction study, 33 healthy volunteers received 5 mg Rapamune Oral Solution alone, 2 hours before, and 2 hours after a 300 mg dose of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). When given 2 hours before Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]) administration, sirolimus $C_{\max}$ and AUC were comparable to those with administration of sirolimus alone. However, when given 2 hours after, the mean $C_{\max}$ and AUC of sirolimus were increased by 126% and 141%, respectively, relative to administration of sirolimus alone.

Mean cyclosporine $C_{\max}$ and AUC were not significantly affected when Rapamune Oral Solution was given simultaneously or when administered 4 hours after Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). However, after multiple-dose administration of sirolimus given 4 hours after Neoral[®] in renal post-transplant patients over 6 months, cyclosporine oral-dose clearance was reduced, and lower doses of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]) were needed to maintain target cyclosporine concentration.

In a multiple-dose study in 150 psoriasis patients, sirolimus 0.5, 1.5, and 3 mg/m²/day was administered simultaneously with Sandimmune[®] Oral Solution (cyclosporine Oral Solution) 1.25 mg/kg/day. The increase in average sirolimus trough concentrations ranged between 67% to 86% relative to when Rapamune was administered without cyclosporine. The intersubject variability (% CV) for sirolimus trough concentrations ranged from 39.7% to 68.7%. There was no significant effect of multiple-dose sirolimus on cyclosporine trough concentrations following Sandimmune[®] Oral Solution (cyclosporine oral solution) administration. However, the % CV was higher (range 85.9% - 165%) than those from previous studies.

Diltiazem: Diltiazem is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp; sirolimus concentrations should be monitored and a dose adjustment may be necessary [see *Drug Interactions* (7.4)]. The simultaneous oral administration of 10 mg of sirolimus oral solution and 120 mg of diltiazem to 18 healthy volunteers significantly affected the bioavailability of sirolimus. Sirolimus $C_{\max}$, $t_{\max}$, and AUC were increased 1.4-, 1.3-, and 1.6-fold, respectively. Sirolimus did not affect the pharmacokinetics of either diltiazem or its metabolites desacetyldiltiazem and desmethyldiltiazem.

Erythromycin: Erythromycin is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp; co-administration of sirolimus oral solution or tablets and erythromycin is not recommended [see *Warnings and Precautions* (5.17), *Drug Interactions* (7.2)]. The simultaneous oral administration of 2 mg daily of sirolimus oral solution and 800 mg q 8h of erythromycin as erythromycin ethylsuccinate tablets at steady state to 24 healthy volunteers significantly affected the bioavailability of sirolimus and erythromycin. Sirolimus C_{max} and AUC were increased 4.4- and 4.2-fold respectively and t_{max} was increased by 0.4 hr. Erythromycin C_{max} and AUC were increased 1.6- and 1.7-fold, respectively, and t_{max} was increased by 0.3 hr.

Ketoconazole: Ketoconazole is a strong inhibitor of CYP3A4 and P-gp; co-administration of sirolimus oral solution or tablets and ketoconazole is not recommended [see *Warnings and Precautions* (5.17), *Drug Interactions* (7.2)]. Multiple-dose ketoconazole administration significantly affected the rate and extent of absorption and sirolimus exposure after administration of Rapamune Oral Solution, as reflected by increases in sirolimus C_{max} , t_{max} , and AUC of 4.3-fold, 38%, and 10.9-fold, respectively. However, the terminal $t_{1/2}$ of sirolimus was not changed. Single-dose sirolimus did not affect steady-state 12-hour plasma ketoconazole concentrations.

Rifampin: Rifampin is a strong inducer of CYP3A4 and P-gp; co-administration of Rapamune oral solution or tablets and rifampin is not recommended. In patients where rifampin is indicated, alternative therapeutic agents with less enzyme induction potential should be considered [see *Warnings and Precautions* (5.17), *Drug Interactions* (7.2)]. Pretreatment of 14 healthy volunteers with multiple doses of rifampin, 600 mg daily for 14 days, followed by a single 20-mg dose of sirolimus oral solution, greatly decreased sirolimus AUC and C_{max} by about 82% and 71%, respectively.

Verapamil: Verapamil is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp; sirolimus concentrations should be monitored and a dose adjustment may be necessary; [see *Drug Interactions* (7.4)]. The simultaneous oral administration of 2 mg daily of sirolimus oral solution and 180 mg q 12h of verapamil at steady state to 26 healthy volunteers significantly affected the bioavailability of sirolimus and verapamil. Sirolimus C_{max} and AUC were increased 2.3- and 2.2-fold, respectively, without substantial change in t_{max} . The C_{max} and AUC of the pharmacologically active S(-) enantiomer of verapamil were both increased 1.5-fold and t_{max} was decreased by 1.2 hr.

Drugs Which May Be Co-administered Without Dose Adjustment

Clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions were not observed in studies of drugs listed below. Sirolimus and these drugs may be co-administered without dose adjustments.

Acyclovir

Atorvastatin

Digoxin

Glyburide

Nifedipine

Norgestrel/ethinyl estradiol (Lo/Ovral®)

Prednisolone

Sulfamethoxazole/trimethoprim (Bactrim®)

Other Drug-Drug Interactions

Co-administration of Rapamune with other known strong inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp (such as voriconazole, itraconazole, telithromycin, or clarithromycin) or other known strong inducers of CYP3A4 and/or P-gp (such as rifabutin) is not recommended [see *Warnings and Precautions* (5.17), *Drug Interactions* (7.2)]. In patients in whom strong inhibitors or inducers of CYP3A4 are indicated, alternative therapeutic agents with less potential for inhibition or induction of CYP3A4 should be considered.

Care should be exercised when drugs or other substances that are substrates and/or inhibitors or inducers of CYP3A4 are administered concomitantly with Rapamune. Other drugs that have the potential to increase sirolimus blood concentrations include (but are not limited to):

Calcium channel blockers: nicardipine.

Antifungal agents: clotrimazole, fluconazole.

Antibiotics: troleandomycin.

Gastrointestinal prokinetic agents: cisapride, metoclopramide.

Other drugs: bromocriptine, cimetidine, danazol, protease inhibitors (e.g., for HIV and hepatitis C that include drugs such as ritonavir, indinavir, boceprevir, and telaprevir).

Other drugs that have the potential to decrease sirolimus concentrations include (but are not limited to):

Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.

Antibiotics: rifapentine.

Other Drug-Food Interactions

Grapefruit juice reduces CYP3A4-mediated drug metabolism. Grapefruit juice must not be taken with or used for dilution of Rapamune [see *Dosage and Administration* (2.7), *Drug Interactions* (7.3)].

Drug-Herb Interactions

St. John's Wort (*hypericum perforatum*) induces CYP3A4 and P-gp. Since sirolimus is a substrate for both cytochrome CYP3A4 and P-gp, there is the potential that the use of St.

John's Wort in patients receiving Rapamune could result in reduced sirolimus concentrations [see *Drug Interactions* (7.4)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies were conducted in mice and rats. In an 86-week female mouse study at sirolimus doses 30 to 120 times higher than the 2 mg daily clinical dose (adjusted for body surface area), there was a statistically significant increase in malignant lymphoma at all dose levels compared with controls. In a second mouse study at dosages that were approximately 3 to 16 times the clinical dose (adjusted for body surface area), hepatocellular adenoma and carcinoma in males were considered sirolimus-related. In the 104-week rat study at dosages equal to or lower than the clinical dose of 2 mg daily (adjusted for body surface area), there were no significant findings.

Sirolimus was not genotoxic in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay, the Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay, the mouse lymphoma cell forward mutation assay, or the *in vivo* mouse micronucleus assay.

Fertility was diminished slightly in both male and female rats following oral administration of sirolimus at doses approximately 10 times or 2 times, respectively, the clinical dose of 2 mg daily (adjusted for body surface area). In male rats, atrophy of testes, epididymides, prostate, seminiferous tubules and/or reduction in sperm counts were observed. In female rats, reduced size of ovaries and uteri was observed. Reduction of sperm count in male rats was reversible upon cessation of dosing in one study. Testicular tubular degeneration was also seen in a 4-week intravenous study of sirolimus in monkeys at doses that were approximately equal to the clinical dose (adjusted for body surface area).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Prophylaxis of Organ Rejection

Rapamune Oral Solution

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution for the prevention of organ rejection following renal transplantation were assessed in two randomized, double-blind, multicenter, controlled trials. These studies compared two dose levels of Rapamune Oral Solution (2 mg and 5 mg, once daily) with azathioprine (Study 1) or placebo (Study 2) when administered in combination with cyclosporine and corticosteroids. Study 1 was conducted in the United States at 38 sites. Seven hundred nineteen (719) patients were enrolled in this trial and randomized following transplantation; 284 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 2 mg/day; 274 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 5 mg/day, and 161 to receive azathioprine 2-3 mg/kg/day. Study 2 was conducted in Australia, Canada, Europe, and the United States, at a total of 34 sites. Five hundred seventy-six (576) patients were enrolled in this trial and randomized before transplantation; 227 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 2 mg/day; 219 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 5 mg/day, and 130 to receive placebo. In both studies, the use of antilymphocyte antibody induction

therapy was prohibited. In both studies, the primary efficacy endpoint was the rate of efficacy failure in the first 6 months after transplantation. Efficacy failure was defined as the first occurrence of an acute rejection episode (confirmed by biopsy), graft loss, or death.

The tables below summarize the results of the primary efficacy analyses from these trials. Rapamune Oral Solution, at doses of 2 mg/day and 5 mg/day, significantly reduced the incidence of efficacy failure (statistically significant at the < 0.025 level; nominal significance level adjusted for multiple [2] dose comparisons) at 6 months following transplantation compared with both azathioprine and placebo.

INCIDENCE (%) OF EFFICACY FAILURE AT 6 AND 24 MONTHS FOR STUDY 1^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day (n = 284)	Rapamune Oral Solution 5 mg/day (n = 274)	Azathioprine 2-3 mg/kg/day (n = 161)
Efficacy failure at 6 months^c	18.7	16.8	32.3
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven acute rejection	16.5	11.3	29.2
Graft loss	1.1	2.9	2.5
Death	0.7	1.8	0
Lost to follow-up	0.4	0.7	0.6
Efficacy failure at 24 months	32.8	25.9	36.0
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven acute rejection	23.6	17.5	32.3
Graft loss	3.9	4.7	3.1
Death	4.2	3.3	0
Lost to follow-up	1.1	0.4	0.6

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Primary endpoint.

INCIDENCE (%) OF EFFICACY FAILURE AT 6 AND 36 MONTHS FOR STUDY 2^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day (n = 227)	Rapamune Oral Solution 5 mg/day (n = 219)	Placebo (n = 130)
Efficacy failure at 6 months^c	30.0	25.6	47.7
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven acute rejection	24.7	19.2	41.5
Graft loss	3.1	3.7	3.9
Death	2.2	2.7	2.3
Lost to follow-up	0	0	0
Efficacy failure at 36 months	44.1	41.6	54.6
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven acute rejection	32.2	27.4	43.9
Graft loss	6.2	7.3	4.6
Death	5.7	5.9	5.4
Lost to follow-up	0	0.9	0.8

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Primary endpoint.

Patient and graft survival at 1 year were co-primary endpoints. The following table shows graft and patient survival at 1 and 2 years in Study 1, and 1 and 3 years in Study 2. The graft and patient survival rates were similar in patients treated with Rapamune and comparator-treated patients.

GRAFT AND PATIENT SURVIVAL (%) FOR STUDY 1 (12 AND 24 MONTHS) AND STUDY 2 (12 AND 36 MONTHS)^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day (n = 284)	Rapamune Oral Solution 5 mg/day (n = 274)	Azathioprine 2-3 mg/kg/day (n = 161)	Placebo
Study 1				
Graft survival				
Month 12	94.7	92.7	93.8	
Month 24	85.2	89.1	90.1	
Patient survival				
Month 12	97.2	96.0	98.1	
Month 24	92.6	94.9	96.3	

GRAFT AND PATIENT SURVIVAL (%) FOR STUDY 1 (12 AND 24 MONTHS) AND STUDY 2 (12 AND 36 MONTHS)^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day	Rapamune Oral Solution 5 mg/day	Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
Study 2	(n = 227)	(n = 219)		(n = 130)
Graft survival				
Month 12	89.9	90.9		87.7
Month 36	81.1	79.9		80.8
Patient survival				
Month 12	96.5	95.0		94.6
Month 36	90.3	89.5		90.8

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

The reduction in the incidence of first biopsy-confirmed acute rejection episodes in patients treated with Rapamune compared with the control groups included a reduction in all grades of rejection.

In Study 1, which was prospectively stratified by race within center, efficacy failure was similar for Rapamune Oral Solution 2 mg/day and lower for Rapamune Oral Solution 5 mg/day compared with azathioprine in Black patients. In Study 2, which was not prospectively stratified by race, efficacy failure was similar for both Rapamune Oral Solution doses compared with placebo in Black patients. The decision to use the higher dose of Rapamune Oral Solution in Black patients must be weighed against the increased risk of dose-dependent adverse events that were observed with the Rapamune Oral Solution 5-mg dose [see *Adverse Reactions* (6.1)].

PERCENTAGE OF EFFICACY FAILURE BY RACE AT 6 MONTHS^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day	Rapamune Oral Solution 5 mg/day	Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
Study 1				
Black (n = 166)	34.9 (n = 63)	18.0 (n = 61)	33.3 (n = 42)	
Non-Black (n = 553)	14.0 (n = 221)	16.4 (n = 213)	31.9 (n = 119)	
Study 2				
Black (n = 66)	30.8 (n = 26)	33.7 (n = 27)		38.5 (n = 13)
Non-Black (n = 510)	29.9 (n = 201)	24.5 (n = 192)		48.7 (n = 117)

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

Mean glomerular filtration rates (GFR) post-transplant were calculated by using the Nankivell equation at 12 and 24 months for Study 1, and 12 and 36 months for Study 2. Mean GFR was lower in patients treated with cyclosporine and Rapamune Oral Solution compared with those treated with cyclosporine and the respective azathioprine or placebo control.

OVERALL CALCULATED GLOMERULAR FILTRATION RATES (Mean $\pm$ SEM, cc/min) BY NANKIVELL EQUATION POST-TRANSPLANT^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day	Rapamune Oral Solution 5 mg/day	Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
Study 1				
Month 12	57.4 $\pm$ 1.3 (n = 269)	54.6 $\pm$ 1.3 (n = 248)	64.1 $\pm$ 1.6 (n = 149)	
Month 24	58.4 $\pm$ 1.5 (n = 221)	52.6 $\pm$ 1.5 (n = 222)	62.4 $\pm$ 1.9 (n = 132)	
Study 2				
Month 12	52.4 $\pm$ 1.5 (n = 211)	51.5 $\pm$ 1.5 (n = 199)		58.0 $\pm$ 2.1 (n = 117)
Month 36	48.1 $\pm$ 1.8 (n = 183)	46.1 $\pm$ 2.0 (n = 177)		53.4 $\pm$ 2.7 (n = 102)

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: Patients who had a graft loss were included in the analysis with GFR set to 0.0.

Within each treatment group in Studies 1 and 2, mean GFR at one-year post-transplant was lower in patients who experienced at least one episode of biopsy-proven acute rejection, compared with those who did not.

Renal function should be monitored, and appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen should be considered in patients with elevated or increasing serum creatinine levels [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Rapamune Tablets

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets for the prevention of organ rejection following renal transplantation were demonstrated to be clinically equivalent in a randomized, multicenter, controlled trial [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

14.2 Cyclosporine Withdrawal Study

The safety and efficacy of Rapamune as a maintenance regimen were assessed following cyclosporine withdrawal at 3 to 4 months after renal transplantation. Study 3 was a randomized, multicenter, controlled trial conducted at 57 centers in Australia, Canada, and Europe. Five hundred twenty-five (525) patients were enrolled. All patients in this study received the tablet formulation. This study compared patients who were administered Rapamune, cyclosporine, and corticosteroids continuously with patients who received this same standardized therapy for the first 3 months after transplantation (pre-randomization

period) followed by the withdrawal of cyclosporine. During cyclosporine withdrawal, the Rapamune dosages were adjusted to achieve targeted sirolimus whole blood trough concentration ranges (16 to 24 ng/mL until month 12, then 12 to 20 ng/mL thereafter, expressed as chromatographic assay values). At 3 months, 430 patients were equally randomized to either continue Rapamune with cyclosporine therapy or to receive Rapamune as a maintenance regimen following cyclosporine withdrawal.

Eligibility for randomization included no Banff Grade 3 acute rejection or vascular rejection episode in the 4 weeks before random assignment, serum creatinine ≤ 4.5 mg/dL, and adequate renal function to support cyclosporine withdrawal (in the opinion of the investigator). The primary efficacy endpoint was graft survival at 12 months after transplantation. Secondary efficacy endpoints were the rate of biopsy-confirmed acute rejection, patient survival, incidence of efficacy failure (defined as the first occurrence of either biopsy-proven acute rejection, graft loss, or death), and treatment failure (defined as the first occurrence of either discontinuation, acute rejection, graft loss, or death).

The following table summarizes the resulting graft and patient survival at 12, 24, and 36 months for this trial. At 12, 24, and 36 months, graft and patient survival were similar for both groups.

GRAFT AND PATIENT SURVIVAL (%): STUDY 3^a

Parameter	Rapamune with Cyclosporine Therapy (n = 215)	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal (n = 215)
Graft Survival		
Month 12 ^b	95.3 ^c	97.2
Month 24	91.6	94.0
Month 36 ^d	87.0	91.6
Patient Survival		
Month 12	97.2	98.1
Month 24	94.4	95.8
Month 36 ^d	91.6	94.0

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: Primary efficacy endpoint.

c: Survival including loss to follow-up as an event.

d: Initial planned duration of the study.

The following table summarizes the results of first biopsy-proven acute rejection at 12 and 36 months. There was a significant difference in first biopsy-proven rejection rates between the two groups after randomization and through 12 months. Most of the post-randomization acute rejections occurred in the first 3 months following randomization.

**INCIDENCE OF FIRST BIOPSY-PROVEN ACUTE REJECTION (%) BY
TREATMENT GROUP AT 36 MONTHS: STUDY 3^{a,b}**

Period	Rapamune with Cyclosporine Therapy (n = 215)	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal (n = 215)
Pre-randomization ^c	9.3	10.2
Post-randomization through 12 months ^c	4.2	9.8
Post-randomization from 12 to 36 months	1.4	0.5
Post-randomization through 36 months	5.6	10.2
Total at 36 months	14.9	20.5

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: All patients received corticosteroids.

c: Randomization occurred at 3 months $\pm$ 2 weeks.

Patients receiving renal allografts with ≥ 4 HLA mismatches experienced significantly higher rates of acute rejection following randomization to the cyclosporine withdrawal group, compared with patients who continued cyclosporine (15.3% vs. 3.0%). Patients receiving renal allografts with ≤ 3 HLA mismatches demonstrated similar rates of acute rejection between treatment groups (6.8% vs. 7.7%) following randomization.

The following table summarizes the mean calculated GFR in Study 3 (cyclosporine withdrawal study).

**CALCULATED GLOMERULAR FILTRATION RATES (mL/min) BY NANKIVELL
EQUATION AT 12, 24, AND 36 MONTHS POST-TRANSPLANT: STUDY 3^{a,b,c}**

Parameter	Rapamune with Cyclosporine Therapy	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal
Month 12		
Mean $\pm$ SEM	53.2 $\pm$ 1.5 (n = 208)	59.3 $\pm$ 1.5 (n = 203)
Month 24		
Mean $\pm$ SEM	48.4 $\pm$ 1.7 (n = 203)	58.4 $\pm$ 1.6 (n = 201)
Month 36		
Mean $\pm$ SEM	47.0 $\pm$ 1.8 (n = 196)	58.5 $\pm$ 1.9 (n = 199)

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: Patients who had a graft loss were included in the analysis and had their GFR set to 0.0.

c: All patients received corticosteroids.

The mean GFR at 12, 24, and 36 months, calculated by the Nankivell equation, was significantly higher for patients receiving Rapamune as a maintenance regimen following cyclosporine withdrawal than for those in the Rapamune with cyclosporine therapy group. Patients who had an acute rejection prior to randomization had a significantly higher GFR

following cyclosporine withdrawal compared to those in the Rapamune with cyclosporine group. There was no significant difference in GFR between groups for patients who experienced acute rejection post-randomization.

Although the initial protocol was designed for 36 months, there was a subsequent amendment to extend this study. The results for the cyclosporine withdrawal group at months 48 and 60 were consistent with the results at month 36. Fifty-two percent (112/215) of the patients in the Rapamune with cyclosporine withdrawal group remained on therapy to month 60 and showed sustained GFR.

14.3 High-Immunologic Risk Patients

Rapamune was studied in a one-year, clinical trial in high risk patients (Study 4) who were defined as Black transplant recipients and/or repeat renal transplant recipients who lost a previous allograft for immunologic reasons and/or patients with high panel-reactive antibodies (PRA; peak PRA level > 80%). Patients received concentration-controlled sirolimus and cyclosporine (MODIFIED), and corticosteroids per local practice. The Rapamune dose was adjusted to achieve target whole blood trough sirolimus concentrations of 10-15 ng/mL (chromatographic method) throughout the 12-month study period. The cyclosporine dose was adjusted to achieve target whole blood trough concentrations of 200-300 ng/mL through week 2, 150-200 ng/mL from week 2 to week 26, and 100-150 ng/mL from week 26 to week 52 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)] for the observed trough concentrations ranges. Antibody induction was allowed per protocol as prospectively defined at each transplant center, and was used in 88.4% of patients. The study was conducted at 35 centers in the United States. A total of 224 patients received a transplant and at least one dose of sirolimus and cyclosporine and was comprised of 77.2% Black patients, 24.1% repeat renal transplant recipients, and 13.5% patients with high PRA. Efficacy was assessed with the following endpoints, measured at 12 months: efficacy failure (defined as the first occurrence of biopsy-confirmed acute rejection, graft loss, or death), first occurrence of graft loss or death, and renal function as measured by the calculated GFR using the Nankivell formula. The table below summarizes the result of these endpoints.

EFFICACY FAILURE, GRAFT LOSS OR DEATH AND CALCULATED GLOMERULAR FUNCTION RATES (mL/min) BY NANKIVELL EQUATION AT 12 MONTHS POST-TRANSPLANT: STUDY 4

Parameter	Rapamune with Cyclosporine, Corticosteroids (n = 224)
Efficacy Failure (%)	23.2
Graft Loss or Death (%)	9.8
Renal Function (mean ± SEM) ^{a,b}	52.6 ± 1.6 (n = 222)

a: Calculated glomerular filtration rate by Nankivell equation.

b: Patients who had graft loss were included in this analysis with GFR set to 0.

Patient survival at 12 months was 94.6%. The incidence of biopsy-confirmed acute rejection was 17.4% and the majority of the episodes of acute rejection were mild in severity.

14.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Patients

Conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to Rapamune was assessed in maintenance renal transplant patients 6 months to 10 years post-transplant (Study 5). This study was a randomized, multicenter, controlled trial conducted at 111 centers globally, including US and Europe, and was intended to show that renal function was improved by conversion from CNI to Rapamune. Eight hundred thirty (830) patients were enrolled and stratified by baseline calculated glomerular filtration rate (GFR, 20-40 mL/min vs. greater than 40 mL/min). In this trial there was no benefit associated with conversion with regard to improvement in renal function and a greater incidence of proteinuria in the Rapamune conversion arm. In addition, enrollment of patients with baseline calculated GFR less than 40 mL/min was discontinued due to a higher rate of serious adverse events, including pneumonia, acute rejection, graft loss and death [see *Adverse Reactions* (6.4)].

This study compared renal transplant patients (6-120 months after transplantation) who were converted from calcineurin inhibitors to Rapamune, with patients who continued to receive calcineurin inhibitors. Concomitant immunosuppressive medications included mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), and corticosteroids. Rapamune was initiated with a single loading dose of 12-20 mg, after which dosing was adjusted to achieve a target sirolimus whole blood trough concentration of 8-20 ng/mL (chromatographic method). The efficacy endpoint was calculated GFR at 12 months post-randomization. Additional endpoints included biopsy-confirmed acute rejection, graft loss, and death. Findings in the patient stratum with baseline calculated GFR greater than 40 mL/min (Rapamune conversion, n = 497; CNI continuation, n = 246) are summarized below: There was no clinically or statistically significant improvement in Nankivell GFR compared to baseline.

RENAL FUNCTION IN STABLE RENAL TRANSPLANT PATIENTS IN PATIENTS WITH BASELINE GFR > 40 mL/min THE RAPAMUNE CONVERSION STUDY (STUDY 5)

Parameter	Rapamune conversion N=496	CNI continuation N=245	Difference (95% CI)
GFR mL/min (Nankivell) at 1 year	59.0	57.7	1.3 (-1.1, 3.7)
GFR mL/min (Nankivell) at 2 year	53.7	52.1	1.6 (-1.4, 4.6)

The rates of acute rejection, graft loss, and death were similar at 1 and 2 years. Treatment-emergent adverse events occurred more frequently during the first 6 months after Rapamune conversion. The rates of pneumonia were significantly higher for the sirolimus conversion group.

While the mean and median values for urinary protein to creatinine ratio were similar between treatment groups at baseline, significantly higher mean and median levels of urinary protein excretion were seen in the Rapamune conversion arm at 1 year and at 2 years, as shown in the table below [see *Warnings and Precautions* (5.9)]. In addition, when compared to patients who continued to receive calcineurin inhibitors, a higher percentage of patients had urinary protein to creatinine ratios > 1 at 1 and 2 years after sirolimus conversion. This difference was seen in both patients who had a urinary protein to creatinine ratio ≤ 1 and those who had a protein to creatinine ratio > 1 at baseline. More patients in the sirolimus conversion group developed nephrotic range proteinuria, as defined by a urinary protein to creatinine ratio > 3.5 (46/482 [9.5%] vs. 9/239 [3.8%]), even when the patients with baseline nephrotic range proteinuria were excluded. The rate of nephrotic range proteinuria was significantly higher in the sirolimus conversion group compared to the calcineurin inhibitor continuation group with baseline urinary protein to creatinine ratio > 1 (13/29 vs. 1/14), excluding patients with baseline nephrotic range proteinuria.

MEAN AND MEDIAN VALUES FOR URINARY PROTEIN TO CREATININE RATIO (mg/mg) BETWEEN TREATMENT GROUPS AT BASELINE, 1 AND 2 YEARS IN THE STRATUM WITH BASELINE CALCULATED GFR > 40 mL/min

Study period	Sirolimus Conversion			CNI Continuation			
	N	Mean ± SD	Median	N	Mean ± SD	Median	p-value
Baseline	410	0.35 ± 0.76	0.13	207	0.28 ± 0.61	0.11	0.381
1 year	423	0.88 ± 1.61	0.31	203	0.37 ± 0.88	0.14	<0.001
2 years	373	0.86 ± 1.48	0.32	190	0.47 ± 0.98	0.13	<0.001

The above information should be taken into account when considering conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in stable renal transplant patients due to the lack of evidence showing that renal function improves following conversion, and the finding of a greater increment in urinary protein excretion, and an increased incidence of treatment-emergent nephrotic range proteinuria following conversion to Rapamune. This was particularly true among patients with existing abnormal urinary protein excretion prior to conversion.

14.5 Conversion from a CNI-based Regimen to a Sirolimus-based Regimen in Liver Transplant Patients

Conversion from a CNI-based regimen to a Rapamune-based regimen was assessed in stable liver transplant patients 6-144 months post-transplant. The clinical study was a 2:1 randomized, multi-center, controlled trial conducted at 82 centers globally, including the US and Europe, and was intended to show that renal function was improved by conversion from a CNI to Rapamune without adversely impacting efficacy or safety. A total of 607 patients were enrolled.

The study failed to demonstrate superiority of conversion to a Rapamune-based regimen compared to continuation of a CNI-based regimen in baseline-adjusted GFR, as estimated by Cockcroft-Gault, at 12 months (62 mL/min in the Rapamune conversion group and 63 mL/min

in the CNI continuation group). The study also failed to demonstrate non-inferiority, with respect to the composite endpoint consisting of graft loss and death (including patients with missing survival data) in the Rapamune conversion group compared to the CNI continuation group (6.6% versus 5.6%). The number of deaths in the Rapamune conversion group (15/393, 3.8%) was higher than in the CNI continuation group (3/214, 1.4%), although the difference was not statistically significant. The rates of premature study discontinuation (primarily due to adverse events or lack of efficacy), adverse events overall (infections, specifically), and biopsy-proven acute liver graft rejection at 12 months were all significantly greater in the Rapamune conversion group compared to the CNI continuation group.

14.6 Pediatrics

Rapamune was evaluated in a 36-month, open-label, randomized, controlled clinical trial at 14 North American centers in pediatric (aged 3 to < 18 years) renal transplant patients considered to be at high-immunologic risk for developing chronic allograft nephropathy, defined as a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy. Seventy-eight (78) subjects were randomized in a 2:1 ratio to Rapamune (sirolimus target concentrations of 5 to 15 ng/mL, by chromatographic assay, n = 53) in combination with a calcineurin inhibitor and corticosteroids or to continue calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive therapy (n = 25). The primary endpoint of the study was efficacy failure as defined by the first occurrence of biopsy-confirmed acute rejection, graft loss, or death, and the trial was designed to show superiority of Rapamune added to a calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive regimen compared to a calcineurin-inhibitor-based regimen. The cumulative incidence of efficacy failure up to 36 months was 45.3% in the Rapamune group compared to 44.0% in the control group, and did not demonstrate superiority. There was one death in each group. The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with an increased risk of deterioration of renal function, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and cholesterol), and urinary tract infections [see *Warnings and Precautions* (5.8)]. This study does not support the addition of Rapamune to calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive therapy in this subpopulation of pediatric renal transplant patients.

15 REFERENCES

Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [see *Dosage and Administration* (2.3)].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Since Rapamune is not absorbed through the skin, there are no special precautions. However, if direct contact of the oral solution occurs with the skin or eyes, wash skin thoroughly with soap and water; rinse eyes with plain water.

Do not use RAPAMUNE after the expiration date that is located on the blister and carton. The expiration date refers to the last day of that month.

16.1 Rapamune Oral Solution

Each Rapamune Oral Solution carton, NDC 0008-1030-06, contains one 2 oz (60 mL fill) amber glass bottle of sirolimus (concentration of 1 mg/mL), one oral syringe adapter for fitting into the neck of the bottle, sufficient disposable amber oral syringes and caps for daily dosing, and a carrying case.

Rapamune Oral Solution bottles should be stored protected from light and refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Once the bottle is opened, the contents should be used within one month. If necessary, the patient may store the bottles at room temperatures up to 25°C (77°F) for a short period of time (e.g., not more than 15 days for the bottles).

An amber syringe and cap are provided for dosing, and the product may be kept in the syringe for a maximum of 24 hours at room temperatures up to 25°C (77°F) or refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). The syringe should be discarded after one use. After dilution, the preparation should be used immediately.

Rapamune Oral Solution provided in bottles may develop a slight haze when refrigerated. If such a haze occurs, allow the product to stand at room temperature and shake gently until the haze disappears. The presence of this haze does not affect the quality of the product.

16.2 Rapamune Tablets

Rapamune Tablets are available as follows:

- NDC 0008-1040-05, 0.5 mg, tan, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 0.5 mg” on one side; bottle containing 100 tablets.
- NDC 0008-1040-10, 0.5 mg, tan, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 0.5 mg” on one side; in Redipak[®] cartons of 100 tablets (10 blister cards of 10 tablets each).
- NDC 0008-1041-05, 1 mg, white, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 1 mg” on one side; bottle containing 100 tablets.
- NDC 0008-1041-10, 1 mg, white, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 1 mg” on one side; in Redipak[®] cartons of 100 tablets (10 blister cards of 10 tablets each).
- NDC 0008-1042-05, 2 mg, yellow-to-beige triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 2 mg” on one side; bottle containing 100 tablets.

Rapamune Tablets should be stored at 20° to 25°C [USP Controlled Room Temperature] (68° to 77°F). Use cartons to protect blister cards and strips from light. Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and assist them in understanding its contents. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of the document.

See FDA-Approved Medication Guide.

17.1 Dosage

Patients should be given complete dosage instructions [see *FDA-Approved Medication Guide*].

17.2 Skin Cancer Events

Patients should be told that exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor because of the increased risk for skin cancer [see *Warnings and Precautions (5.16)*].

17.3 Pregnancy Risks

Women of childbearing potential should be informed of the potential risks during pregnancy and told that they should use effective contraception prior to initiation of Rapamune therapy, during Rapamune therapy, and for 12 weeks after Rapamune therapy has been stopped [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit www.pfizer.com.



LAB-0473-3.0

イギリス「Rapamune®」の添付文書（和訳）

目次

1. 医薬品名	2
2. 組成・性状	2
3. 剤型	2
4. 臨床事項	3
4.1 効能・効果	3
4.2 用法・用量	3
4.3 禁忌	6
4.4 特別な警告及び使用上の注意.....	6
4.5 薬剤との相互作用又は他の相互作用.....	9
4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦への投与.....	11
4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響.....	12
4.8 副作用	12
4.9 過量投与	16
5. 薬理学的特性	16
5.1 薬力学的性状	16
5.2 薬物動態学的性状.....	18
5.3 前臨床安全性データ.....	20
6. 製剤学的事項	21
6.1 添加物一覧	21
6.2 配合禁忌	22
6.3 使用期限	22
6.4 保存上の特別な注意.....	22
6.5 容器の性質及び内容.....	23
6.6 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意事項.....	23
7. 販売承認取得者	23
8. 販売承認番号	23
9. 初回承認日／承認更新日.....	24
10. 改訂日	24
法的分類	24

ドキュメントのリンク

[本製品に関する詳細な情報](#)

[弊社の全医薬品の表示](#)

[本ページ印刷](#)

[ドキュメント履歴の表示](#)

法的分類

POM－処方せん薬

有効成分／一般名

シロリムス

1. 医薬品名

Rapamune[®] 0.5 mg コーティング錠

Rapamune[®] 1 mg コーティング錠

Rapamune[®] 2 mg コーティング錠

Rapamune[®] 1 mg/ml 内用液

2. 組成・性状

0.5 mg コーティング錠 1 錠中にシロリムス 0.5 mg を含有する。

1 mg コーティング錠 1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する。

2 mg コーティング錠 1 錠中にシロリムス 2 mg を含有する。

1 ml にシロリムス 1 mg を含有する。

60 ml 瓶 1 本にシロリムス 60 mg を含有する。

添加物：

Rapamune 錠剤：

0.5 mg コーティング錠 1 錠中に乳糖一水和物 86.4 mg 及びショ糖 215.7 mg を含有する。

1 mg コーティング錠 1 錠中に乳糖一水和物 86.4 mg 及びショ糖 215.8 mg を含有する。

2 mg コーティング錠 1 錠中に乳糖一水和物 86.4 mg 及びショ糖 214.4 mg を含有する。

Rapamune 内用液：

1 ml 中にエタノール 20 mg 及び大豆油 20 mg を含有する。

添加物の完全リストについては 6.1 項を参照すること。

3. 剤型

コーティング錠（錠剤）

0.5 mg：黄褐色、片面に“RAPAMUNE 0.5 mg”と刻印された三角形のコーティング錠。

1 mg：白色、片面に“RAPAMUNE 1 mg”と刻印された三角形のコーティング錠。

2 mg：黄色～ベージュ、片面に“RAPAMUNE 2 mg”と刻印された三角形のコーティング錠。

又は

内用液 淡黄色～黄色の溶液

4. 臨床事項

4.1 効能・効果

Rapamune は、軽度～中等度の免疫学的リスクを有する成人腎移植患者における臓器拒絶反応の予防に適応となる。Rapamune は、最初に 2～3 ヶ月間シクロスポリン・マイクロナマルジョン製剤及びコルチコステロイド剤と併用して用いることが望ましい。Rapamune は、シクロスポリン・マイクロナマルジョン製剤投与を徐々に中止できる場合のみ、コルチコステロイド剤併用下で維持療法として継続することもある（4.2 項及び 5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

治療は適切な資格を有する移植専門医が開始し、その指導のもとで継続すること。

用量

初期療法（移植後 2～3 ヶ月）

Rapamune の通常の投与法は、移植後できるだけ速やかな負荷量 6 mg 単回経口投与と、それに続く本剤の治療モニタリングの結果が得られるまでの 2 mg 1 日 1 回経口投与である（薬物治療モニタリング及び用量調節の項参照）。次いで、Rapamune の用量は、全血中トラフ濃度 4～12 ng/ml（クロマトグラフ法）に達するように個別化すること。Rapamune 治療は、ステロイド剤及びシクロスポリン・マイクロナマルジョン剤の漸減療法により至適化すること。移植後初期 2～3 ヶ月間のシクロスポリンの推奨トラフ濃度範囲は、150～400 ng/ml（モノクローナル法又は同等の方法）である（4.5 項参照）。

変動を最小限にするために、Rapamune は、シクロスポリン投与 4 時間後（シクロスポリンに対して同じ時刻）に、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で服用すること（5.2 項参照）。

維持療法

シクロスポリンは 4～8 週間かけて徐々に中止し、Rapamune の用量は全血中トラフ濃度 12～20 ng/ml（クロマトグラフ法；薬物治療モニタリング及び用量調節の項参照）に達するように調節すること。Rapamune はコルチコステロイド剤と併用すること。シクロスポリン離脱が失敗したか試みることができない患者では、シクロスポリンと Rapamune の併用を移植後 3 ヶ月より長く続けないこと。こうした患者では、臨床的に必要な場合は Rapamune 投与を中止し、代替免疫抑制療法を開始すること。

薬物治療モニタリング及び用量調節

下記の患者集団では、全血中シロリムス濃度を詳細にモニタリングすること。

- (1) 肝機能障害を有する患者
- (2) CYP3A4 誘導剤又は阻害剤を同時に投与する場合及びこれら薬剤の投与を中止した後（4.5 項参照）及び／又は

(3) 対象患者集団は特別な投薬要件を有する可能性が高いため、シクロスポリン投与を大幅に減量又は中止する場合。

薬物治療モニタリングを、シロリムス治療を調節するための唯一の根拠とすべきではない。臨床徴候／症状、組織生検及び臨床検査項目に細心の注意を払うこと。

シクロスポリン投与 4 時間後に Rapamune 2 mg を投与した患者の大部分では、シロリムスの全血中トラフ濃度が 4~12 ng/ml の目標範囲内（クロマトグラフ法による測定値として表示）。至適治療には、すべての患者に対して薬物治療濃度モニタリングを行う必要がある。

最も望ましいのは、Rapamune の用量調節は前回の投与変更から 5 日より後に測定した複数のトラフ値に基づいて行うことである。

患者に対して、mg 単位で Rapamune 内用液から Rapamune 錠剤へ切り替えることができる。剤形又は錠剤含量を切り替えてから 1 ないし 2 週間後にトラフ濃度を測定し、トラフ濃度が推奨目標範囲内にあることを確認することが望ましい。

シクロスポリン治療の中止後、目標トラフ濃度範囲は 12~20 ng/ml（クロマトグラフ法）が望ましい。シクロスポリンはシロリムスの代謝を阻害するため、シクロスポリンの投与を中止すると、シロリムスの用量を増量しないとシロリムス濃度が低下する。薬物動態的相互作用の消失（2 倍増量）及びシクロスポリン非存在下での免疫抑制剤必要量の増加（2 倍増量）に対処するために、シロリムス用量は平均して 4 倍にする必要がある。シロリムスの用量の増加率は、シクロスポリンの消失速度に対応すること。

維持療法中（シクロスポリン離脱後）にさらに用量調節が必要となる場合、ほとんどの患者では Rapamune の新たな用量＝現行用量×（目標濃度／現行濃度）という単比例で調節することができる。シロリムスのトラフ濃度を上昇する必要がある場合、新たな維持量に加えて負荷量も考慮し、Rapamune 負荷量＝3×（新たな維持量－現行維持量）とすること。Rapamune の 1 日最大量は 40 mg を超えてはならない。負荷量の追加のために推定 1 日量が 40 mg を上回る場合、負荷量は 2 日にわたって投与すること。シロリムスのトラフ濃度を、負荷量投与の少なくとも 3~4 日後にモニタリングすること。

シロリムスの推奨 24 時間トラフ濃度範囲はクロマトグラフ法によるものである。全血中シロリムス濃度の測定にはいくつかの分析方法が用いられている。現在、臨床診療では全血中シロリムス濃度をクロマトグラフ法及び免疫測定法で測定している。これらの異なる方法で測定した濃度は互換性がない。製品特性概要に報告されているすべてのシロリムス濃度は、クロマトグラフ法を用いて測定したかクロマトグラフ法に換算したものである。目標範囲への調節は、シロリムスのトラフ濃度の測定に用いた分析法に応じて行うこと。結果は分析法及び臨床検査施設に左右される上、経時的に変動する可能性もあるため、目標治療域への調節は施設ごとに使用する分析法に関する詳しい知識に基づいて行わなければならない。したがって、医師は、所属医療機関が用いるシロリムス濃度測定法の精度について所属機関の臨床検査施設の責任担当者から絶えず報告を受けている必要がある。

特別な集団

黒人集団

黒人腎移植患者（主にアフリカ系アメリカ人）が非黒人患者と同程度の有効性を得るためには、より高用量及びより高いトラフ濃度のシロリムスが必要であるということを示す情報は限られている。現在のところ、有効性及び安全性データが極めて少ないため、黒人移植患者へのシロリムス投与に対する具体的な勧告は不可能である。

高齢者集団（65 歳以上）

Rapamune 内用液の臨床試験では組入れた 65 歳以上の患者数が不十分なため、本剤の治療効果が若年患者と異なるかどうかを判定できなかった（5.2 項参照）。

腎機能障害

用量調節の必要はない（5.2 項参照）。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者では、シロリムス・クリアランスが低下する可能性がある（5.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する患者では、Rapamune の維持量を約 1/2 減量することが望ましい。

肝機能障害を有する患者では、シロリムスの全血中トラフ濃度を綿密にモニタリングすることが望ましい（薬物治療モニタリング及び用量調節の項参照）。Rapamune の負荷量を変更する必要はない。

重度の肝機能障害を有する患者では、半減期延長により定常状態への到達が遅れるため、用量調節後又は負荷量投与後に、連続 3 回トラフ濃度が安定したシロリムス濃度を示すまで 5～7 日ごとにモニタリングを行うこと。

小児集団

18 歳未満の小児及び青年に対する Rapamune の安全性及び有効性は確立していない。現在得られるデータを 4.8 項、5.1 項、5.2 項に示すが、用量に関する勧告を行うことはできない。

用法

Rapamune は経口投与用である。

錠剤をつぶしたり、かみ砕いたり、割ったりした場合のバイオアベイラビリティを測定していないため、このような服用の仕方は推奨されない。

変動を最小限にするため、Rapamune は食後又は空腹時のいずれか一定の条件で服用すること。

グレープフルーツジュースは避けること（4.5 項）

投与前の本剤の希釈に関する指示については、6.6 項を参照すること。

1 mg 錠剤又は他の含量の錠剤の代用として、0.5 mg 錠剤を複数投与してはならない（5.2 項参照）。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症がある場合。

Rapamune 内用液は大豆油を含有している。ピーナッツ又は大豆にアレルギーのある患者は本剤を服用してはならない。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Rapamune は免疫学的リスクの高い患者において十分検討されていないため、この患者集団に対する使用は推奨されない（5.1 項参照）。

移植片機能遅延を示す患者では、シロリムスが腎機能の回復を遅らせる可能性がある。

過敏症反応

アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、血管浮腫、剥脱性皮膚炎、過敏性血管炎等の過敏症反応がシロリムス投与に関連している（4.8 項参照）

併用薬

免疫抑制剤

臨床試験では、シロリムスをタクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、コルチコステロイド剤及び細胞傷害性抗体と併用している。その他の免疫抑制剤を併用したシロリムスはあまり検討されていない。

Rapamune とシクロスポリンの併用中には、腎機能をモニタリングすること。血清クレアチニン値の高い患者では、免疫抑制療法の適正な調節を考慮すること。腎機能に悪影響を及ぼすことが分かっている他剤を併用する場合にも注意すること。

シクロスポリンと Rapamune を 3 ヶ月以上併用した患者では、シクロスポリンとプラセボ対照群又はシクロスポリンとアザチオプリン対照群に比べて血清クレアチニン値が高く、算出糸球体濾過率は低かった。シクロスポリン離脱に成功した患者では、シクロスポリン継続投与患者に比べて血清クレアチニン値が低く、算出糸球体濾過率は高く、さらに悪性腫瘍の発現率は低かった。維持療法としてシクロスポリンと Rapamune の併用を継続することは推奨されない。

その後の臨床試験から得た情報に基づき、新規腎移植の場合、Rapamune、ミコフェノール酸モフェチル及びコルチコステロイド剤を IL-2 受容体抗体（IL2R Ab）導入療法と併用することは推奨されない（5.1 項参照）。

尿蛋白排泄について定期的な定量モニタリングを行うことが望ましい。維持期腎移植患者を対象としてカルシニューリン阻害剤（CNI）から Rapamune への切り替えを評価した試験において、尿蛋白排泄量増加は CNI 継続投与に比べて Rapamune への切り替え 6～24 ヶ月後によく認められた（5.1 項参照）。さらに、本試験では新規発症ネフローゼ（ネフローゼ症候群）も対象患者の 2% で報告された（4.8 項参照）。維持期腎移植患者に対するカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替えの安全性及び有効性は確立していない。

Rapamune とカルシニューリン阻害剤を併用すると、カルシニューリン阻害剤による溶血

性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病／血栓性微小血管症（HUS/TTP/TMA）のリスクを高めることがある。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

臨床試験において、Rapamune と HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び／又はフィブレート系の併用投与は忍容性良好であった。CsA 併用の有無を問わず Rapamune 治療期間中は、脂質増加について患者をモニタリングし、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び／又はフィブレート系投与患者では個々の製品特性概要に記載された横紋筋融解及びその他の副作用の発現の可能性についてモニタリングすること。

チトクローム P450 アイソザイム

シロリムスと強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール、テイスロマイシン、クラリスロマイシン等）又は CYP3A4 誘導剤（リファンピン、リファブチン等）との併用は推奨されない（4.5 項参照）。

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE）

シロリムスとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用すると、血管神経性浮腫型反応を引き起こすことがある。

ワクチン接種

免疫抑制剤はワクチン接種の治療効果に影響を及ぼす可能性がある。Rapamune を含む免疫抑制剤の投与中にはワクチン接種の有効性が低くなる可能性がある。Rapamune 投与期間中には、生ワクチンの使用を避けること。

悪性腫瘍

免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（特に皮膚）を発現する可能性がある（4.8 項参照）。皮膚癌を発現するリスクの高い患者に対する常法通り、紫外線防止衣料を着用し SPF の高い日焼け止めを用いて日光及び紫外線曝露を制限すること。

感染症

免疫系の過剰抑制により日和見感染（細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による）、致死性感染症、敗血症等の感染症に対する感受性が上昇する可能性もある。

これらの疾患には BK ウイルス関連腎症及び JC ウイルス関連進行性多巣性白質脳症（PML）がある。これらの感染症は高い総免疫抑制量に関連していることが多く、腎機能低下又は神経学的症状を有する免疫抑制患者では医師が鑑別診断において検討すべき重篤又は致死性な疾患を引き起こすこともある。

抗菌予防を受けていない患者では、ニューモシスティス・カリニ肺炎の症例が報告されている。したがって、ニューモシスティス・カリニ肺炎に対する抗菌予防を移植後初期 12 ヶ月間行うこと。

特にサイトメガロウイルス（CMV）病を発現するリスクの高い患者では、CMV 感染予防を移植後 3 ヶ月間行うことが望ましい。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者では、シロリムスの全血中トラフ濃度を綿密にモニタリングすることが望ましい。重度の肝機能障害を有する患者では、クリアランス低下に応じて考えて維持量を 1/2 減量することが望ましい（4.2 項及び 5.2 項参照）。これらの患者では半減期が延長するため、負荷量投与又は用量変更後に安定濃度に到達するまでの時間の延長について薬物治療モニタリングを行うこと（4.2 項及び 5.2 項参照）。

肺移植及び肝移植患者集団

肝移植患者及び肺移植患者に対する免疫抑制療法としての Rapamune の安全性及び有効性は確立していないため、このような使用は推奨されない。

新規肝移植患者を対象とした 2 つの臨床試験において、シロリムス+シクロスポリン又はタクロリムスを投与すると、肝動脈血栓症が増加し、大部分は移植片機能損失又は死亡に至った。

肝移植患者を肝移植 6～144 カ月後にカルシニューリン阻害剤（CNI）ベース療法からシロリムスベース療法への切り替え群と CNI ベース療法継続群に無作為に割付けた臨床試験では、12 カ月後にベースライン調整後の GFR（それぞれ、 -4.45 ml/min 及び -3.07 ml/min）について優越性を示せなかった。また、本試験では移植片機能損失、生存データ欠落又は死亡を複合した率について CNI 継続群に対するシロリムス切り替え群の非劣性も示せなかった。シロリムス切り替え群の死亡率は CNI 継続群より高かったが、その差は有意ではなかった。試験早期中止率、全有害事象発現率（特に感染症）、12 カ月後の生検で確認された急性肝移植片拒絶反応率はすべて、CNI 継続群に比べてシロリムス切り替え群の方が有意に高かった。

シロリムスを免疫抑制療法の一環として用いている場合、新規肺移植患者では気管支吻合部離開症例（大部分は致命的）が報告されている。

全身への影響

Rapamune 投与患者では、リンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒障害又は創傷治癒遅延の報告がある。医学文献のデータによると、肥満指数（BMI） >30 kg/m² の患者は創傷治癒異常のリスクが増大する可能性がある。

さらに、Rapamune 投与患者では、末梢性浮腫、リンパ浮腫、胸水、心嚢液貯留（小児及び成人における血行力学的に重大な貯留を含む）等の体液貯留の報告もある。

腎移植患者に Rapamune を投与すると、血清コレステロール及びトリグリセリド増加が生じ、処置を必要とすることもあった。Rapamune 投与患者は、臨床検査により高脂血症の有無をモニタリングし、高脂血症が検出された場合は、全米コレステロール教育プログラムのガイドラインに示してあるように、食事、運動、脂質低下剤等の処置を開始すること。Rapamune を含む免疫抑制療法を開始する前に、高脂血症が確認された患者ではリスク／ベネフィットを考慮すること。同様に重度の抵抗性高脂血症を有する患者では、Rapamune 療法継続のリスク／ベネフィットを再評価すること。

ショ糖及び乳糖

シロリムス錠剤はショ糖及び乳糖を含有する。

ショ糖

まれに生じるフルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症という遺伝的な問題を有する患者には、本剤を服用しないこと。

乳糖

まれに生じるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症という遺伝的な問題を有する患者には、本剤を服用しないこと。

エタノール

Rapamune 内用液は 2.5 vol% までのエタノール（アルコール）を含有する。負荷量 6 mg の場合、ビール 3 ml 又はワイン 1.25 ml に相当する 150 mg までのアルコールを含有する。この量はアルコール症患者には有害となる可能性があるため、小児及びハイリスク群（肝疾患又はてんかんを有する患者等）では考慮すること。

維持量 4 mg 以下の場合、低くすぎて害を及ぼす可能性がない少量のエタノール（100 mg 以下）を含有する。

4.5 薬剤との相互作用又は他の相互作用

シロリムスは、腸壁及び肝において CYP3A4 アイソザイムにより広範に代謝される。また、小腸にある多剤排出ポンプである P-糖蛋白（P-gp）の基質でもある。したがって、シロリムスの吸収及びその後の消失は、これらの蛋白質に影響を及ぼす物質の影響を受ける可能性がある。CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン等）はシロリムスの代謝を低下し、シロリムス濃度を上昇させる。CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、リファブチン等）はシロリムスの代謝を増加し、シロリムス濃度を低下させる。シロリムスと強力な CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 誘導剤の併用は推奨されない（4.4 項参照）。

リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）

リファンピシンを反復投与すると、Rapamune 内用液 10 mg 単回投与後の全血中シロリムス濃度は低下した。リファンピシンはシロリムスのクリアランスを約 5.5 倍上昇し、AUC 及び C_{max} をそれぞれ約 82% 及び 71% 低下した。シロリムスとリファンピシンの併用は推奨されない（4.4 項参照）。

ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）

ケトコナゾール反復投与は、シロリムス C_{max} 、 t_{max} 及び AUC のそれぞれ約 4.4 倍、1.4 倍及び 10.9 倍上昇に示されるように、Rapamune 内用液からの吸収速度・吸収速度及びシロリムス曝露量に有意な影響を及ぼした。シロリムスとケトコナゾールの併用は推奨されない（4.4 項参照）。

ポリコナゾール (CYP3A4 阻害剤)

健康被験者にシロリムス (2 mg 単回投与) を経口ポリコナゾール (400 mg 12 時間ごと 1 日投与、次いで 100 mg 12 時間ごと 8 日間投与) 反復投与を併用すると、シロリムスの C_{max} 及び AUC がそれぞれ平均 7 倍及び 11 倍上昇すると報告されている。シロリムスとポリコナゾールの併用は推奨されない (4.4 項参照)。

ジルチアゼム (CYP3A4 阻害剤)

Rapamune 内用液 10 mg とジルチアゼム 120 mg の同時経口投与は、シロリムスのバイオアベイラビリティに有意な影響を及ぼした。シロリムス C_{max} 、 t_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.4 倍、1.3 倍及び 1.6 倍上昇した。シロリムスはジルチアゼム及びその代謝物であるデスアセチルジルチアゼムとデスメチルジルチアゼムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。ジルチアゼムを投与する場合、血中シロリムス濃度をモニタリングすることとし、用量調節が必要となる可能性もある。

ベラパミル (CYP3A4 阻害剤)

ベラパミルとシロリムス内用液の反復投与は、両剤の吸収速度及び吸収量に有意な影響を及ぼした。シロリムスの全血中 C_{max} 、 t_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.3 倍、1.1 倍及び 2.2 倍上昇した。S-(-)ベラパミルの血漿中 C_{max} 及び AUC はともに 1.5 倍上昇し、 t_{max} は 24%短縮した。シロリムス濃度をモニタリングし、両剤の適切な用量減量を考慮すること。

エリスロマイシン (CYP3A4 阻害剤)

エリスロマイシンとシロリムス内用液の反復投与は、両剤の吸収速度及び吸収量に有意な影響を及ぼした。シロリムスの全血中 C_{max} 、 t_{max} 及び AUC はそれぞれ 4.4 倍、1.4 倍及び 4.2 倍上昇した。血漿中エリスロマイシン塩基の C_{max} 、 t_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.6 倍、1.3 倍及び 1.7 倍上昇した。シロリムス濃度をモニタリングし、両剤の適切な用量減量を考慮すること。

シクロスポリン (CYP3A4 基質)

シロリムスの吸収速度及び吸収量は、シクロスポリン (CsA) により有意に上昇した。シロリムスを CsA (300 mg) と同時投与 (5 mg)、2 時間後投与 (5 mg)、4 時間後投与 (10 mg) すると、シロリムスの AUC はそれぞれ約 183%、141%、80%上昇した。CsA の効果も、シロリムスの C_{max} 及び t_{max} 上昇に反映された。CsA 投与 2 時間前に投与した場合、シロリムスの C_{max} 及び AUC は影響を受けなかった。シロリムス単回投与は、健康志願者において同時に投与した場合も 4 時間隔てて投与した場合も、シクロスポリン (マイクロエマルジョン) の薬物動態に影響を及ぼさなかった。Rapamune はシクロスポリン (マイクロエマルジョン) 投与 4 時間後に投与することが望ましい。

経口避妊薬

Rapamune 内用液とノルゲストレル 0.3 mg/エチニルエストラジオール 0.03 mg の間に、臨床的に有意な薬物動態的相互作用は認められなかった。経口避妊薬との単回投与相互作用試験の結果は薬物動態的相互作用がないことを示唆しているが、Rapamune 長期投与期間

中には経口避妊薬の有効性に影響する可能性がある薬物動態の変化の可能性を除外することはできない。

可能性のあるその他の相互作用

中等度及び弱い CYP3A4 阻害剤はシロリムスの代謝を減少させ、血中シロリムス濃度を上昇させる可能性がある（例えば、カルシウムチャネル拮抗剤：ニカルジピン；抗真菌剤：クロトリマゾール、フルコナゾール；抗生物質：トロレアンドマイシン；他の物質：プロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール、プロテアーゼ阻害剤）。

CYP3A4 誘導剤は、シロリムスの代謝を増加させ、血中シロリムス濃度を低下させる可能性がある（例えば、セント・ジョーンズ・ワート (*Hypericum perforatum*)、抗痙攣剤：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン）。

シロリムスは *in vitro* でヒト肝ミクロソームチトクローム P₄₅₀CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を阻害するが、阻害に必要なシロリムス濃度は Rapamune の治療量投与患者において認められる濃度よりはるかに高いため、本有効成分は *in vivo* ではこれらアイソザイムの活性を阻害しないと考えられる。P-gp 阻害剤は、腸細胞からのシロリムス流出を減少させ、シロリムス濃度を上昇させる可能性がある。

グレープフルーツジュースは CYP3A4 による代謝に影響を及ぼすため、避けること。

シサプリド、メトクロプラミド等の消化管運動改善剤では、薬物動態的相互作用が認められる可能性がある。

シロリムスとアシクロビル、アトバスタチン、ジゴキシン、グリベンクラミド、メチルプレドニゾロン、ニフェジピン、プレドニゾロン、トリメトプリム／スルファメトキサゾールといった物質の間に、臨床的に有意な薬物動態的相互作用は認められなかった。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦への投与

妊娠の可能性のある女性

Rapamune 治療期間中及び Rapamune の投与中止後 12 週間は、有効な避妊法を用いなければならない（4.5 項参照）。

妊婦への投与

妊婦に対するシロリムス投与の十分なデータはない。動物試験では生殖毒性が明らかにされている（5.3 項参照）。ヒトに対する危険性は不明である。Rapamune は、明らかに必要でない限り妊娠中には投与しないこと。Rapamune 治療期間中及び Rapamune の投与中止後 12 週間は、有効な避妊法を用いなければならない。

授乳婦への投与

放射性標識シロリムスを投与した場合、授乳中のラットでは放射能が乳汁中に移行する。シロリムスがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳中の乳児に対するシロリムスによる副作用の可能性があるので、治療中は授乳を中止すること。

受胎能

少数の Rapamune 投与患者において、精子パラメータの障害が認められている。これらの影響は、大部分の症例において Rapamune 投与中止により回復している（5.3 項参照）

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

Rapamune は、自動車運転及び機械操作に対する既知の影響はない。自動車運転及び機械操作に対する影響について試験は実施されていない。

4.8 副作用

最もよく報告されている副作用（患者の $>10\%$ で発現）は血小板減少症、貧血、発熱、高血圧、低カリウム血症、低リン酸血症、尿路感染、高コレステロール血症、高血糖、高トリグリセリド血症、腹痛、リンパ嚢腫、末梢性浮腫、関節痛、ざ瘡、下痢、疼痛、便秘、悪心、頭痛、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加である。

いずれの副作用の発現率も、シロリムスのトラフ濃度の上昇につれて増加する可能性がある。

下記の副作用一覧は、臨床試験成績及び市販後調査に基づく。器官別大分類では、副作用は非常によくみられる事象（ $\geq 1/10$ ）；よくみられる事象（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）；あまりみられない事象（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）；まれにみられる事象（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$ ）；頻度不明（入手データから推定不能）というカテゴリーを用いて頻度別（副作用発現予測患者数）に示す。

頻度別分類では、重症度順に示す。

大部分の患者は、Rapamune と他の免疫抑制剤の併用を含む免疫抑制療法を受けていた。

器官別大分類	非常によくみられる事象	よくみられる事象	あまりみられない事象	まれな事象	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染	敗血症 肺炎 腎盂腎炎 単純ヘルペス 真菌、ウイルスおよび細菌感染（結核を含むマイコバクテリア感染、エプスタイン・バーウイルス、CMV、帯状疱疹等）			クロストリジウム・ディフィシレ感染
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）		皮膚癌*	リンパ腫*／移植後リンパ増殖性障害		
血液およびリンパ系障害	血小板減少症 貧血	血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群 白血球減少症 好中球減少症	汎血球減少症		
免疫系障害				アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、血管浮腫、剥脱性皮膚炎、過敏性血管炎等の過敏症反応（4.4 項参照）	
代謝および栄養障害	低カリウム血症 低リン酸血症 高コレステロール血症 高血糖 高トリグリセリド血症	糖尿病			
神経系障害	頭痛				
心臓障害		頻脈	心嚢液貯留（小児及び成人における血行力学的に重大な貯留を含む）		

血管障害	リンパ嚢腫 高血圧	深部静脈血栓症	肺塞栓症	リンパ浮腫	
呼吸器、胸郭 および縦隔 障害		肺臓炎* 胸水 鼻出血	肺出血	肺胞蛋白症	
胃腸障害	腹痛 下痢 便秘 悪心	口内炎 腹水	膵炎		
肝胆道系障 害		肝機能検査異常			肝不全*
皮膚および 皮下組織障 害	ざ瘡	発疹			
筋骨格系お よび結合組 織障害	関節痛	骨壊死			
腎および尿 路障害		蛋白尿	ネフローゼ症 候群（4.4 項参 照）		巣状分節 性糸球体 硬化症
生殖器およ び乳房障害		卵巣嚢胞 月経異常（無月経、 月経過多を含む）			
一般・全身障 害および投 与部位の状 態	末梢性浮腫 発熱 疼痛	治癒不良* 浮腫			
臨床検査	血中尿酸脱水素酵素 増加 血中クレアチニン増 加	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加 アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加			

*下記の項参照。

選択した副作用の説明

免疫抑制により、リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）の発現感受性が上昇する（4.4 項参照）。

Rapamune を含む免疫抑制剤投与患者において、BK ウイルス関連腎症の症例及び JC ウィルス関連進行性多巣性白質脳症（PML）の症例が報告されている。

肝毒性が報告されている。そのリスクはシロリムスのトラフ濃度の上昇につれて増大する可能性がある。シロリムスのトラフ濃度が高値の場合には、致死的肝壊死がまれに報告されている。

Rapamune を含む免疫抑制療法投与患者では、感染性原因の特定されない間質性肺疾患(肺臓炎、まれは器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (BOOP)、肺線維症を含む) 症例が認められている。症例によっては、間質性肺疾患は Rapamune の投与中止又は用量減量により回復した。シロリムスのトラフ濃度が上昇するにつれて、リスクが高まる可能性がある。

移植手術後に、筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開 (例えば、創傷、血管、気道、尿管、胆道) 等の治癒不良が報告されている。

少数の Rapamune 投与患者において、精子パラメータの障害が認められている。これらの影響は、大部分の症例において Rapamune 投与中止により回復している (5.3 項参照)。

移植片機能遅延のある患者では、シロリムスが腎機能の回復を遅らせる可能性がある。

シロリムスとカルシニューリン阻害剤の併用により、カルシニューリン阻害剤による HUS/TTP/TMA を発現するリスクが高まる可能性がある。

巣状分節性糸球体硬化症が報告されている。

Rapamune 投与患者では、末梢性浮腫、リンパ浮腫、胸水、腹水、心嚢液貯留 (小児及び成人において処置が必要な血行力学的に重大な貯留及びタンポナーデを含む) 等の体液貯留の報告もある。

カルシニューリン阻害剤からシロリムス (維持期腎移植患者における目標濃度 12~20 ng/ml) への切り替えの安全性及び有効性を評価する試験において、ベースライン時糸球体濾過率 40 ml/min 未満の患者部分集団 (n=90) では登録を中止した (5.1 項参照)。肺炎、急性拒絶反応、移植片機能損失、死亡等の重篤な有害事象の発現率は、シロリムス群 (n=60、移植後期間の中央値 36 ヶ月間) の方が高かった。

卵巣嚢胞及び月経異常 (無月経、月経過多を含む) が報告されている。症候性の卵巣嚢胞を有する患者は別の評価法で調べるべきである。卵巣嚢胞の発生率は、閉経後の女性と比較して閉経前の女性においてより高い可能性がある。卵巣嚢胞及び月経異常がある場合には、Rapamune を中止すること。

小児集団

小児及び 18 歳未満の青年において、現在の Rapamune 成人用量に相当する用量での比較対照試験は実施されていない。

高度の免疫学的リスク (急性同種移植片拒絶反応 1 回以上の既往及び/又は腎生検での慢性移植腎症の存在と定義 (5.1 項参照)) を有すると判定された 18 歳未満の腎移植患者を対象とした比較対照臨床試験において安全性を評価した。Rapamune をカルシニューリン阻害剤及びコルチコステロイド剤と併用すると、腎機能低下、血清脂質異常 (血清トリグリセリド及び血清コレステロールに限らず)、尿路感染の発現リスクが高かった。検討した療法 (Rapamune+カルシニューリン阻害剤併用継続) は、成人患者及び小児患者において適応とならない。

20 歳以下の腎移植患者 (登録例 274 例) を組入れたもう 1 つの試験では、移植時に開始

した免疫抑制療法（バシリキシマブ導入を併用した標準量の Rapamune 及びカルシニューリン阻害剤を含む）からコルチコステロイド剤の漸次離脱（移植 6 ヶ月後に開始）の安全性と評価することを目的としたが、219 例（6.9%）で移植後リンパ増殖性障害（PTLD）を発現したと報告された。移植前に EBV 血清反応陰性が判明していた 89 例のうち 13 例（15.6%）で PTLD を発現したと報告された。PTLD 発現した患者全例は 18 歳未満であった。

小児及び青年では、Rapamune の使用を推奨するほど十分な使用経験はない（4.2 項参照）。

4.9 過量投与

現在、過量投与の使用経験はごくわずかしかない。1 例が Rapamune 150 mg 摂取後に心房細動を発現した。一般に過量投与の悪影響は 4.8 項に示した副作用と一致している。すべての過量投与症例において、一般的な支持療法を行うこと。Rapamune の水溶性が低く、赤血球結合率及び血漿蛋白結合率が高いことから、Rapamune は透析性がわずかしかないと考えられる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的性状

薬効分類：免疫抑制剤、選択的免疫抑制剤、ATC コード：L04AA10。

シロリムスは、カルシウム依存性及びカルシウム非依存性細胞内シグナル伝達を阻害して、ほとんどの刺激による T 細胞活性化を抑制する。これまでの試験により、本剤の作用はシクロスポリン、タクロリムス、その他の免疫抑制剤とは異なる機序を介することが明らかにされた。実験的証拠により、シロリムスは特異的な細胞質蛋白質 FKPB 12 と結合し、FKPB 12-シロリムス複合体が細胞周期の進行にとって重要なキナーゼである哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）の活性化を抑制することが示唆されている。mTOR 抑制は、いくつかの特異的なシグナル伝達経路の阻害をもたらす。最終的な結果はリンパ球活性化の抑制であり、これにより免疫抑制をもたらす。

動物において、シロリムスは T 細胞活性化及び B 細胞活性化への直接作用を示し、同種移植片拒絶反応等の免疫性反応を抑制する。

臨床成績

第 III 相シクロスポリン離脱 – Rapamune 持続投与試験において、軽度～中等度の免疫学的リスクを有する患者を検討した。当試験では死体又は生体ドナーから腎同種移植を受けた患者を組入れ、さらに前回の移植片が移植後 6 ヶ月以上生着していた再移植患者も組み入れた。Banff グレード III の急性拒絶反応を発現した患者、透析依存性患者、血清クレアチニン > 400 μ mol/l の患者及びシクロスポリン離脱に対応するには腎機能が不十分の患者では、シクロスポリン投与を中止しなかった。シクロスポリン離脱 – Rapamune 持続投与試験では、移植片機能損失を発現する免疫学的リスクの高い患者を十分な数で検討しなかったため、本治療法には不適切である。

12 ヶ月、24 ヶ月及び 36 ヶ月後の移植片生着率及び患者生存率は両群で同様であった。48 ヶ月後には、移植片生着率に統計的有意差が認められ、Rapamune＋シクロスポリン併用群に比べてシクロスポリン離脱後 Rapamune 投与群の方が高かった（追跡不能例を含む場合も除外する場合も）。無作為割り付け後～12 ヶ月までの期間中、生検で立証された初回拒絶反応の発現率はシクロスポリン離脱群の方がシクロスポリン持続投与群より有意に高かった（それぞれ、9.8%対 4.2%）。その後の 2 群間差は有意ではなかった。

12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月、48 ヶ月及び 60 ヶ月後の平均算出糸球体濾過率（GFR）は、Rapamune＋シクロスポリン併用群よりシクロスポリン離脱後 Rapamune 投与群の方が有意に高かった。移植片生着率及び腎機能の差が拡大し、シクロスポリン離脱群の血圧が有意に低かった 36 ヶ月以降のデータの解析に基づき、Rapamune＋シクロスポリン併用群の被験者を中止することにした。60 ヶ月までに、非皮膚悪性腫瘍の発現率はシクロスポリン継続コホートの方がシクロスポリン離脱コホートより有意に高かった（それぞれ、8.4%対 3.8%）。皮膚癌の場合は、初回発現までの時間の中央値が有意に延長した。

維持期腎移植患者（移植 6～120 ヶ月後）に対するカルシニューリン阻害剤から Rapamune への切り替えの安全性及び有効性を、ベースライン時の算出 GFR（20～40 mL/min 対 40 mL/min 超）により層別化した多施設共同無作為割り付け比較対照試験において評価した。併用免疫抑制剤はミコフェノール酸モフェチル（MMF）、アザチオプリン（AZA）、コルチコステロイド剤であった。ベースライン時の算出 GFR が 40 mL/min 未満の患者層登録は、安全性事象のアンバランスのために中止した（4.8 項参照）。

ベースライン時の算出 GFR >40 mL/min の患者層では、腎機能が全般的に改善しなかった。急性拒絶反応率、移植片機能損失率、死亡率は、1 年後及び 2 年後に同様であった。試験治療下で発現した有害事象は Rapamune 切り替え後初期 6 ヶ月間により多く発現した。ベースライン時の算出 GFR >40 mL/min の患者層において、尿蛋白／クレアチニン比の平均値及び中央値は 24 ヶ月後にカルシニューリン阻害剤継続投与群に比べて Rapamune 切り替え群の方が有意に高かった（4.4 項参照）。さらに、新規発症ネフローゼ（ネフローゼ症候群）も報告された（4.8 項参照）。

2 年後、非黒色腫皮膚悪性腫瘍発現率は、Rapamune 切り替え群の方がカルシニューリン阻害剤継続群より有意に低かった（1.8%及び 6.9%）。本試験対象患者のベースライン時 GFR >40 mL/min かつ尿蛋白排泄量正常の部分集団において、1 年後及び 2 年後に算出 GFR は対応するカルシニューリン阻害剤継続の部分集団の場合より Rapamune 切り替え群の方が高かった。急性拒絶反応率、移植片機能損失率、死亡率は同様であったが、尿蛋白排泄量は本部分集団の Rapamune 投与群で増加した。

2 つの多施設共同臨床試験において、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、コルチコステロイド剤及び IL-2 受容体拮抗剤を投与した新規腎移植患者では、カルシニューリン阻害剤、MMF、コルチコステロイド剤及び IL-2 受容体拮抗剤投与患者より急性拒絶反応率が有意に高く、死亡率が数値的に高かった（4.4 項参照）。カルシニューリン阻害剤

を併用しないシロリムス新規投与群では、腎機能が改善しなかった。2 試験の一方では、ダクリズマブの簡略な投与スケジュールを用いた。

小児集団

高度の免疫学的リスク（急性同種移植片拒絶反応 1 回以上の既往及び／又は腎生検での慢性移植腎症の存在と定義）を有すると判定された 18 歳未満の小児腎移植患者を登録した 36 ヶ月間投与比較対照臨床試験において Rapamune を評価した。被験者に、Rapamune（シロリムス目標濃度 5～15 ng/ml）とカルシニューリン阻害剤及びコルチコステロイド剤の併用投与又は Rapamune 非併用のカルシニューリン阻害剤ベースの免疫抑制療法を行った。Rapamune 群は、生検で確認された急性拒絶反応の初回発現、移植片機能損失、死亡の点で対照群に対する優越性を示すことができなかった。死亡例は各群 1 例ずつであった。Rapamune とカルシニューリン阻害剤及びコルチコステロイド剤の併用投与では、腎機能低下、血清脂質異常（血清トリグリセリド増加及び血清コレステロール増加に限らず）、尿路感染を発現するリスクが増大した（4.8 項参照）。

小児移植臨床試験において、小児及び青年にバシリキシマブ及びコルチコステロイドを併用した標準量のカルシニューリン阻害剤に加えて標準量の Rapamune を投与した場合、容認できないほど高い頻度の PTLD が認められた（4.8 項参照）。

シクロホスファミド及び全身放射線照射を用いて骨髄破壊的幹細胞移植を受けた患者における肝静脈閉塞性疾患（VOD）のレトロスペクティブな検討では、Rapamune 投与患者、特にメトトレキサートを併用した場合に肝 VOD の発現率増加が認められた。

5.2 薬物動態学的性状

Rapamune 内用液を用いて薬物動態に関する一般的な情報の多くが得られたため、まずこれを要約する。錠剤に直接関わる情報は、特別に錠剤の項にまとめる。

内用液

Rapamune 内用液を投与した場合、シロリムスは急速に吸収され、最高濃度到達時間は単回投与した健康被験者において 1 時間、反復投与した安定期腎同種移植患者において 2 時間である。シクロスポリン（Sandimmune）の同時投与を併用したシロリムスの全身アベイラビリティは約 14% である。反復投与では、平均血中シロリムス濃度は約 3 倍上昇する。反復経口投与した安定期腎移植患者における消失半減期は、 62 ± 16 時間だった。しかし、実効半減期はより短く、定常状態での平均濃度には 5～7 日後に到達した。血液／血漿濃度比（B/P）が 36 であったため、シロリムスは有形血液成分への分配が大きいことが示された。

シロリムスはチトクローム P450 IIIA4（CYP3A4）及び P-糖蛋白の基質である。シロリムスは、O-脱メチル化及び／又は水酸化により広範に代謝される。水酸化体、脱メチル体、水酸化脱メチル体等の 7 種類の主な代謝物が全血中において同定できる。シロリムスはヒト全血中の主要成分であり、免疫抑制活性の 90% 以上に関与する。健康志願者に ^{14}C シロリムスを単回投与した場合、放射能の糞中回収率が大部分（91.1%）を占め、尿中にはごく

微量（2.2%）が排泄された。

Rapamune 臨床試験では組入れた 65 歳以上の患者数が十分でないため、本剤の治療効果が若年患者と異なるかどうかを判定できなかった。65 歳以上の腎移植患者 35 例におけるシロリムスのトラフ濃度データは、18～65 歳の成人集団（n=822）と同様であった。

5～11 歳及び 12～18 歳の小児透析患者（糸球体濾過率 30%～50%低下）において、体重補正標準化平均 CL/F は成人（287 ml/h/kg）と比べて、低年齢小児患者（580 ml/h/kg）の方が高年齢小児患者（450 ml/h/kg）より大きかった。年齢群内でも個人に大きな変動が認められた。

シクロスポリン及びコルチコステロイド剤も投与している小児腎移植患者を対象とした血中濃度対照試験において、シロリムス濃度を測定した。トラフ濃度の目標は 10～20 ng/ml であった。定常状態において 6～11 歳の小児 8 例に平均投与量±SD 1.75±0.71 mg/日（0.064±0.018 mg/kg、1.65±0.43 mg/m²）を投与し、12～18 歳の青年 14 例には平均投与量±SD 2.79±1.25 mg/日（0.053±0.0150 mg/kg、1.86±0.61 mg/m²）を投与した。低年齢小児では、体重標準化 CL/F（214 ml/h/kg）が青年（136 ml/h/kg）に比べて高かった。これらのデータから、同様の目標濃度に達するためには低年齢小児では青年及び成人よりも高い体重補正用量を必要とする可能性があることが示されている。しかし、こうした小児特定の推奨用量の作成には、最終的に確認するためにより多くのデータが必要である。

軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A 又は B）を有する患者では、健康被験者に比べてシロリムスの AUC 及び t_{1/2} の平均値がそれぞれ 61%及び 43%上昇し、CL/F は 33%低下した。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する患者では、健康被験者に比べてシロリムスの AUC 及び t_{1/2} の平均値がそれぞれ 210%及び 170%上昇し、CL/F は 67%低下した。肝機能障害を有する患者に認められる半減期延長が、定常状態の到達を遅らせる。

腎機能が正常から欠如（透析患者）までのさまざまな患者集団において、シロリムスの薬物動態は同様であった。

経口錠剤

C_{max} を比較した場合、0.5 mg 錠剤は 1 mg 錠剤、2 mg 錠剤及び 5 mg 錠剤と生物学的に完全に同等ではない。したがって、1 mg 錠又は他の含量錠剤の代用として 0.5 mg 錠を用いてはならない。

健康被験者において錠剤を単回投与した場合、シロリムスの平均生物学的利用率は内用液投与に比べて約 27%高い。平均 C_{max} は 35%低下し、平均 t_{max} は 82%延長した。バイオアベイラビリティの差は腎移植患者への定常状態での投与ではそれほど顕著でなく、患者 477 例を対象とした無作為割り付け試験において治療的同等性が証明された。患者を内用液から錠剤に切り替える場合、同一用量を投与して、確実に推奨目標範囲内にとどまるように 1～2 週間後にシロリムスのトラフ濃度を確認することが望ましい。また、異なる錠剤力価間で切り替える場合も、トラフ濃度を確認することが望ましい。

Rapamune 錠剤を高脂肪食摂取後に投与した健康志願者 24 例では、 C_{max} 、 t_{max} 及び AUC がそれぞれ 65%、32% 及び 23% 上昇を示した。変動を最小限にするために、Rapamune 錠剤は食後又は空腹時のいずれか一定の条件で服用すること。グレープフルーツジュースは CYP3A4 による代謝に影響を及ぼす可能性があるため、避けなければならない。

健康被験者に Rapamune 錠剤 (5 mg) を単回投与する場合、シロリムス濃度は 5~40 mg まで用量に比例している。

Rapamune 臨床試験では組入れた 65 歳以上の患者数が十分でないため、本剤の治療効果が若年患者と異なるかどうかを判定できなかった。65 歳以上の腎移植患者 12 例に投与した Rapamune 錠剤は、18~65 歳の成人患者 ($n=167$) に同様の結果をもたらした。

初期療法 (移植後 2~3 ヶ月): 負荷量 6 mg とそれに続く初期維持量 2 mg で Rapamune 錠剤を投与した場合、大部分の患者においてシロリムスの全血中トラフ濃度は推奨目標範囲 (4~12 ng/ml、クロマトグラフ法) 内の定常状態での濃度に急速に到達した。腎移植患者 13 例に 2 mg Rapamune 錠剤連日投与をシクロスポリン・マイクロエマルジョン剤 (Rapamune 錠剤投与 4 時間前) 及びコルチコステロイド剤と併用した場合、移植 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後に収集したデータに基づき、シロリムスの薬物動態パラメータは $C_{min, ss}$ 7.39 $\pm$ 2.18 ng/ml; $C_{max, ss}$ 15.0 $\pm$ 4.9 ng/ml; $t_{max, ss}$ 3.46 $\pm$ 2.40 時間; $AUC_{\tau, ss}$ 230 $\pm$ 67 ng $\cdot$ h/ml; CLF/WT、139 $\pm$ 63 ml/h/kg (LC-MS/MS 分析法の結果から算出したパラメータ) であった。同じ臨床試験における内用液の対応する結果は $C_{min, ss}$ 5.40 $\pm$ 2.50 ng/ml; $C_{max, ss}$ 14.4 $\pm$ 5.3 ng/ml; $t_{max, ss}$ 2.12 $\pm$ 0.84 時間; $AUC_{\tau, ss}$ 194 $\pm$ 78 ng $\cdot$ h/ml; CLF/WT 173 $\pm$ 50 ml/h/kg であった。LC/MS/MS で測定したシロリムスの全血中トラフ濃度は $AUC_{\tau, ss}$ と有意に相関 ($r^2=0.85$) した。

シクロスポリンとの併用療法期間中に行ったすべての患者のモニタリングに基づき、平均 (10 パーセンタイル、90 パーセンタイル) トラフ値 (クロマトグラフ法の測定値として表示) 及び 1 日量はそれぞれ 8.6 $\pm$ 3.0 ng/ml (5.0~13 ng/ml) 及び 2.1 $\pm$ 0.70 mg (1.5~2.7 mg) であった (4.2 項参照)。

維持療法: シクロスポリン投与中止の 3 ヶ月後~12 ヶ月後まで、平均 (10 パーセンタイル、90 パーセンタイル) トラフ値 (クロマトグラフ法の測定値として表示) 及び 1 日量はそれぞれ 19 $\pm$ 4.1 ng/ml (14~24 ng/ml) 及び 8.2 $\pm$ 4.2 mg (3.6~13.6 mg) であった (4.2 項参照)。したがって、シクロスポリンとの薬物動態的相互作用の消失 (2 倍増量) 及びシクロスポリン非存在下での免疫抑制剤必要量の増加 (2 倍増量) に対処するために、シロリムス用量は約 4 倍となった。

5.3 前臨床安全性データ

臨床試験では認められなかったが、臨床使用に関連する可能性があり、臨床曝露量と同等の曝露量において動物に認められた副作用は、脾臓細胞空胞化、精巣細管変性、消化管潰瘍、骨折・仮骨、肝造血、肺リン脂質症であった。

In vitro 微生物復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞における染色体異常

試験、マウスリンパ腫細胞正突然変異試験及び *in vivo* マウス小核試験においてシロリムスに変異原性は認められなかった。

マウス及びラットを用いて実施した発癌性試験により、リンパ腫（雌雄マウス）、肝細胞腺腫及び肝細胞癌（雄マウス）、顆粒球性白血病（雌マウス）の発現率増加が認められた。免疫抑制剤の長期投与に伴って悪性腫瘍（リンパ腫）が発現する可能性があり、患者にまれに報告されていることが知られている。マウスでは、慢性潰瘍性皮膚病変が増加した。こうした変化は慢性免疫抑制と関連している可能性がある。ラットでは、精巣間質細胞腺腫が黄体ホルモン値に対する種依存的反応を示すものである可能性があり、一般に臨床的関連はほとんどないと考えられる。

生殖毒性試験では、雄ラットにおいて受胎能低下が認められた。ラットを用いた 13 週間投与試験において、部分的可逆性の精子数減少が報告された。ラット及びサルを用いた試験では、精巣重量及び／又は組織学的病変（例えば、精巣細管萎縮及び精巣細管の巨細胞）が認められた。ラットでは、シロリムスが死亡及び胎児重量減少（骨格骨化遅延を伴う）として現れる胚／胎児毒性を発現した（4.6 項参照）。

6. 製剤学的事項

6.1 添加物一覧

錠剤コア：

乳糖一水和物
マクロゴール
ステアリン酸マグネシウム
タルク

錠皮：

マクロゴール
モノオレイン酸グリセロール
薬学的グレーズ（シュラック）
硫酸カルシウム
微結晶性セルロース
ショ糖
二酸化チタン
黄色酸化鉄（E172）＊
褐色酸化鉄（E172）＊
ポロキサマー188
α-トコフェロール
ポビドン
カルナウバ蠟

*0.5 mg 錠剤及び 2 mg 錠剤のみ

内用液：

ポリソルベート 80 (E433)

Phosal 50 PG (ホスファチジルコリン、プロピレングリコール、モノグリセリド、ジグリセリド、エタノール、大豆脂肪酸、パルミチン酸アスコルビル)。

6.2 配合禁忌

錠剤：

該当なし

内用液：

Rapamune は、グレープフルーツジュース及び水又はオレンジジュースを除く他の液体で希釈してはならない (6.6 項参照)。

Rapamune 内用液は塩化ポリビニル (PVC) からの di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) の抽出速度を上昇することが知られているポリソルベート 80 を含有している。プラスチック容器を希釈及び／又は投与に用いる場合、Rapamune 内用液を速やかに飲用するよう指示に従うことが重要である (6.6 項参照)。

6.3 使用期限

錠剤 0.5 mg

2 年間。

錠剤 1 mg 及び 2 mg

3 年間。

内用液：

2 年間。

開封した瓶では 30 日間。

投与用シリンジでは 24 時間 (室温で、ただし 25℃を超えないこと)。

希釈後 (6.6 項参照)、本製剤はただちに使用すること。

6.4 保存上の特別な注意

錠剤：

25℃を超えて保存しないこと。

遮光のためにブリスターを外箱に入れておくこと。

内用液：

2℃～8℃で冷蔵庫に保存すること。遮光のために元の瓶で保存すること。

必要であれば、患者は 25℃までの室温で短期間 (24 時間) なら瓶を保存してもよい。

希釈した本剤の保存条件については、6.3 項を参照すること。

6.5 容器の性質及び内容

錠剤：

30 錠入り及び 100 錠入りの透明な塩化ポリビニル (PVC) / ポリエチレン (PE) / ポリクロロトリフルオロエチレン (Aclar) とアルミニウムブリスター包装。

上記の包装サイズすべてが市販されない可能性がある。

内用液：

1 パックには、Rapamune 溶液 60 ml 入り 1 瓶 (琥珀色ガラス)、シリンジアダプタ 1 個、30 回分の投与用シリンジ (琥珀色ポリプロピレン)、シリンジ携帯ケース 1 個が入っている。

6.6 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意事項

錠剤：

特別な要件なし。

内用液：

未使用製剤又は廃棄物は各国の規制に従って処理すること。

使用と取り扱いに対する指示：

投与用シリンジを使用して、瓶から処方量の Rapamune を取出すこと。正確な量の Rapamune をシリンジから少なくとも 60 ml の水又はオレンジジュースの入ったガラス容器又はプラスチック容器のみに空けること。グレープフルーツジュースを含む他の液体を希釈に用いないこと。激しく攪拌して、ただちに飲用すること。容器に追加量 (最低 120 ml) の水又はオレンジジュースを補充して、激しく攪拌して、ただちに飲用すること。

7. 販売承認取得者

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
英国

8. 販売承認番号

EU/1/01/171/013-14 – 0.5 mg 錠
EU/1/01/171/007-8 – 1 mg 錠
EU/1/01/171/009-010 – 2 mg 錠
EU//1/01/171/001 – 1 mg/ml 60 ml 瓶

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2001 年 3 月 13 日

承認更新日：2011 年 3 月 13 日

10. 改訂日

2013 年 1 月 16 日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品局のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手できる。

法的分類

POM

本剤に関する詳細な情報

- ・ 患者用情報リーフレット (PIL) :
[Rapamune 0.5 mg、1 mg、2 mg コーティング錠](#)
[Rapamune 1mg/ml 内用液](#)
- ・ 別書式の患者用情報リーフレット (X-PIL) :
[Rapamune 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg コーティング錠](#)
- ・ 投薬ガイド :
[Rapamune](#)

ウェブサイトから本文書にリンクすること：

<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/5747/SPC/>

[ホームページ](#) | [お問い合わせ](#) | [役立ちリンク](#) | [アクセス](#) | [法的・個人情報保護方針](#) | [用語](#)
| [サイト・マップ](#)。

© 2012 *Datapharm Communications Ltd*

イギリス「Rapamune[®]」の添付文書（原文）



☒ Search medicine/company name only ☐ Search full document

[Medicine name A-Z](#) | [Active ingredient A-Z](#) | [Pharmaceutical company A-Z](#) | [Latest medicine updates](#) | [Yellow card report](#)

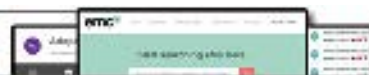
SPCs and P Ls

Search

[Advanced search](#)

New eMC

Coming soon...



Pfizer Limited

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Telephone: +44 (0)1304 616 161
Fax: +44 (0)1304 656 221



Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 24/01/2013

SPC Rapamune

Table of Contents

1. Name of the medicinal product
2. Qualitative and quantitative composition
3. Pharmaceutical form
4. Clinical particulars
 - 4.1 Therapeutic indications
 - 4.2 Posology and method of administration
 - 4.3 Contraindications
 - 4.4 Special warnings and precautions for use
 - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
 - 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
 - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
 - 4.8 Undesirable effects
 - 4.9 Overdose
5. Pharmacological properties
 - 5.1 Pharmacodynamic properties
 - 5.2 Pharmacokinetic properties
 - 5.3 Preclinical safety data
6. Pharmaceutical particulars
 - 6.1 List of excipients
 - 6.2 Incompatibilities
 - 6.3 Shelf life
 - 6.4 Special precautions for storage
 - 6.5 Nature and contents of container
 - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
7. Marketing authorisation holder
8. Marketing authorisation number(s)
9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
10. Date of revision of the text
- Legal category

Document Links

[More information about this product](#)

[View all medicines from this company](#)

[Print this page](#)

[View document history](#)

Legal Categories

POM – Prescription Only Medicine

Active Ingredients/Generics

sirolimus

1. Name of the medicinal product

[Go to top of the page](#)

Rapamune® 0.5 mg coated tablets

Rapamune® 1 mg coated tablets

Rapamune® 2 mg coated tablets

Rapamune® 1 mg/ml oral solution

2. Qualitative and quantitative composition

[Go to top of the page](#)

Each 0.5 mg coated tablet contains 0.5 mg sirolimus.

Each 1 mg coated tablet contains 1 mg sirolimus.

Each 2 mg coated tablet contains 2 mg sirolimus.

Each ml contains 1 mg sirolimus.

Each 60 ml bottle contains 60 mg sirolimus.

Excipients:

Rapamune Tablets:

Each 0.5 mg tablet contains 86.4 mg of lactose monohydrate and 215.7 mg of sucrose.

Each 1 mg tablet contains 86.4 mg of lactose monohydrate and 215.8 mg of sucrose.

Each 2 mg tablet contains 86.4 mg of lactose monohydrate and 214.4 mg of sucrose.

Rapamune Oral Solution:

Each ml contains 20 mg of ethanol and 20 mg of soya oil.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

[Go to top of the page](#)

Coated tablet (tablet).

0.5 mg: Tan-coloured, triangular-shaped coated tablet marked "RAPAMUNE 0.5 mg" on one side.

1 mg: White-coloured, triangular-shaped coated tablet marked "RAPAMUNE 1 mg" on one side.

2 mg: Yellow to beige-coloured, triangular-shaped coated tablet marked "RAPAMUNE 2 mg" on one side.

or

Oral solution.

Pale yellow to yellow solution

4. Clinical particulars

[Go to top of the page](#)

4.1 Therapeutic indications

[Go to top of the page](#)

Rapamune is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk receiving a renal transplant. It is recommended that Rapamune be used initially in combination with ciclosporin microemulsion and corticosteroids for 2 to 3 months. Rapamune may be continued as maintenance therapy with corticosteroids only if ciclosporin microemulsion can be progressively discontinued (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

[Go to top of the page](#)

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of an appropriately qualified specialist in transplantation.

Posology

Initial therapy (2 to 3 months post-transplantation)

The usual dose regimen for Rapamune is a 6 mg single oral loading dose, administered as soon as possible after transplantation, followed by 2 mg once daily until results of therapeutic monitoring of the medicinal product are available (see *Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment*). The Rapamune dose should then be individualised to obtain whole blood trough levels of 4 to 12 ng/ml (chromatographic assay). Rapamune therapy should be optimised with a tapering regimen of steroids and ciclosporin microemulsion. Suggested ciclosporin trough concentration ranges for the first 2-3 months after transplantation are 150-400 ng/ml (monoclonal assay or equivalent technique) (see section 4.5).

To minimise variability, Rapamune should be taken at the same time in relation to ciclosporin, 4 hours after the ciclosporin dose, and consistently either with or without food (see section 5.2).

Maintenance therapy

Ciclosporin should be progressively discontinued over 4 to 8 weeks, and the Rapamune dose should be adjusted to obtain whole blood trough levels of 12 to 20 ng/ml (chromatographic assay; see *Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment*). Rapamune should be given with corticosteroids. In patients for whom ciclosporin withdrawal is either unsuccessful or cannot be attempted, the combination of ciclosporin and Rapamune should not be maintained for more than 3 months post-transplantation. In such patients, when clinically appropriate, Rapamune should be discontinued and an alternative immunosuppressive regimen instituted.

Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment

Whole blood sirolimus levels should be closely monitored in the following populations:

(1) in patients with hepatic impairment

(2) when inducers or inhibitors of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation (see section 4.5) and/or

(3) if ciclosporin dosing is markedly reduced or discontinued, as these populations are most likely to have special dosing requirements.

Therapeutic monitoring of the medicinal product should not be the sole basis for adjusting sirolimus therapy. Careful attention should be made to clinical signs/symptoms, tissue biopsies, and laboratory parameters.

Most patients who received 2 mg of Rapamune 4 hours after ciclosporin had whole blood trough concentrations of sirolimus within the 4 to 12 ng/ml target range (expressed as chromatographic assay values). Optimal therapy requires therapeutic concentration monitoring of the medicinal product in all patients.

Optimally, adjustments in Rapamune dose should be based on more than a single trough level obtained more than 5 days after a previous dosing change.

Patients can be switched from Rapamune oral solution to the tablet formulation on a mg per mg basis. It is recommended that a trough concentration be taken 1 or 2 weeks after switching formulations or tablet strength to confirm that the trough concentration is within the recommended target range.

Following the discontinuation of ciclosporin therapy, a target trough range of 12 to 20 ng/ml (chromatographic assay) is recommended. Ciclosporin inhibits the metabolism of sirolimus, and consequently sirolimus levels will decrease when ciclosporin is discontinued, unless the sirolimus dose is increased. On average, the sirolimus dose will need to be 4-fold higher to account for both the absence of the pharmacokinetic interaction (2-fold increase) and the

augmented immunosuppressive requirement in the absence of ciclosporin (2-fold increase). The rate at which the dose of sirolimus is increased should correspond to the rate of ciclosporin elimination.

[Return to the top of the page](#)

If further dose adjustment(s) are required during maintenance therapy (after discontinuation of ciclosporin), in most patients these adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose = current dose x (target concentration/current concentration). A loading dose should be considered in addition to a new maintenance dose when it is necessary to considerably increase sirolimus trough concentrations: Rapamune loading dose = 3 x (new maintenance dose – current maintenance dose). The maximum Rapamune dose administered on any day should not exceed 40 mg. If an estimated daily dose exceeds 40 mg due to the addition of a loading dose, the loading dose should be administered over 2 days. Sirolimus trough concentrations should be monitored at least 3 to 4 days after a loading dose(s).

The recommended 24-hour trough concentration ranges for sirolimus are based on chromatographic methods. Several assay methodologies have been used to measure the whole blood concentrations of sirolimus. Currently in clinical practice, sirolimus whole blood concentrations are being measured by both chromatographic and immunoassay methodologies. The concentration values obtained by these different methodologies are not interchangeable. All sirolimus concentrations reported in this Summary of Product Characteristics were either measured using chromatographic methods or have been converted to chromatographic method equivalents. Adjustments to the targeted range should be made according to the assay being utilised to determine the sirolimus trough concentrations. Since results are assay and laboratory dependent, and the results may change over time, adjustment to the targeted therapeutic range must be made with a detailed knowledge of the site-specific assay used. Physicians should therefore remain continuously informed by responsible representatives for their local laboratory on the performance of the locally used method for concentration determination of sirolimus.

Special populations

Black population

There is limited information indicating that Black renal transplant recipients (predominantly African-American) require higher doses and trough levels of sirolimus to achieve the same efficacy as observed in non-Black patients. Currently, the efficacy and safety data are too limited to allow specific recommendations for use of sirolimus in Black recipients.

Elderly population (above 65 years)

Clinical studies with Rapamune oral solution did not include a sufficient number of patients above 65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Hepatic impairment

The clearance of sirolimus may be reduced in patients with impaired hepatic function (see section 5.2). In patients with severe hepatic impairment, it is recommended that the maintenance dose of Rapamune be reduced by approximately one-half.

It is recommended that sirolimus whole blood trough levels be closely monitored in patients with impaired hepatic function (see *Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment*). It is not necessary to modify the Rapamune loading dose.

In patients with severe hepatic impairment, monitoring should be performed every 5 to 7 days until 3 consecutive trough levels have shown stable concentrations of sirolimus after dose adjustment or after loading dose due to the delay in reaching steady-state because of the prolonged half-life.

Paediatric population

The safety and efficacy of Rapamune in children and adolescents less than 18 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Rapamune is for oral use only.

Bioavailability has not been determined for tablets after they have been crushed, chewed or split, and therefore this cannot be recommended.

To minimise variability, Rapamune should consistently be taken either with or without food.

Grapefruit juice should be avoided (see section 4.5).

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

Multiples of 0.5 mg tablets should not be used as a substitute for the 1 mg tablet or for other strengths (see section 5.2).

4.3 Contraindications

[Go to top of the page](#)

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Rapamune oral solution contains soya oil. Patients allergic to peanut or soya must not take this medicine.

4.4 Special warnings and precautions for use

[Go to top of the page](#)

Rapamune has not been adequately studied in patients at high immunological risk, therefore use is not recommended in this group of patients (see section 5.1).

In patients with delayed graft function, sirolimus may delay recovery of renal function.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, angioedema, exfoliative dermatitis, and hypersensitivity vasculitis, have been associated with the administration of sirolimus (see section 4.8).

Sirolimus has been administered concurrently with the following agents in clinical studies: tacrolimus, ciclosporin, azathioprine, mycophenolate mofetil, corticosteroids and cytotoxic antibodies. Sirolimus in combination with other immunosuppressive agents has not been extensively investigated.

Renal function should be monitored during concomitant administration of Rapamune and ciclosporin. Appropriate adjustment of the immunosuppression regimen should be considered in patients with elevated serum creatinine levels. Caution should be exercised when co-administering other agents that are known to have a deleterious effect on renal function.

Patients treated with ciclosporin and Rapamune beyond 3 months had higher serum creatinine levels and lower calculated glomerular filtration rates compared to patients treated with ciclosporin and placebo or azathioprine controls. Patients who were successfully withdrawn from ciclosporin had lower serum creatinine levels and higher calculated glomerular filtration rates, as well as lower incidence of malignancy, compared to patients remaining on ciclosporin. The continued co-administration of ciclosporin and Rapamune as maintenance therapy cannot be recommended.

Based on information from subsequent clinical studies, the use of Rapamune, mycophenolate mofetil, and corticosteroids, in combination with L-2 receptor antibody (IL2R Ab) induction, is not recommended in the *de novo* renal transplant setting (see section 5.1).

Periodic quantitative monitoring of urinary protein excretion is recommended. In a study evaluating conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients, increased urinary protein excretion was commonly observed at 6 to 24 months after conversion to Rapamune (see section 5.1). New onset nephrosis (nephrotic syndrome) was also reported in 2% of the patients in the study (see section 4.8). The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients have not been established.

The concomitant use of Rapamune with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced haemolytic uraemic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura/thrombotic microangiopathy (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA reductase inhibitors

In clinical studies, the concomitant administration of Rapamune and HMG-CoA reductase inhibitors and/or fibrates was well-tolerated. During Rapamune therapy with or without CsA, patients should be monitored for elevated lipids, and patients administered an HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse reactions, as described in the respective Summary of Product Characteristics of these agents.

Cytochrome P450 isozymes

Co-administration of sirolimus with strong inhibitors of CYP3A4 (such as ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin or clarithromycin) or inducers of CYP3A4 (such as rifampin, rifabutin) is not recommended (see section 4.5).

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE)

The concomitant administration of sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors has resulted in angioneurotic oedema-type reactions.

Vaccination

Immunosuppressants may affect response to vaccination. During treatment with immunosuppressants, including Rapamune, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided during treatment with Rapamune.

Malignancy

Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies, particularly of the skin, may result from immunosuppression (see section 4.8). As usual for patients with increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

Infections

Oversuppression of the immune system can also increase susceptibility to infection, including opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal), fatal infections, and sepsis.

Among these conditions are BK virus-associated nephropathy and JC virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). These infections are often related to a high total immunosuppressive burden and may lead to serious or fatal conditions that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms.

Cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia have been reported in patients not receiving antimicrobial prophylaxis. Therefore, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia should be administered for the first 12 months following transplantation.

Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis is recommended for 3 months after transplantation, particularly for patients at increased risk for CMV disease.

Hepatic impairment

In hepatically impaired patients, it is recommended that sirolimus whole blood trough levels be closely monitored. In patients with severe hepatic impairment, reduction in maintenance dose by one half is recommended based on decreased clearance (see sections 4.2 and 5.2). Since half-life is prolonged in these patients, therapeutic monitoring of the medicinal product after a loading dose or a change of dose should be performed for a prolonged period of time until stable concentrations are reached (see sections 4.2 and 5.2).

Lung and liver transplant populations

The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in liver or lung transplant patients, and therefore such use is not recommended.

In two clinical studies in *de novo* liver transplant patients, the use of sirolimus plus ciclosporin or tacrolimus was associated with an increase in hepatic artery thrombosis, mostly leading to graft loss or death.

A clinical study in liver transplant patients randomised to conversion from a calcineurin inhibitor (CNI)-based regimen to a sirolimus-based regimen versus continuation of a CNI-based regimen 6-144 months post-liver transplantation failed to demonstrate superiority in baseline-adjusted GFR at 12 months (-4.45 ml/min and -3.07 ml/min, respectively). The study also failed to demonstrate non-inferiority of the rate of combined graft loss, missing survival data, or death for the sirolimus conversion group compared to the CNI continuation group. The rate of death in the sirolimus conversion group was higher than the CNI continuation group, although the rates were not significantly different. The rates of premature study discontinuation, adverse events overall (and infections, specifically), and biopsy-proven acute liver graft rejection at 12 months were all significantly greater in the sirolimus conversion group compared to the CNI continuation group.

Cases of bronchial anastomotic dehiscence, most fatal, have been reported in *de novo* lung transplant patients when sirolimus has been used as part of an immunosuppressive regimen.

Systemic effects

There have been reports of impaired or delayed wound healing in patients receiving Rapamune, including lymphocele and wound dehiscence. Patients with a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m² may be at increased risk of abnormal wound healing based on data from the medical literature.

There have also been reports of fluid accumulation, including peripheral oedema, lymphoedema, pleural effusion and pericardial effusions (including haemodynamically significant effusions in children and adults), in patients receiving Rapamune.

The use of Rapamune in renal transplant patients was associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment. Patients administered Rapamune should be monitored for hyperlipidaemia using laboratory tests and if hyperlipidaemia is detected, subsequent interventions such as diet, exercise, and lipid-lowering agents should be initiated. The risk/benefit should be considered in patients with established hyperlipidaemia before initiating an immunosuppressive regimen, including Rapamune. Similarly the risk/benefit of continued Rapamune therapy should be re-evaluated in patients with severe refractory hyperlipidaemia.

Sucrose and lactose

Sirolimus tablets contain sucrose and lactose.

Sucrose

Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Ethanol

Rapamune oral solution contains up to 2.5 vol % ethanol (alcohol). A 6 mg loading dose contains up to 150 mg of alcohol which is equivalent to 3 ml beer or 1.25 ml wine. This dose could potentially be harmful for those suffering from alcoholism and should be taken into account in children and high-risk groups such as patients with liver disease or epilepsy.

Maintenance doses of 4 mg or less contain small amounts of ethanol (100 mg or less) that are likely to be too low to be harmful.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[Go to top of the page](#)

Sirolimus is extensively metabolised by the CYP3A4 isozyme in the intestinal wall and liver. Sirolimus is also a substrate for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (P-gp) located in the small intestine. Therefore, absorption and the subsequent elimination of sirolimus may be influenced by substances that affect these proteins. Inhibitors of CYP3A4 (such as ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin, or clarithromycin) decrease the metabolism of sirolimus and increase sirolimus levels. Inducers of CYP3A4 (such as rifampin or rifabutin) increase the metabolism of sirolimus and decrease sirolimus levels. Co-administration of sirolimus with strong inhibitors of CYP3A4 or inducers of CYP3A4 is not recommended (see section 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 inducer)

Administration of multiple doses of rifampicin decreased sirolimus whole blood concentrations following a single 10 mg dose of Rapamune oral solution. Rifampicin increased the clearance of sirolimus by approximately 5.5-fold and decreased AUC and C_{max} by approximately 82% and 71%, respectively. Co-administration of sirolimus and rifampicin is not recommended (see section 4.4).

Ketoconazole (CYP3A4 inhibitor)

Multiple-dose ketoconazole administration significantly affected the rate and extent of absorption and sirolimus exposure from Rapamune oral solution as reflected by increases in sirolimus C_{max}, t_{max}, and AUC of 4.4-fold, 1.4-fold, and 10.9-fold, respectively. Co-administration of sirolimus and ketoconazole is not recommended (see section 4.4).

Voriconazole (CYP3A4 inhibitor)

Co-administration of sirolimus (2 mg single dose) with multiple-dose administration of oral voriconazole (400 mg every 12 hours for 1 day, then 100 mg every 12 hours for 8 days) in healthy subjects has been reported to increase sirolimus C_{max} and AUC by an average of 7-fold and 11-fold, respectively. Co-administration of sirolimus and voriconazole is not recommended (see section 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 inhibitor)

The simultaneous oral administration of 10 mg of Rapamune oral solution and 120 mg of diltiazem significantly affected the bioavailability of sirolimus. Sirolimus C_{max}, t_{max}, and AUC were increased 1.4-fold, 1.3-fold, and 1.6-fold, respectively. Sirolimus did not affect the pharmacokinetics of either diltiazem or its metabolites desacetyldiltiazem and desmethyldiltiazem. If diltiazem is administered, sirolimus blood levels should be monitored and a dose adjustment may be necessary.

Verapamil (CYP3A4 inhibitor)

Multiple-dose administration of verapamil and sirolimus oral solution significantly affected the rate and extent of absorption of both medicinal products. Whole blood sirolimus C_{max} , t_{max} , and AUC were increased 2.3-fold, 1.1-fold, and 2.2-fold, respectively. Plasma S-(-) verapamil C_{max} and AUC were both increased 1.5-fold, and t_{max} was decreased 24%. Sirolimus levels should be monitored, and appropriate dose reductions of both medicinal products should be considered.

Erythromycin (CYP3A4 inhibitor)

Multiple-dose administration of erythromycin and sirolimus oral solution significantly increased the rate and extent of absorption of both medicinal products. Whole blood sirolimus C_{max} , t_{max} , and AUC were increased 4.4-fold, 1.4-fold, and 4.2-fold, respectively. The C_{max} , t_{max} , and AUC of plasma erythromycin base were increased 1.6-fold, 1.3-fold, and 1.7-fold, respectively. Sirolimus levels should be monitored and appropriate dose reductions of both medicinal products should be considered.

Ciclosporin (CYP3A4 substrate)

The rate and extent of sirolimus absorption was significantly increased by ciclosporin A (CsA). Sirolimus administered concomitantly (5 mg), and at 2 hours (5 mg) and 4 hours (10 mg) after CsA (300 mg), resulted in increased sirolimus AUC by approximately 183%, 141% and 80%, respectively. The effect of CsA was also reflected by increases in sirolimus C_{max} and t_{max} . When given 2 hours before CsA administration, sirolimus C_{max} and AUC were not affected. Single-dose sirolimus did not affect the pharmacokinetics of ciclosporin (microemulsion) in healthy volunteers when administered simultaneously or 4 hours apart. It is recommended that Rapamune be administered 4 hours after ciclosporin (microemulsion).

Oral contraceptives

No clinically significant pharmacokinetic interaction was observed between Rapamune oral solution and 0.3 mg norgestrel/0.03 mg ethinyl estradiol. Although the results of a single-dose interaction study with an oral contraceptive suggest the lack of a pharmacokinetic interaction, the results cannot exclude the possibility of changes in the pharmacokinetics that might affect the efficacy of the oral contraceptive during long-term treatment with Rapamune.

Other possible interactions

Inhibitors of CYP3A4 may decrease the metabolism of sirolimus and increase sirolimus blood levels. Such inhibitors include e.g. certain antifungals (e.g. clotrimazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), certain antibiotics (e.g. troleandomycin, telithromycin, clarithromycin), certain protease inhibitors (e.g. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipine, bromocriptine, cimetidine, and danazol.

Inducers of CYP3A4 may increase the metabolism of sirolimus and decrease sirolimus blood levels (e.g., St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin).

Although sirolimus inhibits human liver microsomal cytochrome P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 *in vitro*, the active substance is not expected to inhibit the activity of these isozymes *in vivo* since the sirolimus concentrations necessary to produce inhibition are much higher than those observed in patients receiving therapeutic doses of Rapamune. Inhibitors of P-gp may decrease the efflux of sirolimus from intestinal cells and increase sirolimus levels.

Grapefruit juice affects CYP3A4-mediated metabolism, and should therefore be avoided.

Pharmacokinetic interactions may be observed with gastrointestinal prokinetic agents, such as cisapride and metoclopramide.

No clinically significant pharmacokinetic interaction was observed between sirolimus and any of the following substances: acyclovir, atorvastatin, digoxin, glibenclamide, methylprednisolone, nifedipine, prednisolone, and trimethoprim/sulphamethoxazole.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

Women of childbearing potential

Effective contraception must be used during Rapamune therapy and for 12 weeks after Rapamune has been stopped (see section 4.5)

Pregnancy

There are no adequate data from the use of sirolimus in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Rapamune should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Effective contraception must be used during Rapamune therapy and for 12 weeks after Rapamune has been stopped.

Breast-feeding

Following administration of radiolabelled sirolimus, radioactivity is excreted in the milk of lactating rats. It is not known whether sirolimus is excreted in human milk. Because of the potential for adverse reactions in breast-fed infants from sirolimus, breast-feeding should be discontinued during therapy.

Fertility

Impairments of sperm parameters have been observed among some patients treated with Rapamune. These effects have been reversible upon discontinuation of Rapamune in most cases (see section 5.3).

Rapamune has no known influence on the ability to drive and use machines. No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions (occurring in >10% of patients) are thrombocytopaenia, anaemia, pyrexia, hypertension, hypokalaemia, hypophosphataemia, urinary tract infection, hypercholesterolaemia, hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, abdominal pain, lymphocoele, peripheral oedema, arthralgia, acne, diarrhoea, pain, constipation, nausea, headache, increased blood creatinine, and increased blood lactate dehydrogenase (LDH).

The incidence of any adverse reaction(s) may increase as the trough sirolimus level increases.

The following list of adverse reactions is based on experience from clinical studies and on postmarketing experience.

Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of frequency (number of patients expected to experience the reaction), using the following categories: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Most patients were on immunosuppressive regimens, which included Rapamune in combination with other immunosuppressive agents.

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Infections and infestations	Urinary tract infection	Sepsis Pneumonia Pyelonephritis Herpes simplex Fungal, viral, and bacterial infections (such as mycobacterial infections, including tuberculosis, Epstein-Barr virus, CMV, and Herpes zoster)			<i>Clostridium difficile</i> enterocolitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		Skin cancer*	Lymphoma* / post-transplant lymphoproliferative disorder		
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopaenia Anaemia	Thrombotic Thrombocytopaenic purpura/haemolytic uraemic syndrome Leukopaenia Neutropaenia	Pancytopaenia		
Immune system disorders				Hypersensitivity reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, angioedema, exfoliative dermatitis, and hypersensitivity vasculitis (see section 4.4)	
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia Hypophosphataemia Hypercholesterolaemia Hyperglycaemia Hypertriglyceridaemia	Diabetes mellitus			
Nervous system disorders	Headache				
Cardiac disorders		Tachycardia	Pericardial effusion (including haemodynamically		

			significant effusions in children and adults)		
Vascular disorders	Lymphocele Hypertension	Deep vein thrombosis	Pulmonary embolism	Lymphoedema	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		Pneumonitis* Pleural effusion Epistaxis	Pulmonary haemorrhage	Alveolar proteinosis	
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain Diarrhoea Constipation Nausea	Stomatitis Ascites	Pancreatitis		
Hepatobiliary disorders		Liver function tests abnormal			Liver failure*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	Rash			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Osteonecrosis			
Renal and urinary disorders		Proteinuria	Nephrotic syndrome (see section 4.4)		Focal segmental glomerulosclerosis*
Reproductive system and breast disorders		Ovarian cysts Menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia)			
General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral Pyrexia Pain	Impaired healing* Oedema			
Investigations	Blood lactate dehydrogenase increased Blood creatinine increased	Aspartate aminotransferase increased Alanine aminotransferase increased			

*See section below.

Description of selected adverse reactions

Immunosuppression increases the susceptibility to the development of lymphoma and other malignancies, particularly of the skin (see section 4.4).

Cases of BK virus-associated nephropathy, as well as cases of JC virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Rapamune.

Hepatotoxicity has been reported. The risk may increase as the trough sirolimus level increases. Rare reports of fatal hepatic necrosis have been reported with elevated trough sirolimus levels.

Cases of interstitial lung disease (including pneumonitis and infrequently bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP) and pulmonary fibrosis), some fatal, with no identified infectious etiology have occurred in patients receiving immunosuppressive regimens including Rapamune. In some cases, the interstitial lung disease has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune. The risk may be increased as the trough sirolimus level increases.

Impaired healing following transplant surgery has been reported, including fascial dehiscence, incisional hernia, and anastomotic disruption (e.g., wound, vascular, airway, ureteral, biliary).

Impairments of sperm parameters have been observed among some patients treated with Rapamune. These effects have been reversible upon discontinuation of Rapamune in most cases (see section 5.3).

In patients with delayed graft function, sirolimus may delay recovery of renal function.

The concomitant use of sirolimus with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced HUS/TTP/TMA.

Focal segmental glomerulosclerosis has been reported.

There have also been reports of fluid accumulation, including peripheral oedema, lymphoedema, pleural effusion and pericardial effusions (including haemodynamically significant effusions in children and adults) in patients receiving Rapamune.

In a study evaluating the safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus (target levels of 12-20 ng/ml in maintenance renal transplant patients, enrollment was stopped in the subset of patients (n=90) with a baseline glomerular filtration rate of less than 40 ml/min (see section 5.1). There was a higher rate of serious adverse events, including pneumonia, acute rejection, graft loss and death, in this sirolimus treatment arm (n=60, median time post-transplant 36 months).

Ovarian cysts and menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia) have been reported. Patients with symptomatic ovarian cysts should be referred for further evaluation. The incidence of ovarian cysts may be higher in premenopausal females compared to postmenopausal females. In some cases, ovarian cysts and these menstrual disorders have resolved upon discontinuation of Rapamune.

Paediatric population

Controlled clinical studies with posology comparable to that currently indicated for the use of Rapamune in adults have not been conducted in children or adolescents below 18 years of age.

Safety was assessed in a controlled clinical study enrolling renal transplant patients below 18 years of age considered of high immunologic risk, defined as a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy (see section 5.1). The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with an increased risk of deterioration of renal function, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and cholesterol), and urinary tract infections. The treatment regimen studied (continuous use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitor) is not indicated for adult or paediatric patients (see section 4.1).

In another study enrolling renal transplant patients 20 years of age and below that was intended to assess the safety of progressive corticosteroid withdrawal (beginning at six months post-transplantation) from an immunosuppressive regimen initiated at transplantation that included full-dose immunosuppression with both Rapamune and a calcineurin inhibitor in combination with basiliximab induction, of the 274 patients enrolled, 19 (6.9%) were reported to have developed post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Among 89 patients known to be EBV seronegative prior to transplantation, 13 (15.6%) were reported to have developed PTLD. All patients who developed PTLD were aged below 18 years.

There is insufficient experience to recommend the use of Rapamune in children and adolescents (see section 4.2).

4.9 Overdose

[Go to top of the page](#)

At present, there is minimal experience with overdose. One patient experienced an episode of atrial fibrillation after ingestion of 150 mg of Rapamune. In general, the adverse effects of overdose are consistent with those listed in section 4.8. General supportive measures should be initiated in all cases of overdose. Based on the poor aqueous solubility and high erythrocyte and plasma protein binding of Rapamune, it is anticipated that Rapamune will not be dialysable to any significant extent.

5. Pharmacological properties

[Go to top of the page](#)

5.1 Pharmacodynamic properties

[Go to top of the page](#)

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA10.

Sirolimus inhibits T-cell activation induced by most stimuli, by blocking calcium-dependent and calcium-independent intracellular signal transduction. Studies demonstrated that its effects are mediated by a mechanism that is different from that of ciclosporin, tacrolimus, and other immunosuppressive agents. Experimental evidence suggests that sirolimus binds to the specific cytosolic protein FKBP-12, and that the FKBP 12-sirolimus complex inhibits the activation of the mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), a critical kinase for cell cycle progression. The inhibition of mTOR results in blockage of several specific signal transduction pathways. The net result is the inhibition of lymphocyte activation, which results in immunosuppression.

In animals, sirolimus has a direct effect on T- and B-cell activation, suppressing immune-mediated reactions, such as allograft rejection.

Clinical studies

Patients at low to moderate immunological risk were studied in the phase 3 ciclosporin elimination-Rapamune maintenance study, which included patients receiving a renal allograft from a cadaveric or living donor. In addition, re-transplant recipients whose previous grafts survived for at least 6 months after transplantation were included. Ciclosporin was not withdrawn in patients experiencing Banff Grade 3 acute rejection episodes, who were dialysis-dependent, who had a serum creatinine higher than 400 µmol/l, or who had inadequate renal function to support ciclosporin withdrawal. Patients at high immunological risk of graft loss were not studied in sufficient number in the ciclosporin elimination-Rapamune maintenance studies and are not recommended for this treatment regimen.

At 12, 24 and 36 months, graft and patient survival were similar for both groups. At 48 months, there was a statistically significant difference in graft survival in favour of the Rapamune following ciclosporin elimination group compared to the Rapamune with ciclosporin therapy group (including and excluding loss to follow-up). There was a significantly higher rate of first biopsy-proven rejection in the ciclosporin elimination group compared to the ciclosporin maintenance group during the period post-randomisation to 12 months (9.8% vs. 4.2%, respectively). Thereafter, the difference between the two groups was not significant.

The mean calculated glomerular filtration rate (GFR) at 12, 24, 36, 48 and 60 months was significantly higher for patients receiving Rapamune following ciclosporin elimination than for those in the Rapamune with ciclosporin therapy group. Based upon the analysis of data from 36 months and beyond, which showed a growing difference in graft survival and renal function, as well as significantly lower blood pressure in the ciclosporin elimination group, it was decided to discontinue subjects from the Rapamune with ciclosporin group. By 60 months, the incidence of non-skin malignancies was significantly higher in the cohort who continued ciclosporin as compared with the cohort who had ciclosporin withdrawn (8.4% vs. 3.8%, respectively). For skin carcinoma, the median time to first occurrence was significantly delayed.

The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients (6-120 months after transplantation) was assessed in a randomised, multicentre, controlled trial, stratified by calculated GFR at baseline (20-40 ml/min vs above 40 ml/min). Concomitant immunosuppressive agents included mycophenolate mofetil, azathioprine, and corticosteroids. Enrollment in the patient stratum with baseline calculated GFR below 40 ml/min was discontinued due to an imbalance in safety events (see section 4.8).

In the patient stratum with baseline calculated GFR above 40 ml/min, renal function was not improved overall. The rates of acute rejection, graft loss, and death were similar at 1 and 2 years. Treatment emergent adverse events occurred more frequently during the first 6 months after Rapamune conversion. In the stratum with baseline calculated GFR above 40 ml/min, the mean and median urinary protein to creatinine ratios were significantly higher in the Rapamune conversion group as compared to those of the calcineurin inhibitors continuation group at 24 months (see section 4.4). New onset nephrosis (nephrotic syndrome) was also reported (see section 4.8).

At 2 years, the rate of non-melanoma skin malignancies was significantly lower in the Rapamune conversion group as compared to the calcineurin inhibitors continuation group (1.8% and 6.9%). In a subset of the study patients with a baseline GFR above 40 ml/min and normal urinary protein excretion, calculated GFR was higher at 1 and 2 years in patients converted to Rapamune than for the corresponding subset of calcineurin inhibitor continuation patients. The rates of acute rejection, graft loss, and death were similar, but urinary protein excretion was increased in the Rapamune treatment arm of this subset.

In two multi-centre clinical studies, *de novo* renal transplant patients treated with sirolimus, mycophenolate mofetil (MMF), corticosteroids, and an IL-2 receptor antagonist had significantly higher acute rejection rates and numerically higher death rates compared to patients treated with a calcineurin inhibitor, MMF, corticosteroids, and an IL-2 receptor antagonist (see section 4.4). Renal function was not better in the treatment arms with *de novo* sirolimus without a calcineurin inhibitor. An abbreviated dosing schedule of daclizumab was used in one of the studies.

Paediatric population

Rapamune was assessed in a 36-month controlled clinical study enrolling renal transplant patients below 18 years of age considered at high-immunologic risk, defined as having a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy. Subjects were to receive Rapamune (sirolimus target concentrations of 5 to 15 ng/ml) in combination with a calcineurin inhibitor and corticosteroids or to receive calcineurin-inhibitor-based immunosuppression without Rapamune. The Rapamune group failed to demonstrate superiority to the control group in terms of the first occurrence of biopsy confirmed acute rejection, graft loss, or death. One death occurred in each group. The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with an increased risk of deterioration of renal function, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and total cholesterol), and urinary tract infections (see section 4.8).

An unacceptably high frequency of PTLT was seen in a paediatric clinical transplant study when full-dose Rapamune was administered to children and adolescents in addition to full-dose calcineurin inhibitors with basiliximab and corticosteroids (see section 4.8).

In a retrospective review of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in patients who underwent myeloablative stem cell transplantation using cyclophosphamide and total body irradiation, an increased incidence of hepatic VOD was observed in patients treated with Rapamune, especially with concomitant use of methotrexate.

5.2 Pharmacokinetic properties

[Go to top of the page](#)

Much of the general pharmacokinetic information was obtained using the Rapamune oral solution, which is summarised first. Information directly related to the tablet formulation is summarised specifically in the Oral Tablet section.

Oral solution

Following administration of the Rapamune oral solution, sirolimus is rapidly absorbed, with a time to peak concentration of 1 hour in healthy subjects receiving single doses and 2 hours in patients with stable renal allografts receiving multiple doses. The systemic availability of sirolimus in combination with simultaneously administered ciclosporin (Sandimmune) is approximately 14%. Upon repeated administration, the average blood concentration of sirolimus is increased approximately 3-fold. The terminal half-life in stable renal transplant patients after multiple oral doses was 62 ± 16 hours. The effective half-life, however, is shorter and mean steady-state concentrations were achieved after 5 to 7 days. The blood to plasma ratio (B/P) of 36 indicates that sirolimus is extensively partitioned into formed blood elements.

Sirolimus is a substrate for both cytochrome P450 IIIA4 (CYP3A4) and P-glycoprotein. Sirolimus is extensively metabolised by O-demethylation and/or hydroxylation. Seven major metabolites, including hydroxyl, demethyl, and hydroxydemethyl, are identifiable in whole blood. Sirolimus is the major component in human whole blood and contributes to greater than 90% of the immunosuppressive activity. After a single dose of [14 C] sirolimus in healthy volunteers, the majority (91.1%) of radioactivity was recovered from the faeces, and only a minor amount (2.2%) was excreted in urine.

Clinical studies of Rapamune did not include a sufficient number of patients above 65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients. Sirolimus trough concentration data in 35 renal transplant patients above 65 years of age were similar to those in the adult population (n=822) from 18 to 65 years of age.

In paediatric patients on dialysis (30% to 50% reduction in glomerular filtration rate) within age ranges of 5 to 11 years and 12 to 18 years, the mean weight-normalised CL/F was larger for younger paediatric patients (580 ml/h/kg) than for older paediatric patients (450 ml/h/kg) as compared with adults (287 ml/h/kg). There was a large variability for individuals within the age groups.

Sirolimus concentrations were measured in concentration-controlled studies of paediatric renal-transplant patients who were also receiving ciclosporin and corticosteroids. The target for trough concentrations was 10-20 ng/ml. At steady-state, 8 children aged 6-11 years received mean $\pm$ SD doses of 1.75 ± 0.71 mg/day (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m²) while 14 adolescents aged 12-18 years received mean $\pm$ SD doses of 2.79 ± 1.25 mg/day (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m²). The younger children had a higher weight-normalised CL/F (214ml/h/kg) compared with the adolescents (136 ml/h/kg). These data indicate that younger children might require higher bodyweight-adjusted doses than adolescents and adults to achieve similar target concentrations. However, the development of such special dosing recommendations for children requires more data to be definitely confirmed.

In mild and moderate hepatically impaired patients (Child-Pugh classification A or B), mean values for sirolimus AUC and t_{1/2} were increased 61% and 43%, respectively, and CL/F was decreased 33% compared to normal healthy subjects. In severe hepatically impaired patients (Child-Pugh classification C), mean values for sirolimus AUC and t_{1/2}

were increased 210% and 170%, respectively, and CL/F was decreased by 67% compared to normal healthy subjects. The longer half-lives observed in hepatically impaired patients delay reaching steady-state.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetics of sirolimus were similar in various populations, with renal function ranging from normal to absent (dialysis patients).

Oral tablet

The 0.5 mg tablet is not fully bioequivalent to the 1 mg, 2 mg and 5 mg tablets when comparing C_{max} . Multiples of the 0.5 mg tablets should therefore not be used as a substitute for other tablet strengths.

In healthy subjects, the mean extent of bioavailability of sirolimus after single-dose administration of the tablet formulation is about 27% higher relative to the oral solution. The mean C_{max} was decreased by 35%, and mean t_{max} increased by 82%. The difference in bioavailability was less marked upon steady-state administration to renal transplant recipients, and therapeutic equivalence has been demonstrated in a randomised study of 477 patients. When switching patients between oral solution and tablet formulations, it is recommended to give the same dose and to verify the sirolimus trough concentration 1 to 2 weeks later to assure that it remains within recommended target ranges. Also, when switching between different tablet strengths, verification of trough concentrations is recommended.

In 24 healthy volunteers receiving Rapamune tablets with a high-fat meal, C_{max} , t_{max} and AUC showed increases of 65%, 32%, and 23%, respectively. To minimise variability, Rapamune tablets should be taken consistently with or without food. Grapefruit juice affects CYP3A4-mediated metabolism and must, therefore, be avoided.

Sirolimus concentrations, following the administration of Rapamune tablets (5 mg) to healthy subjects as single doses are dose proportional between 5 and 40 mg.

Clinical studies of Rapamune did not include a sufficient number of patients above 65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients. Rapamune tablets administered to 12 renal transplant patients above 65 years of age gave similar results to adult patients (n=167) 18 to 65 years of age.

Initial Therapy (2 to 3 months post-transplant): In most patients receiving Rapamune tablets with a loading dose of 6 mg followed by an initial maintenance dose of 2 mg, whole blood sirolimus trough concentrations rapidly achieved steady-state concentrations within the recommended target range (4 to 12 ng/ml, chromatographic assay). Sirolimus pharmacokinetic parameters following daily doses of 2 mg Rapamune tablets administered in combination with ciclosporin microemulsion (4 hours prior to Rapamune tablets) and corticosteroids in 13 renal transplant patients, based on data collected at months 1 and 3 after transplantation, were: $C_{min,ss}$ 7.39 ± 2.18 ng/ml; $C_{max,ss}$ 15.0 ± 4.9 ng/ml; $t_{max,ss}$ 3.46 ± 2.40 hours; $AUC_{t,ss}$ 230 ± 67 ng h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (parameters calculated from LC-MS/MS assay results). The corresponding results for the oral solution in the same clinical study were $C_{min,ss}$ 5.40 ± 2.50 ng/ml, $C_{max,ss}$ 14.4 ± 5.3 ng/ml, $t_{max,ss}$ 2.12 ± 0.84 hours, $AUC_{t,ss}$ 194 ± 78 ng h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Whole blood trough sirolimus concentrations, as measured by LC/MS/MS, were significantly correlated ($r^2=0.85$) with $AUC_{t,ss}$.

Based on monitoring in all patients during the period of concomitant therapy with ciclosporin, mean (10^{th} , 90^{th} percentiles) troughs (expressed as chromatographic assay values) and daily doses were 8.6 ± 3.0 ng/ml (5.0 to 13 ng/ml) and 2.1 ± 0.70 mg (1.5 to 2.7 mg), respectively (see section 4.2).

Maintenance therapy: From month 3 to month 12, following discontinuation of ciclosporin, mean (10^{th} , 90^{th} percentiles) troughs (expressed as chromatographic assay values) and daily doses were 19 ± 4.1 ng/ml (14 to 24 ng/ml) and 8.2 ± 4.2 mg (3.6 to 13.6 mg), respectively (see section 4.2). Therefore, the sirolimus dose was approximately 4-fold higher to account for both the absence of the pharmacokinetic interaction with ciclosporin (2-fold increase) and the augmented immunosuppressive requirement in the absence of ciclosporin (2-fold increase).

5.3 Preclinical safety data

[Go to top of the page](#)

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use, were as follows: pancreatic islet cell vacuolation, testicular tubular degeneration, gastrointestinal ulceration, bone fractures and calluses, hepatic haematopoiesis, and pulmonary phospholipidosis.

Sirolimus was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation assays, the Chinese Hamster Ovary cell chromosomal aberration assay, the mouse lymphoma cell forward mutation assay, or the *in vivo* mouse micronucleus assay.

Carcinogenicity studies conducted in mouse and rat showed increased incidences of lymphomas (male and female mouse), hepatocellular adenoma and carcinoma (male mouse) and granulocytic leukaemia (female mouse). It is known that malignancies (lymphoma) secondary to the chronic use of immunosuppressive agents can occur and have been reported in patients in rare instances. In mouse, chronic ulcerative skin lesions were increased. The changes may be related to chronic immunosuppression. In rat, testicular interstitial cell adenomas were likely indicative of a species-dependent response to lutenising hormone levels and are usually considered of limited clinical relevance.

In reproduction toxicity studies decreased fertility in male rats was observed. Partly reversible reductions in sperm counts were reported in a 13-week rat study. Reductions in testicular weights and/or histological lesions (e.g., tubular atrophy and tubular giant cells) were observed in rats and in a monkey study. In rats, sirolimus caused embryo/foetotoxicity that was manifested as mortality and reduced foetal weights (with associated delays in skeletal ossification) (see section 4.6).

6. Pharmaceutical particulars

[Go to top of the page](#)

6.1 List of excipients

[Go to top of the page](#)

Tablet core:

Lactose monohydrate

Macrogol

Magnesium stearate

Talc

Tablet coating:

Macrogol

Glycerol monooleate

Pharmaceutical glaze (shellac)

Calcium sulphate

Microcrystalline cellulose

Sucrose

Titanium dioxide

Yellow iron oxide (E172)*

Brown iron oxide (E172)*

Poloxamer 188

α -tocopherol

Povidone

Carnauba wax

*0.5 mg and 2 mg Tablets only

Oral solution:

Polysorbate 80 (E433)

Phosal 50 PG (phosphatidylcholine, propylene glycol, mono- and diglycerides, ethanol, soya fatty acids and ascorbyl palmitate).

6.2 Incompatibilities

[Go to top of the page](#)

Tablets:

Not applicable

Oral solution:

Rapamune must not be diluted in grapefruit juice or any other liquid other than water or orange juice (see section 6.6).

Rapamune oral solution contains polysorbate-80, which is known to increase the rate of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) extraction from polyvinyl chloride (PVC). It is important to follow the instructions to drink Rapamune oral solution at once when a plastic container is used for the dilution and/or administration (see section 6.6).

6.3 Shelf life

[Go to top of the page](#)

Tablets 0.5 mg:

2 years.

Tablets 1 mg and 2 mg:

3 years.

Oral solution:

2 years.

30 days for opened bottle.

24 hours in the dosing syringe (at room temperature, but not to exceed 25°C).

After dilution, (see section 6.6), the preparation should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

[Go to top of the page](#)

Tablets:

Do not store above 25°C.

Keep the blister in the outer carton in order to protect from light.

Oral solution:

Store in a refrigerator at 2°C - 8°C. Store in the original bottle in order to protect from light.

If necessary, the patient may store the bottles at room temperatures up to 25°C for a short period of time (24 hours).

For storage conditions of the diluted medicinal product, see section 6.3

Tablets:

Clear polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polychlorotrifluoroethylene (Aclar) aluminium blister packages of 30 and 100 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Oral solution:

Each pack contains: one bottle (amber glass) containing 60 ml of Rapamune solution, one syringe adapter, 30 dosing syringes (amber polypropylene) and one syringe carry case.

Tablets:

No special requirements for disposal.

Oral solution:

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for use and handling:

The dosing syringe should be used to withdraw the prescribed amount of Rapamune from the bottle. Empty the correct amount of Rapamune from the syringe into only a glass or plastic container with at least 60 ml of water or orange juice. No other liquids, including grapefruit juice, should be used for dilution. Stir vigorously and drink at once. Refill the container with an additional volume (minimum of 120 ml) of water or orange juice, stir vigorously, and drink at once.

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
United Kingdom

EU/1/01/171/013-14 – 0.5 mg tablet
EU/1/01/171/007-8 – 1 mg tablet
EU/1/01/171/009-010 – 2 mg tablet
EU/1/01/171/001 – 1 mg/ml 60 ml bottle

Date of first authorisation: 13 March 2001
Date of latest renewal: 13 March 2011

16 January 2013

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

POM

More information about this product

- Patient Information Leaflets (PILs):
[Rapamune 0.5mg, 1mg and 2mg coated tablets](#)
[Rapamune 1mg/ml Oral Solution](#)
- Medicine Guides:
[Rapamune](#)

Link to this document from your website: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/5747/SPC/>



[Home](#) | [Contact us](#) | [Useful links](#) | [Accessibility](#) | [Legal and privacy policy](#) | [Glossary](#) | [Site map](#)

© 2013 [Datapharm Communications Ltd](#)

ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.3 企業中核データシート

ノーベルファーマ株式会社

Prepared by the Global Labeling Division, Wyeth

International Birth Date 15 Sep 1999

RAPAMUNE*

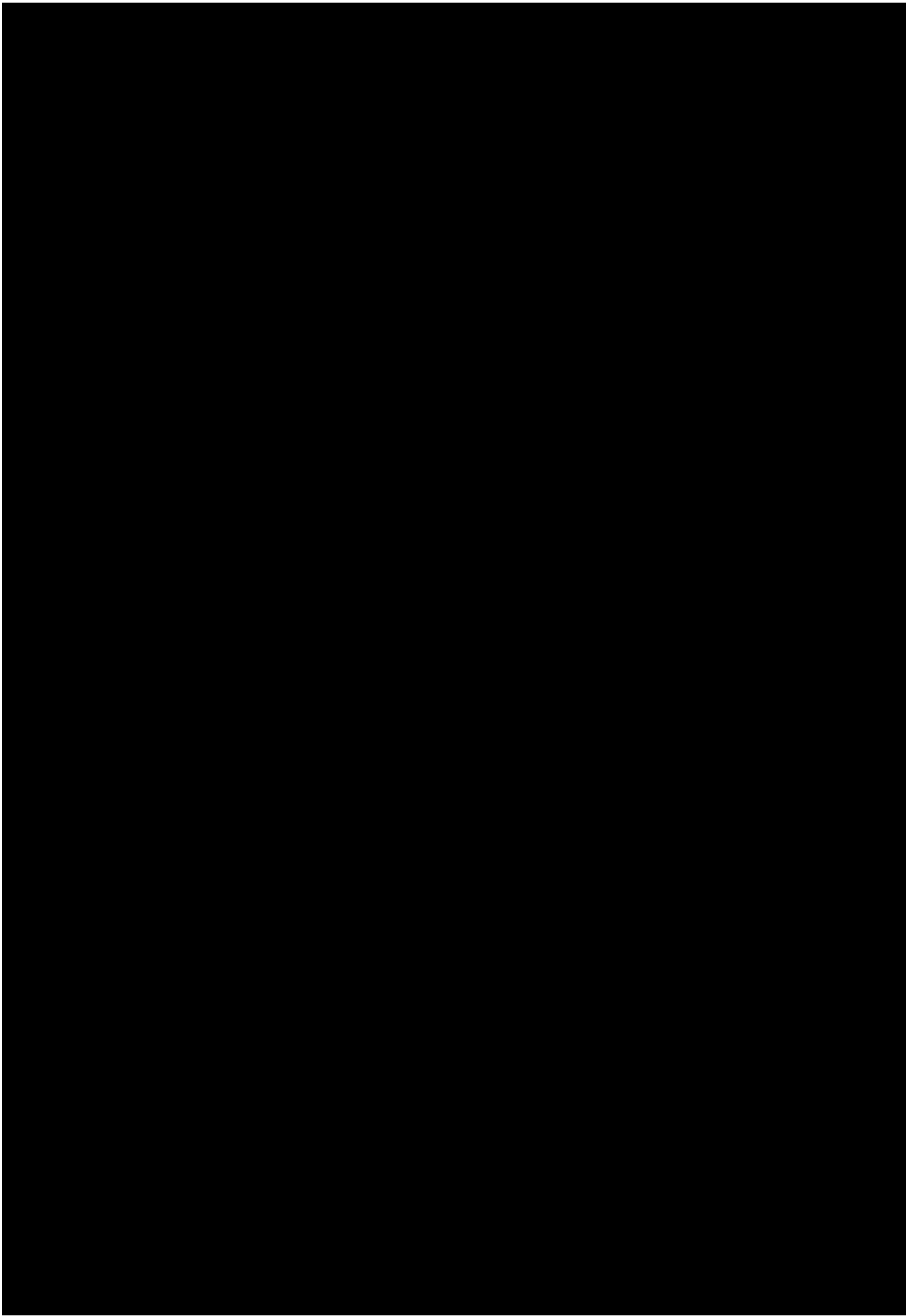
(SIROLIMUS)

CORE DATA SHEET

VERSION 34.0

*Insert local trademark as per local trademark registration

PAGE 1~55



ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7 同種同効品一覧表

ノーベルファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

以下の同種同効品の一覧を表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。

- (1) ラパリムス錠 1 mg (今回申請)
- (2) アフィニトール錠 2.5 mg、5 mg
- (3) サーティカン錠 0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg
- (4) プログラフカプセル 0.5 mg、1 mg
- (5) サンディミュンカプセル 25 mg、50 mg
- (6) トーリセル点滴静注液 25 mg

表 1.7-1 同種同効薬一覧表（シロリムス、エベロリムス）

一般的名称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
販売名	ラパリムス錠 1mg	アフィニートール錠 2.5mg アフィニートール錠 5mg	サーティカン錠 0.25mg サーティカン錠 0.5mg サーティカン錠 0.75mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日		2010 年 1 月 20 日	2007 年 1 月 26 日
再評価年月 再審査年月		— —	— —
添付文書の作成年月日		2013 年 2 月改訂（第 7 版）	2012 年 8 月改訂（第 7 版）
規制区分	処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
構造式	 <chem>C51H79NO13</chem> : 914.17	 <chem>C53H83NO14</chem> : 958.22	 <chem>C53H83NO14</chem> : 958.22
剤型・含量	ラパリムス錠 1mg : 1 錠中シロリムス 1mg	アフィニートール錠 2.5mg : 1 錠中エベロリムス 2.5mg アフィニートール錠 5mg : 1 錠中エベロリムス 5mg	サーティカン錠 0.25mg : 1 錠中エベロリムス 0.25mg サーティカン錠 0.5mg : 1 錠中エベロリムス 0.5mg サーティカン錠 0.75mg : 1 錠中エベロリムス 0.75mg
効能・効果	リンパ脈管筋腫症 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。	1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 膵神経内分泌腫瘍 3. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 4. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 2. 膵神経内分泌腫瘍 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 3. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。	下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 心移植、腎移植

一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス																				
用法・用 量	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。	1. 腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結 節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の 場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、 患者の状態により適宜減量する。 2. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞 性星細胞腫の場合 通常、エベロリムスとして 3.0mg/m ² を 1 日 1 回経口投与する。なお、患 者の状態やトラフ濃度により適宜増 減する。	1. 心移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg を、1 日 2 回に分けて経口投与 する。なお、開始用量は 1 日量とし て 3mg までを用いることができる。 患者の状態やトラフ濃度によって適 宜増減する。 2. 腎移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg を、1 日 2 回に分けて経口投与 する。患者の状態やトラフ濃度によ って適宜増減する。																				
	〈用法及び用量に関連する使用上の 注意〉 1. 高脂肪食の摂食後に本剤を投与し た場合、血中濃度が増加するとの報 告がある。【薬物動態】の項参照〕 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。 2. 本剤の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。 間質性肺疾患に対する休薬・中止の 目安 <table><tr><th>症状</th><th>投与の可否等</th></tr><tr><td>無症候性で画像所見 の異常のみ</td><td>投与継続</td></tr><tr><td>軽度の臨床症状^{注1} を認める（日常生活に 支障なし）</td><td>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。</td></tr><tr><td>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）</td><td>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。</td></tr><tr><td>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）</td><td>投与中止</td></tr></table> 注 1：咳嗽、呼吸困難、発熱等 3. 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 剤の全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。【慎重投与】、「相互 作用」、「臨床成績」の項参照〕 4. 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。【慎重投与】、【薬物動態 】の項参照〕	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	〈用法及び用量に関連する使用上の 注意〉 1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪 性腫瘍剤との併用について、有効性 及び安全性は確立していない。 2. 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。 本剤の投与時期は、臨床試験におけ る設定内容に準じて選択し、食後又 は空腹時のいずれか一定の条件で投 与すること。 3. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞 性星細胞腫患者では、本剤の全血中 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調節 すること。トラフ濃度は、本剤の投 与開始又は用量変更から 2 週間後を 目安に測定するとともに、本剤の血 中濃度に影響を及ぼす患者の状態に 応じて適宜測定を行うこと。（「慎重 投与」、「相互作用」の項参照） 4. 本剤とアフィニール分散錠の生 物学的同等性は示されていない。本 剤とアフィニール分散錠の切り換え に際しては、切り換えから 2 週間後 を目安にトラフ濃度を測定すること。 5. 間質性肺疾患が発現した場合は、 症状、重症度等に応じて、以下の基 準を考慮して、減量、休薬又は中止 すること。 間質性肺疾患に対する減量、休薬及 び中止基準 <table><tr><th>グレード^{注1}（症状）</th><th>投与の可否等</th></tr><tr><td>グレード 1（無症候 性の画像所見）</td><td>投与継続</td></tr><tr><td>グレード 2（症候 性：日常生活に支障 なし）</td><td>症状が改善するま で休薬すること。投 与を再開する場合 は、半量の投与とす る。</td></tr><tr><td>グレード 3（症候 性：日常生活に支障 あり、酸素療法を要 する）</td><td>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 性が危険性を上回 ると判断された場 合のみ、半量の投与 で再開可能とする。</td></tr><tr><td>グレード 4（生命を 脅かす：人工呼吸を 要する）</td><td>投与中止</td></tr></table> 注 1）NCI-CTCAE v. 3. 0 6. 肝機能障害患者では、本剤の血中 濃度が上昇するとの報告があるた	グレード ^{注1} （症状）	投与の可否等	グレード 1（無症候 性の画像所見）	投与継続	グレード 2（症候 性：日常生活に支障 なし）	症状が改善するま で休薬すること。投 与を再開する場合 は、半量の投与とす る。	グレード 3（症候 性：日常生活に支障 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 性が危険性を上回 ると判断された場 合のみ、半量の投与 で再開可能とする。	グレード 4（生命を 脅かす：人工呼吸を 要する）	投与中止	〈用法及び用量に関連する使用上の 注意〉 1. 本剤の投与にあたっては、食事の 影響があるため、食後又は空腹時の いずれかの一定の条件下で投与し、 血中トラフ濃度（trough level）を 測定し、投与量を調節すること。 2. シクロスボリンのマイクロエマル ジョン製剤（ネオオラル）及び副腎 皮質ホルモン剤と併用すること。〔タ クロリムスと本剤の併用における有 効性及び安全性は検討されていま い。また、シクロスボリンを併用し ない場合、十分な効果が得られな いおそれがある。更に、類薬（シロ リムス）の試験において、移植 3 ヲ 月後にシクロスボリンの投与を中止 した腎移植患者において、急性拒絶 反応の発現率がシクロスボリンの投 与を継続した患者に比べて有意に増 加したとの報告がある。〕 3. シクロスボリンとの併用にあたっ ては下記に注意すること。 (1) シクロスボリンのマイクロエマ ルジョン製剤（ネオオラル）と同時 投与が望ましい。 (2) 本剤の全血中濃度を定期的に測 定すること。暴露量と有効性、及び 暴露量と安全性の関連についての解 析から、本剤の血中トラフ濃度（C₀） が 3.0ng/mL 以上の患者では、 3.0ng/mL 未満の患者に比べて急性 拒絶反応の発現率が低いことが認め られている。推奨される治療濃度 の上限は 8ng/mL である。12ng/mL を超える濃度での有効性及び安全 性の検討は実施されていない。 (3) 本剤の用量調節は、用量変更か ら 4～5 日以上経過してから測定し たトラフ濃度（C₀）に基づいて行 うことが望ましい。シクロスボリン は本剤のバイオアベイラビリティを 増加させるため、シクロスボリンの 血中濃度が大幅に低下すると（トラ フ濃度（C₀）<50ng/mL）、本剤の 血中濃度が低下するおそれがある。 （「重要な基本的注意 2」）の項参 照） (4) 肝機能障害を有する患者では、 本剤の血中トラフ濃度（C₀）を頻 繁に測定すること。 軽度又は中等度の肝機能障害 （Child-Pugh 分類クラス A 又は B） を有する患者が以下の 3 項目の内 2
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																						
グレード ^{注1} （症状）	投与の可否等																						
グレード 1（無症候 性の画像所見）	投与継続																						
グレード 2（症候 性：日常生活に支障 なし）	症状が改善するま で休薬すること。投 与を再開する場合 は、半量の投与とす る。																						
グレード 3（症候 性：日常生活に支障 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 性が危険性を上回 ると判断された場 合のみ、半量の投与 で再開可能とする。																						
グレード 4（生命を 脅かす：人工呼吸を 要する）	投与中止																						

一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
		め、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「慎重投与」の項参照）	項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること：ビリルビン＞2 mg/dL、アルブミン＜3.5 g/dL、プロトロンビン時間＞1.3 INR（4秒を超える延長）。更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。 (5) 本剤は併用するシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるため、腎移植患者及び維持期の心移植患者ではシクロスポリンの用量を減量すること。なお、シクロスポリンの用量は、シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）に基づいて調節する。 (6) シクロスポリンを減量する前に、本剤の定常状態の血中トラフ濃度（C0）が3 ng/mL以上であることを確認すること。 4. 心移植における本剤の用量設定の際には、下記を参照すること。（海外心移植患者を対象として、標準量ネオール及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤1.5mg/日及び3mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン（AZA）1～3mg/kg/日と比較した臨床試験（B253 試験）の結果） (1) 本剤（1.5mg/日及び3mg/日）の平均血中トラフ濃度別の有効性及び副作用発現率 表は省略 (2) 移植後1年間の時期別副作用発現率 表は省略 (3) 本剤の血中トラフ濃度の経時推移 表は省略
警告	1. 本剤は、本剤及びリンパ管筋腫症に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。 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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、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。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用(1) 重大な副作用」の項参照） 3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎	心移植、腎移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

一般的名称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
		又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、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。（「重要な基本的注意」、「副作用(1)重大な副作用」の項参照） 4. 本剤とアフィニートール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）	
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	禁忌（次の患者には投与しないこと） 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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分又はシロリムスに対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。〕 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。〕 3) 肝機能障害がある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照〕 4) 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る。【重要な基本的注意】の項参照〕 5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。〕 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。〕 3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照） 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照） 2) 腎機能障害のある患者〔本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。〕 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 4) 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。〕
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (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。 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。 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 [DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (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	2. 重要な基本的注意 1) 間質性肺疾患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指導すること。 （〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」、「副作用(1)重大な副作用」の項参照） (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。 (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 [DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。 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	2. 重要な基本的注意 1) シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤との併用に際しては、シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤の添付文書に記載されている「警告」、「禁忌」、「併用禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の【使用上の注意】を必ず確認すること。 本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるので特に注意すること。 2) シクロスポリンの併用により本剤のバイオアベイラビリティは有意に増加する。健康成人を対象とした単回投与試験において、本剤にネオオラルを併用投与したところ、単独投与時に比べて本剤の AUC は 168%（範囲 46%～365%）、Cmax は 82%（範囲 25%～158%）増加した。従って、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる。なお、ネオオラルを投与中の心移植患者において、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤の臨床的影響はごく軽微であった。 3) ダイレクトクロスマッチ陽性等、抗ドナー抗体等の拒絶反応のリスク因子を有する患者を対象とした適切な臨床試験は実施されていない。

一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
	よる感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (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。 (4) 本剤投与により脂質異常があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施し、脂質異常がみられた場合は、適切な食事指導、運動指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (5) 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（致死的）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薬し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (6) 蛋白尿があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に尿蛋白を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (7) 妊娠可能な婦人に投与する場合には、投与期間中、及び投与終了から最低 12 週間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	曝による不利益を考慮すること。 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ことがあり、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ことがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 3) 重篤な腎障害があらわれることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。 4) 高血糖があらわれることがあるため、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。 5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。	4) 高脂血症のある患者に本剤を投与する場合には治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔症状が悪化するおそれがある。〕 本剤を投与している患者では、定期的に血清脂質の検査を行うこと。高脂血症がみられた場合には、適切な食事指導を実施し、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。 5) 本剤を投与する場合には感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔免疫抑制作用により、感染症が発現又は悪化するおそれがある。〕 6) 免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
使用上の 注意	3. 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、他の種類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。当該薬剤と併用する場合は、本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。	3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤は P 糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。 CYP3A4 又は Pgp 阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の種類に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。	3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤は P 糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。 CYP3A4 を誘導する薬剤又は阻害する薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度 (C0) をモニタリングすること。

一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス							
	併用禁忌（併用しないこと）		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	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因 子	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）	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。	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）	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。	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。	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）	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。	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。	
	併用注意（併用に注意すること）		併用注意（併用に注意すること）	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	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因 子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因 子	
	シクロスポ リン カルシウム 拮抗剤 ジルチア ゼム ニカルジ ピン ベラパミ ル 抗真菌剤 フルコナゾ ール イトラコ ナゾール ケトコナ ゾール ポリコナ 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 HIV プロテ アーゼ阻害 剤 リトナビ ル インジナ ビル等	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。	リファンピ シン リファブチ ン	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。	リファンピ シン	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。	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。	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。
	グレープフ ルーツジュ ース	本剤の血中 濃度が上昇 するおそれ がある。本 剤服用時 は飲食を 避けるこ と。	グレープフ ルーツが腸 管の代謝酵 素を阻害す ることによ ると考えら れる。	抗てんかん 剤（フェノ バルビタール、 フェニトイ ン、カルバマ ゼピン等） 抗 HIV 剤（エ ファビレン ツ、ネビラピ ン等） 副腎皮質ホル モン剤（デ キサメタゾ ン、プレドニ ゾロン等）	本剤の血中 濃度が低下 するおそれ がある。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。		アゾール系 抗真菌剤（イ トラコナゾ ール、ポリコ ナゾール、フ ルコナゾール 等）	本剤の血中 濃度が上昇 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。	代謝酵素 （CYP3A4 等）の抑制又 は競合によ り、本剤の代 謝が阻害さ れると考え られる。	代謝酵素 （CYP3A4 等）の抑制又 は競合によ り、本剤の代 謝が阻害さ れると考え 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	アゾール系 抗真菌剤（イ トラコナゾ ール、ポリコ ナゾール、フ ルコナゾール 等）	本剤の血中 濃度が上昇 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。	代謝酵素 （CYP3A4 等）の抑制又 は競合によ り、本剤の代 謝が阻害さ れると考え られる。	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、テリ スロマイシ ン等） カルシウム 拮抗剤（ベラ パミル、ニカ ルジピン、ジ ルチアゼム 等） HIV プロテ アーゼ阻害 剤（ネルフィ ナビル、イン ジナビル、ホ スアンプレ ナビル、リト ナビル等）	本剤の血中 濃度が上昇 するおそれ がある。で 、血中濃度 を参考に投 与量を調節 すること。	代謝酵素 （CYP3A4 等）の抑制又 は競合によ り、本剤の代 謝が阻害さ れると考え られる。	代謝酵素 （CYP3A4 等）の抑制又 は競合によ り、本剤の代 謝が阻害さ れると考え られる。
				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、テリ スロマイシ ン等） カルシウム 拮抗剤（ベラ	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		不活化ワ クチン（不 活化イン フルエン ザワクチ ン等）	ワクチンの 効果が得ら れないおそ れがある。	免疫抑制作 用によって ワクチンに 対する免疫 が得られない おそれがある。	
							セイヨウオ トギリソウ	本剤の血中 濃度が低下	セイヨウオ トギリソウ	

一般的名称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
	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 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ことがえられる。	バミル、ニカルジピン、ジルチアゼム等） HIV プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル、インジナビル、ホスアンプレナビル、リトナビル等） 不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等） 慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 グレープフルーツジュース シクロスポリン 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。 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が望ましい。 シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（ネオラル）との併用により、本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。ネオラルとの併用に際しては用法及び用量に関連する使用上の注意 2、3、及び「重要な基本的注意 1）、2）」の項を参照し投与すること。 の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されることがえられる。 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。 代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されることがえられる。
	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 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に誘導作用により本剤の代謝が促進されることがえられる。	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。 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。 本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することととも、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。 ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等 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。 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。 本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することととも、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。 本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン） 過度の免疫抑制が起こることがある。海外で実施された新規心移植患者を対象とした臨床試験において、本剤、シクロスポリン（腎移植よりも高い血中トランプ濃度）及び副腎皮質ホルモン剤を併用し、サイモグロブリン（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）導入療法を受けた患者集団において、移植後の 3 ヶ月間に重大な感染症の増加がみられた。特に過剰な免疫抑制状態となりやすい移植前の入院及び心室補助循環装置を必要とする患者においてより高い死亡率との関連が 共に免疫抑制作用を有するため。

一般的名称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス		
			ミダゾラム (経口剤:国内未販売)	認められた。 ミダゾラムの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
使用上の注意	4. 副作用 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) が認められた。主なものは、口内炎 56 例 (88.9%)、鼻咽頭炎 26 例 (41.3%)、上気道の炎症 22 例 (34.9%)、頭痛 21 例 (33.3%)、下痢 21 例 (33.3%)、ざ瘡様皮膚炎 18 例 (28.6%)、発疹 18 例 (28.6%)、不規則月経 14 例 (22.2%)、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 12 例 (19.0%)、気管支炎 12 例 (19.0%)、ざ瘡 11 例 (17.5%)、口唇炎 9 例 (14.3%)、悪心 8 例 (12.7%)、白血球数減少 7 例 (11.1%) 等であった。(承認時) 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) が認められた。主なものは、口内炎 29 例 (63.0%)、下痢 26 例 (56.5%)、ざ瘡 20 例 (43.5%)、疼痛 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%)、臨床検査異常 9 例 (19.6%)、筋骨格障害 9 例 (19.6%)、末梢性浮腫 9 例 (19.6%)、疲労 8 例 (17.4%)、胃腸障害 8 例 (17.4%)、浮動性めまい 7 例 (15.2%)、呼吸困難 7 例 (15.2%)、AST(GOT) 増加 6 例 (13.0%) 等であった。(承認時)	4. 副作用 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 274 例 (日本人 15 例を含む) 中、副作用は 248 例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120 例 (43.8%)、発疹 81 例 (29.6%)、貧血 77 例 (28.1%)、疲労 68 例 (24.8%)、下痢 65 例 (23.7%)、無力症 63 例 (23.0%)、食欲減退 57 例 (20.8%)、高コレステロール血症 54 例 (19.7%)、悪心 53 例 (19.3%)、粘膜の炎症 48 例 (17.5%)、嘔吐 48 例 (17.5%)、末梢性浮腫 46 例 (16.8%)、高トリグリセリド血症 44 例 (16.1%)、咳嗽 41 例 (15.0%)、そう痒症 39 例 (14.2%)、感染症 39 例 (14.2%)、皮膚乾燥 36 例 (13.1%)、鼻出血 34 例 (12.4%)、呼吸困難 28 例 (10.2%)、味覚異常 28 例 (10.2%) 等であった。(試験終了時の集計) 腭神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 204 例 (日本人 23 例を含む) 中、副作用は 195 例 (95.6%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 131 例 (64.2%)、発疹 99 例 (48.5%)、下痢 70 例 (34.3%)、疲労 66 例 (32.4%)、感染症 49 例 (24.0%)、末梢性浮腫 45 例 (22.1%)、悪心 41 例 (20.1%)、食欲減退 41 例 (20.1%)、頭痛 40 例 (19.6%)、鼻出血 36 例 (17.6%)、貧血 35 例 (17.2%)、味覚異常 35 例 (17.2%)、体重減少 34 例 (16.7%)、嘔吐 31 例 (15.2%)、そう痒症 30 例 (14.7%)、高血糖 28 例 (13.7%)、血小板減少症 27 例 (13.2%)、無力症 26 例 (12.7%)、爪の障害 26 例 (12.7%)、肺臓炎 25 例 (12.3%)、発熱 24 例 (11.8%)、咳嗽 23 例 (11.3%)、高コレステロール血症 21 例 (10.3%)、皮膚乾燥 21 例 (10.3%) 等であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計) 進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与 53 例中、副作用は 52 例 (98.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎 38 例 (71.7%)、食欲不振 25 例 (47.2%)、発疹 23 例 (43.4%)、疲労 22 例 (41.5%)、悪心 13 例 (24.5%)、そう痒症 10 例 (18.9%)、味覚異常 9 例 (17.0%)、血小板減少症 8 例 (15.1%)、下痢 8 例 (15.1%)、肺臓炎 8 例 (15.1%)、発熱 6 例 (11.3%) 等であった。(試験終了時の集計)	4. 副作用 海外での心移植を対象とした臨床試験 (総症例 420 例) 中、何らかの副作用が報告されたのは 300 例 (71.4%) であった (24 ヶ月の集計)。主な副作用は、白血球減少症 83 例 (19.8%)、血小板減少症 45 例 (10.7%)、高脂血症 42 例 (10.0%) 等であった。 国内での腎移植を対象とした臨床試験 (総症例 61 例) 中、何らかの副作用が報告されたのは 58 例 (95.1%) であった (12 ヶ月の集計)。主な副作用は、高脂血症 26 例 (42.6%)、鼻咽頭炎 18 例 (29.5%)、発熱及び高血圧各 13 例 (21.3%) 等であった。 また、腎移植を対象とした海外臨床試験 (総症例 1,331 例) 中、何らかの副作用が報告されたのは 1,008 例 (75.7%) であった (24 ヶ月 (1 試験) 及び 36 ヶ月 (2 試験) の集計)。主な副作用は、高脂血症 273 例 (20.5%)、高コレステロール血症 241 例 (18.1%) 等であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度に関しては、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。また、企業中核データシートに記載があるが、これらの臨床試験であられていない副作用について頻度不明とした。		

一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
	結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 79 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%）、感染症 33 例（41.8%）、高コレステロール血症 18 例（22.8%）、ざ瘡 12 例（15.2%）、疲労 10 例（12.7%）、貧血 8 例（10.1%）、LDH 増加 8 例（10.1%）、白血球減少症 8 例（10.1%）、悪心 8 例（10.1%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計） 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与 78 例中、副作用は 67 例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47 例（60.3%）、感染症 23 例（29.5%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計） 副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（2.8%）： 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。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 2) 感染症（60.6%）： 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症〔肺炎、敗血症、尿路感染、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、帯状疱疹等〕が発現又は悪化することがあるので、これら感染症が診断された場合、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 3) 消化管障害：口内炎（78.0%）、下痢（43.1%）、悪心（19.3%）、嘔吐（6.4%）等が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 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、剥脱性皮膚炎、過敏性血管炎等の過敏症反応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し、適切な処	結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 79 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%）、感染症 33 例（41.8%）、高コレステロール血症 18 例（22.8%）、ざ瘡 12 例（15.2%）、疲労 10 例（12.7%）、貧血 8 例（10.1%）、LDH 増加 8 例（10.1%）、白血球減少症 8 例（10.1%）、悪心 8 例（10.1%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計） 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与 78 例中、副作用は 67 例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47 例（60.3%）、感染症 23 例（29.5%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計） 副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（12.4%） 間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照） 2) 感染症（21.7%） 細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。（【警告】、「重要な基本的注意」の項参照） 3) 腎不全（1.3%） 重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行	(1) 重大な副作用 1) 悪性腫瘍（2.5%） 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）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し、適切な処置を行うこと。 2) 腎障害（12.9%） 腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス等）及び尿検査（尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉3. (5)、「重要な基本的注意」1. の項参照） 蛋白尿が新規の腎移植患者において認められることがあり、本剤の血中濃度の上昇がリスクとして考えられている。 3) 移植腎血栓症（頻度不明） 腎移植患者において、腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により、多くは移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、腎血流量の低下、尿量減少等異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 4) 感染症（44.6%） 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路

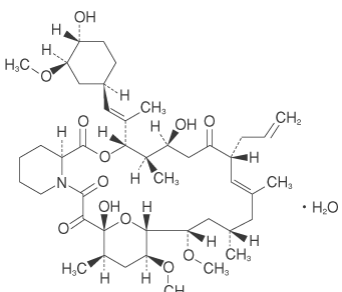
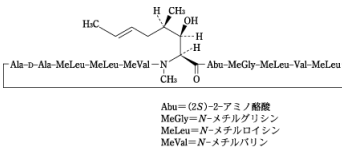
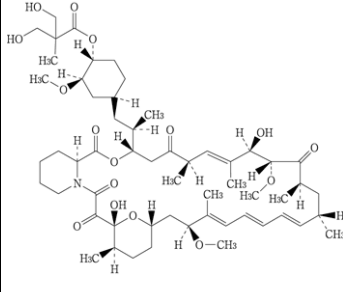
一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
	置を行うこと。 5) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) BK ウイルス腎症 (頻度不明) : BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 体液貯留 : 心嚢液貯留 (2.8%)、末梢性浮腫 (10.1%)、胸水 (3.7%)、腹水 (0.9%) 等があらわれることがあるので、頻脈等に注意するなど患者の状態を十分に観察し、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。 8) 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、脂質異常、高脂血症、血中コレステロール増加等 (20.2%) を生じる可能性があるため、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 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 (1.8%) 及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開 (いずれも頻度不明) 等があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。 10) 腎障害 : ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症 (いずれも頻度不明)、蛋白尿 (4.6%)、血中ビリルビン増加 (0.9%)、血中クレアチニン増加 (頻度不明) 等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し、適切な処置を行うこと。 11) 皮膚障害 : ざ瘡 (28.4%)、ざ瘡様皮膚炎 (16.5%)、発疹 (16.5%)、剥脱性発疹 (4.6%)、そう痒症 (3.7%) 等があらわれることがあるので、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など適切な処置を行うこと。	い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (「重要な基本的注意」の項参照) 4) 高血糖 (9.5%)、糖尿病の発症又は増悪 (3.9%) 高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 (「重要な基本的注意」の項参照) 5) 貧血 (21.5%)、ヘモグロビン減少 (3.2%)、白血球減少 (5.7%)、リンパ球減少 (7.7%)、好中球減少 (5.2%)、血小板減少 (10.1%) 貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。 (「重要な基本的注意」の項参照) 6) 口内炎 (55.7%) 口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 7) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等) 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し、適切な処置を行うこと。 8) 急性呼吸窮迫症候群 (0.2%) 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 肺塞栓症 (0.7%)、深部静脈血栓症 (頻度不明) 肺塞栓症、深部静脈血栓症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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 悪性腫瘍 (二次発癌) (0.2%) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) 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し、適切な処置を行うこと。 11) 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	感染症、単純疱疹、帯状疱疹、腎盂腎炎等) を併発することがある。また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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、認知障害、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。 6) BK ウイルス腎症 (0.1%) BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 血栓性微小血管障害 (0.8%) 溶血性尿毒症症候群 (HUS : 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする) 等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) (0.3%) 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、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。 9) 肺胞蛋白症 (0.1%) 肺胞蛋白症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。 10) 心嚢液貯留 (9.9% : 心移植患者での頻度) 特に心移植患者において、心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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) 高血糖 (0.9%)、糖尿病の発症 (1.4%) 又は増悪 (頻度不明) 高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合

一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス																																																																																												
		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、認知障害、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。 12) BK ウイルス腎症（頻度不明） BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) 血栓性微小血管障害（頻度不明） 溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 肺胞蛋白症（頻度不明） 肺胞蛋白症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。 15) 心嚢液貯留（0.2%） 心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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。	には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12) 肺塞栓症（0.1%未満）、深部静脈血栓症（0.2%） 肺塞栓症、深部静脈血栓症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。 13) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明） 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																																																																												
	(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>5 % 以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>感染症</td><td>気管支炎、鼻咽頭炎</td><td>胃腸炎、咽頭炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、口腔ヘルペス、歯肉炎、歯肉炎、麦粒腫、皮膚感染、副鼻腔炎、細菌尿</td><td>インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、唾液腺炎、爪囲炎、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎、扁桃炎、腔感染</td></tr><tr><td>血液・リンパ</td><td></td><td>リンパ球減少症、白血球減少症</td><td>貧血</td></tr><tr><td>代謝・栄養</td><td></td><td>食欲減退、低カリウム血症</td><td>高尿酸血症</td></tr><tr><td>精神・神経</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>気分変化、不眠症、味覚異常</td><td>感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>眼痛、眼瞼浮腫、結膜炎</td><td>眼乾燥、霰粒腫</td></tr><tr><td>耳</td><td></td><td>中耳の炎症</td><td>耳出血、耳痛、耳不快感</td></tr><tr><td>心・血管</td><td>高血圧</td><td>動悸、不整脈、出血</td><td></td></tr></table>		5 % 以上	1～5%未満	1%未満	感染症	気管支炎、鼻咽頭炎	胃腸炎、咽頭炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、口腔ヘルペス、歯肉炎、歯肉炎、麦粒腫、皮膚感染、副鼻腔炎、細菌尿	インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、唾液腺炎、爪囲炎、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎、扁桃炎、腔感染	血液・リンパ		リンパ球減少症、白血球減少症	貧血	代謝・栄養		食欲減退、低カリウム血症	高尿酸血症	精神・神経	頭痛、浮動性めまい	気分変化、不眠症、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー	眼		眼痛、眼瞼浮腫、結膜炎	眼乾燥、霰粒腫	耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感	心・血管	高血圧	動悸、不整脈、出血		(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>10%以上</td><td>1%～10%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>血液・リンパ</td><td>—</td><td>—</td><td>リンパ球減少症</td><td>—</td></tr><tr><td>代謝・栄養</td><td>血中カリウム増加</td><td>食欲減退、高コレステロール血症</td><td>低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症</td><td>鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白（LDL）増加</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>激越</td><td>味覚異常、頭痛</td><td>不眠症</td><td>味覚消失、攻撃性、痙攣</td></tr><tr><td>眼</td><td>—</td><td>—</td><td>眼瞼浮腫</td><td>結膜炎</td></tr><tr><td>心血管系</td><td>—</td><td>—</td><td>高血圧</td><td>うつ血性心不全</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咽頭の炎症</td><td>咳嗽、鼻出血</td><td>呼吸困難</td><td>咯血</td></tr><tr><td>消化器</td><td>—</td><td>下痢、悪心、嘔吐</td><td>口内乾燥、腹痛、消化不良、下害、鼓腸</td><td>胃炎</td></tr></table>		頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満	血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—	代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白（LDL）増加	精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、痙攣	眼	—	—	眼瞼浮腫	結膜炎	心血管系	—	—	高血圧	うつ血性心不全	呼吸器	咽頭の炎症	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	咯血	消化器	—	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、下害、鼓腸	胃炎	(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>5 % 以上</td><td>1 % ～ 5 % 未満</td><td>1 % 未満</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>—</td><td>凝血異常、溶血</td><td>白血球減少、血小板減少、貧血</td><td>好中球減少、汎血球減少</td></tr><tr><td>内分泌障害</td><td>—</td><td>—</td><td>男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）</td><td>—</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>—</td><td>高脂血症（18.9 %）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症</td><td>低カリウム血症、脂質異常症</td><td>高尿酸血症</td></tr></table>		頻度不明	5 % 以上	1 % ～ 5 % 未満	1 % 未満	血液及びリンパ系障害	—	凝血異常、溶血	白血球減少、血小板減少、貧血	好中球減少、汎血球減少	内分泌障害	—	—	男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）	—	代謝及び栄養障害	—	高脂血症（18.9 %）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	低カリウム血症、脂質異常症	高尿酸血症
	5 % 以上	1～5%未満	1%未満																																																																																												
感染症	気管支炎、鼻咽頭炎	胃腸炎、咽頭炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、口腔ヘルペス、歯肉炎、歯肉炎、麦粒腫、皮膚感染、副鼻腔炎、細菌尿	インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、唾液腺炎、爪囲炎、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎、扁桃炎、腔感染																																																																																												
血液・リンパ		リンパ球減少症、白血球減少症	貧血																																																																																												
代謝・栄養		食欲減退、低カリウム血症	高尿酸血症																																																																																												
精神・神経	頭痛、浮動性めまい	気分変化、不眠症、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー																																																																																												
眼		眼痛、眼瞼浮腫、結膜炎	眼乾燥、霰粒腫																																																																																												
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感																																																																																												
心・血管	高血圧	動悸、不整脈、出血																																																																																													
	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満																																																																																											
血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—																																																																																											
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白（LDL）増加																																																																																											
精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、痙攣																																																																																											
眼	—	—	眼瞼浮腫	結膜炎																																																																																											
心血管系	—	—	高血圧	うつ血性心不全																																																																																											
呼吸器	咽頭の炎症	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	咯血																																																																																											
消化器	—	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、下害、鼓腸	胃炎																																																																																											
	頻度不明	5 % 以上	1 % ～ 5 % 未満	1 % 未満																																																																																											
血液及びリンパ系障害	—	凝血異常、溶血	白血球減少、血小板減少、貧血	好中球減少、汎血球減少																																																																																											
内分泌障害	—	—	男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）	—																																																																																											
代謝及び栄養障害	—	高脂血症（18.9 %）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	低カリウム血症、脂質異常症	高尿酸血症																																																																																											

一般的名 称	シロリムス				エベロリムス					エベロリムス				
	呼吸器	咳嗽、 上気道 の炎症	気胸、口腔 咽頭痛、肺 出血、発声 障害、鼻出 血	気管支痙 攣、急性呼 吸不全、低 酸素症、鼻 粘膜障害、 鼻閉	肝臓	—	—	AST (GOT)、 ALT (GPT)、 γ -GTP、 ALP の 増加	血中ビ リルビ ン増加	血管障 害	—	—	高血 圧、リ ンパ囊 腫	—
	消化器	口唇炎、便 秘	胃炎、下腹 部痛、鼓腸、 口内乾燥、 歯周病、消 化不良、上 腹部痛、腸 炎、腹痛、 腹部不快感	顎下腺腫 大、口の錯 感覚、歯痛、 歯肉痛、小 腸閉塞、腹 部膨満	皮膚	白血球 破砕性 血管炎	発疹（ 紅丘疹、 斑状丘疹、 斑状皮膚 疹、全身性 皮膚疹、斑 状皮膚疹、 乾癬、そう 痒症	手足症 候群、 ざ瘡、 爪の障 害、ざ 瘡様皮 膚炎	—	胃腸障 害	—	下痢	悪心、 嘔吐、 腹痛、 口内潰 瘍	消化不 良、脾 炎
	肝		肝機能異常	胆嚢炎	筋骨格 系	—	—	関節痛	—	肝胆道 系障害	黄疸	—	肝機能 検査値 異常、 肝障害	肝炎
	皮膚・ 皮下 組織	ざ瘡、 ざ瘡様 皮膚炎、 発疹	そう痒症、 紅斑、湿疹、 色素沈着障 害、爪線状 隆起、爪破 損、剥脱性 発疹	そう痒性皮 疹、貨幣状 湿疹、手 掌・足底発 赤知覚不全 症候群、手 皮膚炎、多 汗症、脱毛 症、点状出 血、皮下血 腫、皮下皮 膚びらん、 皮膚腫瘍、 毛細血管 拡張症、蕁 麻疹	腎臓・ 泌尿器	—	—	血中クレ アチニン 増加、昼 間頻尿、 蛋白尿	—	皮膚及 び皮下 組織障 害	血管神 経性浮 腫、白 血球破 砕性血 管炎	—	ざ瘡、 発疹	術後創 合併症
	筋骨格		関節痛、筋 痙攣、背部 痛	頸痛、関節 腫脹、筋骨 格硬直、筋 力低下、四 肢痛、単徑 部痛	生殖器	無精子 症	—	不規則 月経、 無月経	腫血、出 月、月過 多、月経 遅延、男 性性腺機 能低下（ テストス テロン減 少、黄体 形成ホル モン増加 、卵巣刺 激ホルモ ン増加）	筋骨格 系及び 結合組 織障害	—	—	関節痛	筋痛
	腎・ 尿路		尿生殖器出 血							腎及び 尿路障 害	—	血中クレ アチニン 増加	—	—
	生殖器	不規則 月経	月経過多、 月経障害、 卵巣嚢胞、 無月経、淫 分泌	外陰腔乾 燥、月経困 難症、性器 出血、不正 子宮出血、 閉経期症状						全身障 害及び 投与局 所様態	—	浮腫	発熱、 創傷治 癒不良	疼痛
	一般・ 全身	胸痛、 発熱、 疲労、 疼痛	倦怠感、粘 膜の炎症	圧痛、異常 感、胸部不 快感、限局 性浮腫、口 渇	全身症 状	—	疲労、 無力症、 末梢性浮 腫	発熱、 粘膜の 炎症、 体重減 少	胸痛、 創傷治 癒不良、 易刺激性、 歩行障害	神経系 障害	—	—	振戦	—
	障害・ 処置		挫傷	癰疽	その他	血中フ ィブリ ノーゲ ン減少、 血中IgG 減少、 高クレ アチン 血症	—	LDH 増 加	出血（ 網膜出 血、メ レナ、 血尿等） 注 2)、APTT 延長	その他	—	—	—	無精子 症
	臨床 検査	AST (GO T) 増加、 白血球数 減少	ALT (GPT) 増加、A1-P 増加、好中 球数減少、 体重減少、 尿蛋白	ヘモグロ ビン減少、 血小板数 増加、血中 ビリルビン 増加、体重 増加、白血 球百分率数 異常	注 2) 出血の各事象の発現頻度は 1%未満であった。									
使用上の 注意	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。					5. 高齢者への投与 1) 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 2) 高齢者（65 歳以上の患者）における臨床使用経験は少ないが、本剤の薬物動態に 65～70 歳の患者と若年成人との明らかな差は認められていない。				

一般的名 称	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
使用上の 注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物試験（ラット）で胚・胎児毒性が認められている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低 8 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕
使用上の 注意	7. 小児等への投与 18 歳未満の患者における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	7. 小児等への投与 腎細胞癌、膝神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用は極めて限られている。（低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がなく、幼児又は小児には使用経験が少ない。）
使用上の 注意	8. 過量投与 症例：外国で 150mg 投与後、心房細動を生じた（1 例）。 処置：心房細動を生じた 1 例の予後不明であるが、一般的な対症療法を行うこと。本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかなないと考えられる。	8. 過量投与 進行性固形癌患者に最大 70mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。 過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。	8. 過量投与 ヒトにおける過量投与の報告は少ない。2 歳の小児が本剤 1.5mg を誤飲した症例が 1 例報告されているが、有害事象は認められなかった。また、腎移植患者に最大 25mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。 過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。
使用上の 注意	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	9. 適用上の注意 薬剤交付時 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	9. 適用上の注意 薬剤交付時 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
使用上の 注意	10. その他の注意 (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。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 (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。 (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。	10. その他の注意 ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。	10. その他の注意 ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（タクロリムス水和物、シクロスポリン、テムシロリムス）

一般名称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
販売名	プログラフカプセル 0.5mg プログラフカプセル 1mg	サンディミュンカプセル 25mg サンディミュンカプセル 50mg	トーリセル点滴静注液 25 mg
会社名	アステラス製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	1993 年 4 月 2 日（初回）	1990 年 6 月 29 日（初回）	2010 年 7 月 23 日
再評価年月 再審査年月	— 2008 年 12 月 19 日 2012 年 6 月 29 日	— 1994 年 3 月 4 日 1998 年 3 月 12 日 2008 年 10 月 3 日 2012 年 10 月 1 日	— —
添付文書の作成年月日	2013 年 6 月改訂（第 32 版）	2013 年 3 月改訂（第 19 版）	2012 年 7 月（第 2 版）
規制区分	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
構造式	 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$: 822.03	 $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$: 1202.61 Abu = (2S)-2-アミノノ酸 MeGly = N-メチルグリシン MeLeu = N-メチルロイシン MeVal = N-メチルバリン	 $C_{56}H_{87}NO_{16}$: 1030.29
剤型・含量	プログラフカプセル 0.5mg : 1 カプセル中タクロリムス水和物 0.51mg（タクロリムスとして 0.5mg） プログラフカプセル 1mg : 1 カプセル中タクロリムス水和物 1.02mg（タクロリムスとして 1mg）	サンディミュンカプセル 25mg : 1 カプセル中シクロスポリン 25mg サンディミュンカプセル 50mg : 1 カプセル中シクロスポリン 50mg	トーリセル点滴静注液 25mg 1 バイアル 1.0mL 中 テムシロリムス 25mg
効能・効果	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1) 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。 (2) 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用の経験は少なく、ステロイド剤	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病（眼症状のある場合） 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の 30% 以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 1. ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。 2. 再生不良性貧血に使用する場合には、本剤を 16 週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 1. 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。

一般的名称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
	未治療例における使用経験はない。] (3) 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 (4) ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。 (5) 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。 (6) 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。	与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。	
用法・用量	腎移植の場合 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 肝移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 心移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.075～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。 肺移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。 脾移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。 小腸移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。 骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2	1. 腎移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 9～12mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 2. 肝移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14～16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 3. 心移植、肺移植、脾移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10～15mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 2～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 4. 骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6～12mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口投与し、3～6 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。 5. ペーチェット病の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヶ月毎に 1 日 1～2mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3～5mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 6. 乾癬の場合 通常、1 日量 5mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 ヶ月毎に 1 日 1mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。 7. 再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 6mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良	通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

一般的名称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
	回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。 なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。 重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 関節リウマチの場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。 ループス腎炎の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 潰瘍性大腸炎の場合 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10～15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし投与量を調節する。 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 (1) 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。 (2) カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセ	好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が 6 ヶ月未満の患者を対象とすることが望ましい。 8. ネフローゼ症候群の場合 通常、シクロスポリンとして下記の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 (1) 頻回再発型の症例 成人には 1 日量 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5mg/kg を投与する。 (2) ステロイドに抵抗性を示す症例 成人には 1 日量 3mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 5mg/kg を投与する。 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 1. 本剤の投与にあたっては血中トラフ値 (trough level) を測定し、投与量を調節すること。 (1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は 1 ヶ月に	テムシロリムス 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。[「その他の注意」の項参照] 2. 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て、休薬又は中止すること。 間質性肺疾患に対する休薬・中止の

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス														
	ルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08) 2)カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。 (3)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与 12 時間後）をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。 (4)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。 5)肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。 (6)骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10～20ng/mL とすること。 (7)重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (8)関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週間後まで 1 日 1.5mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3mg に増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (9)ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を 2 カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が	1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。 (2)ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1 ヶ月に 1 回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 2.臓器移植において、3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。 3.再生不良性貧血患者に投与する際には 8～16 週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。 4.ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3 ヶ月であらわれるが、3 ヶ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 5.ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。	<table><tr><th colspan="2">目安</th></tr><tr><th>症状</th><th>投与の可否等</th></tr><tr><td>無症候性で画像所見の異常のみ</td><td>投与継続</td></tr><tr><td>軽度の臨床症状^(注)を認める（日常生活に支障なし）</td><td>症状が改善するまで休薬すること。</td></tr><tr><td>重度の臨床症状^(注)を認める（日常生活に支障があり、酸素療法を要する）</td><td>投与中止</td></tr><tr><td>臨床症状に増悪傾向を認め、肺拡散能の低下を認める</td><td>投与中止</td></tr><tr><td>肺の基礎疾患があり、臨床上又は画像所見上の変化を認める</td><td>投与中止</td></tr></table> 注：呼吸困難、咳嗽等 3.間質性肺疾患以外の重度（グレード 3 以上）の副作用が発現した場合は、回復まで本剤の投与を休止し、3 週間以内に回復が認められ、再投与を行う場合には、投与量を 1 レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg）。 4.infusion reaction を予防するため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること。本剤投与中に infusion reaction が発現した場合には、投与を直ちに中止すること。 〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 5.本剤を投与する際には、可塑剤として DEHP〔di-（2-ethylhexyl）phthalate：フタル酸ジ-（2-エチルヘキシル）〕を含む輸液セット等を使用しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕 6.本剤を投与する際には、孔径 5 μm 以下のインラインフィルターを使用すること。 7.重度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮すること。	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) を認める（日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。	重度の臨床症状 ^(注) を認める（日常生活に支障があり、酸素療法を要する）	投与中止	臨床症状に増悪傾向を認め、肺拡散能の低下を認める	投与中止	肺の基礎疾患があり、臨床上又は画像所見上の変化を認める	投与中止
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) を認める（日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。																
重度の臨床症状 ^(注) を認める（日常生活に支障があり、酸素療法を要する）	投与中止																
臨床症状に増悪傾向を認め、肺拡散能の低下を認める	投与中止																
肺の基礎疾患があり、臨床上又は画像所見上の変化を認める	投与中止																

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
	得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (10) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (11) 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。 (12) 潰瘍性大腸炎では、1日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。 1) 初回投与から 2 週間まで ・初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。 ・1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。 ・2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。 2) 2 週以降 ・投与開始後 2 週時（3 回目）の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。 また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。 3) 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。 (13) 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。 (14) 潰瘍性大腸炎では、2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。 (15) 潰瘍性大腸炎では、通常、3 カ月までの投与とすること。 (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。 (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。 (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後はステロイド剤の漸減を考慮すること。		
警告	1. 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがある。	1. 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 2. 本剤はネオオーラルと生物学的に同	1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
	るので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。 2. 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 3. 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。 4. ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。 6. 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。	等ではなく、ネオオーラルはバイオアベイラビリティが向上しているのので、本剤からネオオーラルに切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、本剤の投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、本剤からネオオーラルへの切り換えは、十分な本剤使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。 一方、ネオオーラルから本剤への切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。	施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。 2. 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照] 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。
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照） 3. カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照） 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 4. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「相互作用」の項参照） 原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 神経パーチェット病の患者〔神経パーチェット病症状の悪化が報告されている。〕	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。〕 2) 腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある。〕 3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 4) 感染症のある患者〔感染症が悪化する可能性がある。〕 5) 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者〔間質性肺炎が悪化する可能性がある。（「副作用」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 2) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕 3) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕 4) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕 5) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 6) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。〕 2. 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕 3. 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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 4. 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

一般的名称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
		7)PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者（「相互作用」の項参照） 8)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 9)低出生体重児、新生児又は乳児（「小児等への投与」の項参照）	
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 1)腎障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を 2 剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。 2)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。 3. 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。 4)本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（「副作用」の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併するケースが多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。 5)高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 7)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。 8)免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑	2. 重要な基本的注意 1)本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。 2)ネオオーラルから本剤への切り換えは、本剤とネオオーラルが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。 3)腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「副作用 重大な副作用」の項参照） 4)ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意すること。 5)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 6)免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 7)他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。 8)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、	2. 重要な基本的注意 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。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (1)本剤投与前に、胸部 CT 検査を実施し、呼吸困難、咳嗽、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すること。 (2)本剤投与開始後は、定期的な胸部 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。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状が認められた場合には、必要に応じて、肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、動脈血酸素飽和度測定等）を実施し、観察を十分に行うこと。 (3)患者に対しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。 2. infusion reaction として、潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失、アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。 infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。また、重度な infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 〔「重大な副作用」の項参照〕 3. 高血糖があらわれることがあるため、投与開始前及び投与開始後は、定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 4. 脂質代謝異常があらわれることがあるため、本剤投与前及び投与中は、血清コレステロール、トリグリセリドの測定を行うこと。 5. 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、肝炎ウィ

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス																		
	制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 9) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。（本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。） 10) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。 11. 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。 12) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。 13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。	副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。 9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。 11) ベーチェット病患者において、神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。	ルス、結核等が再活性化化する可能性があるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 6. 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。 7. 腎不全があらわれ、致命的な転帰をたどることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 8. 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 9. 低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあるため、定期的に血中電解質検査を行うこと。																		
使用上の 注意	3. 相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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、</td><td>類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告が</td><td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td></tr></table>	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、	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告が	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。	3. 相互作用 多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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、</td><td>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ため併</td><td>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</td></tr></table>	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、	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ため併	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	3. 相互作用 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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、</td><td>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ため併用しないこ</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を</td></tr></table>	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、	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ため併用しないこ	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を
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、	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告が	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。																			
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、	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ため併	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																			
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、	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ため併用しないこ	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を																			

一般的名 称	タクロリムス水和物			シクロスポリン			テムシロリムス		
	経口生ポリ オワクチン 等	ある。		経口生ポリ オワクチン、 乾燥 BCG 等)	用しないこ と。	性がある。	ン、経口生 ポリオワク チン、乾燥 BCG 等)	と。	あらず 可能性が ある。
	シクロスポ リン(サンデ イミュン、ネ オール)	シクロスポ リンの血中 濃度が上昇 し、副作用が 増強された との報告が ある。なお、 シクロスポ リンより本 剤に切り換 える場合は シクロスポ リンの最終 投与から 24 時間以上経 過後に本剤 の投与を開 始することが 望ましい。	本剤とシク ロスポリン は薬物代謝 酵素 CYP3A4 で代謝され るため、併 用した場合、 競合的に拮 抗しシクロ スポリンの 代謝が阻害 される。	タクロリム ス(外用剤を 除く)(プロ グラフ)	本剤の血中 濃度が上昇 することが ある。また、 腎障害等の 副作用があ らわれやす くなるので 併用しない こと。	本剤の代謝 が阻害され ること及び 副作用が相 互に増強さ れると考え られる。			
	ボセンタン (トラクリ ア)	ボセンタン の血中濃度 が上昇し、ボ センタンの 副作用が発 現する可能 性がある。ま た、本剤の血 中濃度が変 動する可能 性がある。	本剤とボセ ンタンは薬 物代謝酵素 CYP3A4 で代 謝されるた め、併用によ りボセンタ ンの血中濃 度が上昇す る可能性が ある。また、 ボセンタン は CYP3A4 で 代謝される とともに CYP3A4 誘導 作用も有す るため、併 用により本 剤の血中濃 度が変動す る可能性が ある。	ビタバス タチン(リバ ロ) ロスバス タチン(クレ ストール)	これらの薬 剤の血中濃 度が上昇し、 副作用の発 現頻度が増 加するおそ れがある。ま た、横紋筋融 解症等の重 篤な副作用 が発現する おそれがある。	本剤により、 これらの薬 剤の血漿中 の濃度が上 昇(ビタバス タチン： Cmax6.6 倍、 AUC4.6 倍、 ロスバス タチン： Cmax10.6 倍、AUC7.1 倍)する。			
	カリウム保 持性利尿剤 スピロノラ クトン(アル ダクトンA、 アルマトー ル) カンレノ酸 カリウム(ソ ルダクトン) トリアムテ レン(トリテ レン)	高カリウム 血症が発現 することが ある。	本剤と相手 薬の副作用 が相互に増 強される。	ボセンタン (トラクリ ア)	ボセンタン の血中濃度 が急激に上 昇したとの 報告があり、 副作用が発 現するおそ れがある。ま た、本剤の血 中濃度が約 50%低下し たとの報告 がある。	本剤が、ボセ ンタンの CYP3A4 による 代謝を阻 害すること 及び輸送蛋 白質を阻害 し肝細胞へ の取り込み を阻害する ことにより、 ボセンタン の血中濃度 が上昇する と考えられ る。また、ボ センタンは CYP3A4 を誘 導するため、 本剤の代謝 が促進され、 血中濃度が 低下すると 考えられる。			
				アリスキ レン(ラジ ス)	アリスキ レンの血中 濃度が上昇 するおそれ がある。空腹 時の併用投 与によりアリ スキレンの Cmax が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に 上昇した。	本剤の P 糖 蛋白阻害に よりアリス キレンの P 糖蛋白を介 した排出が 抑制されると 考えられる。			
併用注意（併用に注意すること）				併用注意（併用に注意すること）			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		薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険因 子	薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険 因子
抗生物質 エリスロマ イシン、ジ オキサリ ン、サマ イシン、 クラリス ロマイシ ン、アゾ ール系 抗真菌剤 イトラコ ゾール、フル	本剤の血中 濃度が上昇 し、腎障害 等の副作用 が増強され る。また、 本剤血中濃 度のモニタ リングを行 い、必要に 応じ減	本剤は主と して薬物代 謝酵素 CYP3A4 に て代謝され る。この酵 素で代謝さ れる他の薬 物との併用 により、本 剤の代		PUVA 療法 を含む紫外 線療法	PUVA 療法 を含む紫外 線療法との 併用は皮膚 癌発生のリ スクを高め るため、や むを得ず併 用する場合	PUVA 療法 により皮膚 癌が発生し たとの報告 があり、本 剤併用によ る免疫抑制 下では皮膚 癌発現を促 進する可能			

一般の名称	タクロリムス水和物			シクロスポリン			テムシロリムス			
	コナゾール、ポリコナゾール等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、ニルバジピン [*] 、ニカルジピン、ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリブチン、ダナゾール、エチニルエストラジオール、オメプラゾール、ランソプラゾール、トフィソバム、アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	量・休薬等の処置を行う。	謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。		定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	がある。	CYP3A 酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、フェニトイン、バルビツール酸系製剤、リファブチン、リファンピシン、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	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は、CYP3A4/5 を誘導することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。	
				免疫抑制剤 (ムロモナブ CD3 (OKT3)、抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等)	過度の免疫抑制が起こることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]	共に免疫抑制作用を有するため。				
				ホスカルネット アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 (ゲンタマイシン、トブラマイシン等) スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 (ベザフィブラート、フェノフィブラート等)	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査 (クレアチニン、BUN 等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。		CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤 (ネルフィナビル、リトナビル等)、抗真菌剤 (イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポリコナゾール等)、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)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (パロキセチン、フルボキサミン等)、グレープフルーツジュース、ベラパミル、アプレピタント 等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。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。	これらの薬剤は、CYP3A4 を阻害することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。
				メラファラン注射剤		機序は不明である。				
	テラブレビル	テラブレビル 750mg1 日 3 回 8 日間服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 70 倍に上昇したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。		非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ジクロフェナク、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン等)	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査 (クレアチニン、BUN 等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。			
	抗てんかん剤 カルバマゼピン、フェニバルブیتال、フェニトイン ^{**} 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。		高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	不活化ワクチン (不活化インフルエンザワクチン等)	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	
	飲食物 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	本剤の代謝が促進され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。	薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。	アミオダロン 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) マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン、ジョサマイシン等) キノブリスチン・ダルホブリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 (フルコナゾール、イトラコナゾール等) ノルフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	ACE 阻害剤 エナラプリル、リシノプリル、キナプリル 等	本剤とこの薬剤の併用により、血管神経性浮腫反応 (投与開始 2 カ月後に発現した遅延性反応を含む) が報告されている。	機序不明	
	腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B、アミノ糖系抗生物質、スルファメトキサ	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が増強される。							

一般的名 称	タクロリムス水和物			シクロスポリン		テムシロリムス
	ゾール・トリ メトプリム、 非ステロイ ド性抗炎症 剤等			HIV プロテ アーゼ阻害 剤(リトナビ ル、サキナビ ル等) 卵胞・黄体ホ ルモン剤 ダナゾール プロモクリ ブチン アロプリノ ール フルボキサ ミン イマチニブ ダサチニブ テラブレビ ル		
	不活化ワク チン インフルエ ンザ HA ワク チン等	ワクチンの 効果を減弱 させること がある。	本剤の免疫 抑制作用に より、接種さ れたワクチ ンに対する 抗体産生が 抑制される。			
	免疫抑制作 用を有する 薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホ ルモン剤等 抗リウマチ 薬 (DMARD) メトトレキ サート等	過度の免疫 抑制が起こ ることがあ る。 (「重要な 基本的注意」 の項参照)	ともに免疫 抑制作用を 有する。			
	エブレレノ ン	血清カリウ ム値が上昇 する可能性 があるので、 血清カリウ ム値を定期 的に観察す るなど十分 に注意する こと。	本剤と相手 薬の副作用 が相互に増 強される。	メトクロフ ラミド		胃腸運動が 亢進し、胃内 容排出時間 が短縮され るため、本剤 の吸収が増 加すると考 えられる。
	※併用により相互に代謝が阻害され、ニ ルバジビンの血中濃度も上昇する可 能性がある。 ※※併用によりフェニトインの血中濃度 が上昇したとの報告がある (機序不 明)。			胆汁酸製剤		本剤は脂溶 性薬剤であ るため、胆汁 酸と混和す ることによ り吸収が増 加すると考 えられる。
				アセタゾラ ミド カルベジロ ール		機序は不明 である。
				グレープフ ルーツジュ ース	本剤の血中 濃度が上昇 することが あるので、本 剤服用時は 飲食を避け ることが望 ましい。	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。
				リファンピ シン チクロピジ ン 抗てんかん 剤(フェノバ ルビタール、 フェニトイ ン、カルバマ ゼピン) モダフィニ ル デフェラシ ロクス	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 には血中濃 度を参考に 投与量を調 節すること。 特に、移植患 者では拒絶 反応の発現 に注意する こと。	これらの薬 剤の代謝酵 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。
				オクトレオ チド ランレオチ ド プロブコ ール		これらの薬 剤が本剤の 吸収を阻害 すると考え られる。
				テルビナフ イン		機序は不明 である。
			エトラビリ ン	本剤の血中 濃度に影響 を与える可 能性がある ため、注意 して投与す ること。	エトラビリ ンの代謝酵 素誘導作用 により、本 剤の血中濃 度に変化が 起こること がある。	
			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)	本剤の代謝 が促進され 血中濃度が 低下するお それがある ので、本剤 投与時は飲 食を避ける ことが望ま しい。	セイヨウオ トギリソウ により誘導 された代謝 酵素が本剤 の代謝を促 進する。飲 食を避ける ことが望ま しい。	

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン			テムシロリムス
		含有食品	与時はセイ ヨウオトギ リソ含有 食品を摂取 しないよう 注意するこ と。	進すると考 えられる。	
		副腎皮質ホ ルモン剤	高用量メチ ルプレドニ ゾロンとの 併用により 本剤の血中 濃度上昇及 び癲癇の報 告がある。ま た、プレドニ ゾロンのク リアランス を低下させ るとの報告 もある。	相互に代謝 を阻害する と考えられ る。	
		ドセタキセル パクリタキ セル	本剤又はこ れらの薬剤 の血中濃度 が上昇する 可能性があ るので、併用 する場合には 血中濃度を 参考に投与 量を調節す ること。	代謝酵素を 競合すること により、本 剤又はこれ らの薬剤の 代謝が阻害 される可能 性がある。	
		エゼチミブ		機序は不明 である。	
		コルヒチン	本剤の血中 濃度が上昇 することが あるので、併 用する場 合には血中濃 度を参考に 投与量を調 節すること。	機序は不明 である。	
			コルヒチン の血中濃度 が上昇し、コ ルヒチンの 作用が増強 するおそれ があるので、 患者の状態 を十分に観 察すること。 なお、肝臓又 は腎臓に障 害のある患 者にはコル ヒチンを投 与しないこ と。	本剤の P 糖 蛋白阻害に よりコルヒ チンの血中 濃度が上昇 することが ある。	
		トルバプタ ン	トルバプタ ンの血中濃 度が上昇し、 作用が増強 するおそれ がある。	本剤の P 糖 蛋白阻害に よりトルバ プタンの血 中濃度が上 昇すること がある。	
		ダビガトラ ン	ダビガトラ ンの血中濃 度が上昇し、 抗凝固作用 が増強する おそれがあ る。	本剤の P 糖 蛋白阻害に よりダビガ トランの血 中濃度が上 昇すること がある。	
		レバグリニ ド	レバグリニ ドの血中濃 度が上昇し、 血糖降下作 用が増強す るおそれ がある。	本剤が、レバ グリニドの CYP3A4 によ る代謝を阻 害すること 及び輸送蛋 白質を阻害 し肝細胞へ	

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン			テムシロリムス
				の取り込みを阻害することにより、レバグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。	
		カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST (GOT) 及びALT (GPT) の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。	
		HMG-CoA 還元酵素阻害剤(シンバスタチン、プラバスタチン等)	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急性腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	MG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。	
		ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。	
			高カリウム血症があらわれおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	
		アンブリセタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。	
		テオフィリン	テオフィリンの血中濃	機序は不明である。	

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
		度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。 不活化ワクチン(不活化インフルエンザワクチン等) ワクチンの効果が得られないおそれがある。 ニフェジピン 歯肉肥厚があらわれやすい。 カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン等)エブレノンカリウム製剤ACE阻害剤アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤β-遮断剤ヘパリン 高カリウム血症があらわれるおそれがあるの、血清カリウム値に注意すること。 利尿剤(チアジド系利尿剤、フロセミド等) 高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。 プロナンセリンナルフラフィン これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 エベロリムス エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。 エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。 ミコフェノール酸モフェチル ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。 免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。 高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。 代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。 代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。 機序は不明である。 ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる	

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
		外用活性型 ビタミン D ₃ 製剤(タカル シトール、カ ルシボトリ オール) 血清カルシ ウム値が上 昇する可能 性がある。 本剤による 腎機能低下 があらわれ た場合に、活 性型ビタミン D ₃ による 血清カルシ ウム値上昇 がよりあら われやすくな ると考えら れる。	
使用上の 注意	4. 副作用 移植領域 承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。 なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった。 腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した。（肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008 年 12 月） *承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。 市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び脾移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2%（24/85）、腎障害 9.4%（8/85）、高血糖 5.9%（5/85）、高コレステロール血症 5.9%（5/85）、中枢神経系障害 5.9%（5/85）であった。 （心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012 年 6 月） 重症筋無力症 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例（カプセル 100 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0%（33/100）、白血球増多 13.0%（13/100）、高血糖 10.0%（10/100）、下痢 9.0%（9/100）、尿糖 7.0%（7/100）、リンパ球減少 6.0%（6/100）であった。 市販後の調査において、本剤を投与した全身型重症筋無力症患者 841 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.7%（73/841）、白血球増多 5.8%（49/841）、リンパ球減少 5.1%（43/841）、高コレステロール血症 2.5%（21/841）、下痢 2.5%（21/841）であった。 （再審査結果通知：2012 年 6 月）	4. 副作用 サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。 腎移植 2,414 例中、何らかの副作用が報告されたのは 662 例（27.4%）で、主なものは腎障害 219 件（9.1%）、肝障害 118 件（4.9%）、多毛 107 件（4.4%）、振戦 103 件（4.3%）、糖尿・高血糖 87 件（3.6%）、高血圧・血圧上昇 74 件（3.1%）等であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計） 肝移植 50 例中、何らかの副作用が報告されたのは 14 例（28.0%）で、主なものは BUN 増加 4 件（8.0%）、多毛 3 件（6.0%）、歯肉肥厚 2 件（4.0%）、高血圧 2 件（4.0%）、血小板減少症 2 件（4.0%）、発熱 2 件（4.0%）等であった。（承認時まで及び 2003 年 3 月 31 日までの集計） 骨髄移植 218 例中、何らかの副作用が報告されたのは 126 例（57.8%）で、主なものは腎障害 54 件（24.8%）、多毛 47 件（21.6%）、高血圧 9 件（4.1%）、振戦 9 件（4.1%）等であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計） ベーチェット病 442 例中、何らかの副作用が報告されたのは 308 例（69.7%）で、主なものは多毛 83 件（18.8%）、腎障害 64 件（14.5%）、肝障害 44 件（10.0%）、BUN 増加 43 件（9.7%）、熱感 41 件（9.3%）等であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計） 乾癬 1,756 例中、何らかの副作用が報告されたのは 454 例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 129 件（7.3%）、多毛 46 件（2.6%）、BUN 増加 35 件（2.0%）、血中クレアチニン増加 24 件（1.4%）等であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計） 再生不良性貧血、赤芽球癆 418 例中、何らかの副作用が報告されたのは 204 例（48.8%）で、主なも	4. 副作用 本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。 国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験 国内を含む第Ⅱ相臨床試験において、本剤が投与された 82 例中 81 例（98.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は、発疹 48 例（58.5%）、口内炎 47 例（57.3%）、高コレステロール血症 35 例（42.7%）、高トリグリセリド血症 32 例（39.0%）、食欲不振 30 例（36.6%）、ALT（GPT）上昇 27 例（32.9%）、高血糖 26 例（31.7%）であった。 海外第Ⅲ相臨床試験 海外第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象 208 例中、195 例（93.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は無力症 83 例（39.9%）、発疹 70 例（33.7%）、貧血 68 例（32.7%）、悪心 54 例（26.0%）、高脂血症 51 例（24.5%）、食欲不振 47 例（22.6%）、高コレステロール血症 43 例（20.7%）、口内炎 41 例（19.7%）、粘膜炎 38 例（18.3%）であった。

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
	関節リウマチ 本剤を投与した関節リウマチ患者 509 例（カプセル 509 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN 上昇 13.6%（69/506）、クレアチニン上昇 9.3%（47/506）等の腎機能検査値異常 20.8%（105/506）、腹痛 3.7%（19/508）、下痢 2.6%（13/508）、悪心 2.2%（11/508）等の消化管障害 14.8%（75/508）、及び HbA_{1c} 上昇 6.6%（33/498）、血糖上昇 4.4%（22/495）等の耐糖能異常 8.9%（45/505）であった。 （効能・効果追加時：2005 年 4 月） ループス腎炎 本剤を投与したループス腎炎患者 65 例（カプセル 65 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 27.3%（12/44）、尿中 NAG 増加 22.2%（14/63）、鼻咽頭炎 15.4%（10/65）、高尿酸血症 14.1%（9/64）、白血球増多 14.1%（9/64）、クレアチニン上昇 12.5%（8/64）、下痢 12.3%（8/65）、血圧上昇 10.8%（7/65）、高血糖 10.9%（7/64）であった。 （効能・効果追加時：2007 年 1 月） 潰瘍性大腸炎 本剤を最長 3 カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例（カプセル 137 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2%（40/137）、低マグネシウム血症 16.8%（23/137）、ほてり、尿中 NAG 増加各 13.9%（19/137）、感覚異常 12.4%（17/137）、尿蛋白 8.0%（11/137）、高血糖 7.3%（10/137）、悪心 6.6%（9/137）であった。 （効能・効果追加時：2009 年 7 月） 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例（カプセル 25 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症 60.0%（15/25）、血中免疫グロブリン減少 48.0%（12/25）、高血糖 44.0%（11/25）、肝機能障害 40.0%（10/25）、糖尿病 32.0%（8/25）、血圧上昇 32.0%（8/25）、便秘 32.0%（8/25）、腎障害 32.0%（8/25）、間質性肺炎増悪 28.0%（7/25）、振戦 28.0%（7/25）であった。 （効能・効果追加時：2013 年 6 月） (1) 重大な副作用 1. 急性腎不全、ネフローゼ症候群 急性腎不全（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 2. 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心	のは腎障害 34 件（8.1%）、血中クレアチニン増加 30 件（7.2%）、BUN 増加 23 件（5.5%）、多毛 21 件（5.0%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） ネフローゼ症候群 1,477 例中、何らかの副作用が報告されたのは 362 例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 64 件（4.3%）、多毛 56 件（3.8%）、腎障害 47 件（3.2%）、血中クレアチニン増加 32 件（2.2%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） 心移植、肺移植、脾移植については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 1. 腎障害 腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN 上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下が見られる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム	(1) 重大な副作用 1. 間質性肺疾患（17.1%） 間質性肺疾患があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもある。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 2. 重度の infusion reaction（頻度不明^{注1)}） infusion reaction があらわれることがあり、致命的な転帰をたどるこ

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
	症、心膜液貯留、心筋障害 心筋障害（ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各 0.1～5%未満）があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 3. 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。 4. 脳血管障害 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 5. 血栓性微小血管障害 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 6. 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各 0.1～5%未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 7. イレウス イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 8. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） 皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。 9. 呼吸困難 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各 0.1～5%未満）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型	再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。] また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。[移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。]（5%以上） なお、腎移植後にクレアチニン、BUN の上昇がみられた場合は、本剤による腎障害が拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。 2. 肝障害、肝不全 肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（1%～5%未満） 3. 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。（1%未満） 4. 神経ベーチェット病症状 ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（ベーチェット病患者での頻度：1%～5%未満） 5. 感染症 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%～5%未満） 6. 進行性多巣性白質脳症（PML） 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、認知障害、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、	ともあるので、観察を十分に行うこと。重度の infusion reaction が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明^{注1)} 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 4. 腎不全（頻度不明^{注1)} 腎不全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し、適切な処置を行うこと。 5. 消化管穿孔（1～5%未満） 消化管穿孔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し、適切な処置を行うこと。 6. 心嚢液貯留（頻度不明^{注1)} 心嚢液貯留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し、適切な処置を行うこと。 7. 胸水（5%以上） 胸水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し、適切な処置を行うこと。 8. 痙攣（頻度不明^{注1)} 痙攣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し、適切な処置を行うこと。 9. 脳出血（1～5%未満） 脳出血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し、適切な処置を行うこと。 10. 高血糖（45.1%） 糖尿病、耐糖能障害等の高血糖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適切な処置を行うこと。 11. 感染症（13.4%） 肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）等の重篤な感染症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等、適切な処置を行うこと。 12. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注1)} 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）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し、適切な処置を行うこと。 13. 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)} 横紋筋融解症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し、

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
	重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満^{注1)}）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。 10. 間質性肺炎 関節リウマチ患者では、間質性肺炎（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 11. 感染症 細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。 12. 進行性多巣性白質脳症（PML） 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）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、認知障害、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。 13. BK ウイルス腎症 BK ウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14. リンパ腫等の悪性腫瘍 Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 15. 膵炎 膵炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 16. 糖尿病、高血糖 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%	適切な処置を行うこと。（頻度不明） 7. BK ウイルス腎症 BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明） 8. 急性膵炎 急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満） 9. 血栓性微小血管障害 溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10. 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満） 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11. 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満） 12. 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚） 他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まるがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（1%未満）	適切な処置を行うこと。 14. 口内炎（67.1%） 口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等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適切な処置を行うこと。 15. 貧血（30.5%）、血小板減少（31.7%）、白血球減少（19.5%）、好中球減少（11.0%）、リンパ球減少（7.3%） 貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少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適切な処置を行うこと。

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス																																																																																																																			
	未満)、高血糖（15%以上）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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 17. 肝機能障害、黄疸 AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 *注 1) 発現頻度は本剤の全身型重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。 注 2) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>腎障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白 (23.1%))</td><td>尿量減少、血尿、多尿</td><td>頻尿、残尿感</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇^(注)</td><td>アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖</td><td>—</td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧上昇</td><td>浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下</td><td>徐脈</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>振戦、運動失調^(注)、幻覚^(注)</td><td>しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常</td><td>めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮</td></tr><tr><td>消化器</td><td>胸やけ^(注)、消化管出血^(注)</td><td>腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹</td><td>下血</td></tr></table>		5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	腎臓	腎障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白 (23.1%))	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇 ^(注)	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	—	循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	精神神経系	振戦、運動失調 ^(注) 、幻覚 ^(注)	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	消化器	胸やけ ^(注) 、消化管出血 ^(注)	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹	下血	以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>5%以上</td><td>1%～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>発疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td>—</td><td>—</td><td>血圧上昇</td><td>—</td></tr><tr><td>血液</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>貧血、白血球減少</td></tr><tr><td>消化器</td><td>—</td><td>—</td><td>悪心・嘔吐</td><td>消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>—</td><td>多毛</td><td>—</td><td>脱毛、ざ瘡</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>片頭痛</td><td>—</td><td>振戦</td><td>頭痛、しびれ、めまい、眼気、異常感覚、末梢神経障害</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>—</td><td>—</td><td>糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症</td><td>高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留</td></tr><tr><td>感覚器</td><td>視力障害</td><td>—</td><td>—</td><td>耳鳴、難聴</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛</td></tr><tr><td>その他</td><td>月経障害、良性頭蓋内圧亢進症</td><td>—</td><td>歯肉肥厚</td><td>出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出</td></tr></table>		頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満	過敏症	—	—	—	発疹	循環器	—	—	血圧上昇	—	血液	—	—	—	貧血、白血球減少	消化器	—	—	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	皮膚	—	多毛	—	脱毛、ざ瘡	精神神経系	片頭痛	—	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眼気、異常感覚、末梢神経障害	代謝異常	—	—	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	感覚器	視力障害	—	—	耳鳴、難聴	筋骨格系	—	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	—	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出	(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1%～5%未満</td><td>頻度不明^(注1)</td></tr><tr><td>皮膚^(注2)</td><td>発疹（そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、湿疹を含む）（50%以上）、爪の障害、そう痒症、ざ瘡</td><td>皮膚乾燥</td><td>剥脱性皮膚炎</td></tr><tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>鼻出血、咳嗽、呼吸困難</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振、下痢、悪心、嘔吐</td><td>腹部膨満、腹痛、歯肉炎</td><td>—</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能障害</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>代謝・内分泌</td><td>高コレステロール血症（40%以上）、低リン酸血症、低カリウム血症</td><td>高脂血症</td><td>—</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>クレアチニン上昇</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>感染症</td><td>上気道感染</td><td>尿路感染（排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む）、細菌・ウイルス感染（（略）</td><td>鼻炎</td></tr></table>		5%以上	1%～5%未満	頻度不明 ^(注1)	皮膚 ^(注2)	発疹（そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、湿疹を含む）（50%以上）、爪の障害、そう痒症、ざ瘡	皮膚乾燥	剥脱性皮膚炎	循環器	高血圧	—	—	呼吸器	鼻出血、咳嗽、呼吸困難	—	—	消化器	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	腹部膨満、腹痛、歯肉炎	—	肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能障害	—	—	代謝・内分泌	高コレステロール血症（40%以上）、低リン酸血症、低カリウム血症	高脂血症	—	腎臓	クレアチニン上昇	—	—	感染症	上気道感染	尿路感染（排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む）、細菌・ウイルス感染（ （略）	鼻炎
	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																																																																			
腎臓	腎障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白 (23.1%))	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感																																																																																																																			
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇 ^(注)	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	—																																																																																																																			
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈																																																																																																																			
精神神経系	振戦、運動失調 ^(注) 、幻覚 ^(注)	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮																																																																																																																			
消化器	胸やけ ^(注) 、消化管出血 ^(注)	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹	下血																																																																																																																			
	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満																																																																																																																		
過敏症	—	—	—	発疹																																																																																																																		
循環器	—	—	血圧上昇	—																																																																																																																		
血液	—	—	—	貧血、白血球減少																																																																																																																		
消化器	—	—	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感																																																																																																																		
皮膚	—	多毛	—	脱毛、ざ瘡																																																																																																																		
精神神経系	片頭痛	—	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眼気、異常感覚、末梢神経障害																																																																																																																		
代謝異常	—	—	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留																																																																																																																		
感覚器	視力障害	—	—	耳鳴、難聴																																																																																																																		
筋骨格系	—	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛																																																																																																																		
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	—	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出																																																																																																																		
	5%以上	1%～5%未満	頻度不明 ^(注1)																																																																																																																			
皮膚 ^(注2)	発疹（そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、湿疹を含む）（50%以上）、爪の障害、そう痒症、ざ瘡	皮膚乾燥	剥脱性皮膚炎																																																																																																																			
循環器	高血圧	—	—																																																																																																																			
呼吸器	鼻出血、咳嗽、呼吸困難	—	—																																																																																																																			
消化器	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	腹部膨満、腹痛、歯肉炎	—																																																																																																																			
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能障害	—	—																																																																																																																			
代謝・内分泌	高コレステロール血症（40%以上）、低リン酸血症、低カリウム血症	高脂血症	—																																																																																																																			
腎臓	クレアチニン上昇	—	—																																																																																																																			
感染症	上気道感染	尿路感染（排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む）、細菌・ウイルス感染（ （略）	鼻炎																																																																																																																			

一般的名称	タクロリムス水和物				シクロスポリン					テムシロリムス			
			痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感						血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房			炎、带状疱疹、単純ヘルペス、気管支炎、膿瘍を含む)、毛包炎、咽頭炎	
	脾臓	—	アミラーゼ上昇	—	**発現頻度は、サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。								
	肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、A1-P上昇、LDH上昇、γ-GTP 上昇）	—	—									
	血液	好中球減少 ^(注)	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少									
	皮膚	—	発疹、紅斑、そう痒、脱毛	—									
	その他	疼痛 ^(注) 、発赤 ^(注) 、眼痛 ^(注) 、多汗 ^(注) 、口渇 ^(注) 、冷感 ^(注)	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常									
	発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。 注) 頻度不明												
使用上の注意	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量（1日1回1.5mg）から投与を開始すること。				5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。					5. 高齢者への投与 海外の臨床試験において、高齢者では浮腫、下痢、肺炎等の副作用 ^(注) を発現する可能性が高いと報告されている。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 注：本剤 25mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち、65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン-α 投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍未満の副作用。			
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦等： 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。〕 2) 授乳婦： 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕				6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕					6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（膈ヘルニア）が報告されている。〕 2. 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕			
使用上の注意	7. 小児等への投与 1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体				7. 小児等への投与 1) 低出生体重児、新生児又は乳児に					7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児			

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス						
	重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。) 2)心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び重症筋無力症では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。)	対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。 2)一般に小児での多毛の発現率（10～18％）は成人（2～6％）に比べ高い傾向がある。 3)一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35％前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、ALP 上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、ALP 上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。	又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。						
使用上の 注意	8. 過量投与 症状：BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。 処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。	8. 過量投与 徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。	－						
使用上の 注意	9. 適用上の注意 薬剤交付時： 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9. 適用上の注意 1) 本剤とネオオーラルを同時に用いることは避けること。[ネオオーラルは本剤と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。] 2) 薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)	8. 適用上の注意 1. 調製時 本剤の調製は、過剰な室光及び日光を避けること。調製前に、不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること。また、本剤を投与する際には、DEHP [di- (2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)] を含まない輸液バック・ボトル、輸液セットを使用すること。 2. 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、下記に示すように過量充填されているので、必ず下記 3. 調製法に従い注射液の調製を行うこと。 <table><tr><td>バイアル</td><td>実充填量</td></tr><tr><td>トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)</td><td>1. 2mL (30mg)</td></tr><tr><td>添付希釈用液</td><td>2. 2mL</td></tr></table> 3. 調製法 本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う。 (1)1 バイアルに添付希釈用液 1. 8mL を加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20～25℃では、24 時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。 (2) (1) で希釈した液から 2. 5mL を抜き取り、日局生理食塩液 250mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後 6 時間以内に投与を終了すること。 4. 調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。	バイアル	実充填量	トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)	1. 2mL (30mg)	添付希釈用液	2. 2mL
バイアル	実充填量								
トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)	1. 2mL (30mg)								
添付希釈用液	2. 2mL								
使用上の	10. その他の注意	10. その他の注意	9. その他の注意						

一般的名 称	タクロリムス水和物	シクロスポリン	テムシロリムス
注意	1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。 2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗 TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。 3) 関節リウマチでは、国内、海外ともに 1 年間の臨床試験成績が得られており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 4) ループス腎炎患者では、28 週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28 週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。 5) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。 6) ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。	1) 循環器障害 本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。 2) 長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。 3) 注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホル EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。 4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を 1 年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。 5) 血中濃度測定用採血 血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髓移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕 6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。	本剤 15mg/週^注 静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与（1 日～28 日）を併用した第 I 相臨床試験において、忍容性が認められなかった。 注：本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして 25mg 週 1 回投与である。

ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

*最新の添付文書を参照する。

ノーベルファーマ株式会社

1.8.1 添付文書（案）

*最新の添付文書を参照する。

ラパリムス®錠 1mg

Rapalimus® Tablets 1mg

（シロリムス錠）

日本標準商品分類番号
87429

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999 年 9 月

貯 法：気密容器・室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤は、本剤及びリンパ脈管筋腫症に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
- 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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 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。〔重要な基本的注意〕の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ラパリムス錠 1mg		
成分・含量	1 錠中シロリムス 1mg		
添加物	カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、セラック、タルク、トコフェロール、乳糖水和物、ポビドン、ポリエチレングリコール 8000、ポリエチレングリコール 20000、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、モノオレイン酸グリセリン、硫酸カルシウム		
色調・剤形	白色の糖衣錠		
外形	表面 	裏面 	側面 
大きさ	直径(高さ)約 9.8 mm		厚さ約 4.7 mm
質量	約 360mg		
識別コード	なし		

【効能・効果】

リンパ脈管筋腫症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

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。

【用法・用量】

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 高脂肪食の摂取後に本剤を投与した場合、血中濃度が増加するとの報告がある。〔薬物動態〕の項参照] 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。
- 本剤の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。

《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

- 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、本剤の全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。〔慎重投与〕、「相互作用」、「臨床成績」の項参照]
- 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。〔慎重投与〕、「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 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。〕
 - 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。]

- (3) 肝機能障害がある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照〕
- (4) 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る。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
 - 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。
 - 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〔DLCO〕、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (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。
- (4) 本剤投与により脂質異常があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施し、脂質異常がみられた場合は、適切な食事指導、運動指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (5) 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（致命的）が報告されているので、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薬し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 蛋白尿があらわれることがあるため、本剤投与開始

後は定期的に尿蛋白を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- (7) 妊娠可能な婦人に投与する場合には、投与期間中、及び投与終了から最低 12 週間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

3. 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。当該薬剤と併用する場合は、本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(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ため併用しないこと。	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。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル 抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール ケトコナゾール ボリコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 メトクロプラミド プロモクリプチン シメチジン ダナゾール HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビル等	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。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、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	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ことが考えられる。
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		
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	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ことが考えられる。

4. 副作用

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)が認められた。主なものは、口内炎56例(88.9%)、鼻咽頭炎26例(41.3%)、上気道の炎症22例(34.9%)、頭痛21例(33.3%)、下痢21例(33.3%)、ざ瘡様皮膚炎18例(28.6%)、発疹18例(28.6%)、不規則月経14例(22.2%)、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12例(19.0%)、気管支炎12例(19.0%)、ざ瘡11例(17.5%)、口唇炎9例(14.3%)、悪心8例(12.7%)、白血球数減少7例(11.1%)等であった。(承認時)

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)が認められた。主なものは、口内炎29例(63.0%)、下痢26例(56.5%)、ざ瘡20例(43.5%)、疼痛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%)、臨床検査異常9例(19.6%)、筋骨格障害9例(19.6%)、末梢性浮腫9例(19.6%)、疲労8例(17.4%)、胃腸障害8例(17.4%)、浮動性めまい7例(15.2%)、呼吸困難7例(15.2%)、AST(GOT)増加6例(13.0%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患(2.8%)：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。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症(60.6%)：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症[肺炎、敗血症、尿路感染、腎盂腎炎、結核を含むマイコプラズマ感染、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、带状疱疹等]が発現又は悪化することがあるので、これら感染症が診断された場合、症状に応じて休薬又は減量するなど

適切な処置を行うこと。

- 3) 消化管障害：口内炎(78.0%)、下痢(43.1%)、悪心(19.3%)、嘔吐(6.4%)等が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 4) アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー、血管浮腫、過敏性血管炎等の過敏症反応があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 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。
- 6) BKウイルス腎症(頻度不明)：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 体液貯留：心嚢液貯留(2.8%)、末梢性浮腫(10.1%)、胸水(3.7%)、腹水(0.9%)等があらわれることがあるので、頻脈等に注意するなど患者の状態を十分に観察し、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。
- 8) 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、脂質異常、高脂血症、血中コレステロール増加等(20.2%)を生じる可能性があるため、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 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(1.8%)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ので、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、適切な処置を行うこと。
- 10) 腎障害：ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症(いずれも頻度不明)、蛋白尿(4.6%)、血中クレアチニン増加(頻度不明)等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し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚障害：ざ瘡(28.4%)、ざ瘡様皮膚炎(16.5%)、発疹(16.5%)、剥脱性発疹(4.6%)、そう痒症(3.7%)等があらわれることがあるので、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など適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
分類			
感染症	気管支炎、鼻咽頭炎	胃腸炎、咽頭炎、外陰部腫、カンジダ症、外耳炎、口腔	インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、唾液腺炎、爪囲

		ヘルペス、歯周炎、歯肉炎、麦粒腫、皮膚感染、副鼻腔炎、細菌尿	炎、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎、扁桃炎、膀胱炎、腔感染
血液・リンパ		リンパ球減少症、白血球減少症	貧血
代謝・栄養		食欲減退、低カリウム血症	高尿酸血症
精神・神経	頭痛、浮動性めまい	気分変化、不眠症、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー
眼		眼痛、眼瞼浮腫、結膜炎	眼乾燥、霰粒腫
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感
心・血管	高血圧	動悸、不整脈、出血	
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症	気胸、口腔咽頭痛、肺出血、発声障害、鼻出血	気管支痙攣、急性呼吸不全、低酸素症、鼻粘膜障害、鼻閉
消化器	口唇炎、便秘	胃炎、下腹部痛、鼓腸、口内乾燥、歯周病、消化不良、上腹部痛、腸炎、腹痛、腹部不快感	顎下腺腫大、口の錯感覚、歯痛、歯肉痛、小腸閉塞、腹部膨満
肝		肝機能異常	胆嚢炎
皮膚・皮下組織		紅斑、湿疹、色素沈着障害、爪線状隆起、爪破損	そう痒性皮膚疹、貨幣状湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、手皮膚炎、多汗症、脱毛症、爪甲脱落症、点状出血、皮下血腫、皮下出血、皮膚びらん、皮膚炎、皮膚腫瘍、毛細血管拡張症、蕁麻疹
筋骨格		関節痛、筋痙攣、背部痛	顎痛、関節腫脹、筋骨格硬直、筋力低下、四肢痛、莖径部痛
腎・尿路		尿生殖器出血	
生殖器	不規則月経	月経過多、月経障害、卵巣嚢胞、無月経、陰分泌	外陰陰乾燥、月経困難症、性器出血、不正子宮出血、閉経期症状
一般・全身	胸痛、発熱、疲労、疼痛	倦怠感、粘膜の炎症	圧痛、異常感、胸部不快感、限局性浮腫、口渇
障害・処置		挫傷	瘢痕
臨床検査	AST(GOT)増加、白血球数減少	ALT(GPT)増加、ALP増加、好中球数減少、体重減少、尿蛋白	ヘモグロビン減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、体重増加、白血球百分率数異常

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物試験（ラット）で胚・胎児毒性が認められている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

18 歳未満の患者における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

症例： 外国で150mg投与後、心房細動を生じた（1例）。

処置： 心房細動を生じた1例の予後不明であるが、一般的な対症療法を行うこと。本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時： 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

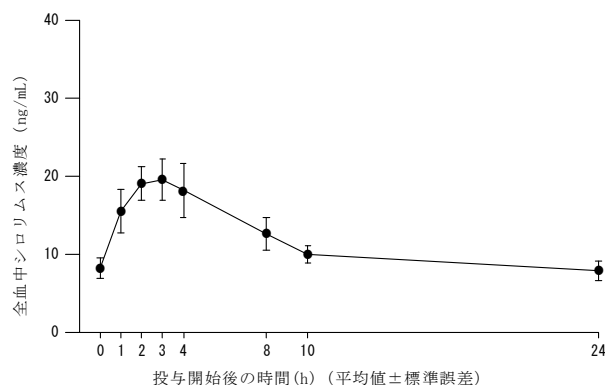
10. その他の注意

- (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。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- (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。
- (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。

【薬物動態】

1. 全血中未変化体濃度¹⁾

本剤 2mg/日 で定常状態にある日本人患者 10 例に本剤 2mg を食後単回投与したときの全血中未変化体濃度は、投与後平均 2.75 時間に最高濃度平均 22.4ng/mL を示し、消失半減期は平均 47.7 時間であった。



定常状態にある患者に、本剤 2mg を食後投与したときの全血中未変化体濃度の推移（上図）と薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V_{ss}/F (L/kg)	$C_{\min,ss}$ (ng/mL)
22.4	2.75	47.7	276	156.9	9.0	8.2
±	±	±	±	±	±	±
9.4	0.73	41.0	122	43.7	6.5	±4.1

平均値±標準偏差

2. 食事の影響²⁾

健康成人 24 例に本薬錠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 32%（19 分）、65% 及び 23% 増加した。（外国人データ）

3. 分布^{3, 4)}

ヒト全血中の³H標識シロリムスの分布（放射活性比：平均値）は、赤血球中で 94.5%、血漿で 3.1%、リンパ球で 1.0%、顆粒球で 1.0% であった。全血／血漿比は 11.1 であった。（in vitro データ）健康成人 27 例に本剤 15 mg を単回経口投与したときの全血／血漿比は 106 であった。（外国人データ）

4. 代謝^{5, 6)}

本剤は CYP3A4 により広範に代謝され、また P-糖蛋白の基質である。本剤の主要な代謝物は、CYP3A4 による O-脱メチル化した代謝物と、水酸化による代謝物であった。

5. 排泄⁷⁾

健康成人男性に¹⁴C標識シロリムスを単回投与したときの尿中及び糞中への排泄量は、それぞれ 2.2%、91.0% であった。（外国人データ）

6. 肝機能障害^{4, 8)}

軽度肝機能障害被験者 13 例、中等度肝機能障害被験者 5 例、重度肝機能障害被験者 9 例、肝機能正常被験者を対象に、本薬液剤 15mg を単回投与したとき、軽度、中等度、重度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較して AUC_{∞} はそれぞれ 48%、96%、210% 増大し、見かけのクリアランス (CL/F) はそれぞれ 32%、36%、67% 減少し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 25%、89%、168% 延長した。（外国人データ）

7. 薬物相互作用（外国人データ）

(1) ジルチアゼム⁹⁾

健康成人 18 例に本薬液剤 10mg とジルチアゼム 120mg を単回併用投与したとき、単独投与時に比べ本薬の $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 及び AUC がそれぞれ 43%、29% 及び 60% 増加したが、本薬はジルチアゼムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) ベラパミル¹⁰⁾

健康成人 25 例に本薬液剤 2mg、1 日 1 回とベラパミル 180mg、1 日 2 回を反復併用投与したとき、単独投与と比べ本薬の $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 及び AUC_{24h} がそれぞれ 134%、8% 及び 116% 増加し、S(-)ベラパミルの $C_{\max}$ 及び

AUC_{12h} がそれぞれ 46% 及び 48% 増加、 $t_{\max}$ が 24% 低下した。

(3) エリスロマイシン¹¹⁾

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

(4) ケトコナゾール¹²⁾

健康成人 23 例にケトコナゾール 200mg/日、10 日間反復投与中に本薬液剤 5mg を単回併用投与したとき、単独投与と比べ本薬の $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 及び AUC がそれぞれ 342%、38% 及び 990% 増加したが、本薬はケトコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) リファンピシン¹³⁾

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

(6) シクロスポリン¹⁴⁾

健康成人 24 例に本薬錠剤 10mg とシクロスポリン 300mg（100mg カプセル）を単回併用投与したとき、単独投与に比べ本薬の $C_{\max}$ 及び AUC がそれぞれ 512% 及び 148% 増加したが、本薬はシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、健康成人 22 例にシクロスポリン 300mg 単回投与 4 時間後に本薬 10mg を投与したとき、単独投与と比べ本薬の $C_{\max}$ 及び AUC は共に 33% 増加した。

【臨床成績】

臨床試験（MILES 試験）¹⁵⁾

リンパ脈管筋腫症患者 89 例（全例女性、日本人患者 24 例を含む）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤又はプラセボを空腹時又は食後いずれかの条件で経口投与することとし（本剤開始用量は 2mg/日）、本剤投与量は、全血中トラフ濃度が 5~15ng/mL の範囲を維持するよう用量調節した。投与 1 年間の 1 秒量 (FEV_1) の傾きは表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた ($P<0.0001$)。

表 投与 1 年間に於ける FEV_1 値の変化 (mL/月) (ITT 集団、OC)

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95% 信頼区間] ^{b)} 、 p 値 ^{b)}
ベースライン ^{a)} (mL)	1357±400 (46)	1378±446 (43)	
投与 12 カ月後 (mL)	1383±394 (41)	1272±414 (34)	
変化量 (mL)	19±124 (41)	-134±182 (34)	
傾き ^{b)} (mL/月)	1.1±2.0 (46)	-11.8±2.0 (43)	12.9 [7.3, 18.5] p<0.0001

平均値±標準偏差（例数）、傾きは点推定値±標準誤差（例数）

a) 投与前に測定した 2 回のうちの最大値

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

【薬効薬理】

1. In vitro試験において、本剤はリンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者から採取したLAM平滑筋様細胞の増殖を抑制した¹⁶⁾。
2. 本剤はマウスLAMモデルにおいて、肺組織の破壊及び肺胞空隙面積の拡大を抑制した¹⁷⁾。
3. LAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞では、血管内皮増殖因子 (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 (MMP) が増加するが、本剤はLAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞におけるVEGF及びMMPの増加を抑制した^{17)、18)}。
4. 本剤の作用機序としては、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る^{16)、19)、20)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：シロリムス (JAN)

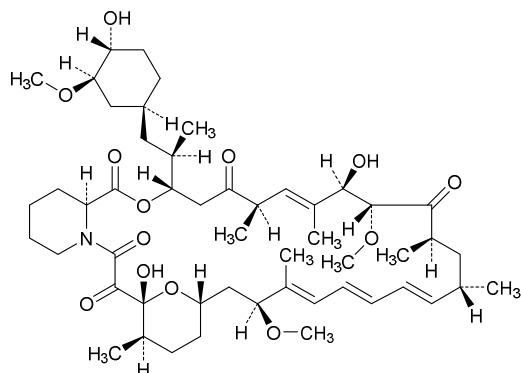
英 名：Sirolimus

化学名：(1*R*, 9*S*, 12*S*, 15*R*, 16*E*, 18*R*, 19*R*, 21*R*, 23*S*, 24*E*, 26*E*, 28*E*, 30*S*, 32*S*, 35*R*)-1, 18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*, 3*R*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30. 3. 1. 0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン

分子式：C₅₁H₇₉NO₁₃

分子量：914. 17

構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末である。

本品は光により分解する。

融 点：約 179℃ (分解)

【承認条件】

国内での投与経験が極めて限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ラパリムス錠 1mg：PTP30 錠 (10 錠×3)

【主要文献】

- 1) 社内資料：MLSTS 総括報告書 (12 ヶ月中間報告)
- 2) 社内資料：高脂肪食の影響 (31331)
- 3) 社内資料：血球中の分布 (22348)
- 4) Zimmerman JJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2008; 48: 285-292
- 5) Crowe A and Lemaire M.: Pharm Res. 1998; 15(11): 1666-1672
- 6) 社内資料：代謝 (29756)
- 7) 社内資料：排泄 (26642)
- 8) Zimmerman JJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2005; 45: 1368-1372
- 9) 社内資料：ジルチアゼムとの薬物相互作用 (33150)
- 10) 社内資料：ベラパミルとの薬物相互作用 (45726)
- 11) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物相互作用 (45727)
- 12) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 (31057)
- 13) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 (31332)
- 14) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用 (31265)
- 15) McCormack FX, et al.: N Engl J Med 2011; 364(17): 1595-1606
- 16) Goncharova EA, et al.: J Biol Chem 2002; 277(34): 30958-30967
- 17) Goncharova EA, et al.: Sci Transl Med 2012; 4(154): 154ra134. doi:10. 1126
- 18) El-Hashemite N, et al.: Cancer Res 2003; 63: 5173-5177
- 19) Goncharova EA, et al.: Mol Cell Biol 2011; 31(12): 2484-2498
- 20) Goncharova EA et al.: Mol Pharmacol 2008; 73(3): 778-788

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10
TEL:03-5651-1329

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

目次

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠	11
1.8.2.1 効能・効果	11
1.8.2.1.1 効能・効果及び設定根拠	11
1.8.2.1.2 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠	14
1.8.2.2 用法・用量	14
1.8.2.2.1 用法・用量及び設定根拠	14
1.8.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠	16
1.8.2.3 参考文献	19

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

1.8.2.1.1 効能・効果及び設定根拠

リンパ脈管筋腫症

〔設定根拠〕

リンパ脈管筋腫症（LAM）患者では、肺の LAM 病変を形成する細胞で mammalian Target of Rapamycin（mTOR）系が活性していること、mTOR 阻害薬であるシロリムス（本薬）が LAM 患者の平滑筋様細胞における過剰リン酸化と DNA 合成を阻害すること、また本薬は tuberous sclerosis complex（TSC）2 遺伝子欠損腫瘍細胞を移植したマウスにおいて腫瘍サイズを縮小させるとともに生存率を高め、TSC2 遺伝子変異を有するラットにおいても腎腫瘍体積を縮小させる作用を有することなどが明らかとなっている<2.6.2.2>。そこで、LAM に対する本薬の臨床試験が相次いで行われ、次の結果が得られた。

CAST 試験<5.4.3-3 参>

米国シンシナティ小児病院医療センターにおいて、非盲検、オープンラベル第 I / II 相試験（CAST 試験）として計画され、主目的を「mTOR シグナル伝達抑制作用を有する本薬の TSC あるいは LAM 患者の AML の大きさに対する影響を検討すること」、副次的目的を「LAM 患者の呼吸機能に対する影響を検討すること」として、実施された。患者 25 例に本薬を初期 0.25 mg/m²/日投与し、全血中トラフ濃度が 1～5 ng/mL になるよう投与量を調節した。また、投与 4 ヶ月までの AML の縮小率を指標にトラフ濃度を 5～10 ng/mL、10～15 ng/mL となるよう 2 ヶ月ごとに段階的に投与量を調節し、投与 12 ヶ月後に本薬を終了し、さらに 12 ヶ月間観察した。

主要評価項目の AML の大きさの変化率は、ベースライン（100%）に対して投与 12 ヶ月後の平均（±SD）は 53.2±26.6%（95%CI：46.3～60.2%）と、有意に縮小した（P<0.001）。本薬の投与終了後の 12 ヶ月間にベースラインの 85.9±28.5%（95%CI：78.7～93.2%）まで AML の大きさが戻った。一方、副次評価項目として呼吸機能の評価が可能であった 11 例の LAM 患者において、1 秒量（FEV1）及び努力肺活量（FVC）などを経時的に測定した。この結果、FEV1 では、投与 6 ヶ月後にベースラインから平均（±SD）120±230 mL の有意な増加がみられた（P=0.009）。投与 12 ヶ月後では、FEV1 は 118±330 mL の増加が認められたが、有意差はなかった（P=0.06）。ただし、LAM 患者の FEV1 が年間 75 mL 低下するという過去の報告と比べると今回の結果は意味のある増加であったとされた。FEV1 は本薬の投与を終了した 12 ヶ月後、依然ベースラインより平均（±SD）62±411 mL 高かった。一方 FVC については、投与 6 ヶ月後（平均値不明、P=0.002）、投与 12 ヶ月後（390±570 mL、P<0.001）とも有意な増加を示し、本薬の投与を終了した 12 ヶ月後（346±712 mL、P=0.01）もベースラインに比し有意に高かった。この

他、投与 12 ヶ月後の残気量（RV）は、全肺気量の有意変化を伴うことなく %RV で平均（±SD） $27.0 \pm 27.1\%$ に減少した。肺拡散能力（DLco）の変化は認められなかった。

有害事象は、25 例中、アフタ性潰瘍又は粘膜炎が 17 例、高脂血症が 13 例、上気道感染が 11 例、下痢が 7 例などに認められた。重篤な有害事象は 9 例に認められ、このうち、本薬との関連を否定できなかったものは 6 例あり、脱水を伴う下痢、市中肺炎、腎盂腎炎、猫に噛まれた後の下肢蜂巣炎、口内炎、腎 AML の出血であった。

以上の結果から、臨床的に重要な有害事象も認められるが、本薬が AML 及び LAM に対して有望な薬剤であることが示唆された。

MILES 試験＜5.4.3-2 参＞

上記 CAST 試験において、少数例ではあるが本薬の 12 ヶ月投与で LAM 患者の呼吸機能が改善することが強く示唆された。この結果を受けて本薬の LAM 患者の呼吸機能に対する効果を検証するために、米国、カナダ及び日本の 3 ヶ国による医師主導の国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験が行われ、89 例の LAM 患者が本薬群（46 例）又はプラセボ群（43 例）の無作為割付を受けた。本薬又はプラセボは 1 年間経口投与された。本薬の初期用量は 2 mg/日とし、その後、全血中薬物トラフ濃度を 5～15 ng/mL に維持するよう用量の調節が行われた。観察期間は、治療期 1 年間と後観察期 1 年間であった。

投与 12 ヶ月を通した FEV1 Slope は、プラセボ群で平均（±SE） 12 ± 2 mL/月有意に低下（ $P < 0.001$ vs Slope=0）したのに対して、本薬群では 1 ± 2 mL/月上昇し、両群間に有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。また、同様に FVC Slope は、プラセボ群で -11 ± 3 mL/月に対して本薬群では 8 ± 3 mL/月であり、両群間に有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。なお、事後解析の結果、本薬の FEV1 及び FVC に対する効果は、日本人と外国人で類似していた。その他、プラセボ群に対して本薬群は、FRC、EuroQOL- VAS、FPI の総スコアにも有意な改善を認めた。TLC、RV、DLco、6 分間歩行距離には両群間の差はなかった。さらに、LAM 細胞で産生され、リンパ管内皮細胞増殖因子である血清 VEGF-D 値の Slope（平均±SD）は、本薬群（ -88.01 ± 16.61 pg/mL）では、プラセボ群（ -2.42 ± 17.23 pg/mL）に比し有意に減少した（ $P = 0.001$ ）。本薬投与終了後、呼吸機能は再び低下したが、その低下速度（Slope）はプラセボ群と同程度であった。

本薬群の有害事象には、感染、疼痛、口内炎、下痢、呼吸障害が多く、多くの患者で認められた。本薬群の重篤な有害事象には、疼痛、感染、心障害、心嚢液貯留などが認められたが、発現頻度は本薬群で 17.4%（8/46 例）、プラセボ群で 30.2%（13/43 例）とプラセボ群の方が高率であった。

以上の結果から、LAM 患者に対して本薬は、呼吸機能を安定させ、血清 VEGF-D 値を低下させ、症状の低減と QOL の改善をさせることから有用な薬剤であると考えられた。

MLSTS 試験＜5.3.5.2-2＞

MILES 試験では本薬が投与された日本人患者は 13 例のみであったことから、日本人に対する本薬の安全性情報をさらに集積することを目的に、MILES 試験に参加した中田、井上らが中心となり、自ら国内の LAM 患者を対象とする多施設共同の医師主導治験（MLSTS 試験）を計画し

た。試験は、本薬を2年間投与したときの安全性を主要評価項目、有効性及び薬物動態を副次評価項目とし、2012年8月から開始され、今般12ヵ月のカットオフデータによる63例の中間報告がまとめられた。MILES試験と同様に、すべての患者で本薬を2mg/日投与で開始し、全血中薬物トラフ濃度を5～15 ng/mLの範囲となるよう投与量を調節した。

投与52週を通したFEV1のSlopeは平均（±SE） 3.0 ± 1.9 mL/月、95%信頼区間は-0.8～6.8 mL/月であり、MILES試験と同様な結果と考えられた。一方、FVCのSlopeは 0.2 ± 1.9 mL/月増加したが、MILES試験の結果とは必ずしも一致しなかった。しかし、MILES試験の対象である%FEV1が70%未満の患者層では、FVCのSlopeは 4.1 ± 2.7 mL/月増加し、MILES試験の結果と一致した。また、FPI、EuroQOL-VAS及びSGRQのいずれのスコアにもベースラインと比べ有意な変化は認められなかったが、いずれのスコアも改善方向にあった。さらに、血清VEGF-Dは1ヵ月あたり85.9 pg/mL有意に低下し（ $P < 0.0001$ vs 傾き=0）、52週後の変化量は -1250.8 ± 217.9 pg/mLであった（ $P < 0.0001$ ）。

患者63例全例（100.0%）で副作用が発現した。口内炎が88.9%と最も多く、次いで鼻咽頭炎が41.3%、上気道の炎症が34.9%、頭痛が33.3%、下痢が33.3%、ざ瘡様皮膚炎が28.6%、発疹が28.6%、不規則月経が22.2%、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常、脂質異常症及び高脂血症が合わせて19.0%、気管支炎19.0%、ざ瘡が17.5%、口唇炎が14.3%、悪心12.7%、白血球数減少が11.1%などであった。患者63例中、Grade 4以上の副作用は発現しなかったが、Grade 3（高度）の副作用が11例（17.5%）の患者にみられ、患者ごとに口内炎、腹痛、小腸閉塞、気管支炎＋急性呼吸不全、食欲減退、肺障害、肺炎、呼吸困難、腸炎、歯槽骨炎、胸水であった。重篤な有害事象は全63例中15例に発現し、患者ごとの内訳は、卵巣嚢胞、肺炎、月経過多＋貧血、肋骨骨折＋血胸、気管支炎＋急性呼吸不全、腹痛、小腸閉塞、肺障害（薬剤性）、肺障害（薬剤性）、呼吸困難＋胸痛、人工流産、腸炎、発熱＋食欲減退＋呼吸困難、带状疱疹、及び急性腎盂腎炎であった。そのうち本薬との因果関係を否定できなかったものは13例で、急性腎盂腎炎、肋骨骨折＋血胸を除くすべての事象であった。なお、肺障害の1例を除き、いずれも症状軽快後に本薬の投与を再開した。有害事象は、先行するMILES試験でみられたものと類似しており、本薬の1日量2mgを中心とした12ヵ月間投与に対する忍容性は許容できる範囲であることが示唆された。ただし、重篤な有害事象として本薬との因果関係が疑われる薬剤性肺障害が2例に発現した。いずれも注意深い観察による早期発見により回復可能な程度であり、適切な対処により回復した。

以上より、本薬の12ヵ月間投与では、日本人LAM患者においてMILES試験と類似の安全性が確認されており、有効性についてもMILES試験と同程度に日本人LAM患者の呼吸機能を安定させることが確認されたが、QOLを改善させるには至らなかった。また、本薬の安全性及び有効性とも日本人と外国人との差はないと考えられた。

以上の基礎的、臨床的検討結果から本薬は、LAMの主症状である呼吸機能を安定させ、肺外病変であるAMLを縮小させたことから、効能・効果として「リンパ脈管筋腫症」を設定することは妥当と判断した。

1.8.2.1.2 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠

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。

〔設定根拠〕

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）など多くの呼吸器疾患に類似している。また、LAM の肺病変の有無は胸部単純性 X 線写真では検出感度が低く、軽症の症例では見逃されやすいため高分解能 CT 撮影が必要である。

2008 年、日本呼吸器学会誌に厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班による LAM の診断基準が掲載¹⁾されたので、参照するよう注意喚起した。

1.8.2.2 用法・用量

1.8.2.2.1 用法・用量及び設定根拠

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

〔設定根拠〕

本薬の LAM に対する用量設定試験は行われていないが、LAM を対象とした CAST 試験<5.4.3-3 参>、MILES 試験<5.4.3-2 参>及び MLSTS 試験<5.3.5.2-2>ではいずれも初期投与量を設定し、その投与後に薬効又はシロリムス全血中トラフ濃度をみながら投与量の増減を行い、試験が実施された。

すなわち、CAST 試験では、初期投与量を 0.25 mg/m² (0.5～1 mg : 目標トラフ濃度 0～5 ng/mL) で開始し、2 ヶ月ごとに AML 量の減少効果 (10% 以上) を指標に、0.5 mg/m² (1～2 mg : 目標トラフ濃度 5～10 ng/mL)、1～3 mg/m² (2～6 mg : 目標トラフ濃度 10～15 ng/mL) と投与量を増量した。この結果、20 例中 1～5 ng/mL で維持された 1 例を除き、全例が 10～15 ng/mL まで増量された。また、2 mg/日投与によりトラフ濃度が 5～10.1 ng/mL を示し、この濃度がおおむね呼吸機能 (FEV1) の改善と非改善を分ける変曲点の濃度であったこと、1 例を除き 5～15 ng/mL で本薬の投与を完全に中止せざるを得なかった有害事象はみられなかったことなどが明らかとなった。

MILES 試験では、CAST 試験の結果を踏まえて、初期投与量を 2 mg/日に設定した。また、トラフ濃度による治療域を 5～15 ng/mL と設定した。この治療域は、既に本薬が米国 FDA で適応を受けている腎移植後の拒絶反応予防で設定された治療域であったこと<2.7.3.4>及び CAST 試験の中間結果で、目標とするトラフ濃度が 1～5 ng/mL である投与初期の 2 ヶ月間は LAM 患者 7 例中 4 例の FEV1 がベースラインより下回り、5～10 ng/mL を目標とした次の 2 ヶ月間で 7 例

中 5 例の FEV1 がベースラインを上回ったことに基づいたものであった。この設定で試験を行った結果、本薬群はプラセボ群に対して有意に優れた呼吸機能を改善、血清 VEGF-D 値を低下、QOL を改善した<2.7.3.3.2>。また、安全性についてもいずれもよく知られた有害事象であり、重篤な有害事象又は副作用の頻度はプラセボ群と差がなく、許容される範囲の有害事象と考えられた。

MILES 試験での本薬投与状況は<2.7.2.2.2.2>に示したとおり、投与量の平均は 1.8～2.0 mg/日で、投与期間中に 1 度でも 3 mg/日以上へ増量した例は 46 例中 14 例（30%）あり、うち 2 例は 4 mg/日まで増量した例であった。また、1 度でも 1 mg/日へ減量した例は 10 例（22%）あった。これらの患者の平均トラフ濃度（=トラフ濃度曲線による AUC を測定期間で除した値）は全体平均（±SD）で 7.1 ± 2.3 ng/mL、外国人、日本人ではそれぞれ 7.0 ± 2.6 ng/mL、 7.3 ± 1.5 ng/mL と人種差は認められなかった（一般線形モデル：P=0.1402）。

日本人LAM患者を対象に安全性を主目的としたMLSTS試験では、1.8.2.1.1に記載したとおり、MILES試験の投与方法に準じて試験が行われている。すなわち、初期投与量を 2 mg/日で開始し、全血中トラフ濃度の治療域を 5～15 ng/mLと設定し、この範囲に入るよう投与量を増減した。12 ヶ月中間報告では、22 例（34.9%）が投与後 1 週時点で 5 ng/mL未満、41 例（65.1%）が目標の 5～15 ng/mLの範囲内にあった。投与量の各評価時点の平均は 1.9～2.2 mg/日（最大 4 mg/日）で、平均トラフ濃度は全体で 6.5 ± 2.5 ng/mLであった。

平均トラフ濃度と FEV1 の関係については<2.7.3.3.3>に記載したとおり、12 ヶ月中間報告では 7 ng/mL 以上の方がそれ未満より FEV1 変化量の推移が高かったが、明らかな関係は得られなかった。安全性については、トラフ濃度の 5～15 ng/mL の範囲では良好な忍容性を示し、有害事象とトラフ濃度との明らかな関係はみられなかった<2.7.4.5.2>。また、中止・休薬・減量例とその他の例で有害事象発現時のトラフ濃度の分布の違いも認められなかった。

以上、MILES試験、MLSTS試験の結果からみると、初期 2 mg/日で投与を開始し、この投与量で多くの患者のトラフ濃度は治療域（5～15 ng/mL）を確保した。30～40%の患者では治療域下限値（5 ng/mL）を下回り、3 mg/日へ増量、また一部の患者で最大 4 mg/日まで投与された。しかし、事後解析の結果<2.7.3.3.3>、平均トラフ濃度と FEV1 の変化に明確な結論を見出せていないことから、現時点では本薬の用法・用量として冒頭の設定は妥当と考えられた。なお、最近のAndoらの報告²⁾において、トラフ濃度を 5 ng/mL未満で本薬を投与している日本人LAM患者のFEV1、FVCが改善したことを示した。また、MLSTS試験の中で、平均トラフ濃度が 5 ng/mL を下回った 9 例（3 ng/mL未満：4 例、3～4 ng/mL未満：2 例、4～5 ng/mL未満：3 例）について、FEV1 及びFVCのベースラインからの変化量をみると、3 ng/mL未満ではFEV1 及びFVCが大きく減少した症例があり、3～4 ng/mL未満では変化量は安定しなかった。一方で、4～5 ng/mL未満の層ではFEV1 及びFVCが大きく悪化した症例はなく、変化量も比較的安定した傾向が認められた。したがって、全血中トラフ濃度が 5 ng/mL未満であっても、呼吸機能の改善又は悪化抑制が認められる可能性はあると考えられる。しかしながら、いずれの濃度区分も 2～4 例と極めて少数のため十分な検討は困難であった。今後さらにデータを蓄積した上で必要に応じて検討すべき課題と考えられた。

1.8.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意及び設定根拠

1. 高脂肪食の摂取後に本剤を投与した場合、血中濃度が増加するとの報告がある。【薬物動態】の項参照]
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。

〔設定根拠〕

高脂肪食摂取後に本薬を単回経口投与すると、空腹時に比べて、 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} がそれぞれ 32% (19 分)、65%、23%及び 23%増加したが、 $t_{1/2}$ は食事の影響を受けなかった。また、食後に本薬を投与すると被験者間及び被験者内の変動が大きくなった。 t_{max} 及び C_{max} は食事で影響されるが、 $t_{1/2}$ 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た<5.3.3.1-3 参>。このように本薬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、本薬の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ることから注意喚起した。

2. 本剤の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。

《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

〔設定根拠〕

米国添付文書において、シロリムスのトラフ濃度の上昇に伴い間質性肺疾患のリスクが高まる可能性がある」と記載されている。臓器移植患者を対象とした主要試験である 301-US試験<5.4.4-2 参>及び 302-GL試験<5.4.4-3 参>の 2 データを併合して検討した結果、間質性肺疾患を発現した患者 7 例のうち、1 例は平均トラフ濃度が 5.9 ng/mLであったが、他の 6 例は 10 ng/mLを超え、そのうち 4 例はLAMの推奨治療域（5～15 ng/mL）を超えていた。また、間質性肺疾患非発現例（n=896）の平均（±SD）トラフ濃度は 13.4±7.6 ng/mLであったのに対して、間質性肺疾患発現例（n=7）では 17.8±7.6 ng/mLと高かった（有意差なし）。さらに、維持投与における投与量群別の間質性肺疾患の発現率は、本薬 2mg/日群で 0.23%であるのに対して、5mg/日群では 1.29%（有意差なし）であった。したがって、本薬の間質性肺疾患の発現リスクは、トラフ濃度や投与量の増加に伴い高まる可能性があると考えられたことから注意喚起した。また、本薬を投与したMLSTS試験において、カットオフの時点（2013 年 12 月 12 日）で 2 例（3.2%）

の薬剤性肺障害を認めた<2.7.4.2.1.5.6>。この2例のうち1例は、投与46日後に発熱を訴え、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（581 U/mL）を示した症例であった。本薬の投与を中止し、入院して酸素投与とステロイド治療を受け、1週間後に軽快し、退院した。他の1例は、無症候性で一時休薬後に本薬の投与を再開している。一方、本薬と同じmTOR阻害薬であるエベロリムス（アフィニートール錠）³⁾では12.4%、代謝物がシロリムスであるテムシロリムス（トーリセル点滴静注液）⁴⁾では17.1%に間質性肺疾患が報告されている。このため、本薬においても間質性肺疾患が発現した場合の対処方法を示すことが重要と考え、アフィニートール錠、トーリセル点滴静注液の添付文書を参考に休薬・中止の目安を設定した。なお、当該目安については、専門家の監修を得た。

3. 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、本剤の全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。〔「慎重投与」、「相互作用」、【臨床成績】の項参照〕

〔設定根拠〕

本項は、本剤の開発時に得られた情報などに基づいて設定した。

特に、肝機能障害がある患者への投与に関しては、Child-Pugh 分類（脳症、腹水、ビリルビン値、アルブミン値、プロトロンビン時間でグレードを判定）の Grade A（軽症）、Grade B（中等症）及び Grade C（重症）の肝障害患者と健康成人で薬物動態を比較した結果、 $t_{1/2}$ 、AUC 及び CL/F に有意差が認められ、Child-Pugh 分類の Grade の上昇に伴い、 $t_{1/2}$ は A で 25%、B で 89%、C で 168% 延長し、AUC は A で 48%、B で 96%、C で 210% 増大、体重で標準化した CL/F は A で 32%、B で 36%、C で 67% 減少した <2.7.2.3.5>。この結果から、肝障害がある患者には本薬の曝露が増大する可能性があるため、全血中本薬濃度をモニタリングする必要があると考えられた。

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についても、薬物相互作用に関する臨床薬理試験 <2.7.2.2.3> の成績に基づき、本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節することとした。

なお、MILES 試験及び MLSTS 試験のいずれにおいても、トラフ濃度が 5～15 ng/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、15 ng/mL 以内を目安として投与量を調節することとした。

4. 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。〔「慎重投与」、【薬物動態】の項参照〕

〔設定根拠〕

上述の通り、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、その変化率の程度に基づいて、中等度から重度の肝障害がある場合は投与量を 50% 減量することを考慮する必要があると考えられた。

1.8.2.3 参考文献

- 1) 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義一, 北市正則, 審良正則. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班. リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準日呼吸会誌 2008;46(6):425-7.
- 2) Katsutoshi Ando, Masatoshi Kurihara, Hideyuki Kataoka, Masako Ueyama, Shinsaku Togo, Teruhiko Sato, Tokuhide Doi, Shin-ichiro Iwakami, Kazuhisa Takahashi, Kuniaki Seyama, Masashi Mikami. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. Respiratory Investigation, 2013.
(ア) ([http://www.respiratoryinvestigation.com/article/S2212-5345\(13\)00040-3](http://www.respiratoryinvestigation.com/article/S2212-5345(13)00040-3))
- 3) アフィニトール錠 2.5mg/アフィニトール錠 5mg の添付文書、2013 年 2 月改訂（第 7 版）
- 4) トーリセル点滴静注液の添付文書、2012 年 7 月改訂（第 2 版）

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

目次

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠	22
1.8.3.1 警告	22
1.8.3.2 禁忌	22
1.8.3.3 使用上の注意	23
1.8.3.3.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	23
1.8.3.3.2 重要な基本的注意	23
1.8.3.3.3 相互作用	24
1.8.3.3.4 副作用	25
1.8.3.3.5 高齢者への投与	29
1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
1.8.3.3.7 小児等への投与	29
1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響	29
1.8.3.3.9 過量投与	29
1.8.3.3.10 適用上の注意	30
1.8.3.3.11 その他の注意	30

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

本剤の使用上の注意は、本剤の開発時に得られた情報、国際共同臨床試験（MILES 試験）の成績＜5.4.3-2 参＞、外国の添付文書[米国(2011 年 7 月版、＜1.6.2＞)、イギリス（2012 年 3 月版、＜1.6.2＞）、Company Core Data Sheet (CCDS、ver34.0、2012 年 6 月版、＜1.6.3＞)] 及び他の mTOR 阻害剤の添付文書（テムシロリムス「トーリセル点滴静注液 2012 年 7 月改訂第 2 版」、エベロリムス「アフィニトール錠 2013 年 2 月改訂第 7 版」）を参考にして設定した。

1.8.3.1 警告

第 1 項は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、本剤を使用する医療施設及び医師の要件などについて示した。

第 2 項は、本剤の投与によって致死的で極めて重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

第 3 項は、他の mTOR 阻害剤の添付文書に準じて記載した。

【警告】

1. 本剤は、本剤及びリンパ脈管筋腫症に十分な知識を持つ医師のもとで使用する。
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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
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。[「重要な基本的注意」の項参照]

1.8.3.2 禁忌

第 1 項は、重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に対して過敏症状の既往のある患者に対する注意として投与禁忌を設定した。

第 2 項は、動物試験で胚・胎児毒性が認められていることから投与禁忌を設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

第(1)、(4)項は、他の mTOR 阻害剤の添付文書に準じ記載した。

第(2)、(3)、(5) 項は、外国の添付文書で慎重投与とされている事項に基づいて、以下のよう

- | |
|--|
| <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ul style="list-style-type: none">(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。〕(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。〕(3) 肝機能障害がある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照〕(4) 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る。「重要な基本的注意」の項参照〕(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 |
|--|

1.8.3.3.2 重要な基本的注意

本項は、本剤投与後の重大な副作用の発現を回避するための注意喚起を、本剤の開発時に得られた情報、他の mTOR 阻害剤の添付文書及び外国の添付文書から以下のように設定した。

2. 重要な基本的注意

- (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。
 - 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。
 - 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 [DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (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。
- (4) 本剤投与により脂質異常があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施し、脂質異常がみられた場合は、適切な食事指導、運動指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

- (5) 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（致死的）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薬し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
- (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。
- (7) 妊娠可能な婦人に投与する場合には、投与期間中、及び投与終了から最低 12 週間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

1.8.3.3 相互作用

本項は、本剤の開発時に得られた情報（＜2.7.4.5.3＞薬物相互作用の項）などに基づいて設定した。なお、「(1) 併用禁忌」の項は、他の mTOR 阻害剤の添付文書を参考に設定し、「(2) 併用注意」の項は、＜2.7.4.5.3＞などに記載されている医薬品名のうち、国内販売中の医薬品などを設定した。

3. 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。当該薬剤と併用する場合は、本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(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）	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。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル 抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール ケトコナゾール ポリコナゾール等 マクロライド系抗生物質	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。

エリスロマイシン クラリスロマイシン 等 メトクロプラミド ブロモクリプチン シメチジン ダナゾール HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビル等		
グレープフルーツジュース	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	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ことが考えられる。
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	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ことが考えられる。

1.8.3.3.4 副作用

「副作用発生状況の概要」

国内の患者（63 例）を対象とした国内医師主導治験（MLSTS 試験）の 12 ヶ月報告及び日本・米国・カナダの患者（46 例）を対象とした国際共同臨床試験（MILES 試験）でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

「重大な副作用」

本剤の開発時に得られた情報及び外国の添付文書を参考にして「間質性肺疾患」、「感染症」、「消化管障害」、「アナフィラキシー」、「進行性多巣性白質脳症（PML）」、「BK ウイルス腎症」、「体液貯留」、「脂質異常症」、「創傷治癒不良」、「腎障害」、「皮膚障害」を記載した。

「その他の副作用」

国内医師主導治験（MLSTS 試験）及び国際共同臨床試験（MILES 試験）における本剤投与患者（計 109 例）の副作用（臨床検査値異常を含む）を、発現頻度 5%及び 1%で分けて記載した。

4. 副作用

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）が認められた。主なものは、口内炎 56 例（88.9%）、鼻咽頭炎 26 例（41.3%）、上気道の炎症 22 例（34.9%）、頭痛 21 例（33.3%）、下痢 21 例（33.3%）、ざ瘡様皮膚炎 18 例（28.6%）、発疹 18 例（28.6%）、不規則月経 14 例（22.2%）、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 12 例（19.0%）、気管支炎 12 例（19.0%）、ざ瘡 11 例（17.5%）、口唇炎 9 例（14.3%）、悪心 8 例（12.7%）、白血球数減少 7 例（11.1%）等であった。（承認時）

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）が認められた。主なものは、口内炎 29 例（63.0%）、下痢 26 例（56.5%）、ざ瘡 20 例（43.5%）、疼痛 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%）、臨床検査異常 9 例（19.6%）、筋骨格障害 9 例（19.6%）、末梢性浮腫 9 例（19.6%）、疲労 8 例（17.4%）、胃腸障害 8 例（17.4%）、浮動性めまい 7 例（15.2%）、呼吸困難 7 例（15.2%）、AST(GOT)増加 6 例（13.0%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患**（2.8%）：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。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症**（60.6%）：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症〔肺炎、敗血症、尿路感染、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、带状疱疹等〕が発現又は悪化することがあるので、これら感染症が診断された場合、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **消化管障害**：口内炎（78.0%）、下痢（43.1%）、悪心（19.3%）、嘔吐（6.4%）等が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシー、血管浮腫、過敏性血管炎等の過敏症反応があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 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。
- 6) **BK ウイルス腎症**（頻度不明）：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **体液貯留**：心嚢液貯留（2.8%）、末梢性浮腫（10.1%）、胸水（3.7%）、腹水（0.9%）等があらわれることがあるので、頻脈等に注意するなど患者の状態を十分に観察し、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。
- 8) **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、脂質異常、高脂血症、血中コレステロール増加等（20.2%）を生じる可能性があるため、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 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（1.8%）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ので、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、適切な処置を行うこと。
- 10) **腎障害**：ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症（いずれも頻度不明）、蛋白尿（4.6%）、

血中クレアチニン増加（頻度不明）等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し、適切な処置を行うこと。

- 11) **皮膚障害**: ざ瘡（28.4%）、ざ瘡様皮膚炎（16.5%）、発疹（16.5%）、剥脱性発疹（4.6%）、そう痒症（3.7%）等があらわれることがあるので、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など適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 分類	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	気管支炎、鼻咽頭炎	胃腸炎、咽頭炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、口腔ヘルペス、歯周炎、歯肉炎、麦粒腫、皮膚感染、副鼻腔炎、細菌尿	インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、唾液腺炎、爪囲炎、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎、扁桃炎、膀胱炎、膣感染
血液・リンパ		リンパ球減少症、白血球減少症	貧血
代謝・栄養		食欲減退、低カリウム血症	高尿酸血症
精神・神経	頭痛、浮動性めまい	気分変化、不眠症、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー
眼		眼痛、眼瞼浮腫、結膜炎	眼乾燥、霰粒腫
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感
心・血管	高血圧	動悸、不整脈、出血	
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症	気胸、口腔咽頭痛、肺出血、発声障害、鼻出血	気管支痙攣、急性呼吸不全、低酸素症、鼻粘膜障害、鼻閉
消化器	口唇炎、便秘	胃炎、下腹部痛、鼓腸、口内乾燥、歯周病、消化不良、上腹部痛、腸炎、腹痛、腹部不快感	顎下腺腫大、口の錯感覚、歯痛、歯肉痛、小腸閉塞、腹部膨満
肝		肝機能異常	胆嚢炎
皮膚・皮下組織		紅斑、湿疹、色素沈着障害、爪線状隆起、爪破損	そう痒性皮疹、貨幣状湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、手皮膚炎、多汗症、脱毛症、爪甲脱落症、点状出血、皮下血腫、皮下出血、皮膚びらん、皮膚炎、皮膚腫瘍、毛細血管拡張症、蕁麻疹
筋骨格		関節痛、筋痙攣、背部痛	顎痛、関節腫脹、筋骨格硬直、筋力低下、四肢痛、兎径部痛
腎・尿路		尿生殖器出血	
生殖器	不規則月経	月経過多、月経障害、卵巣嚢胞、無月経、膣分泌物	外陰腔乾燥、月経困難症、性器出血、不正子宮出血、閉経期症状
一般・全身	胸痛、発熱、疲労、疼痛	倦怠感、粘膜の炎症	圧痛、異常感、胸部不快感、限局性浮腫、口渇
障害・処置		挫傷	癬痕
臨床検査	AST (GOT) 増加、白血球数減少	ALT (GPT) 増加、Al-P 増加、好中球数減少、体重減少、尿蛋白、	ヘモグロビン減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、体重増加、白血球百分率数異常

1.8.3.3.5 高齢者への投与

本剤の国内臨床試験では65歳以上の使用経験がなく、また、海外の添付文書では65歳以上の患者数が不十分のため若年者と異なるか否か判定できなかったことより、他のmTOR阻害剤（エベロリムス）に準じて以下のように、高齢者への一般的注意を記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本項は、外国の添付文書及び他のmTOR阻害剤の添付文書に基づいて設定した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物試験（ラット）で胚・胎児毒性が認められている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

1.8.3.3.7 小児等への投与

本項は、外国の添付文書に基づいて設定した。

7. 小児等への投与

18歳未満の患者における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

1.8.3.3.9 過量投与

本項は、外国の添付文書に基づいて、以下のように設定した。

8. 過量投与

- 症例：** 外国で150mg投与後、心房細動を生じた（1例）。
- 処置：** 心房細動を生じた1例の予後不明であるが、一般的な対症療法を行うこと。
本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかないと考えられる。

1.8.3.3.10 適用上の注意

本項は、PTP 包装の薬剤への注意を記載した。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

1.8.3.3.11 その他の注意

第 1 項は、外国の添付文書に基づいて、設定した。

第 2 項は、マウス経口投与によるがん原性試験＜2.6.6.5.1＞において、投与量の増加とともに肝細胞癌及び顆粒球性白血病の増加がみられたことから設定した。

第 3 項は、雄ラットで臨床用量における精巣への影響から男性への注意喚起を記載した。

10. その他の注意

- (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。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- (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。
- (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。

ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

ノーベルファーマ株式会社

薬食審査発 0823 第 1 号
平成 25 年 8 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

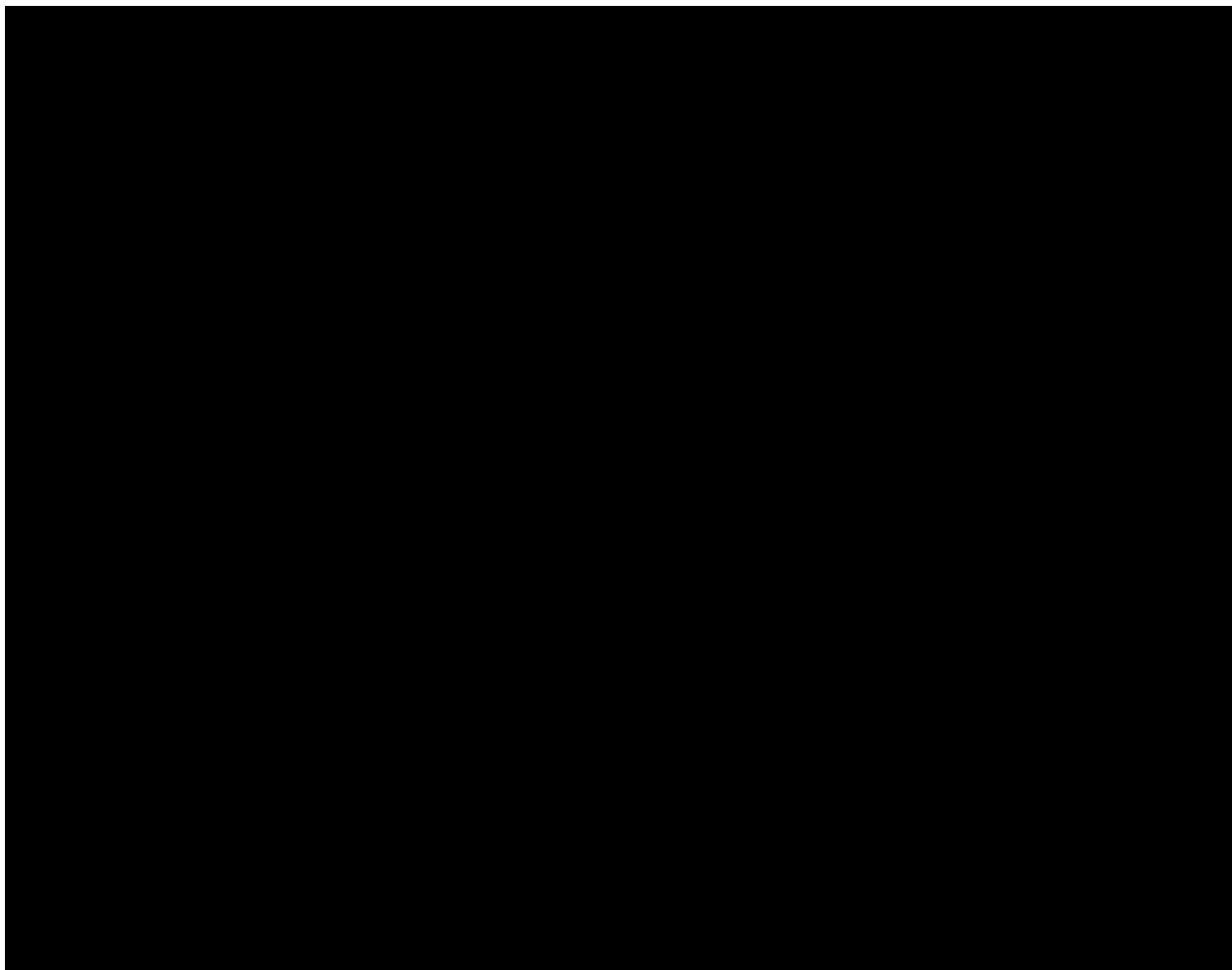
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

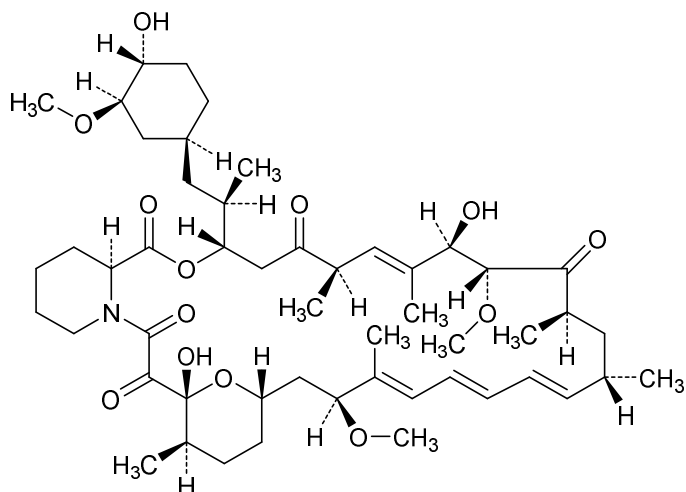
(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)



登録番号 24-2-B14

JAN（日本名）：シロリムス

JAN（英名）：Sirolimus

 $C_{51}H_{79}NO_{13}$

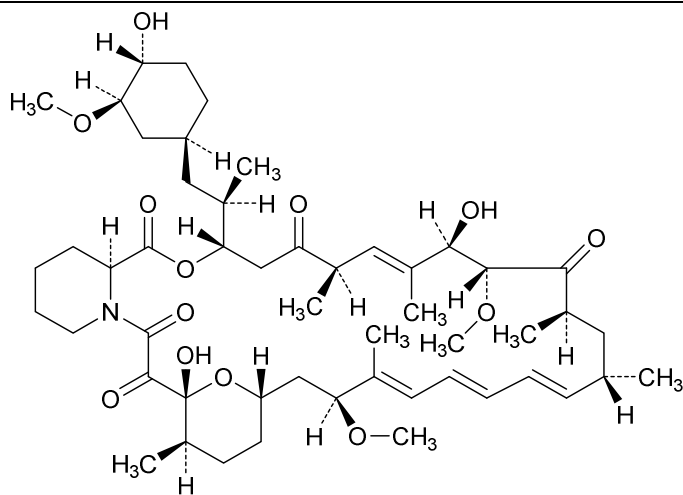
(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

(別紙様式 2)

医薬品一般的名称届出書 (INN 収載品目)

[24-2-B14]

医薬品一般的名称	英 名	日 本 名
	Sirolimus	シロリムス
I N N 収 載 名 称	英 名	日 本 名 (字 訳)
	sirolimus	シロリムス
I N N 掲 載 誌	WHO Drug Information, Vol. 8, No. 3, 1994. List 34, p. 19.	
化 学 名 又は 本 質 記 載	[英 名] $(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)$- 1,18-Dihydroxy-12-[(1<i>R</i>)-2-[(1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone [日本名] $(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)$-1,18-ジ ヒドロキシ-12-[(1<i>R</i>)-2-[(1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]- 1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジ オキサ-4-アザトリシクロ [30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラ エン-2,3,10,14,20-ペンタオン	
化 学 構 造 式 又は アミノ酸配列等		
分子式及び分子量	(分子式) $C_{51}H_{79}NO_{13}$	(分子量) 914.17
C A S 登 録 番 号	53123-88-9	
薬 理 作 用	(薬理作用) m-TOR 阻害薬 (薬効分類番号) 429 「その他の腫瘍用薬」	
備 考	承認申請予定：平成 年 月、届出書の改訂日：平成 年 月 日	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般的名称について、参考資料を添えて届け出ます。
平成 年 月 日

住所 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10
名称 ノーベルファーマ株式会社
氏名 代表取締役社長 塩村 仁 印

連絡先 (担当者) XXXXXXXXXX
TEL 03-5651-XXXXXX、FAX 03-5651-XXXXXX

厚生労働省医薬食品局長 殿

ラパリムス錠 1 mg

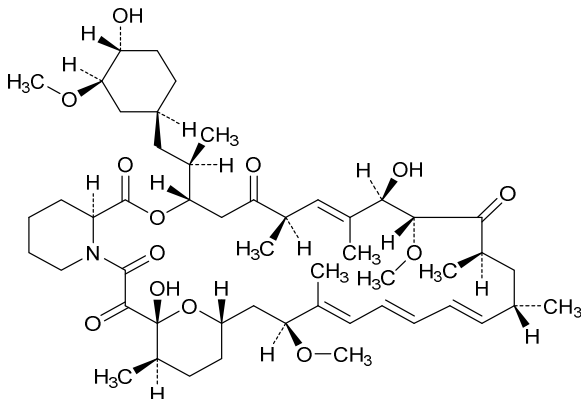
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>R</i> , 16 <i>E</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i> , 21 <i>R</i> , 23 <i>S</i> , 24 <i>E</i> , 26 <i>E</i> , 28 <i>E</i> , 30 <i>S</i> , 32 <i>S</i> , 35 <i>R</i>)-1, 18- ジ ヒドロキシ-12-{(1 <i>R</i>)-2-[(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキ シル]-1-メチルエチル}-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチ ル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ [30.3.1.0 ^{4,9}]ヘキサトリアコンタ -16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン					
構造式						
効能・効果	リンパ脈管筋腫症					
用法・用量	通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。患者の状態によ り適宜増減する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有 効成分・分量	市販名：ラパリムス錠 1 mg 有効成分：シロリムス 分量：1 mg					
毒性	単回投与毒性					
	動物	投与 経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	主な所見	
	マウス	経口	500, 800	>800 (雌雄)	眼瞼下垂、被毛粗剛、活動低下	
		静脈内	40-250	>250 (雌雄)	尾の擦傷、壊死、眼瞼下垂、活 動低下	
	ラット	経口	500, 800	>800 (雌雄)	異常なし	
		静脈内	250	250 付近 (雄) >250 (雌)	無活動、歩行失調、頻呼吸、活 動低下、尾の退色 (黒色)	
	反復投与毒性					
	動物	投与 経路	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	概略致死量 (mg/kg/日)
	ラット	経口	3 ヶ月	0.5-5	0.5 未満	5 以上
			6 ヶ月	0.05-0.50	0.05	0.50 以上
			12 ヶ月	0.20-6.0	0.20 未満	6.0 以上
	サル	経口	3 ヶ月	0.5-10	0.5 未満	0.5
			6 ヶ月	0.05-0.50	0.05	0.50

副作用	【国際共同治験（MILES 試験）全 46 例における日本人 13 例及び国内医師主導治験（MLSTS 試験）における 6 ヶ月中間報告例 50 例、計 63 例の日本人での副作用発現状況】 副作用発現率 63/63 例（100.0%） 副作用の種類 口内炎 50 例、ざ瘡 19 例、下痢 18 例、鼻咽頭炎 18 例、頭痛 15 例、上気道の炎症 12 例、ざ瘡様皮膚炎 10 例、発疹 10 例 など
会社	ノーベルファーマ株式会社

ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.12 添付資料一覧

ノーベルファーマ株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.1 第3部目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.S.1 一般情報（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1.1 名称（シロリムス XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1-1	ノーベルファーマ(株)	シロリムスの名称及び構造式（JAN及びINN）	社内	評価
3.2.S.1.2 構造（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.1.2 Structure	社内	評価
3.2.S.1.3 一般特性（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1-3	XXXXXXXXXX	3.2.S.1.3 General Properties	社内	評価
3.2.S.2 製造（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.1 製造業者（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.1-1	ノーベルファーマ(株)	製造業許可証及び外国製造業者認定証（写）	社内	評価
3.2.S.2.1-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.1 Manufacturer (XXXXXXXXXX)	社内	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.2-1	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内	参考
3.2.S.2.2-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内	参考
3.2.S.2.2-3	ノーベルファーマ(株)	製造方法	社内	参考
3.2.S.2.3 原材料の管理（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.3-1	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.3 Control of Materials	社内	参考
3.2.S.2.3-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.3 Control of Materials	社内	参考
3.2.S.2.3-3	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.2.3 Master Cell Bank	社内	参考
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.4-1	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	社内	参考

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)				
3.2.S.2.5-1	XXXXXXXXXX	RMVL203-90(5)R- XXXX	社内	参考
3.2.S.2.5-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.5 Process Validation and Evaluation	社内	参考
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)				
3.2.S.2.6-1	XXXXXXXXXX	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	社内	参考
3.2.S.2.6-2	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	社内	参考
3.2.S.3 特性 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)				
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)				
3.2.S.3.1-1	XXXXXXXXXX	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	社内	評価
3.2.S.3.1-2	XXXXXXXXXX	GTR-33230 RAPAMYCIN REFERENCE STANDARD QUALIFICATION AND PROOF OF STRUCTURE	社内	評価
3.2.S.3.2 不純物 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)				
3.2.S.3.2-1	XXXXXXXXXX	3.2.S.3.2 Impurities	社内	評価
3.2.S.3.2-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.3.2 Impurities	社内	参考
3.2.S.3.2-3	XXXXXXXXXX	Report GTR-36518 Characterization of XXXX Impurities in Rapamune Tablets and Rapamycin Drug Substance	社内	評価
3.2.S.3.2-4	XXXXXXXXXX	Report GTR-38726 Proof of structure XXXX , A Process Impurity in Sirolimus	社内	評価
3.2.S.3.2-5	XXXXXXXXXX	Report GTR-32936 Qualification of Impurities in Sirolimus Drug Substance Produced from XXXX , XXXX , and XXXX	社内	評価
3.2.S.3.2-6	XXXXXXXXXX	Report RPT-43721 Comparative Analytical Results For Sirolimus Drug Substance Produced From XXXX Derived From XXXXXXXXXX	社内	評価
3.2.S.3.2-7	XXXXXXXXXX	Method L18477-002 Detection and Quantitation of Stereptomycetes Hydroscopicus for Rapamycin Drug Substance	社内	評価
3.2.S.3.2-8	XXXXXXXXXX	Report GTR-34109 Suitability of Method L18477-002	社内	評価
3.2.S.4 原薬の管理 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)				
3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)				
3.2.S.4.1-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.4.1 規格及び試験方法	社内	評価
3.2.S.4.1-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.4.1 Specifications	社内	評価

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.4.2-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	社内	評価
3.2.S.4.2-2	XXXXXXXXXX	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	社内	評価
3.2.S.4.2-3	XXXXXXXXXX	Doc. No: CHVI-5671 Determination of the Specific Rotation	社内	評価
3.2.S.4.2-4	XXXXXXXXXX	Method STM-00000246 XXXXXXXXXX content and Impurity Content of Rapamycin by HPLC	社内	評価
3.2.S.4.2-5	XXXXXXXXXX	Method STM-00000267 XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX and Total Solvent Content in Rapamycin by Capillary GC	社内	評価
3.2.S.4.2-6	XXXXXXXXXX	Method STM-00000245 Strength and Identification of XXXXXXXXXX by HPLC	社内	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.4.3-1	XXXXXXXXXX	Validation Report GTR-32940 Identification of Solid Compounds as Mineral Oil Dispersions by IR	社内	評価
3.2.S.4.3-2	XXXXXXXXXX	シロリムス原薬の重金属試験法バリデーション（試験番号：AM-MV-1592）	社内	評価
3.2.S.4.3-3	XXXXXXXXXX	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	社内	評価
3.2.S.4.3-4	XXXXXXXXXX	Validation Report GTR-24483 Determination of XXXXXXXXXX and Impurity Content of Rapamycin (HPLC)	社内	評価
3.2.S.4.3-5	XXXXXXXXXX	Validation Report GTR-33103 XXXXXXXXXX by Capillary GC	社内	評価
3.2.S.4.3-6	XXXXXXXXXX	Validation Report GTR-24484 Strength and Identification of Rapamycin XXXXXXXXXX (HPLC)	社内	評価
3.2.S.4.4 ロット分析（シロリムス、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.4.4-1	XXXXXXXXXX	3.2.S.4.4 Batch Analyses	社内	評価
3.2.S.4.4-2	XXXXXXXXXX	Certificate of Analysis (61, 62, 63)	社内	評価
3.2.S.4.4-3	XXXXXXXXXX	3.2.S.4.4 Batch Analyses	社内	評価

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（シロリムス、██████████）				
3.2.S.4.5-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	社内	評価
3.2.S.4.5-2	██████████	3.2.S.4.5 Justification of specification	社内	評価
3.2.S.4.5-3	██████████	3.2.S.4.5 Justification of Specification	社内	評価
3.2.S.4.5-4	██████████	GTR-31437 USP ██████████ Limit Test	社内	評価
3.2.S.4.5-5	██████████	Report ██████████ Impurity	社内	評価
3.2.S.4.5-6	██████████	GTR-31438 ██████████	社内	評価
3.2.S.4.5-7	██████████	シロリムス原薬の██████████試験法の分析法バリ デーション及び3ロットの実測値（試験番号： AM-MV-1148）	社内	評価
3.2.S.4.5-8	██████████	製造原料中の██████████の試験結果	社内	参考
3.2.S.4.5-9	██████████	Method STM-00000266 Particle Size Distribution of ██████████ Rapamycin Raw Materialby Laser Diffraction	社内	評価
3.2.S.4.5-10	██████████	GTR-36726 SUITABILITY OF METHOD L17908- 120 TO DETERMINE THE ██████████ ██████████ OF ██████████ RAPAMYCIN DRUG SUBSTANCE	社内	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（シロリムス、██████████）				
3.2.S.5-1	ノーベルファーマ(株)	シロリムス標準物質	社内	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（シロリムス、██████████）				
3.2.S.6-1	██████████	3.2.S.6 Container Closure System	社内	評価
3.2.S.7 安定性（シロリムス、██████████）				
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（シロリムス、██████████）				
3.2.S.7.1-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	社内	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（シロリムス、██████████）				
3.2.S.7.2-1	ノーベルファーマ(株)	3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及 び実施	社内	評価
3.2.S.7.3 安定性データ（シロリムス、██████████）				
3.2.S.7.3-1	██████████	3.2.S.7.3 Stability Data	社内	評価
3.2.S.7.3-2	██████████	YY-004 - Report of the long term stability study (Study No. Z31651/434、 Doc No. CHVI-28025)	社内	評価
3.2.S.7.3-3	██████████	Report GRT-33490 Stability Data For Rapamycin Drug Substance	社内	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ラパリムス錠1 mg、錠剤）

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.P.1 製剤及び処方（ラパリムス錠1 mg、錠剤）				
3.2.P.1-1	ノーベル ファーマ(株)	Composition of Rapamune 1mg Tablet	社内	参考
3.2.P.1-2	ノーベル ファーマ(株)	ノーベルファーマ(株)の原薬等登録 原簿登録証	社内	参考
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ラパリムス錠1 mg、錠剤）				
該当なし				
3.2.P.3 製造（ラパリムス錠1 mg、錠剤）				
3.2.P.3-1	ノーベル ファーマ(株)	医薬品製造業許可証及び外国製造業者認定証 (写)	社内	評価
3.2.P.3-2	ノーベル ファーマ(株)	ラパリムス錠1 mgの製造の流れ図	社内	参考
3.2.P.3-3	ノーベル ファーマ(株)	ラパリムス錠1 mgの製造方法	社内	参考
3.2.P.3-4	ノーベル ファーマ(株)	Manufacture of Rapamune 1mg Validation Batches at ノーベルファーマ(株) ノーベルファーマ(株)	社内	参考
3.2.P.3-5	ノーベル ファーマ(株)	バリデーションロットの試験成績書	社内	参考
3.2.P.4 添加剤の管理（ラパリムス錠1 mg、錠剤）				
3.2.P.4-1	ノーベル ファーマ(株)	添加剤の管理	社内	評価
3.2.P.4-2	ノーベル ファーマ(株)	Control of Excipients	社内	評価
3.2.P.4-3	ノーベル ファーマ(株)	BSE/TSE OVERVIEW (lactose monohydrate)	社内	評価
3.2.P.5 製剤の管理（ラパリムス錠1 mg、錠剤）				
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3.2.P.5.1-1	ノーベル ファーマ(株)	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法の概略	社内	評価
3.2.P.5.1-2	ノーベル ファーマ(株)	ノーベルファーマ(株) SPECIFICATIONS	社内	評価
3.2.P.5.1-3	ノーベル ファーマ(株)	STM-00004020 ノーベルファーマ(株) Specifications of Rapamune 1mg Tablet	社内	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3.2.P.5.2-1	ノーベル ファーマ(株)	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法	社内	評価
3.2.P.5.2-2	ノーベル ファーマ(株)	Analytical Procedures	社内	評価
3.2.P.5.2-3	ノーベル ファーマ(株)	LAB-8640 Appearance and Description	社内	評価
3.2.P.5.2-4	ノーベル ファーマ(株)	2834-034 Calculation of Sy, x%. The coefficient of variation from a Regression Line	社内	評価
3.2.P.5.2-5	ノーベル ファーマ(株)	LAB-10554 ノーベルファーマ(株) IDENTITY OF RAPAMYCIN IN RAPAMUNE TABLETS	社内	評価

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.P.5.2-6	■	STM-00007268 ■ Assay (Potency), ■ ■, Content, Identification and Content Uniformity Test by HPLC for Rapamune Tablets, and Suspension	社内	評価
3.2.P.5.2-7	■	STM-00000271 DETERMINATION OF ■ DEGRADATION PRODUCTS OF RAPAMYCIN TABLETS	社内	評価
3.2.P.5.2-8	■	STM-00007287 DETERMINATION OF ■ DEGRADATION PRODUCTS OF RAPAMYCIN TABLETS	社内	評価
3.2.P.5.2-9	■	Analytical Procedures: Moisture USP< 921>	社内	参考
3.2.P.5.2-10	■	STM-00001410 Dissolution Method	社内	評価
3.2.P.5.2-11	■	CoA of reference Reagents	社内	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3.2.P.5.3-1	■	Validation of Analytical Procedures for Rapamune 1 mg Tablet	社内	評価
3.2.P.5.3-2	■	RPT-34946 SUITABILITY OF METHOD 4408-102 FOR THE DETERMINATION OF STRENGTH, DEGRADATION, AND IDENTIFICATION OF RAPAMYCIN IN TABLETS BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY	社内	評価
3.2.P.5.3-3	■	RPT-36643 SUITABILITY OF METHOD 4408-102 FOR THE DETERMINATION OF STRENGTH, DEGRADATION, AND IDENTIFICATION OF RAPAMYCIN 1 mg TABLETS BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY	社内	評価
3.2.P.5.3-4	■	RPT-76137 Supplementary Validation for Method L4408-02 (STM-00000248)	社内	評価
3.2.P.5.3-5	■	RPT-77088 Supplemental Validation of Analytical Method STM-00000248	社内	評価
3.2.P.5.3-6	■	GTR-36714 SUITABILITY OF METHOD L19106-153 FOR THE DETERMINATION OF ■ DEGRADATION PRODUCTS	社内	評価
3.2.P.5.3-7	■	RPT-76185 Supplemental Validation of Protocol for the Determination of ■ Degradants	社内	評価
3.2.P.5.3-8	■	RPT-77193 System Suitability	社内	評価
3.2.P.5.3-9	■	RPT-77465 Evaluation of solution stability for ■	社内	評価
3.2.P.5.3-10	■	RPT-78098 Robustness: ■	社内	評価
3.2.P.5.3-11	■	GTR-35049 Suitability OF Dissolution Method FOR RAPAMUNE 1 mg and 2 mg Tablets	社内	評価
3.2.P.5.3-12	■	RPT-74316 Supplement Validation of Dissolution Method	社内	評価

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.P.5.4	ロット分析（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3.2.P.5.4-1	■	国内実測値用及び海外安定性試験用ロットのCoA	社内	評価
3.2.P.5.4-2	■	国内臨床試験用ロットのCoC及びCoA	社内	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3.2.P.5.5-1	ノーベル ファーマ(株)	ラパリムス錠1 mgの不純物の特性	社内	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3.2.P.5.6-1	ノーベル ファーマ(株)	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法の妥当性	社内	評価
3.2.P.5.6-2	■	Justification of Specifications	社内	評価
3.2.P.5.6-3	■	NDA No. 21-110 (■, 20■) ■	社内	評価
3.2.P.5.6-4	■	RPT-48184 Justification of dissolution method L24518-031	社内	評価
3.2.P.5.6-5	■	RPT-71670 Evaluation of Dissolution Method	社内	評価
3.2.P.5.6-6	■	Clinical Batch Analyses: Dissolution data	社内	評価
3.2.P.5.6-7	■	RATIONALE FOR REFORMULATED RAPAMUNE: Dissolution	社内	評価
3.2.P.5.6-8	■	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法の実測値 取得 (■) (試験番号: ■)	社内	評価
3.2.P.5.6-9	■	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法の実測値 取得 (■) (試験番号: ■)	社内	評価
3.2.P.5.6-10	■	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法の実測値 取得 (■) (試験番号: ■)	社内	評価
3.2.P.5.6-11	■	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法の実測値 取得 (■) (試験番号: ■)	社内	評価
3.2.P.5.6-12	■	Moisture Determination	社内	評価
3.2.P.5.6-13	■	ラパリムス錠1 mgの規格及び試験方法の実測値 取得 (■) (試験番号: ■)	社内	評価
3.2.P.5.6-14	■	ラパリムス錠1 mgの■試験法バリデー ション (試験番号: ■)	社内	評価
3.2.P.5.6-15	■	RPT-75211 Method Verification of the Microbial Enumeration Test and Tests for Specified Microorganisms	社内	評価
3.2.P.5.6-16	■	GTR-5359 SUITABILITY OF MICROBIAL LIMITS TESTS	社内	評価
3.2.P.5.6-17	■	LAB-10555 NB Identification of Titanium Dioxide in Tablets by Chemical Tests	社内	評価

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3. 2. P. 6	標準品又は標準物質（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3. 2. P. 6-1	ノーベル ファーマ(株)	シロリムス標準物質（3. 2. S. 5参照）	社内	評価
3. 2. P. 7	容器及び施栓系（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3. 2. P. 7-1	■■■■■	Container Closure System Packaging Component Description (PTPを抜粋)	社内	評価
3. 2. P. 7-2	■■■■■	Specification of routine test	社内	評価
3. 2. P. 8	安定性（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3. 2. P. 8. 1	安定性のまとめ及び結論（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3. 2. P. 8. 1-1	■■■■■	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	社内	評価
3. 2. P. 8. 2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3. 2. P. 8. 2-1	ノーベル ファーマ(株)	ラパリムス錠1 mgの承認後の安定性試験計画の 作成及び実施	社内	評価
3. 2. P. 8. 3	安定性データ（ラパリムス錠1 mg、錠剤）			
3. 2. P. 8. 3-1	■■■■■	長期保存試験■■■箇月、加速試験6箇月 (■■■■■)	社内	評価
3. 2. P. 8. 3-2	■■■■■	RPT-69571 ■■■■■■■■■■	社内	評価
3. 2. P. 8. 3-3	■■■■■	RPT-59990 Report of Thirty Six Months Stability Data for Triangular Shaped Rapamune Tablets, 1 mg in HDPE Bottles and ■■■■■ Blisters for Batches (United States)	社内	参考
3. 2. P. 8. 3-4	■■■■■	Stability Data (Dissolution)	社内	参考
3. 2. P. 8. 3-5	■■■■■	長期保存試験■■■箇月 (■■■■■)	社内	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

資料番号	著者	表 題	掲載誌/ その他	評価/ 参考
3.2.A.1		製造施設及び設備（ラパリムス錠1 mg、 XXXXXXXXXX ）		
		該当なし		
3.2.A.2		外来性感染性物質の安全性評価（ラパリムス錠1 mg、錠剤、 XXXXXXXXXX ）		
		該当なし		
3.2.A.3		添加剤		
3.2.A.3.1		ポリエチレングリコール8000		
3.2.A.3.1-1	ノーベル ファーマ(株)	ポリエチレングリコール8000の XXXXXXXXXX に関する XXXXXXXXXX	社内	評価
3.2.A.3.1-2	XXXXXXXXXX	LAB-7652 PEG8000	社内	評価
3.2.A.3.1-3	XXXXXXXXXX	Raw Materials Certificate of Analysis (Polyethylene Glycol 8000)	社内	評価
3.2.A.3.1-4	ノーベル ファーマ(株)	ポリエチレングリコール8000の規格及び試験方法	社内	評価
3.2.A.3.2		ポリエチレングリコール20000		
3.2.A.3.2-1	XXXXXXXXXX	LAB-8461 PEG20000	社内	評価
3.2.A.3.2-2	ノーベル ファーマ(株)	ポリエチレングリコール20000 XXXXXXXXXX の規格及び試験方法	社内	評価
3.2.A.3.3		カルナウバロウ		
3.2.A.3.3-1	XXXXXXXXXX	LAB-8717 Carnauba Wax	社内	評価
3.2.A.3.3-2	ノーベル ファーマ(株)	カルナウバロウ XXXXXXXXXX の規格及び試験方法	社内	評価
3.2.A.3.4		セラック XXXXXXXXXX		
3.2.A.3.4-1	XXXXXXXXXX	LAB-7675 XXXXXXXXXX	社内	評価
3.2.A.3.4-2	ノーベル ファーマ(株)	セラック XXXXXXXXXX の規格及び試験方法	社内	評価
3.2.A.3.5		トコフェロール		
3.2.A.3.5-1	XXXXXXXXXX	LAB-8450 DL-Alpha tocopherol (Vitamin E)	社内	評価
3.2.A.3.5-2	ノーベル ファーマ(株)	トコフェロール XXXXXXXXXX の規格及び試験方法	社内	評価
3.2.A.3.6		モノオレイン酸グリセリン(XXXX %)		
3.2.A.3.6-1	XXXXXXXXXX	LAB-7480 Glycerol Monooleate	社内	評価
3.2.A.3.6-2	ノーベル ファーマ(株)	モノオレイン酸グリセリン(XXXX %)の規格及び試験方法	社内	評価
3.2.A.3.7		硫酸カルシウム		
3.2.A.3.7-1	XXXXXXXXXX	LAB-7566 Calcium Sulphate XXXXXXXXXX	社内	評価
3.2.A.3.7-2	ノーベル ファーマ(株)	硫酸カルシウムの規格及び試験方法	社内	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

資料 番号	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
3.3-1	「原子量表（2010）」について	日本化学会	2.3.S.1.2
3.3-2	REVISED NMR ASSIGNMENTS FOR RAPAMYCIN	James B. MeAlpine, ら (Abbott Laboratories), THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS (JUNE 1991)	2.3.S.3.1
3.3-3	水分測定用試液コンポジットの日本薬局方への対応	シグマアルドリッチ社の顧客 向け文書	2.3.S.4.5 2.3.P.5.6
3.3-4	Uniformity of Dosage Units<905>	USP Stage 6 Harmonization Official December 1, 2011	2.3.P.5.6
3.3-5	Dissolution<711>	USP Stage 6 Harmonization Official December 1, 2011	2.3.P.5.6
3.3-6	PDA Purity Angle	Shula Levin's WebSite	2.3.P.5.3
3.3-7	添加物事典 マクロゴール類	医薬品添加物事典2003	3.2.A.3.1 3.2.A.3.2
3.3-8	JP マクロゴール6000及び同20000	日本薬局方第16改正	
3.3-9	NF Polyethylene Glycol	USP-NF29	
3.3-10	EP Macrogols	EP7.0	
3.3-11	添加物事典 カルナウバロウ	医薬品添加物事典2003	3.2.A.3.3
3.3-12	JP カルナウバロウ	日本薬局方第16改正	
3.3-13	NF Carnauba Wax	USP-NF29	
3.3-14	EP Carnauba Wax	EP7.0	
3.3-15	添加物事典 セラック	医薬品添加物事典2003	3.2.A.3.4
3.3-16	JP セラック	日本薬局方第16改正	
3.3-17	及びNF Shellac	EP7.0	
3.3-18	添加物事典 トコフェロール	医薬品添加物事典2003	3.2.A.3.5
3.3-19	JP トコフェロール	日本薬局方第16改正	
3.3-20	USP VitaminE	USP34	
3.3-21	EP Tocopherol	EP7.0	
3.3-22	添加物事典 モノオレイン酸グリセリン	医薬品添加物事典2003	3.2.A.3.6
3.3-23	JPE モノオレイン酸グリセリン	医薬品添加物規格2007	
3.3-24	NF Glyceryl Monooleate	USP-NF29	
3.3-25	EP Glyceryl Mono-oleate	EP7.0	
3.3-26	添加物事典 硫酸カルシウム及び焼セッコウ	医薬品添加物事典2003	3.2.A.3.7
3.3-27	JPE 硫酸カルシウム及びJP 焼セッコウ	医薬品添加物規格2007	
3.3-28	NF	USP-NF29	
3.3-29	EP 硫酸カルシウム2水和物	EP7.0	

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.1 第4部目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.1.1-1参	Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM).	Goncharova EA J Biol Chem 2002; 277: 30958-67	外国	2002年	参考資料	-
4.2.1.1-2参	Rapamycin weekly maintenance dosing and the potential efficacy of combination sorafenib plus rapamycin but not atorvastatin or doxycycline in tuberous sclerosis preclinical models.	Lee N BMC Pharmacol 2009; 9:8 doi:10.1186/1471-2210-9-8.	外国	2009年	参考資料	-
4.2.1.1-3参	mTORC2 is required for proliferation and survival of TSC2-null cells.	Goncharova EA Mol Cell Biol 2011; 31: 2484-98	外国	2011年	参考資料	-
4.2.1.1-4参	Effects of rapamycin in the Eker rat model of tuberous sclerosis complex.	Kenerson H Pediatr Res 2005; 57: 67-75	外国	2005年	参考資料	-
4.2.1.1-5参	Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: Effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function.	Meikle L J Neurosci 2008; 28: 5422-32	外国	2008年	参考資料	-
4.2.1.1-6参	Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex.	Zeng L-H Ann Neurol 2008; 63: 444-53	外国	2008年	参考資料	-
4.2.1.1-7参	Interferon β augments tuberous sclerosis complex 2 (TSC-2)-dependent inhibition of TSC2-null ELT3 and human lymphangioleiomyomatosis-derived cell proliferation.	Goncharova EA Mol Pharmacol 2008; 73: 778-88	外国	2008年	参考資料	-
4.2.1.1-8参	Prevention of alveolar destruction and airspace enlargement in a mouse model of pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM).	Goncharova EA Sci Transl Med 2012;4 (154):154ra134. doi:10.1126	外国	2012年	参考資料	-
4.2.1.1-9参	Loss of Tsc1 or Tsc2 induces vascular endothelial growth factor production through mammalian target of rapamycin.	El-Hashemite N Cancer Res 2003; 63: 5173-7	外国	2003年	参考資料	-

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.1.2-1参	Effects of rapamycin on survival in the MRL/lpr lupus model.	GTR-19064	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.2-2参	Oral effect of rapamycin and other immunosuppressive drugs in acute and chronic animal models of T-cell mediated inflammation.	GTR-19243	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.2-3参	Effects of rapamycin on collagen-induced arthritis in rats.	GTR-23214	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.2-4参	Rapamycin prevents the onset of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in NOD mice II. Induction of immunological unresponsiveness.	GTR-20795	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.2-5参	Treatment with rapamycin and mycophenolic acid prior to arterial injury reduces intimal thickening and allows endothelial replacement.	GTR-23208	外国	19■■年	参考資料	■■■■■

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.1.3-1参	CNS Evaluation of Rapamycin and cyclosporine A in Global Behavioral Assessment and Spontaneous Locomotor Activity Tests.	GTR-18509	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.3-2参	Effects of acute oral administration of rapamycin and cyclosporine A on the mean arterial blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive rats.	GTR-18809	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.3.2-10	AY-22989:Rapamycin three month oral (gavage)toxicity study with one month interim sacrifice-monkey.	GTR-19543	外国	19■■年	評価資料	■■■■■
4.2.1.3-4参	Effects of rapamycin and cyclosporine on pulmonary functions in the anesthetized guinea pig.	GTR-18895	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.3-5参	Effects of rapamycin on gastric acid secretion and emptying and on the morphologic integrity of the gastrointestinal mucosa.	GTR-18897	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.3-6参	Effect of rapamycin on kidney function in the Sprague-Dawley rat.	GTR-18900	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.3-7参	Effects of rapamycin on renal function in conscious saline-loaded rats.	GTR-18816	外国	19■■年	参考資料	■■■■■
4.2.1.3-8参	Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant?	GTR-24187	外国	19■■年	参考資料	■■■■■

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.1.3-9参	Effect of rapamycin on receptor binding in NovaScreen Profile™.	GTR-18817	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（該当なし）

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書（該当なし）

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.2-1参	Rapamycin: Single and Multiple(14 days) Dose Oral(gavage) Pharmacokinetic Study Following Doses of 0.2, 2.0 and 6.0 mg/kg in Rats.	GTR-24366	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-2参	Rapamycin: Pharmacokinetics after Single Ig Doses in Rats	GTR-22748	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-3参	Factors Affecting the Oral Bioavailability of Rapamycin and Its Metabolites in the Rat	GTR-21154	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-4参	The Bioavailability and Pharmacokinetics of Rapamycin in Rats Receiving a Single 0.25 mg/kg Iv or Ig Dose of Rapamycin	GTR-20884	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-5参	Rapamycin:Metabolic Disposition in Male Mice after a Singl Oral(Gavage) Dose of the 14C-Radiolabeled Drug(20 mg/kg)	GTR-28441	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-6参	The Pharmacokinetics of Rapamycin after Single Intravenous Doses to Rabbits	GTR-22119	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-7参	Pharmacokinetics of Rapamycin (AY-22989) after Ascending Intravenous Doses in Cynomolgus Monkeys	GTR-19834	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-8参	Rapamycin: Multiple(14 days) and Single Dose Oral(gavage) Pharmacokinetic Study Following a Dose of 0.5 mg/kg in Cynomolgus Monkey.	GTR-24364	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-9参	The Bioavailability and Pharmacokinetics of Rapamycin (AY-22989) in Cynomolgus Monkeys Receiving a Single Iv or Ig 0.25 mg/kg Dose of Rapamycin	GTR-20883	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-10参	Pharmacokinetics of Rapamycin(AY-22989) in Rats Following Iv Doses of Rapamycin (1.5 mg/kg/day) for One or Seven Days.	GTR-18908	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-11参	Rapamycin: Pharmacokinetics after Single and Multiple(14 days) Ig Dosing (0.25 mg/kg/day) in Rats	GTR-23003	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-12参	Pharmacokinetics of Rapamycin(AY-22989) in Cynomolgus Monkeys Following Daily Iv Dose of Rapamycin (1.5 mg/kg/day) for One or Seven Days	GTR-19078	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-13参	Rapamycin: Pharmacokinetics after Single and Multiple(7 days) Daily Ig Doses in Cynomolgus Monkeys(0.1 mg/kg/day)	GTR-22995	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.2-14参	Pharmacokinetics of Rapamycin and Three of Its Primary Metabolites in Rats after an Oral 9.5 mg/kg Dose of Rapamycin	GTR-23305	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.3-1参	Quantitative Tissue Distribution of [¹⁴ C]Rapamycin after Iv or Ig Administration to Rats	GTR-22500	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.3-2参	Rapamycin: Melanin Binding Following A Single Oral(2 mg/kg) Administration of ¹⁴ C-Rapamycin in Male Rats	GTR-38683	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.3-3参	¹⁴ C-Rapamycin: Single Intra gastric Dose Placental Transfer in Pregnant Rats	GTR-33266	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.3-4参	Rapamycin (Sirolimus): In Vitro Blood to Plasma Distribution and Plasma Protein Binding in the Mouse, Rat, Rabbit, Pig, Cynomolgus Monkey and Man	GTR-27617	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.4-1参	Sirolimus(Rapamycin): Biotransformation in Male Rats after a Single Oral(Gavage) Dose of the ¹⁴ C-Radiolabeled Drug(6 mg/kg)	GTR-33024	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.4-2参	Rapamycin:Metabolic Disposition in Male Mice after a Single Oral(Gavage) Dose of the ¹⁴ C-Radiolabeled Drug(20 mg/kg)	GTR-28441	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.4-3参	Sirolimus(Rapamycin): Biotransformation in Cynomolgus Monkeys after a Single Oral(Gavage) Dose of the ¹⁴ C-Radiolabeled Drug(5 mg/kg)	GTR-32952	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.4-4参	Biliary Rapamycin Metabolites in Rats Receiving Rapamycin Intravenously (II)	GTR-21776	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.2.4-5参	Rapamycin(Sirolimus):Isolation of Drug-Derived Products from Dexamethasone-Induced Rat Liver Microsomal Incubation of Rapamycin-Structural Elucidation by LC/MS and/or NMR, and Assay of In Vitro Immunosuppressive Activity	GTR-30346	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.4-6参	Isolation and Identification of New Rapamycin Dihydrodiol Metabolites from Dexamethasone-Induced Rat Liver Microsomes	Nickmilder MJM Xenobiotica 1997; 27: 869-883	外国	1997年	参考資料	-
4.2.2.4-7参	Cytochrome P-450 3A Enzymes Are Responsible for Biotransformation of FK506 and Rapamycin in Man and Rat	Sattler M Drug Metab. Dispos 1992; 20: 753-761	外国	1992年	参考資料	-
4.2.2.4-8参	In Vitro Rat, Dog, Monkey and Human Microsomal Metabolism of Rapamycin	GTR-21607	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.5-1参	Excretion of Radioactivity in Sprague Dawley Rats Receiving [³ H]Rapamycin Intravenously or Intragastrically	GTR-20239	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-2参	Excretion of Radioactivity in Sprague-Dawley Rats Receiving [¹⁴ C]Rapamycin Intravenously or Intragastrically	GTR-22884	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-3参	Recovery of Radioactivity in the Expired Air, Urine and Feces of Rats Receiving a Single Oral Dose of [¹⁴ C]Rapamycin	GTR-20974	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-4参	Rapamycin: Metabolic Disposition in Male Mice after a Single Oral (Gavage) Dose of the [¹⁴ C]-Radiolabeled Drug (20 mg/kg)	GTR-28441	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-5参	Excretion of Radioactivity in Cynomolgus Monkeys Receiving [³ H]Rapamycin Intravenously or Intragastrically	GTR-20238	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-6参	Excretion of Radioactivity and Concentrations of Radioactivity and Rapamycin in Cynomolgus Monkeys Receiving Repeated Oral Doses of [³ H]Rapamycin	GTR-20648	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-7参	Biliary and Non-Biliary Fecal Excretion of Rapamycin Metabolites in Rats Receiving [³ H]Rapamycin Intravenously	GTR-20667	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-8参	Factors Affecting the Oral Bioavailability of Rapamycin and Its Metabolites in the Rat	GTR-21154	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.5-9参	Rapamycin (Rapamune TM , AY-22989, Sirolimus) [¹⁴ C]-Rapamycin: Single Oral (po) Dose Breast Milk Transfer Study in Lactating Rats	GTR-33214	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.6-1参	Effect of Intravenous Rapamycin Administration on Rat Hepatic Cytochrome P450 Concentration	GTR-19404	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.6-2参	Effect of Ig Rapamycin (AY-22989) Administration on Cytochrome P-450 Concentration and on Aminopyrine Demethylase Activity in Rat Liver.	GTR-19827	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.6-3参	Rapamycin: Metabolism by Hepatic CYP3A in Rat and Man and Prediction of Drug Interactions	GTR-25577	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.2.6-4参	Rapamycin (Sirolimus): In Vitro Blood to Plasma Distribution and Plasma Protein Binding in the Mouse, Rat, Rabbit, Pig, Cynomolgus Monkey and Man	GTR-27617	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■

4.2.2.7 その他の薬物動態試験（該当なし）

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.1-1	AY-22,989 rapamycin: Acute oral toxicity study - mouse.	GTR-19223	外国	19■■年■月■日	評価資料	■■■■■■
4.2.3.1-2参	AY-22,989 rapamycin: Acute intravenous toxicity study - mouse.	GTR-19224	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.3.1-3	AY-22,989 rapamycin: Acute oral toxicity study - rat.	GTR-19215	外国	19■■年■月■日	評価資料	■■■■■■
4.2.3.1-4	AY-22,989 rapamycin: Acute intravenous toxicity study - rat.	GTR-19225	外国	19■■年■月■日	評価資料	■■■■■■

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.2-1参	AY-22,989: rapamycin multiple oral (gavage) dose range finding study - rat.	GTR-19209	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■
4.2.3.2-2	AY-22,989 (rapamycin): one month oral (gavage) toxicity study - rat.	GTR-20617	外国	19■■年■月■日	評価資料	■■■■■■
4.2.3.2-3	AY-22,989: rapamycin - three month oral (gavage) toxicity study with recovery - rat.	GTR-19371	外国	19■■年■月■日	評価資料	■■■■■■
4.2.3.2-4	Rapamycin: six month oral (gavage) toxicity study with recovery - rat.	GTR-22821	外国	19■■年■月■日	評価資料	■■■■■■

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.2-5	Rapamune™: fifty-two week oral (gavage) toxicity study in rats.	GTR-25628	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.2-6	Sirolimus: fifty-two week oral (gavage) toxicity study in rats - bioanalytical results (protocol 93021).	GTR-25696	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.2-7参	AY-22,989 Rapamycin multiple oral (gavage) dose range finding study - monkey.	GTR-19213	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■
4.2.3.2-8	AY-22,989 (rapamycin): one month oral (gavage) toxicity study - monkey.	GTR-20618	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.2-9	Rapamycin: one month oral (gavage) toxicity study (new formulation) - monkey.	GTR-22353	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.2-10	AY-22,989: rapamycin three month oral (gavage) toxicity study with one month interim sacrifice - monkey.	GTR-19543	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.2-11	Rapamycin: six month oral (gav) toxicity study with recovery - monkey.	GTR-21942	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.3.1-1参	Evaluation of AY-22,989 in the salmonella/microsome mutagenicity test (Ames assay).	GTR-18811	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■
4.2.3.3.1-2	Mutagenicity test on rapamycin in the L5178Y TK +/- mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay.	GTR-25495	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.3.1-3	Mutagenicity test on rapamycin: chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells with a confirmatory assay with multiple harvests.	GTR-22683	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■

4.2.3.3.2 In vivo試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.3.2-1	Mutagenicity test on rapamycin in an in vivo mouse micronucleus assay.	GTR-25481	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.4-1	Rapamune™: a twenty-nine week chronic (male) and eighty-six week carcinogenicity (female) oral (gavage) study in mice.	GTR-32267	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.4-2	Rapamune™: two year oral (gavage) carcinogenicity study in mice - II.	GTR-36596	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.4-3参	AY-22989/rapamycin/sirolimus/rapamune™: two year oral (gavage) carcinogenicity study in mice - II: whole blood concentrations and pharmacokinetics at 52 weeks (protocol 96047).	GTR-33372	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■
4.2.3.4-4	Rapamune™: two year oral (gavage) carcinogenicity study in rats.	GTR-32266	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.4-5参	Rapamune™: two year oral (gavage) carcinogenicity study in rats: whole blood sirolimus concentrations (protocol 95103).	GTR-33302	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■

4.2.3.5 生殖発生毒性

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.5.1-1参	Rapamycin: rat fertility dose range study - oral intubation.	GTR-22664	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■
4.2.3.5.1-2	Rapamycin: oral (gavage) fertility and general reproductive performance (segment I) study in rats.	GTR-23840	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.5.2-1参	Rapamycin: rat developmental toxicity dose range study - oral intubation.	GTR-21936	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■
4.2.3.5.2-2	Rapamycin: developmental toxicity study (segment II)-rat-oral intubation.	GTR-22355	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■
4.2.3.5.2-3参	Rapamune™: multiple dose (10days) oral (gavage) toxicokinetic study in gravid rats: pharmacokinetic data (protocol 97036).	GTR-33239	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■
4.2.3.5.2-4参	Rapamycin: rabbit developmental toxicity dose range study - oral intubation.	GTR-22572	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■
4.2.3.5.2-5	Rapamycin: developmental toxicity study (segment II)-rabbit-oral intubation.	GTR-22357	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■

資料番号	タイトル	文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.5.2-6参	Rapamune: multiple dose (13 days) oral (gavage) toxicokinetic study in gravid rabbits: pharmacokinetic data (protocol 97035).	GTR-33259	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.5.3-1	Sirolimus: oral (gavage) perinatal and postnatal with behavioral and reproductive assessment of the offspring (segment III) study in rats.	GTR-24874	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■■■

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験（該当なし）

4.2.3.6 局所刺激性試験（該当なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.7-1参	Rapamune™ and WAY-124854 (Rapamune™ impurity): twenty-eight day oral (gavage) toxicity study in male rats.	GTR-27324	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-2参	Sirolimus and WAY-124854 (sirolimus impurity): twenty-eight day oral (gavage) toxicity study in male rats (protocol 95095).	GTR-27116	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-3	Rapamune™ and WAY-126792 (Seco-rapamycin): twenty-eight day oral (gavage) toxicity study in male rats.	GTR-27581	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-4	Rapamune™ and WAY-126792 (seco-rapamycin): twenty-eight day oral (gavage) toxicity study in male rats (protocol 95102).	GTR-27897	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-5	Rapamune™: Special oral (gavage) study to evaluate the reversibility of effects on testes and bone in young male rats.	GTR-26739	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-6	Rapamune™: Special oral (gavage) study to evaluate the effects on bone quality and testes in older rats.	GTR-26105	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-7参	Rapamycin: Effects on testicular steroidogenic enzymes.	GTR-27894	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-8参	Sirolimus: Special study to evaluate bone integrity in rats.	GTR-24955	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-9参	Rapamune™: Mechanistic study to evaluate the effects of testosterone replacement on bone in rapamune treated male rats.	GTR-31388	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-10参	Rapamune™: Special oral (gavage) study to evaluate rapamune treated rats for activation of indigenous orphan parvovirus.	GTR-26129	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-11	Rapamune™: 13 week oral (gavage) phospholipidosis study in male rats with a 4 week recovery.	GTR-32615	外国	19■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■■■
4.2.3.7-12	Rapamune™: Phototoxicity test in rabbits	RPT-38874	外国	20■■年■■月■■日	評価資料	■■■■■■■■■■

4.3 参考文献（該当なし）

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.1 第5部目次

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.2-1	臨床試験一覧	-	-	-	-	-

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 (該当なし)

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.1.2-1参	健康被験者にシロリムス (Rapamune) 錠剤及び液剤の生物学的利用率試験 (Study 165-US) Study of the Comparative Bioavailability of Two Strengths of an Oral Solid-Dose Formulation and an Oral Solution Formulation of Sirolimus (Rapamune) in Healthy Subjects. (Study 165-US)	GMR-35009	外国	19年 月 日	参考資料	
5.3.1.2-2参	健康成人を対象としたシロリムス1mg三角錠、2mg三角錠及び5mg三角錠の生物学的利用率比較試験 (Study 187-UK) A comparative bioavailability study of ten 1-mg, five 2-mg, and two 5-mg triangular tablets of sirolimus in healthy subjects. (Study 187-UK)	CSR-49686	外国	20年 月 日	参考資料	

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 (該当なし)

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.1.4-1	ヒト全血中シロリムスの定量法バリデーション試験最終報告書	SR1211V	国内	20年 月 日	評価資料	
5.3.1.4-2参	Sirolimus analysis LC-MS/MS with online SPE	SOP#MS-XXXX-v1	外国	-	参考資料	Cincinnati Children's Hospital Medical Center
5.3.1.4-3参	Validation of LC/MS/MS Method for Analysis of Rapamycin in Human Whole Blood	GTR-32096	外国	19年 月 日	参考資料	

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 (該当なし)

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.2.2-2参	シロリムス (rapamycin) : ヒト肝ミクロソームにおける主要代謝物41-O-脱メチルシロリムス、32-O-脱メチルシロリムス、7-O-脱メチルシロリムスと大環状の開環した異性体セコシロリムスの生体内変化 Sirolimus (rapamycin): Biotransformation of its primary metabolites 41-O-Demethyl sirolimus, 32-O-Demethyl sirolimus and 7-O-Demethyl sirolimus, and the macrocyclic ring-opened isomer Seco-sirolimus, in human liver microsomes	GTR-29756	外国	19年 月 日	参考資料	
5.3.2.2-3参	Rapamycin (シロリムス): 健康成人男性に ¹⁴ C標識シロリムス (40 mg相当量) を単回経口投与したあとの生体内変化 Rapamycin (sirolimus): Biotransformation in healthy male subjects after a single oral dose of the ¹⁴ C-radiolabeled drug (nominal 40 mg) (Study 129-US)	GTR-29528	外国	19年 月 日	参考資料	

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.2.3-1参	ヒト全血内の放射性標識rapamycinの分布 The distribution of radiolabeled rapamycin within human whole blood	GTR-22348	外国	19年 月 日	参考資料	
5.3.2.3-3参	ラットとヒトのin vitro血液内のrapamycinの分布 In vitro distribution of rapamycin within the blood of rats and humans	GTR-20804	外国	19年 月 日	参考資料	

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.3.1-1参	健康被験者を対象にシロリムス錠5~40mg単回投与したときの用量比例試験 (Study 166-EU) A Dose Proportionality Study of 5- to 40-mg Single Doses of Sirolimus Oral Tablets in Healthy Volunteers. (Study 166-EU)	GMR-32419	外国	19年 月 日	参考資料	
5.3.3.1-2参	健康成人を対象としたシロリムス1mg三角錠及び2mg三角錠の用量比例試験 (Study 186-UK) A Dose Proportionality Study Using the 1-mg and 2-mg Triangular Sirolimus Tablets in Healthy Subjects. (Study 186-UK)	CSR-44297	外国	20年 月 日	参考資料	
5.3.3.1-3参	健康被験者にシロリムス経口投与錠を投与したときのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響 (Study 172-US) The Influence of a High-Fat Meal on the Bioavailability of Sirolimus from Oral Tablets in Healthy Subjects. (Study 172-US)	GMR-31331	外国	19年 月 日	参考資料	

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.3.1-4参	Rapamycin(シロリムス): 健康成人男性に ¹⁴ C標識シロリムス (40 mg相当量) を単回経口投与したあとの生体内変化 Rapamycin (sirolimus): Biotransformation in healthy male subjects after a single oral dose of the ¹⁴ C-radiolabeled drug (nominal 40 mg) (Study 129-US)	GTR-26642	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.3.1-5参	第I相、第II相及び第III相試験でRapamune (シロリムス) 経口液剤及び1mg錠 (オパール型) 投与後の全血中シロリムスにおける薬物動態パラメータの2段階ポピュレーション解析 Two-stage population analysis of whole blood sirolimus pharmacokinetic parameters from phase I, II and III studies after administration of rapamune oral solution and rapamune 1-mg oval tablets	RPT-42893	外国	20■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.3.1-6参	シロリムスとジルチアゼムの相互作用の有無を検討するためのクロスオーバー単回投与による健康被験者における非盲検薬物動態試験 (Study 135-EU) An Open-Label, Single-Dose, Crossover, Pharmacokinetic Study of the Potential Interaction between Sirolimus and Diltiazem in Healthy Volunteers. (Study 135-EU)	GMR-33150	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.3.1-7参	シロリムス (Rapamune) とベラパミルを併用投与したときの薬物動態学的及び薬動力学的相互作用の有無を検討するための試験 (Study 183-US) Study of the Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction between Sirolimus (Rapamune) and Verapamil (Calan Sr). (Study 183-US)	CSR-45726	外国	20■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.3.1-8参	シロリムス (Rapamune) とエリスロマイシンの薬物動態学相互作用の有無を検討するための試験 (Study 182-US) Study of the Potential Pharmacokinetic Interaction between Sirolimus (Rapamune) and Erythromycin. (Study 182-US)	CSR-45727	外国	20■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.3.1-9参	シロリムス (Rapamune) とケトコナゾールの薬物動態学的相互作用の有無を検討するための試験 (Study 136-US) Study of the Potential Pharmacokinetic Interaction between Sirolimus (Rapamune) and Ketoconazole. (Study 136-US)	GMR-31057	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.3.1-10参	健康被験者を対象にリファンピシンが及ぼすシロリムス (Rapamune) 液の薬物動態への影響 (Study 156-US) Study of the Potential Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Sirolimus (Rapamune) Oral Solution when Administered Concomitantly to Healthy Volunteers. (Study 156-US)	GMR-31332	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.3.1-11参	シロリムス (Rapamune) 固形製剤とシクロスポリン・マイクロエマルジョン (Neoral) の同時併用投与、並びに4時間の間隔を開けて併用投与したときの薬物動態学的相互作用に関する試験 (Study 168-US) Study of the Potential Pharmacokinetic Interaction between a Solid Dose Formulation of Sirolimus (Rapamune) and Microemulsion Cyclosporine (Neoral) when Administered Concomitantly and Four Hours Apart. (Study 168-US)	GMR-31265	外国	19■■年■月■日	参考資料	■■■■■■■■

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 (該当なし)

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 (該当なし)

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 (該当なし)

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 (該当なし)

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 (該当なし)

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 (該当なし)

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 (該当なし)

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.5.2-1	リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性に関する多施設共同治験—安全性を主要評価項目とした医師主導治験— (MLSTS試験) の6ヵ月中間報告書	-	国内	20■■年■月■日	評価資料	日本
5.3.5.2-2	リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性に関する多施設共同治験—安全性を主要評価項目とした医師主導治験— (MLSTS試験) の12ヵ月中間報告書	-	国内	20■■年■月■日	評価資料	日本

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.5.3-1参	MLSTS試験及びMILES試験における有害事象の解析報告書	-	国内	20■■年■月■日	参考資料	ノーベルファーマ
5.3.5.3-2参	外国8試験における有害事象の併合解析報告書	-	外国	20■■年■月■日	参考資料	ノーベルファーマ
5.3.5.3-3参	外国市販後における重篤な有害事象の解析報告書	-	外国	20■■年■月■日	参考資料	ノーベルファーマ

5.3.5.4 その他の試験報告書 (該当なし)

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.6-1参	Periodic Safety Update Report 1999/9/15 - 2000/3/15	-	外国	2000年7月	参考資料	■■■■■■■■
5.3.6-2参	Periodic Safety Update Report 2000/3/15 - 2000/9/14	-	外国	2000年12月28日	参考資料	■■■■■■■■
5.3.6-3参	Periodic Safety Update Report 2000/9/15 - 2001/3/14	-	外国	2001年5月14日	参考資料	■■■■■■■■

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.6-4参	Periodic Safety Update Report 2001/3/15 - 2001/9/14	-	外国	2001年11月6日	参考資料	
5.3.6-5参	Periodic Safety Update Report 2001/9/15 - 2002/3/14	-	外国	2002年5月13日	参考資料	
5.3.6-6参	Periodic Safety Update Report 2002/3/15 - 2002/9/14	-	外国	2002年11月7日	参考資料	
5.3.6-7参	Periodic Safety Update Report 2002/9/15 - 2003/3/14	-	外国	2003年4月30日	参考資料	
5.3.6-8参	Periodic Safety Update Report 2003/3/15 - 2004/3/14	-	外国	2004年5月4日	参考資料	
5.3.6-9参	Periodic Safety Update Report 2004/3/15 - 2005/3/14	-	外国	2005年5月2日	参考資料	
5.3.6-10参	Periodic Safety Update Report 2005/3/15 - 2005/9/14	-	外国	2005年10月25日	参考資料	
5.3.6-11参	Periodic Safety Update Report 2005/9/15 - 2006/9/14	-	外国	2006年10月31日	参考資料	
5.3.6-12参	Periodic Safety Update Report 2006/9/15 - 2007/9/14	-	外国	2007年10月29日	参考資料	
5.3.6-13参	Periodic Safety Update Report 2007/9/15 - 2008/9/14	-	外国	2008年10月29日	参考資料	
5.3.6-14参	Periodic Safety Update Report 2008/9/15 - 2009/9/14	-	外国	2009年10月24日	参考資料	
5.3.6-15参	Periodic Safety Update Report 2009/9/15 - 2010/9/14	-	外国	2010年10月28日	参考資料	
5.3.6-16参	Periodic Safety Update Report 2010/9/15 - 2011/9/14	-	外国	2011年11月3日	参考資料	

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.3.7-1	MLSTS試験患者データ一覧表	-	国内	2011年11月	評価	日本

5.4 参考文献

5.4.1 CTD2.7.1で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.1-1参	Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Introduction and Overview.	Clinical Therapeutics. 2000;22(suppl B):B1-B13.	外国	2000年	参考資料	-
5.4.1-2参	Salm P, Taylor PJ, Pillans PI. The Quantification of Sirolimus by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Microparticle Enzyme Immunoassay in Renal Transplant Recipients.	Clinical Therapeutics. 2000;22(suppl B):B71-B85.	外国	2000年	参考資料	-
5.4.1-3参	Sirolimus IMX Package insert (EIA)	Package insert (IMx® Sirolimus)	外国	2006年	参考資料	-

5.4.2 CTD 2.7.2で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.2-1参	Zimmerman JJ, Lewis I, DiLea C. Metabolic disposition study of [14C]-labeled sirolimus (rapamycin) oral solution in healthy male subjects: final report (protocol 0468E1-129-US).	GMR-27828	外国	1999年11月	参考資料	米国
5.4.2-2参	Zimmerman JJ, Gurr JA, Burke JT. An open-label pharmacokinetic study of the potential interaction between sirolimus and acyclovir in healthy volunteers: final Report (protocol 0468E1-138-EU).	GMR-33151	外国	1999年11月	参考資料	北アイルランド
5.4.2-3参	Zimmerman JJ, Harper D, Fawl R. Study of the potential pharmacokinetic interaction between sirolimus (rapamune) and atorvastatin: final report (protocol 0468E1-175-US).	CSR-38725	外国	2000年11月	参考資料	米国
5.4.2-4参	Zimmerman JJ, Gurr JA, DiLea C. Study of the potential pharmacokinetic interaction between sirolimus (rapamune) and digoxin: final report (protocol 0468E1-142-US).	GMR-31061	外国	1999年11月	参考資料	米国
5.4.2-5参	Zimmerman JJ, Gurr JA, DiLea C. A drug interaction study to assess the potential effect of glyburide on sirolimus pharmacokinetics and of sirolimus on glyburide pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects: final report (protocol 0468E1-140-US).	GMR-31058	外国	1999年11月	参考資料	米国
5.4.2-6参	Zimmerman JJ, Gurr JA, DiLea C. Study of the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between sirolimus (rapamune) and nifedipine (procardia XL) when administered concomitantly: final report (protocol 0468E1-141-US).	GMR-31059	外国	1999年11月	参考資料	米国
5.4.2-7参	Zimmerman JJ, Gurr JA, DiLea C. Study of the potential pharmacokinetic interaction between sirolimus (rapamune) and Lo/Ovral: final report (protocol 0468E1-154-US).	GMR-33152	外国	1999年11月	参考資料	米国
5.4.2-8参	Zimmerman JJ, Reilly TM, Parks V. Study of the potential pharmacokinetic interaction between sirolimus and tacrolimus when administered together or 4 hours apart in healthy male subjects: final report (protocol 0468E1-177-FR).	CSR-40489	外国	2000年11月	参考資料	フランス
5.4.2-9参	Wang CP, Lim HK, Chan K. Rapamycin: Isolation of biliary metabolites from rats for structural elucidation and testing of immunosuppressive activity.	GTR-23201	外国	1999年11月	参考資料	米国
5.4.2-10参	Zimmerman JJ, Lasseter KC, Lim HK, Harper D, Dilzer SC, Parker V, Matschke K. Pharmacokinetics of sirolimus (rapamycin) in subjects with mild to moderate hepatic impairment.	J Clin Pharmacol. 2005 Dec;45(12):1368-72.	外国	2005年	参考資料	-
5.4.2-11参	Zimmerman JJ, Patat A, Parks V, Moirand R, Matschke K. Pharmacokinetics of sirolimus (rapamycin) in subjects with severe hepatic impairment.	J Clin Pharmacol. 2008 Mar;48(3):285-92.	外国	2008年	参考資料	-

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.2-12参	Gage AT, Crouse W, Jaffe J, Zimmerman J.A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the safety and efficacy of oral sirolimus (rapamycin) in the treatment of recalcitrant psoriasis (protocol 0468E3-204-US)	GMR-30615	外国	19■■年■■月■■日	参考資料	米国
5.4.2-13参	Rueter S, Haudiquet V, Burke J, Zimmerman J, Gioud-Paquet M.An open, randomized pilot study comparing sirolimus with cyclosporine for the prevention of acute rejection episodes in renal allograft recipients (protocol 0468E1-207-EU)	CSR-37808	外国	20■■年■■月■■日	参考資料	ヨーロッパ
5.4.2-14参	Rueter SM, Haudiquet V, Negre E, Zimmerman J, Burke J, Gioud-Paquet M.An open, randomized pilot study comparing sirolimus versus cyclosporine in a triple-therapy regimen with mycophenolate mofetil and corticosteroids for the prevention of acute rejection episodes in renal allograft recipients:final report (protocol 0468E1-210-EU)	CSR-37804	外国	20■■年■■月■■日	参考資料	ヨーロッパ
5.4.2-15参	Boni JP, Leister C, Hug B, Burns J, Sonnichsen D. A single-dose placebo- and moxifloxacin-controlled study of the effects of temsirolimus on cardiac repolarization in healthy adults.	Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69:1433-1442	外国	2012年	参考資料	-

5.4.3 CTD 2.7.3で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.3-1参	A double-blind, comparative study of the effect of two dose levels of sirolimus versus azathioprine, administered concomitantly with standard immunosuppressive therapy in renal allograft recipients (protocol 0468E-301-US)	CSR-40491 (24-month final report) CSR-36328 (12-month interim report)	外国	CSR-40491: 20■■年■■月■■日 CSR-36328: 20■■年■■月■■日	参考資料	米国
5.4.3-2参	シロリムスのリンパ脈管筋腫症に対する国際共同試験 (MILES試験) Multicenter international Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus Trial (The MILES Trial)	McCormack, N Engl J Med. 2011 Apr 28;364(17):1595-606.	外国	2013年2月13日	参考資料	日本 米国 カナダ
5.4.3-3参	結節性硬化症又はリンパ脈管筋腫症に伴う血管筋脂肪腫に対するシロリムスの効果 (CAST試験) Sirolimus for angioleiomyoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis.	Bissler N, Engl J Med. 2008;358(2):140-51.	外国	2008年1月10日	参考資料	米国
5.4.3-4参	シロリムスは進行性の肺リンパ脈管筋腫症患者の治療オプションか? Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis?	Neurohr C, Respir Res. 2011;12:66.	外国	2011年5月21日	参考資料	ドイツ
5.4.3-5参	シロリムスで治療したリンパ脈管筋腫症患者の肺機能及び乳び水の変化 Changes in lung function and chyloous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus.	Taveira-DaSilva Ann Intern Med. 2011;154(12):797-805.	外国	2011年6月21日	参考資料	米国
5.4.3-6参	結節性硬化症及び孤発性リンパ脈管筋腫症患者における血管筋脂肪腫に対するシロリムス治療 Sirolimus therapy for angioleiomyoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis:a phase 2 trial.	Davies DM, Clin Cancer Res, 2011;17(12):4071-4081.	外国	2011年7月15日	参考資料	イギリス スイス

5.4.4 CTD 2.7.4で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.4-1参	Huston EE, Goldberg-Alberts R, Chiles D, Polinsky MS, Zimmerman JJ.An open-label,comparative study of the effect of sirolimus versus standard treatment on clinical outcomes and histologic progression of allograft nephropathy in high risk pediatric renal transplant patients : final report(protocol 0468E1-217-US).	CSR-68011	外国	20■■年■■月■■日	参考資料	米国
5.4.4-2参	Huston EE, Li Y, Goldberg-Alberts R, Brennan EJ, Zimmerman JJ. A double-blind, comparative study of the effect of two dose levels of sirolimus versus azathioprine, administered concomitantly with standard immunosuppressive therapy in renal allograft recipients: 24-month final report(protocol 0468E1-301-US).	CSR-40491	外国	20■■年■■月■■日	参考資料	米国
5.4.4-3参	Reilly TM, Goldberg-Alberts R, Wang F, Brennan EJ, Zimmerman JJ.A placebo-controlled, double-blind study of the effect of 2 dose levels of sirolimus plus standard immunosuppressive therapy in renal allograft recipients: final report(protocol 0468E1-302-GL).	CSR-45618	外国	20■■年■■月■■日	参考資料	カナダ ヨーロッパ オーストラリア
5.4.4-4参	Lewis I, Li Y, Goldberg-Alberts R, Zimmerman JJ, Wade M.A comparative study of the effect and equivalence of sirolimus oral liquid versus sirolimus tablets, administered concomitantly with cyclosporine and corticosteroids in renal allograft recipients: 12-month report (final) (protocol 0468H1-309-GL).	CSR-41034	外国	20■■年■■月■■日	参考資料	米国 カナダ オーストラリア

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.4-5参	Huston EE, Brault Y, Lelong M, Burke JT, Sato R, Matschke K.A randomized, open-label study of continuous therapy with cyclosporine and sirolimus versus induction with cyclosporine and sirolimus followed by continuous therapy with sirolimus in renal allograft recipients: 60-month final report(protocol 0468H1-310-GL).	CSR-57014	外国	2000年11月11日	参考資料	カナダ ヨーロッパ オーストラリア
5.4.4-6参	Guttman R, Goldberg-Alberts R, Chiles D.A randomized, open-label, comparative evaluation of conversion from calcineurin inhibitor treatment to sirolimus treatment versus continued calcineurin inhibitor treatment in liver allograft recipients undergoing maintenance therapy: final abbreviated report(protocol 0468H1-313-GL).	CSR-75398	外国	2000年11月11日	参考資料	北南米 ヨーロッパ オーストラリア アジア
5.4.4-7参	Appanna G, Goldberg-Alberts R, Gruer P, Korth-Bradley J.A randomized, open-label, comparative evaluation of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus versus continued use of calcineurin inhibitors in renal allograft recipients: final report(protocol 0468H1-316-GL).	CSR-75095	外国	2000年11月11日	参考資料	北南米 ヨーロッパ オーストラリア アジア 中東アフリカ
5.4.4-8参	Rich S, Li H, Korth-Bradley J, Schulman S.A randomized, open-label, comparative evaluation of the safety and efficacy of sirolimus versus cyclosporine when combined in a regimen containing basiliximab, mycophenolate mofetil, and corticosteroids in primary de novo renal allograft recipients: final report(protocol 0468H1-318-WW).	CSR-65218	外国	2000年11月11日	参考資料	北南米 ヨーロッパ オーストラリア アジア 南アフリカ
5.4.4-9参	Rueter S, Haudiquet V, Burke J, Zimmerman J, Gioud-Paquet M. An open, randomized pilot study comparing sirolimus with cyclosporine for the prevention of acute rejection episodes in renal allograft recipients: final report (0468E1-207-EU)	CSR-37808	外国	2000年11月11日	参考資料	ヨーロッパ
5.4.4-10参	Rueter SM, Haudiquet V, Negre E, Zimmerman J, Burke J, Gioud-Paquet M. An open, randomized pilot study comparing sirolimus versus cyclosporine in a triple-therapy regimen with mycophenolate mofetil and corticosteroids for the prevention of acute rejection episodes in renal allograft recipients:final report (protocol 0468E1-210-EU)	CSR-37804	外国	2000年11月11日	参考資料	ヨーロッパ

5.4.5 CTD 2.5で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.5-1参	Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis.	Eur Respir J. 2006 May;27(5):1056-65. Review.	外国	2006年	参考資料	-
5.4.5-2参	林田美江. LAMの疫学・病像（特集 リンパ脈管筋腫症（LAM）の新展開）.	呼と循 2010;58(12):1211-1216.	国内	2010年	参考資料	-
5.4.5-3参	Cornog JL Jr, Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma.	Cancer. 1966 Dec;19(12):1909-30.	外国	1966年	参考資料	-
5.4.5-4参	Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis:	a review Am J Pathol 1975;79:348-367	外国	1975年	参考資料	-
5.4.5-5参	山中 晃、斎木茂樹. びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症	肺と心臓1970; 17: 171-81.	国内	1970年	参考資料	-
5.4.5-6参	Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors.	Am J Respir Crit Care Med. 1995 Feb;151(2 Pt 1):527-33.	外国	1995年	参考資料	-
5.4.5-7参	J-LAMの会（リンパ脈管筋腫症患者の会）活動内容	http://j-lam.net/about/index.html	国内	2013年	参考資料	-
5.4.5-8参	難病情報センター特定疾患医療受給者証交付件数（平成23年度）	http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356	国内	2011年	参考資料	-
5.4.5-9参	Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment.	Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 628-633.	外国	1999年	参考資料	-
5.4.5-10参	Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone.	Chest 2004; 126:1867-1874.	外国	2004年	参考資料	-
5.4.5-11参	Anker N, Francis D, Viskum K. [2 cases of lymphangioleiomyomatosis treated by hormonal manipulation.].	Ugeskr Laeger 1993;155:2354-2356.	外国	1993年	参考資料	-
5.4.5-12参	Banner AS, Carrington CB, Emory WB, et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangioleiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma.	N Engl J Med 1981;305:204-209.	外国	1981年	参考資料	-
5.4.5-13参	Svendsen TL, Viskum K, Hansborg N, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangioleiomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen.	Br J Dis Chest 1984;78:264-271.	外国	1984年	参考資料	-
5.4.5-14参	Tomasian A, Greenberg MS, Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioleiomyomatosis.	N Engl J Med 1982;306:745-746.	外国	1982年	参考資料	-
5.4.5-15参	de la Fuente J, Paramo C, Roman F, et al. Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues.	Eur J Med 1993; 2:377-378	外国	1993年	参考資料	-

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.5-16参	Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis.	Am Rev Respir Dis 1991; 143:174-176.	外国	1991年	参考資料	-
5.4.5-17参	European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16.	Cell. 1993 Dec 31;75(7):1305-15.	外国	1993年	参考資料	-
5.4.5-18参	van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, et.al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34.	Science. 1997 Aug 8;277(5327):805-8.	外国	1997年	参考資料	-
5.4.5-19参	Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 May 23;97(11):6085-90.	外国	2000年	参考資料	-
5.4.5-20参	Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle.	J Antibiot. 1975;28:721-726.	外国	1975年	参考資料	-
5.4.5-21参	Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989) a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization.	J Antibiot. 1975;28:727-732.	外国	1975年	参考資料	-
5.4.5-22参	Calne RY, Collier DS, Lim S, et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting.	Lancet. 1989;2:227.	外国	1989年	参考資料	-
5.4.5-23参	Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, Sampson JR, Cheadle JP. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis.	Am J Hum Genet. 1999 May;64(5):1305-15.	外国	1999年	参考資料	-
5.4.5-24参	Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, Tominaga S, Fukuchi Y. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis.	Lymphat Res Biol. 2006;4(3):143-52.	外国	2006年	参考資料	-
5.4.5-25参	Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K. Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis.	Am J Surg Pathol. 2004 Aug;28(8):1007-1016	外国	2004年	参考資料	-
5.4.5-26参	Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis.	Nat Rev Cancer. 2002 Aug;2(8):573-83.	外国	2002年	参考資料	-
5.4.5-27参	Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis.	Arch Pathol Lab Med. 2000;124(2):267-75.	外国	2000年	参考資料	-
5.4.5-28参	井上義一 特集:LAMの最前線 LAMとその周辺に対する新規分子標的治療薬の展望	日本胸部臨床 2011;70(10):1031-9.	国内	2011年	参考資料	-
5.4.5-29参	Goncharova EA, Goncharov DA, Chisolm A, Spaitis MS, Lim PN, Cesarone G, Khavin I, Tliba O, Amrani Y, Panettieri RA Jr, Krymskaya VP. Interferon beta augments tuberous sclerosis complex 2 (TSC2)-dependent inhibition of TSC2-null ELT3 and human lymphangioleiomyomatosis-derived cell proliferation.	Mol Pharmacol. 2008 Mar;73(3):778-88.	外国	2008年	参考資料	-
5.4.5-30参	Kenerson H, Dundon TA, Yeung RS. Effects of rapamycin in the Eker rat model of tuberous sclerosis complex.	Pediatr Res. 2005 Jan;57(1):67-75.	外国	2005年	参考資料	-
5.4.5-31参	佐藤輝彦 特集:LAMの最前線 LAMの病像	日本胸部臨床 2011;70(10):1007-16	国内	2011年	参考資料	-
5.4.5-32参	Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, Raffin TA, Peavy HH, McCarthy K, Taveira-Dasilva A, McCormack FX, Avila NA, Decastro RM, Jacobs SS, Stylianou M, Fanburg BL; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment.	Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jan 1;173(1):105-11.	外国	2006年	参考資料	-
5.4.5-33参	Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK.	Thorax. 2000 Dec;55(12):1052-7.	外国	2000年	参考資料	-
5.4.5-34参	Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d' Etudes et de Recherche sur les Maladies 'Orphelines', Pulmonaires (GERM 'O' P).	Medicine (Baltimore) 1999; 78: 321-337.	外国	1999年	参考資料	-
5.4.5-35参	林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義一, 北市正則, 審良正則. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班.	リンパ管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準日呼吸会誌 2008;46(6):425-7.	国内	2008年	参考資料	-
5.4.5-36参	Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, Bonetti F, Kingswood C; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis.	Eur Respir J. 2010 Jan;35(1):14-26.	外国	2010年	参考資料	-

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
5.4.5-37参	林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班.	リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. 日呼吸会誌 2008;46(6):428-31.	国内	2008年	参考資料	-
5.4.5-38参	Zimmerman JJ, Gage AT, DiLea C. Dose proportionality of sirolimus (rapamycin) in stable renal transplant recipients: final report (protocol 0468E1-117-US).	GMR-26931	外国	19■■年	参考資料	米国
5.4.5-39参	Zimmerman J, Farrell C, Scarola J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerance and preliminary pharmacokinetics of ascending single doses of intravenously administered rapamycin in stable renal transplant recipients. (protocol 0468E1-106-US).	GMR-22323	外国	19■■年	参考資料	米国
5.4.5-40参	Leung LY, Lim HK, Abell MW, Zimmerman JJ. Pharmacokinetics and metabolic disposition of sirolimus in healthy male volunteers after a single oral dose.	Ther Drug Monit. 2006 Feb;28(1):51-61.	外国	2006年	参考資料	-
5.4.5-41参	Zimmerman JJ, Meloni FJ, Burke JT, Gioud-Paquet M. A randomized, double-blind study of the safety, tolerance, and pharmacokinetics of ascending single doses of orally administered sirolimus (rapamycin) in healthy male volunteers: final report (protocol 0468E1-122-SW).	GMR-27163	外国	19■■年	参考資料	スウェーデン
5.4.5-42参	Rosen AS, Gidh-Jain M, Gurr JA, DiLea C. The influence of a high-fat meal on the bioavailability of oral sirolimus solution in healthy subjects: final report (protocol 0468E1-127-UK).	GMR-27593	外国	19■■年	参考資料	イギリス
5.4.5-43参	Lampen A, Zhang Y, Hackbarth I, et al. Metabolism and transport of the macrolide immunosuppressant sirolimus in the small intestine.	J Pharmacol Exp Ther. 1998;285(3):1104-1112.	外国	1998年	参考資料	-
5.4.5-44参	Arceci RJ, Stieglitz K, Bierer BE. Immunosuppressants FK506 and rapamycin function as reversal agents of the multidrug resistance phenotype.	Blood. 1992;80(6):1528-1536.	外国	1992年	参考資料	-
5.4.5-45参	Crowe A, Lemaire M. In vitro and in situ absorption of SDZ-RAD using a human intestinal cell line (Caco-2) and a single pass perfusion model in rats: comparison with rapamycin.	Pharm Res. 1998;15(11):1666-1672.	外国	1998年	参考資料	-
5.4.5-46参	Zimmerman JJ, Gurr JA, DiLea C. Study of the potential pharmacokinetic interaction between sirolimus (rapamune) and microemulsion cyclosporine (Neoral) when administered concomitantly and four hours apart: final report (protocol 0468E1-163-US).	GMR-31330	外国	19■■年	参考資料	米国
5.4.5-47参	Zimmerman JJ, Sounnders SA, Parks V. Study of the potential pharmacokinetic interaction between sirolimus and microemulsion cyclosporine (Neoral) when administered concurrently and two hours apart: final report (protocol 0468E1-181-UK).	CSR-44831	外国	20■■年	参考資料	イギリス
5.4.5-48参	坪内博仁、熊田博光、清澤研道ほか. 免疫抑制・化学療法により発症するB 型肝炎対策一厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—	肝臓2009; 50(1):38-42.	国内	2009年	参考資料	-
5.4.5-49参	COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第4版 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会	メディカルビュー社、2013	国内	2013年	参考資料	-
5.4.5-50参	Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases.	Chest. 2010;138(3):674-81.	外国	2010年	参考資料	-
5.4.5-51参	Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, et.al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.	J Natl Cancer Inst. 2000 Feb 2;92(3):205-16.	外国	2000年	参考資料	-
5.4.5-52参	Katsutoshi Ando, Masatoshi Kurihara, Hideyuki Kataoka, Masako Ueyama, Shinsaku Togo, Teruhiko Sato, Tokuhide Doi, Shin-ichiro Iwakami, Kazuhisa Takahashi, Kuniaki Seyama, Masashi Mikami. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis.	Respiratory Investigation, 2013. (http://www.respiratoryinvestigation.com/article/S2212-5345(13)00040-3)	国内	2013年	参考資料	-