

ラパリムスゲル0.2%

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

ラパリムスゲル 0.2%

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	4
1.5.2.1 品質	5
1.5.2.1.1 原薬の開発の経緯	5
1.5.2.1.2 製剤の開発の経緯	5
1.5.2.1.3 製剤の安定性試験	5
1.5.2.2 非臨床試験	6
1.5.2.2.1 薬理試験	6
1.5.2.2.2 薬物動態試験	6
1.5.2.2.3 毒性試験	7
1.5.2.2.4 医薬品██████相談	8
1.5.2.3 臨床試験	9
1.5.2.4 結節性硬化症患者に対する臨床試験の経緯	9
1.5.2.5 医薬品第 II 相試験終了後相談	10
1.5.2.6 医薬品第 II 相試験終了後相談の事後相談	10
1.5.2.7 医薬品第 II 相試験終了後相談及び事後相談を踏まえた変更事項	10
1.5.3 本剤の医療上の有用性	13
1.5.4 参考文献	14

略語・略号一覧

略語・略号	内容
■	■
LAM	Lymphangiomyomatosis (リンパ脈管筋腫症)
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin (哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)
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)
YAG	Yttrium Aluminum Garnet
LogP	オクタノール/水 分配係数
MW	Molecular Weight (分子量)
Hb	ヘモグロビン濃度
Ht	ヘマトクリット値
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
UVA	Ultraviolet A (長波長紫外線)

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

シロリムスは、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において、1970 年代にイースター島として知られているラパヌイ（Rapa Nui）の土壌から採取、分離された放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* の大環状ラクトン発酵代謝産物であり¹⁾⁻³⁾、別名 rapamycin とも呼ばれる。シロリムスはマクロライド系抗菌作用を有する一方、同種移植片生着を延長させる効力を持ち⁴⁾⁻⁷⁾、calcineurin 活性に影響を及ぼさないことからシクロスポリン(CsA)やタクロリムス（FK506）とは異なるユニークな作用機序を有する強力な免疫抑制薬として関心を集めた。また、in vitro 及び in vivo 試験では、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⁸⁾⁻¹⁰⁾、Wyeth-Ayerst 社（旧：Ayerst Research Laboratories 社、現ファイザー社）は 1990 年前後から免疫抑制剤としてのシロリムスの開発に着手した。その結果、1999 年 9 月に米国で、2001 年 3 月にヨーロッパで「腎移植患者における臓器拒絶反応の予防」を効能・効果として承認され（販売名：Rapamune）、現在、97 の国と地域で広く使用されている。

本邦においては、申請者が 2012 年 6 月にファイザー社からシロリムス錠剤の国内開発権及び販売権を取得し、2014 年 7 月にリンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）を効能・効果として承認を取得した（販売名：ラパリムス錠）。LAM についてはその後、米国、ロシア及び韓国でもファイザー社が効能・効果として承認取得している。

1.5.2 開発の経緯

結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex：TSC）は、全身の過誤腫を特徴とする常染色体優性遺伝性の希少疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日付で指定難病（告示番号：158）に指定されている。皮膚や脳、腎臓、肺、心臓などほぼ全身に良性腫瘍を生じるとともに、自閉症に代表される行動異常や精神発達遅滞、てんかんなどの中枢神経症状を呈する^{11)、12)}。厚生省（当時）による難治性疾患克服研究事業の神経皮膚症候群に関する調査研究等によると、国内有病率はおおよそ 10,000～30,000 人に 1 人^{13)、14)}、国内患者数は約 4000～12,000 人¹⁵⁾と推定されている。

結節性硬化症では、その原因遺伝子として TSC1¹⁶⁾ 及び TSC2¹⁷⁾ の 2 遺伝子が同定されており、それらの産生蛋白である hamartin と tuberin の複合体の機能不全に伴い、下流のラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin; mTOR）が恒常的に活性化された状態となって全身の過誤腫が生じる。シロリムスは、タクロリムスの標的蛋白である FKBP12 と結合するが、タクロリムスとは異なり、細胞周期調節タンパク質である mTOR に作用して、その活性を抑制する¹⁸⁾。従って、シロリムスを外用剤化することによって、全身性の副作用を軽減しつつも血管線維腫をはじめとした結節性硬化症に伴う皮膚病変に対し非常に有用な治療薬となることが期待された。

そこで、大阪大学医学部附属病院において外用剤化が検討され、同院にて基礎研究及び臨床研究が実施された。20●●年●●月に●●●●相談（相談番号：●●●●）が行われ、その助言を踏まえて、2013年12月から2014年7月にかけて大阪大学医学部附属病院皮膚科の金田らにより、結節性硬化症に伴う顔面血管線維腫を有する患者36例を対象としたシロリムスゲル(OSD-001)の医師主導第I/II相試験（以下、「第I/II相試験」）が実施された。

申請者は、20●●年●●月に大阪大学とライセンス契約を締結し、それに基づいてシロリムスゲルの申請用製剤（NPC-12G、以下、「本剤」）の開発、第I/II相試験後の臨床開発及び承認申請を担うこととし、以下のとおり本剤の開発に至った。また、第I/II相試験で良好な成績が得られたことを受け、申請者は、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する本剤の有効性の検証を目的とした第III相試験（以下、「検証試験」）及び本剤の長期投与時の安全性を検討する長期投与試験（以下、「長期試験」）の2試験を計画した。

開発の経緯図を、[図 1.5-1](#)（1.5項末尾）に示す。

なお、本剤は、2015年10月27日に先駆け審査指定制度対象品目（指定番号：先駆け審査（27薬）第1号）に、2015年12月18日に希少疾病用医薬品（指定番号：（27薬）第369号）にそれぞれ指定されている。

1.5.2.1 品質

1.5.2.1.1 原薬の開発の経緯

シロリムスの製造所は●●●●社で、製造方法は原薬等登録原簿（登録番号●●●●●●●●）による●●●●社では、20●●年に実生産スケールのプロセスバリデーションを実施した。その後、20●●年に再バリデーションを実施した<[2.3.S.7](#)>。

1.5.2.1.2 製剤の開発の経緯

ラパリムスゲル0.2%は、カルボキシビニルポリマーを基剤とする水性ゲル剤であり、大阪大学医学部附属病院で製造した第I/II相試験用の製剤（OSD-001）をプロトタイプとして、●●●●●●●●にて工業的製法を確立し、検証試験及び長期試験に用いる治験薬を製造した。その後、本剤の実生産場所を●●●●●●●●に決定し、プロセスバリデーションを実施するとともに、長期試験の後半で使用する治験薬を製造した。<[2.3.P.2](#)>

1.5.2.1.3 製剤の安定性試験

本剤の安定性試験は、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「冷蔵庫での保存の製剤」の保存条件に従い、長期保存試験（5℃）及び加速試験（25℃/60%RH、3箇月）にて実施した。また、苛酷試験（熱：40℃、2週間）及び苛酷試験（光）を実施した。その結果、本剤は、熱及び光に対していずれも不安定で、加速試験（25℃/60%RH、3箇月）においては、●●●●で明確な品質の変化が認められた。また、現在継続中の長期保存試験（5℃）においては、12箇月で含量の低下が認めら

れたが、本剤の規格には適合した。長期保存試験■ 箇月の結果に基づき、本剤の有効期間は「2～8℃で12箇月間」と設定した<2.3.P.8>。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

本剤の申請にあたっての対象疾患は、血管線維腫をはじめとした結節性硬化症（TSC）に伴う皮膚病変であるが、本疾患に対する効能・効果を取得した治療薬は国内外を問わず未だない。

薬理試験に係る効力を裏付ける試験は、TSC動物モデルを用いたシロリムスの局所投与に関して、文献検索をして得られた公表論文を主体にまとめた。安全性薬理試験は、ラパリムス錠1mgの承認申請時に提出済みであることから新たな試験は実施しなかった。

効力を裏付ける試験の成績では、ヌードマウスの結節性硬化症モデルを用いた実験において、0.4及び0.8%シロリムス軟膏を経皮投与したとき、投与後29日目の腫瘍体積は有意に減少した<4.2.1.1-1参>。

TSCの原因は、その遺伝子であるTSC1又はTSC2の遺伝子変異により、それぞれの遺伝子がコードするタンパク質であるhamartin又はtuberinが異常となり、下流のmTORというセリン・スレオニンキナーゼの抑制的制御が不能となることで起こる。すなわちTSCではmTORが活性化され、その下流のp70 ribosomal protein S6 kinase (p70S6K) や ribosomal protein S6 (S6) などのリン酸化体が増加することで、細胞の増殖・分化が促進されて全身に過誤腫が生じる²⁰⁾。また、血管線維腫は血管と間質細胞から構成されており、これらの細胞では血管新生やリンパ管新生を誘導する血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF）の発現が報告されていることから²¹⁾、腫瘍の血管増生や転移にVEGFが寄与していると考えられる。シロリムスはFK506結合タンパク質に結合してmTORの活性を阻害することでTSC1又はTSC2遺伝子の異常により引き起こされる細胞の増殖を抑制する。さらにシロリムスのVEGF産生抑制作用も腫瘍の縮小効果に寄与していると考えられる。

以上のことから、本剤は、血管線維腫をはじめとした結節性硬化症に伴う腫瘍性の皮膚病変に対する有効な治療薬となることが期待される。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

シロリムスの薬物動態試験成績に関しては、ラパリムス錠1mgの承認申請時に、経口投与及び静脈内投与時の薬物動態に関して資料を提出した。すなわち、循環血に到達したシロリムスの薬物動態（分布、代謝、排泄、相互作用）については既に資料を提出しているため、本項では、経皮吸収性に関してのみ記載した。経皮投与後のシロリムスの血液中動態を反復投与毒性試験に付随するトキシコキネティクス試験において評価するとともに、ヒト皮膚を用いたin vitro皮膚透過性試験を実施し、その結果を併せてCTDを取りまとめた。

ラット及びサル13週反復投与毒性試験<4.2.3.2-1>及び<4.2.3.2-3>のトキシコキネティクス試験において、臨床適用濃度である本剤0.2%を経皮投与したとき、投与1日目では血

液中濃度は検出できず、本剤に含まれるシロリムスの経皮吸収性は低いことが示唆された。13週間反復投与することにより、血液中にわずかにシロリムスが検出され、その濃度推移は24時間を通じておおむね一定に推移し、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化(ピーク)は認められなかった。

サル 39 週反復投与毒性試験において、雌雄サルの背部に本薬を 1 日 2 回、39 週 (272 日) 間反復経皮投与したときの投与 27 日目、90 日目及び 272 日目の血液中シロリムス濃度を測定した<4.2.3.2-4>。血液中シロリムス濃度は、投与 27 日目から 90 日目には定常状態に達したものと考えられた。さらに、ラット及びサル 13 週反復投与試験と同様に、吸収相及び消失相に相当するような濃度変化 (ピーク) は認められなかったことから、経皮投与されたシロリムスの全身循環への移行は非常に緩やかに進行するものと考えられた。

雌マウスの背部に本剤を 1 日 1 回、4 週間反復経皮投与したのちの皮膚中シロリムス濃度を測定した<4.2.3.4-1 参>。皮膚中濃度は、投与量の増加におおむね比例して上昇した。また、皮膚中濃度は、ラット及びサルにおいて認められた血液中濃度と比較して非常に高濃度であった。

In vitro 皮膚透過性試験において、ヒト皮膚に本剤及び OSD-001 を適用後 24 時間までレセプター液中にシロリムスは検出されず、シロリムスの皮膚透過性は低いことが示された。一方、適用後 24 時間の角層下皮膚にはシロリムスが検出され、角質バリアをシロリムスが透過することが示された。OSD-001 との比較では、調査したすべての項目において同程度の成績であった。

角層下皮膚と比較して角質層では高濃度のシロリムスが検出された。従って、脂溶性の高い (LogP = 4.02) シロリムスは角質層に貯留し、角質層から持続的に放出され、真皮層へと拡散し、真皮層の毛細血管から循環血へと吸収されるものと考えられた。また、その結果として、シロリムスはトキシコキネティクス試験において高い皮膚中濃度を示す一方、明瞭なピークを示さずおおむね一定した、かつ低い血液中濃度レベルで推移するものと推察した。

1.5.2.2.3 毒性試験

シロリムスの毒性 (経口投与) は、ラパリムス錠の承認申請に提出した一連の毒性試験の成績で評価されていることから、経皮投与の安全性評価に必要な以下の試験を実施した。ラットを用いた単回経皮投与毒性試験、ラット及びサルを用いた反復経皮投与毒性試験、ラットを用いた皮膚二段階モデルによるがん原性試験、新生児を用いた試験、局所刺激性試験、光毒性試験、皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験のいずれの試験も、検討試験を除き GLP に準拠して実施した。

ラット (SD 系) の 13 週間反復経皮投与では、体重の低値 (雄のみ)、肺重量の高値、肺泡マクロファージの集簇が認められたが<4.2.3.2-1>、サルの 13 週間反復経皮投与では最高用量 4 mg/kg/day まで特記すべき異常はなかった<4.2.3.2-3>。サルの 39 週間反復経皮投与では 4 mg/kg/day の雄及び 1 mg/kg/day の雌のそれぞれ 1/4 例が投与 36 週及び 32 週以降に軟便、下痢、体重・摂餌量の低値、自発運動の減少、横臥位などを呈し、瀕死期屠殺された。病理組織学的検査では盲腸炎、結腸炎あるいは直腸炎が共通して認められたことから、大腸炎に起因し

た軟便・下痢に伴う脱水、栄養不良及び腸内細菌叢の内毒素などの障害により瀕死状態を招いたものと推察された。4 mg/kg/day の生存例では、一部動物で軟便、蛋白尿などがみられたが顕著な異常はなかった<4.2.3.2-4>。経口投与と比較して、本薬の反復経皮投与の毒性は弱く、新たな異常所見は認められなかった。

サルでみられた大腸炎はマウス、ラットの反復経口投与毒性試験では認められなかった。また、外国での臓器移植患者を対象とした臨床試験において、大腸炎は0.2% (8/3,416例)と低頻度であった²²⁾。さらに、本剤の第I/II相試験及び検証試験において大腸炎は認められておらず、本剤に起因するその他の消化器症状も急性膵炎1件のみであった<表2.7.4.2-3>。従って、大腸炎はサルでみられるもののヒトでのリスクが懸念される所見ではないと判断した。

幼若ラット (SD系4週齢) を用いた4週間反復経皮投与では、Hb・Htの高値、好中球比の高値とリンパ球比の低値、血小板数の低値、AST及びALTの高値並びに肺胞マクロファージの集簇が認められた。無毒性量は雌雄とも0.5 mg/kg/dayと判断された<4.2.3.5.4-1>。幼若ラットでは、成獣ラットに比べ毒性パラメータの変動がやや強く発現する傾向にあったが、いずれの所見も本剤の免疫抑制作用あるいはその二次的作用に基づくものであり、また、成獣ラットの無毒性量 (雄0.1、雌2.0 mg/kg/day) と比較しても大差のないことから、幼若ラットにおいて特異な毒性発現はないと考えられた。

経皮投与によるがん原性をマウス中期皮膚がん原性試験により検討した。本剤の最高用量である0.8%濃度 (臨床投与量の4倍) まで投与しても皮膚の過形成及び腫瘍性病変は観察されず、皮膚に対し発がん促進作用を示さないことが確認された<4.2.3.4-2>。

モルモットの皮膚光感作性試験 (アジュバント使用) において、本剤の感作及び惹起 (+UVA照射) によりUVAの照射された塗布部位及びその周囲の非塗布部位で紅斑が認められた<4.2.3.7-3>。アジュバントを使用しない場合でも同様の紅斑が認められた。また、本剤を感作し、惹起時に本剤を塗布しない (UVA照射のみ) 場合でも紅斑が認められた<4.2.3.7-4>。本剤には再接触とUVA照射によって皮膚炎が惹起される皮膚光感作性はないものの、光線過敏を誘発する作用が認められた。従って、本剤の臨床使用に際しては紫外線の曝露を避ける等の対策が必要であることを情報提供する必要がある。

本剤の最終製剤及びその劣化品を用いた皮膚刺激性試験では、いずれも皮膚刺激性は認められなかった<4.2.3.6-3>。最終製剤を用いた皮膚光感作性試験では、基剤及び最終製剤で惹起するとUVA照射部位全域に紅斑がみられ、先の結果<4.2.3.7-4>と同様であった<4.2.3.7-7>。また、本剤の原薬製造工程由来の不純物及び製剤中に存在が予想される分解生成物などの化学構造について、対象となる10物質のin silico変異原性予測を実施した結果、すべてに警告構造がなく、変異原性に関する懸念がないと結論された。

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:■■■■) を行った。PMDAからは、申請者が提示した■■■■に対し、■■■■

との助言を受けた。議事録（写）は、<1.13>に添付した。

1.5.2.3 臨床試験

結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象とした本剤の臨床試験は、大阪大学の金田らによる「結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する OSD-001 の安全性と有効用量を推定する投与量ごとにプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置とする群増量試験」（第 I/II 相試験）<5.3.5.1-1>及び申請者が実施し、結節性硬化症に伴う血管線維腫に対する本剤の有効性を検証した「結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象とした NPC-12G の第 III 相試験」（検証試験）<5.3.5.1-2>の 2 試験が実施済みである。また、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する本剤の長期投与時の安全性と有効性を検討する「結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象とした NPC-12G の長期投与試験」（長期試験）は、現在申請者が実施中であり、6 ヶ月間投与したデータ<5.3.5.2-1>に基づいて承認申請を行い、今般、12 ヶ月間投与したデータに基づく中間報告書<5.3.5.2-2>をまとめたところである。なお、長期試験については本剤の製造販売承認日まで継続し、製造販売承認後は製造販売後臨床試験に切り替えて実施する計画であり、最終報告書を 20 年 月までに作成する予定である。

本剤の臨床的有効性については、本申請の根拠とした上記 3 試験（評価資料、ただし長期試験は 6 ヶ月データ）の結果を中心に、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する各種シロリムス外用剤の臨床試験、臨床研究及び症例報告に関する文献情報（参考資料）とともに本申請資料をまとめた。また、本剤の臨床的安全性及び臨床薬物動態については、上記 3 試験（長期試験は 6 ヶ月データ）の結果に基づいて本申請資料をまとめた。ただし、長期試験の結果は審査期間中に 12 ヶ月データに更新した。

1.5.2.4 結節性硬化症患者に対する臨床試験の経緯

2010 年頃から、シロリムス錠剤をすり潰し基剤と混合して外用剤化する等の方法により、様々な剤形（ゲル、軟膏、クリーム、液剤）を様々な濃度（0.003～1%）で結節性硬化症に伴う皮膚病変を有する患者に局所投与した成績が、国内外から多数報告されるようになった（<2.5.1.4>参照）。

国内においては、大阪大学医学部附属病院においてシロリムスの外用剤化が検討され、同院にて実施された基礎実験及び臨床研究の結果を踏まえて、2013 年 12 月から 2014 年 7 月にかけて同院皮膚科にてシロリムスゲル（OSD-001）の第 I/II 相試験が実施された。その結果、血管線維腫の体積及び紅色調のいずれにおいても、プラセボと比較してシロリムス群で有意な改善が認められた。また、中止に至る有害事象や高度の副作用は認められなかった。

この結果を受けて、申請者は 2015 年 12 月から 2016 年 10 月にかけて、血管線維腫を有する結節性硬化症患者を対象とした本剤の検証試験を実施した。その結果、本剤はプラセボと比較して結節性硬化症に伴う血管線維腫及び頭部線維性局面を有意に改善させた。また、検証試験

と並行して2016年2月から長期試験を開始し、その12ヵ月中間報告の結果から、本剤は結節性硬化症に伴う血管線維腫、頭部線維性局面及び白斑に対して有効性を維持しつつ、安全に長期間使用可能であると考えられた。

1.5.2.5 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、[]
[]について相談した。PMDAからは主に、[]
[]
[]に関する助言を受けた。申請者の対応を含めたPMDAの助言の詳細は、
<2.5.1.6.2>に示した。議事録（写）を、<1.13.2>及び<5.4.5-1>に添付した。

1.5.2.6 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 []
[]について相談した。PMDAからは主に、[]
[]
[]について助言を受けた。PMDAの助言の詳細は、<2.5.1.6.2>に示した。議事録（写）
を、<1.13.2>及び<5.4.5-2>に添付した。

1.5.2.7 医薬品[] 相談を踏まえた変更事項

申請者は、[]
[]について、20[]年[]月
[]日にPMDAに報告した。このうち、上記対面助言においてPMDAから受けた主な助言内容とそ
れに対する申請者の対応について、表 1.5.2.7-1 及び表 1.5.2.7-2 に示す。

表 1.5.2.7-1 [REDACTED] に関する主な PMDA からの助言と申請者の対応

変更事項	PMDA からの助言内容	申請者の対応
[REDACTED]		

表 1.5.2.7-2 XXXXXXXXXXに関する主なPMDAからの助言と申請者の対応

変更事項	PMDAからの助言内容	申請者の対応

1.5.3 本剤の医療上の有用性

本剤は、結節性硬化症に伴う皮膚病変を有する患者に対して、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) 本剤は、結節性硬化症に伴う血管線維腫に対する有効性が検証された世界初の薬剤である

検証試験の結果、本剤は血管線維腫、その大きさ及び紅色調をプラセボに対して有意に改善させた。結節性硬化症に伴う血管線維腫を縮小、退色させる効果が検証された薬剤は、本剤が世界で初めてである。

(2) 本剤は、結節性硬化症に伴う頭部局面に対して有効性が認められた世界初の薬剤である

検証試験の結果、本剤は頭部局面をプラセボに対して有意に改善させた。結節性硬化症に伴う頭部局面を縮小させる効果が認められた薬剤は、本剤が世界で初めてである。

(3) 本剤は、簡便かつ非侵襲的に使用でき、局所投与可能な唯一のmTOR阻害剤である

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する現行治療法は、いずれも侵襲性の高い対症療法のみであるが、本剤により非侵襲的な治療が可能となる。また、小児患者や精神発達遅滞を伴う患者でも、本剤は簡便に投与可能であると考えられる。

(4) 本剤は、全身性の副作用の懸念が小さいmTOR阻害剤である

第I/II相試験、検証試験及び長期試験の3試験の結果から、本剤の血中移行は非常に限定的で蓄積性も認められなかった。また、mTOR阻害剤の経口投与で懸念されるような全身性の副作用の懸念は小さいと考えられた。

(5) 本剤は、mTOR阻害薬の経口剤との併用投与が可能である

皮膚病変と内臓病変の両方を有する結節性硬化症患者では、mTOR阻害薬の経口剤と本剤が併用されるケースが少なくないと想定される。mTOR阻害薬の経口剤と本剤の併用を可能とした長期試験では、94例中14例(14.9%)において経口剤と本剤が併用された。併用なしの症例と比較して併用症例において発現率が高かった有害事象は、いずれも各経口剤の添付文書にて高頻度に認められる副作用として記載されている事象であった(<2.7.4.5.2.2>参照)。

以上の結果から、本剤が結節性硬化症に伴う皮膚病変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。

申請品目(販売名)	ラパリムスゲル 0.2%
剤形・含量	1 g中にシロリムスを2 mg含有する水性ゲル剤
申請区分	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
予定する効能・効果	結節性硬化症に伴う皮膚病変
予定する用法・用量	通常、成人及び小児には1日2回、適量を患部に塗布する。 なお、症状により適宜増減する。

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.
- 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.
- 3) Calne RY, Collier DS, Lim S, et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet.* 1989;2:227.
- 4) Spencer-Briggs D, Collier DS, Chang JY. Effect of rapamycin on experimental renal transplantation in the baboon. Wyeth-Ayerst GTR-19079, 1990.
- 5) Chen H, Wu J, Xu D, Luo H, Daloz 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, et al. 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, et al. 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, et al. Synergistic effect of the rapamycin-cyclosporine 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) 金田眞理, 吉田雄一, 久保田由美子ら. 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. *日皮会誌* 2008;118:1667-76. <4.3.1 参><5.4.3-2 参>
- 12) Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243-54. <5.4.3-3 参>
- 13) Agata T. Epidemiology of tuberous sclerosis in Japan. *Gann Monograph on Cancer Research.* 1999;46:27-35. <5.4.5-4 参>
- 14) Ohno K, N Yakura, H, Zhang, et al. Molecular epidemiology of tuberous sclerosis. *Gann Monograph on Cancer Research.* 1999; 46:53-59. <5.4.5-5 参>
- 15) 難病情報センター 結節性硬化症 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4385>
- 16) Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997;277(5327):805-8. <5.4.5-8 参>
- 17) European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993;75(7):1305-15. <5.4.5-9 参>

- 18) Corradetti MN, Guan KL. Upstream of the mammalian target of rapamycin: do all roads pass through mTOR? *Oncogene*. 2006;25(48):6347-60. <5.4.5-11 参>
- 19) Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, et al. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:189-202. <4.3.2 参>
- 20) Chan J-YL, Wang KH, Fang CL, et al. Fibrous papule of the face, similar to tuberous sclerosis complex-associated angiofibroma, shows activation of the mammalian target of rapamycin pathway: evidence for a novel therapeutic strategy? *PLoS One* 2014;9(2):e89467. <4.3.3 参>
- 21) Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, et al. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008;159:473-5. <4.3.4 参><5.4.5-31 参>
- 22) NPC-12G (シロリムス外用剤) 治験薬概要書、ノーベルファーマ株式会社. 第3版. 2017

資料区分		試験項目									
品質及び安定性	原薬	安定性試験									
		MF登録日									
	製剤	規格及び試験方法									
		安定性試験									
非臨床	国内	毒性試験	薬物動態試験								
			単回投与毒性試験								
			反復投与毒性試験								
			新生児の試験								
			がん原性試験								
			局所刺激性試験								
臨床	国内	患者	第I/II相試験								
			検証試験								
			長期試験								
備考	ラパリムス錠1mgの「リンパ管筋腫症」の承認日				▲ (2014年7月)						
	医薬品■■■■相談、医薬品■■■■相談										
	先駆け審査指定制度対象品目の指定日				▲ (2015年10月)						
	希少疾病用医薬品の指定日				▲ (2015年12月)						
	先駆け総合評価相談										

図 1.5-1 開発の経緯図

ラパリムスゲル 0.2%

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

ノーベルファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、結節性硬化症に伴う皮膚病変を効能・効果としてシロリムスを有効成分とする世界初の外用剤である。また、類薬で本効能・効果を有するものはない。

このため、添付文書、企業中核データシート等の添付すべき外国における使用状況等に関する資料はない。

なお、シロリムスの経口剤については、現在、日本を除く世界 108 カ国（別紙参照）で「腎移植後の拒絶反応の予防」を効能・効果として承認を受け、うち 89 カ国で販売されている。また、日本、米国、ロシア及び韓国の 4 カ国で「リンパ脈管筋腫症」の承認を受け、販売されている。

*情報提供時に別紙の1~39頁は全面削除とした。

ラパリムスゲル 0.2%

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 に示した。

- (1) ラパリムスゲル0.2% (今回申請)
- (2) ラパリムス錠 1 mg
- (3) プロトピック軟膏 0.1%
- (4) プロトピック軟膏 0.03%小児用

表 1.7-1 同種同効薬一覧表（シロリムス、タクロリムス）

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
会社名	ノーベルファーマ株式会社	ノーベルファーマ株式会社	マルホ株式会社	マルホ株式会社
承認年月日		平成 26 年 7 月 4 日	平成 11 年 6 月 16 日	平成 15 年 7 月 17 日
再評価年月 再審査年月			再審査結果公表年月日： 2010 年 10 月 1 日	
添付文書の 作成年月		2018 年 1 月改訂（第 6 版）	2014 年 4 月改訂（第 16 版）	2014 年 4 月改訂（第 13 版）
規制区分	処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
構造式	<p>C₅₁H₇₉N₁₃: 914.17</p>	<p>C₅₁H₇₉N₁₃: 914.17</p>	<p>C₄₄H₆₉N₁₂ · H₂O: 822.03</p>	<p>C₄₄H₆₉N₁₂ · H₂O: 822.03</p>
剤型・含量	ゲル剤 (1g 中) シロリムス 2mg	糖衣錠 (1 錠中) シロリムス 1mg	軟膏剤 (1g 中) 日局タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)	軟膏剤 (1g 中) 日局タクロリムス水和物 0.31mg (タクロリムスとして 0.3mg)
効能・効果	<p>結節性硬化症に伴う皮膚病変</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意> 白斑、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する本剤の有効性は確認されていない。</p>	<p>リンパ脈管筋腫症</p> <p><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。</p>	<p>アトピー性皮膚炎</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意> ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。</p>	<p>アトピー性皮膚炎</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意> ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。</p>
用法・用量	通常、1 日 2 回、患部に適量を塗布する。	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	通常、成人には 1 日 1~2 回、適量を患部に塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 5g までとする。	通常、小児には 1 日 1~2 回、適量を患部に塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 5g までとするが、年齢により適

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス																
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用																
	<p><用法・用量に関連する使用上の注意> (1)1日あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にすること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢(体表面積)区分</th> <th>1日最大塗布量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5歳以下(0.8m²未満)</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>6～11歳(0.8m²以上1.3m²未満)</td> <td>600mg</td> </tr> <tr> <td>12歳以上(1.3m²以上)</td> <td>800mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)治療開始12週以内に症状の改善が認められない場合には本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。</p>	年齢(体表面積)区分	1日最大塗布量	5歳以下(0.8m ² 未満)	400mg	6～11歳(0.8m ² 以上1.3m ² 未満)	600mg	12歳以上(1.3m ² 以上)	800mg	<p>回4mgを超えないこと。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> 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。 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 症状：無症候性で画像所見の異常のみ 投与の可否等：投与継続 症状：軽度の臨床症状^{注1}を認める（日常生活に支障なし） 投与の可否等：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。 症状：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） 投与の可否等：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。</p>	<p><用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。 2. 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。 3. 密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。 4. 1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。</p>	<p>宜減量する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 1回あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にすること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢(体重)区分</th> <th>一回塗布量の上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳～5歳(20kg未満)</td> <td>1g</td> </tr> <tr> <td>6歳～12歳(20kg以上50kg未満)</td> <td>2g～4g</td> </tr> <tr> <td>13歳以上(50kg以上)</td> <td>5g</td> </tr> </tbody> </table> <p>参考：臨床試験時の用量（「臨床成績」の項参照） 2. 皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。 3. 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。 4. 密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。 5. 1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。</p>	年齢(体重)区分	一回塗布量の上限	2歳～5歳(20kg未満)	1g	6歳～12歳(20kg以上50kg未満)	2g～4g	13歳以上(50kg以上)	5g
年齢(体表面積)区分	1日最大塗布量																			
5歳以下(0.8m ² 未満)	400mg																			
6～11歳(0.8m ² 以上1.3m ² 未満)	600mg																			
12歳以上(1.3m ² 以上)	800mg																			
年齢(体重)区分	一回塗布量の上限																			
2歳～5歳(20kg未満)	1g																			
6歳～12歳(20kg以上50kg未満)	2g～4g																			
13歳以上(50kg以上)	5g																			

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		<p>症状：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） 投与の可否等：投与中止 注1：咳嗽、呼吸困難、発熱等</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		
警告		<p>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こと。</p> <p>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〕</p> <p>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</p>	<p>1. 本剤の使用は、アトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。</p> <p>2. マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。</p> <p>3. 潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成し</p>	<p>1. 本剤の使用は、小児のアトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。</p> <p>2. マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。</p> <p>3. 潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成し</p>

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		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〕	ている糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。	ている糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。
禁忌	(次の患者には使用しないこと) 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	(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〕	(次の場合には使用しないこと) 1. 潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用〔「警告」の項参照〕 2. 高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕 3. 魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton 症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照） 5. 小児等（「小児等への使用」の項参照） 6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 7. PUVA 療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の 1 参照） 〔原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする	(次の場合には使用しないこと) 1. 潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用〔「警告」の項参照〕 2. 高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕 3. 魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton 症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照） 5. 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児〔使用経験がなく、安全性は確立していない。〕 6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 7. PUVA 療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の 1 参照） 〔原則禁忌（次の場合には使用しない

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
			場合には慎重に使用すること)) 皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕	ことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること)) 皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕
使用上の注意		<p><慎重投与> (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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〕</p> <p>5. 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p><慎重投与> (次の患者には慎重に使用すること)</p> <p>1. 腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕</p> <p>2. 高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕</p> <p>3. 全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕</p>	<p><慎重投与> (次の患者には慎重に使用すること)</p> <p>1. 腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕</p> <p>2. 高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕</p> <p>3. 全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕</p>

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
	<p><重要な基本的注意></p> <p>1. 光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤の使用時は、日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。（「相互作用」及び「その他の注意」の項参照）</p>	<p><重要な基本的注意></p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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〕</p> <p>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</p>	<p><重要な基本的注意></p> <p>1. 重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の 2～4 週間後に 1 回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2. 本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ/紫外線ランプの使用を避けること。（「その他の注意」の項の 1 参照）</p> <p>3. 2 年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。</p> <p>4. 皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。</p> <p>5. 使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。</p>	<p><重要な基本的注意></p> <p>1. 重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の 2～4 週間後に 1 回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2. 本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ/紫外線ランプの使用を避けること。（「その他の注意」の項の 1 参照）</p> <p>3. 2 年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。</p> <p>4. 皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。</p> <p>5. 使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。</p>

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		<p>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〕</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>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）が報告されているため、肺移植登録患者では本剤の投与を中止し、移植までに十分な休薬期間を確保すること。また、その他の手術時においても、創傷治癒不良の影響を考慮し、手術前の休薬期間を設けることが望ましい。創傷時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>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</p>		

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス						
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用						
		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]								
使用上の注意		<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。								
使用上の注意		<併用禁忌> (併用しないこと) <table border="1" data-bbox="779 1074 1189 1369"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）</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ので併用しないこと。</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性がある。</td> </tr> </tbody> </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、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。	<併用禁忌> (併用しないこと) 本剤使用中に PUVA 療法等の紫外線療法を行わないこと。（「その他の注意」の項の 1 参照）	<併用禁忌> (併用しないこと) 本剤使用中に PUVA 療法等の紫外線療法を行わないこと。（「その他の注意」の項の 1 参照）
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。								

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス												
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用												
	<p><併用注意> (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>PUVA 療法等の紫外線療法</td> <td>光線過敏症が発現するおそれがある。</td> <td>本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	PUVA 療法等の紫外線療法	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。	<p><併用注意> (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>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 プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビ</td> <td>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。</td> <td>本剤の代謝酵素 (CYP3A4 等) が阻害されると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	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 プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビ	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。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
PUVA 療法等の紫外線療法	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。														
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 プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビ	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。														

一般的名称	シロリムス	シロリムス		タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg		プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		ル テラプレビ ル等			
		オムビタス ビル水和 物・バリタブ レビル水和 物・リトナビ ル	本剤のAUCが 38倍、Cmax が6.4倍に上 昇したとの 報告がある。 やむを得な い場合を除 き併用は避 けること。 やむを得ず 併用する場 合には、本剤 の血中濃度 をモニタリ ングするな ど患者の状 態を慎重に 観察し、副作 用発現に十 分注意する こと。	リトナビル のCYP3A4 阻害作用に よる。	
		ミカファン ギンナトリ ウム	本剤のAUCが 21%上昇し たとの報告 がある。併用 する場合は 患者の状態 を慎重に観 察し、本剤の 副作用発現 に注意し必 要に応じて 本剤の投与 量を調節す ること。	機序不明	
		グレープフ ルーツジュ ース	本剤の血中 濃度が上昇 するおそれ	グレープフ ルーツジュ ースが腸管	

一般的名称	シロリムス	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
			があるので、本剤服用時は飲食を避けること。		
			があるので、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。		
		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	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用に	

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		ト・ジョーンズ・ワート)含有食品	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。	より本剤の代謝が促進されることが考えられる。

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
使用上の注意	<p><副作用></p> <p>国内臨床試験における安全性評価対象例 148 例中 104 例 (70.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥 45 例 (30.4%)、適用部位刺激感 40 例 (27.0%)、ざ瘡 15 例 (10.1%)、そう痒症 13 例 (8.8%)、ざ瘡様皮膚炎 9 例 (6.1%)、眼刺激 8 例 (5.4%) 等であった。(承認時)</p>	<p><副作用></p> <p>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 31 例 (49.2%)、上気道の炎症 29 例 (46.0%)、発疹 26 例 (41.3%)、下痢 25 例 (39.7%)、頭痛 25 例 (39.7%)、ざ瘡様皮膚炎 19 例 (30.2%)、不規則月経 18 例 (28.6%)、気管支炎 16 例 (25.4%)、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常、脂質異常症及び高脂血症合わせて 14 例 (22.2%)、ざ瘡 12 例 (19.0%)、口唇炎 11 例 (17.5%)、腹痛 11 例 (17.5%)、白血球数減少 9 例 (14.3%)、発熱 8 例 (12.7%)、悪心 8 例 (12.7%)、胃腸炎 8 例 (12.7%)、高血圧 8 例 (12.7%)、背部痛 7 例 (11.1%)、便秘 7 例 (11.1%)、口腔咽頭痛 7 例 (11.1%) 等であった。(試験終了時の集計)</p> <p>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%)、</p>	<p><副作用></p> <p>承認時までの臨床試験では、成人 1,230 例中 819 例 (66.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は熱感 545 例 (44.3%)、疼痛 290 例 (23.6%)、そう痒感 117 例 (9.5%)、毛嚢炎 77 例 (6.3%)、ざ瘡 48 例 (3.9%)、カボジ水痘様発疹症 26 例 (2.1%)、単純疱疹 19 例 (1.5%) であった。</p> <p>市販後の調査では、5,383 例中 1,637 例 (30.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛 750 例 (13.9%)、熱感 637 例 (11.8%)、そう痒感 182 例 (3.4%)、ざ瘡 118 例 (2.2%)、毛嚢炎 71 例 (1.3%)、カボジ水痘様発疹症 65 例 (1.2%)、単純疱疹 62 例 (1.2%) であった。(再審査結果通知：2010 年 10 月)</p>	<p><副作用></p> <p>承認時までの臨床試験では、小児 356 例中 220 例 (61.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛 130 例 (36.5%)、熱感 58 例 (16.3%)、毛嚢炎 30 例 (8.4%)、そう痒感 28 例 (7.9%)、伝染性膿痂疹 18 例 (5.1%) であった。(承認時：2003 年 7 月)</p>

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		<p>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)</p> <p><重大な副作用></p> <p>1. 間質性肺疾患 (3.7%) : 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。</p> <p>2. 感染症 (63.3%) : 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症 [肺炎 (4.6%)、敗血症 (頻度不明)、尿路感染 (0.9%)、腎盂腎炎、結核を含むマイコバクテリア感染、EB (エプスタイン・バール) ウイルス感染、CMV (サイトメガロウイルス) 感染、単純ヘルペス (いずれも頻度不明)、帯状疱疹 (2.8%) 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。</p> <p>3. 消化管障害 : 口内炎 (78.0%)、下痢 (46.8%)、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。</p>		

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>7. 体液貯留： 心嚢液貯留（2.8%）、末梢性浮腫（11.9%）、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。</p> <p>8. 脂質異常症： 高コレステロール血症、高トリグリセ</p>		

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		<p>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（22.0%）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。</p> <p>9. 創傷治癒不良： 創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、治癒不良（3.7%）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。</p> <p>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（8.3%）、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。</p> <p>11. 皮膚障害： ざ瘡（29.4%）、ざ瘡様皮膚炎（17.4%）、発疹（23.9%）、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。</p>		

一般的名称	シロリムス			シロリムス					タクロリムス					タクロリムス					
販売名	ラパリムスゲル 0.2%			ラパリムス錠 1 mg					プロトピック軟膏 0.1%					プロトピック軟膏 0.03%小児用					
使用上の注意	＜その他の副作用＞			＜その他の副作用＞					＜その他の副作用＞					＜その他の副作用＞					
	次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			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	10%以上	1～10%未満	頻度分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
	感染症		結膜炎、毛包炎、せつ、口腔ヘルペス	感染症	鼻咽頭炎、気管支炎、胃腸炎	歯周炎、咽頭炎、口腔ヘルペス、歯肉炎、皮膚感染、副鼻腔炎、膀胱炎、外陰部	インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、爪囲炎、唾液腺炎、膿感染、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎												
	代謝・栄養		高トリグリセリド血症																
	神経系		錯感覚																
	眼		眼瞼紅斑、眼刺激、眼充血																
	血管障害		ほてり																
	呼吸器		鼻部不快感																
	胃腸障害		急性腭炎、口内炎																
皮膚・皮下組織	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)	皮膚乾燥 (29.7%)、ざ瘡 (10.1%)
腎・尿路		蛋白尿																	
全身・投与局所	適用部位刺激感 (26.4%)	異常感、適用部位異常感覚、適用部位腫脹、適用部位出血	代謝・栄養	食欲減退	低カリウム血症	高尿酸血症	高血糖	その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫	その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫		
臨床検査		血小板数増	精神・神経	頭痛、浮動性めまい	不眠症、気分変	感覚障害、感覚鈍		皮膚以外				皮膚以外の感	皮膚以外				皮膚以外の感		

一般的名称	シロリムス			シロリムス			タクロリムス				タクロリムス								
販売名	ラパリムスゲル 0.2%			ラパリムス錠 1 mg			プロトピック軟膏 0.1%				プロトピック軟膏 0.03%小児用								
	傷害・処置		加 皮膚擦過傷			化、味 覚異常	麻、記 憶障 害、傾 眠、末 梢性感 覚ニュー ロパ チー				の症 状			感染症(上 気道炎、 リンパ 節炎等) 注4)、頭 痛、頭重 感		の症 状			感染症(上 気道炎、 リンパ 節炎等) 注4)、頭 痛、頭重 感
				眼		結膜 炎、眼 乾燥、 眼瞼浮 腫、眼 痛	霰粒腫			副作用の頻度は、承認時までの臨床試験（成人 1,230 例、小児 356 例）及び市販後の調査（5,383 例）の成績を合算して算出している。				副作用の頻度は、承認時までの臨床試験（成人 1,230 例、小児 356 例）及び市販後の調査（5,383 例）の成績を合算して算出している。					
				耳		中耳の 炎症	耳出 血、耳 痛、耳 不快感			その他の副作用の注意 注1) 刺激感が入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。 注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。 注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。 注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。				その他の副作用の注意 注1) 刺激感が入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。 注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。 注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。 注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。					
				心・血 管	高血圧	出血、 動悸、 不整脈													
				呼吸器	上気道 の炎 症、咳 嗽、口 腔咽頭 痛	鼻出 血、気 胸、発 声障 害、肺 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、腹 痛、便 秘、胃 炎、下 腹部 痛、上 腹部痛	歯痛、 消化不 良、腹 部不快 感、口 内乾 燥、鼓 腸、歯 周病、 小腸閉	顎下腺 腫大、 口の錯 感覚、 歯肉 痛、腹 部膨満												

一般的名称	シロリムス	シロリムス				タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg				プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
				塞、腸炎			
		肝		肝機能異常	胆嚢炎		
		皮膚・皮下組織		色素沈着障害、湿疹、爪破損、紅斑、蕁麻疹、爪線状隆起、毛細血管拡張症	貨幣状湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪甲脱落症、そう痒性皮膚疹、多汗症、脱毛症、手皮膚炎、点状出血、皮下血腫、皮下出血、皮膚炎、皮膚腫瘍、皮膚びらん		
		筋骨格	背部痛	関節痛、筋痙縮、単徑部痛	顎痛、関節腫脹、筋骨格硬直、筋力低下、四肢痛		
		腎・尿		尿生殖			

一般的名称	シロリムス	シロリムス				タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg				プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
		路 生殖器	不規則 月経	器出血 月経障 害、無 月経、 月経困 難症、 腔分泌 物、卵 巢囊 胞、月 経過 多、性 器出血	外陰腔 乾燥、 不正子 宮出 血、閉 経期症 状		
		一般・ 全身	疼痛、 発熱、 疲労、 胸痛、 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			
		臨床検 査	白血球 数減 少、AST (GOT) 増加、 体重減 少	ALT (GPT) 増加、 好中球 数減 少、尿 蛋白、 Al-P 増 加、血 中ビリ ルビン 増加	血小板 数増 加、体 重増 加、白 血球百 分率数 異常、 ヘモグ ロビン 減少		
使用上の注 意		<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。				<高齢者への使用> 一般に高齢者では生理機能が低下して いるので注意すること。	

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
使用上の注意	<p><妊婦、産婦、授乳婦等への投与></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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使用すること。[妊婦に対する安全性は確立していない]</p>	<p><妊婦、産婦、授乳婦等への投与></p> <p>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。]</p> <p>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。]</p>	<p><妊婦、産婦、授乳婦等への使用></p> <p>1. 妊婦等： 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。[動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。]</p> <p>2. 授乳婦： 母乳中へ移行する可能性があるので使用中の授乳は避けさせること。</p>	<p><妊婦、産婦、授乳婦等への使用></p> <p>1. 妊婦等： 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。[動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。]</p> <p>2. 授乳婦： 母乳中へ移行する可能性があるので使用中の授乳は避けさせること。</p>
使用上の注意	<p><小児等への投与></p> <p>3歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）</p>	<p><小児等への投与></p> <p>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。]</p>	<p><小児等への使用></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく安全性は確立しておらず、2歳以上の小児等ではより低濃度の小児用製剤でも有効性が認められているので、血中濃度上昇により副作用が発現する可能性を考慮し、小児等では本剤を使用しないこと。</p>	<p><小児等への使用></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく、安全性は確立していないので使用しないこと。</p>
使用上の注意		<p><過量投与></p> <p>症例：外国で150mg投与後、心房細動を生じた（1例）。</p> <p>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。</p>		
使用上の注意	<p><適用上の注意></p> <p>(1) 皮膚以外の部位（粘膜等）には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意す</p>	<p><適用上の注意></p> <p>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。</p>	<p><適用上の注意></p> <p>適用部位： 皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲</p>	<p><適用上の注意></p> <p>適用部位： 皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲</p>

一般的名称	シロリムス	シロリムス	タクロリムス	タクロリムス
販売名	ラパリムスゲル 0.2%	ラパリムス錠 1 mg	プロトピック軟膏 0.1%	プロトピック軟膏 0.03%小児用
	ること。 (2) 創傷、皮膚感染症又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて塗布すること。	〔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。〕	に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後も刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。	に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後も刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。
使用上の注意	<p><その他の注意></p> <p>モルモットの皮膚光感作性試験において、光線過敏様皮膚反応を示すとの報告がある。</p>	<p><その他の注意></p> <p>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〕</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p><その他の注意></p> <p>1. アルビノ無毛マウスに 40 週間にわたり UVA 及び UVB を照射し、その後 12 週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。</p> <p>2. マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。</p> <p>3. 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。</p>	<p><その他の注意></p> <p>1. アルビノ無毛マウスに 40 週間にわたり UVA 及び UVB を照射し、その後 12 週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。</p> <p>2. マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。</p> <p>3. 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。</p>

ラパリムスゲル 0.2%

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）

1.8.1 添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

* 最新の添付文書を参照する。

2018年XX月作成(第1版)

結節性硬化症に伴う皮膚病変治療剤(mTOR 阻害剤)

日本標準商品分類番号
87429

劇薬
処方箋医薬品[※]

ラパリムスゲル0.2%
Rapalimus® Gel 0.2%

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999年9月

貯 法：密封容器・2～8℃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 意：火気に近づけないこと

(シロリムス外用ゲル剤)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

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

【組成・性状】

販売名	ラパリムスゲル0.2%
成分・含量	ゲル1g中シロリムス2mg
添加物	カルボキシビニルポリマー、エタノール、トリエタノールアミン
色調・剤形	無色透明のゲル剤

【効能・効果】

結節性硬化症に伴う皮膚病変

《効能・効果に関連する使用上の注意》

白斑、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する本剤の有効性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、1日2回、患部に適量を塗布する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

(1) 1日あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にすること。

年齢(体表面積)区分	1日最大塗布量
5歳以下(0.8m ² 未満)	400mg
6～11歳(0.8m ² 以上1.3m ² 未満)	600mg
12歳以上(1.3m ² 以上)	800mg

(2) 治療開始12週以内に症状の改善が認められない場合には本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1) 光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤の使用時は、日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。(「相互作用」及び「その他の注意」の項参照)

2. 相互作用

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
PUVA療法等の紫外線療法	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。

3. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象例148例中104例(70.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥45例(30.4%)、適用部位刺激感40例(27.0%)、ざ瘡15例(10.1%)、そう痒症13例(8.8%)、ざ瘡様皮膚炎9例(6.1%)、眼刺激8例(5.4%)等であった。(承認時)

(1) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 分類	10%以上	10%未満
感染症		結膜炎、毛包炎、せつ、口腔ヘルペス
代謝・栄養		高トリグリセリド血症
神経系		錯感覚
眼		眼瞼紅斑、眼刺激、眼充血
血管障害		ほてり
呼吸器		鼻部不快感
胃腸障害		急性膵炎、口内炎
皮膚・皮下組織	皮膚乾燥(30.4%)、ざ瘡(10.1%)	皮膚嚢腫、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、紅斑、そう痒症、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚刺激、蕁麻疹、乾皮症、皮脂欠乏症、皮膚出血
腎・尿路		蛋白尿
全身・投与局所	適用部位刺激感(27.0%)	異常感、適用部位異常感覚、適用部位腫脹、適用部位出血
臨床検査		血小板数増加
傷害・処置		皮膚擦過傷

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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使用すること。[妊婦に対する安全性は確立していない]

5. 小児等への投与

3歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

6. 適用上の注意

(1) 皮膚以外の部位(粘膜等)には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。
(2) 創傷、皮膚感染症又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて塗布すること。

7. その他の注意

モルモットの皮膚光感受性試験において、光線過敏様皮膚反応を示すとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 日本人結節性硬化症患者30例(成人17例、小児13例)において、本剤を1日2回12週間塗布し、投与開始から4週後及び12週後に血中シロリムス濃度を測定したところ、以下のとおりであった²⁾。

測定 時期	対象 集団	測定 例数	検出 例数	血中シロリムス濃度 (ng/mL)
				平均値±S.D.*
4 週後	成人	17	15	0.24±0.08
	小児	13	12	0.19±0.07
12 週後	成人	17	11	0.27±0.12
	小児	13	10	0.21±0.09

*：定量限界(0.1 ng/mL)未満の症例は集計から除外した。

2. シロリムス経口剤が併用されていない日本人結節性硬化症患者 93 例(成人 43 例、小児 50 例)において、本剤を 1 日 2 回塗布し、投与開始から 52 週後まで血中シロリムス濃度を測定したところ、以下のとおりであった³⁾。

測定 時期	対象 集団	測定 例数	検出 例数	血中シロリムス濃度 (ng/mL)
				平均値±S.D.*
12 週後	成人	40	31	0.44±0.64
	小児	48	37	0.27±0.21
26 週後	成人	38	28	0.25±0.21
	小児	49	35	0.28±0.29
39 週後	成人	39	25	0.24±0.16
	小児	49	35	0.28±0.30
52 週後	成人	38	17	0.29±0.15
	小児	49	29	0.25±0.14

*：定量限界(0.1 ng/mL)未満の症例は集計から除外した。

【臨床成績】²⁾

日本人結節性硬化症患者 62 例(成人 35 例、小児 27 例)を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(国内検証試験)において、本剤又はプラセボを 1 日 2 回、12 週間塗布した。なお、投与量は病変部 50cm²(両頬の面積に相当)あたり 125mg を目安とし、年齢に応じて 1 日あたりの上限(5 歳以下 400mg、6～11 歳 600mg、12 歳以上 800mg)が規定された。また、各年齢区分の標準的な体格(体表面積)から大きく逸脱する場合は、体表面積に応じた塗布上限(体表面積 0.8m²未満 400mg、0.8m²以上 1.3m²未満 600mg、1.3m²以上 800mg)とされた。主要評価項目である 12 週後の血管線維腫の改善度(中央写真判定)の分布は表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた(Wilcoxon 順位和検定 p<0.001)。

群 (例数)	改善度 例数(%)						
	著明 改善	改善	やや 改善	不変	やや 悪化	悪化	評価 不能
本剤 (30 例)	5 (16.7)	13 (43.3)	11 (36.7)	1 (3.3)	0	0	0
プラセボ (32 例)	0	0	5 (15.6)	26 (81.3)	0	0	1 (3.1)

【薬効薬理】

ヌードマウスの結節性硬化症モデルにおいてシロリムスを経皮投与(軟膏剤を局所塗布)したとき、シロリムスは腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告されている⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：シロリムス

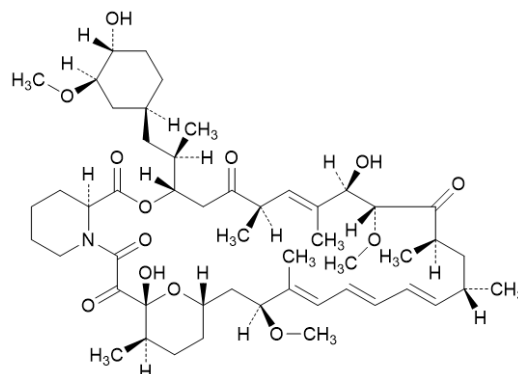
英名：Sirolimus

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：C₅₁H₇₉N₁₃

分子量：914.17

構造式：



性状：白色～灰白色の粉末

融点：180～185℃(分解)

【承認条件】

- 1.
- 2.

【包装】

10g チューブ入り 1 本

【主要文献】

- 1) 社内資料：シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感性試験
- 2) 社内資料：国内検証試験
- 3) 社内資料：国内長期投与試験
- 4) Rautkys A. et al. : BMC Dermatology 2008, 8:1

【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
フリーダイヤル:0120-003-140

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社
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

NPC 管理 No. 20180313

ラパリムスゲル 0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠	3
1.8.2.1 効能・効果	3
1.8.2.1.1 効能・効果及び設定根拠	3
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	4
1.8.2.2 用法・用量	4
1.8.2.2.1 用法・用量及び設定根拠	4
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	5

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

結節性硬化症に伴う皮膚病変

〔設定根拠〕

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する本剤の有効性評価に用いた3試験（第I/II相試験、検証試験及び長期試験、〈表2.5.1.5-1〉参照）に共通する評価対象病変は、血管線維腫、線維性頭部局面及び頭部白斑であった。血管線維腫は、有効性に関する主要評価対象病変として選択した。また、局面及び白斑は、結節性硬化症の診断基準における大症状又は小症状のうち、頭部に認められる代表的な腫瘍性及び非腫瘍性皮膚病変として、それぞれ選択した。

結節性硬化症に伴う皮膚の腫瘍性病変（過誤腫）としては、他にシャグリンパッチや爪線維腫などがあり、各過誤腫の発症機序はすべて tuberin / hamartin 複合体の機能不全に伴う mTOR の恒常的な活性化であると考えられている。従って、3試験で便宜的に血管線維腫、局面及び白斑の3病変を選択して評価することで、結節性硬化症に伴う皮膚病変全体に対する有効性評価として代替することが可能と考えた。

第I/II相試験においては、血管線維腫の腫瘤の体積と紅色調に基づく合成変数に関して、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れ、特に0.2%ゲル群で高い有効性が示唆された ($P < 0.001$)。

検証試験においては、主要評価項目である投与開始12週後の血管線維腫の改善度（中央写真判定）は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた ($P < 0.001$)。また、投与開始4、8及び12週後の頭部局面の改善度（中央写真判定）についても、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（いずれも $P < 0.01$ ）。

検証試験において、結節性硬化症に伴う血管線維腫と線維性頭部局面の改善度は本剤群がプラセボ群に対して有意に優れたことから、それらと発症機序が同じシャグリンパッチや爪線維腫を含め、結節性硬化症に伴う各種の腫瘍性皮膚病変はいずれも mTOR 阻害作用を有する本剤による治療対象の一部であると考えられる。実際、シロリムス経口剤（錠剤、液剤）によって結節性硬化症に伴う爪線維腫やシャグリンパッチの著明な改善が認められたとの臨床報告が複数あり、これらの病変に対する有効性が期待できる上、治療法も外科的切除やレーザーアブレーションに限定されている現状を考慮すれば、結節性硬化症に伴う腫瘍性の皮膚病変全般を本剤の効能・効果に含めることは妥当であると考えられた。

一方、白斑は腫瘍性の皮膚病変ではないが、その原因であるメラニン合成の障害には tuberin / hamartin 複合体の機能異常に伴うオートファジーやライソゾーム系の異常が関与していると考えられている。また、それらを制御する mTOR に対する阻害作用を有するシロリムスにより、メラニン形成に関与する各種酵素の活性が上昇するとの報告があり、本剤により結節性硬化症患者におけるメラニン合成の障害が改善して、白斑の色調が正常に近づく可能性があると考え

られる。長期投与試験においては、頭部白斑の改善率は経時的に上昇し、投与開始 52 週後時点の改善率は、それぞれ中央写真判定で 76.5% (13/17 例)、治験責任医師等の判定で 61.1% (11/18 例) であり、高い割合で改善例が認められた。さらに、シロリムス外用剤による白斑の改善が複数報告されていることから、白斑に対しても本剤の有効性が期待された。

以上のことから、血管線維腫、頭部局面、シャグリンパッチ、爪線維腫及び白斑を対象を含めて本剤の効能・効果を「結節性硬化症に伴う皮膚病変」と設定した。

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

白斑、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する本剤の有効性は確認されていない。

〔設定根拠〕

前項のとおり、白斑については本剤の有効性が期待されるものの、第 I/II 相試験及び検証試験では対象症例が少なく十分な検討ができなかった。また、シャグリンパッチ及び爪線維腫については、いずれも本剤による治療対象の一部であると考えられるものの、開発段階で実施した 3 試験において有効性評価の対象とはしなかったため、それらに対する本剤の有効性に関するデータは得られていない。

従って、現時点ではこれらの病変に対する本剤の有効性が明確に示されたとは言えないことから、上記の効能・効果に関連する使用上の注意を設定した。

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、1 日 2 回、患部に適量を塗布する。

〔設定根拠〕

第 I/II 相試験においては、投与濃度として 0.05%、0.1% 及び 0.2% の 3 群が設定され、1 日 2 回（朝、夕）、12 週間投与した時の本剤の安全性と有効性についてプラセボを対照に検討された。なお、投与量は病変部 50 cm² あたり 125 mg を目安とした。その結果、成人及び小児のいずれにおいても 0.2% ゲルが最も有効であり、1 日 2 回で 12 週間塗布した際の忍容性についても問題ないと考えられたことから、本剤の推奨投与濃度は成人及び小児のいずれにおいても 0.2% であると考えられた。

そこで、検証試験及び長期試験においては、第 I/II 相試験の投与方法に準じて、結節性硬化症に伴う皮膚病変部に対して、本剤 0.2% を 1 日 2 回（朝、就寝前）、病変部 50 cm² あたり 125 mg を目安として塗布した。

その結果、検証試験においては、主要評価項目である「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた ($P < 0.001$)。また、この結果は、成人及び小児のいずれの部分集団においても同様であった (いずれも $P < 0.001$)。さらに、中央写真判定による血管線維腫の大きさ、血管線維腫の紅色調及び頭部局面のいずれの改善度に関しても、投与開始 12 週後において本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた (いずれも $P < 0.01$)。

安全性に関しては、検証試験では投与開始直後の時期を中心に本剤投与後に好発する副作用として、皮膚乾燥、適用部位刺激感及びそう痒症が認められたが、高度の事象はなく、適切な処置によりすべて十分に管理可能であった。

長期試験においては、本剤の投与中止に至った有害事象として、眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎が各 1 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度はすべて軽度であり、治験薬投与中止後にいずれの症状も回復した。休薬（中断）に至った有害事象（一部の病変のみに対する部分休薬を含む）は 23/94 例 (24.5%) に認められたが、大部分の事象は軽度であり、高度の事象は認められなかった。用法・用量の変更（1 日 1 回への減量）に至った有害事象は、適用部位出血が 1 例 2 件、ほてりと適用部位異常感覚が同一症例にて各 1 件発現し、いずれも因果関係が否定されなかったが、すべて軽度の事象であり、いずれも減量により回復又は軽快した。

以上より、本剤の有効性が検証され、長期投与時の安全性も十分確保可能と考えられた用法・用量として、上記の用法・用量（案）を設定した。

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) 1 日あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にすること。

年齢（体表面積）区分	1 日最大塗布量
5 歳以下（0.8 m ² 未満）	400 mg
6～11 歳（0.8 m ² 以上 1.3 m ² 未満）	600 mg
12 歳以上（1.3 m ² 以上）	800 mg

(2) 治療開始 12 週以内に症状の改善が認められない場合には本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。

〔設定根拠〕

結節性硬化症に伴う皮膚病変は、病変ごとに発症時期や合併率が異なり、経時的に進行・増加することから、症状の有無やその程度によって本剤の塗布範囲は患者ごとに変わると考えられる。そこで、検証試験及び長期試験においては、治験薬の 1 日あたりの塗布上限量（<表 2.7.3.1.5-2>参照）を設定した。症状に応じて投与量を増やした場合、血中移行量が増加して血中シロリムス濃度が高まることが想定される。しかし、<2.7.2.3.2>の (6) における検討のとおり、投与量が 1 日あたり 1 g 増加しても血中シロリムス濃度の増加は約 0.2～0.5 ng/mL

に留まった。すなわち、検証試験及び長期試験で使用された投与量を超えて使用された場合でも、血中シロリムス濃度の上昇は限定的であると考えられた。

しかしながら、検証試験及び長期試験の2試験において、1日あたりの平均投与量が塗布上限量を超えた症例は限られており、塗布上限量を超えて本剤を使用した際の安全性が十分に明確になっているとは言い難い。従って、当該2試験において設定した年齢又は体表面積に応じた塗布上限量の目安について適切に注意喚起する必要があると考え、上記(1)の使用上の注意を設定した。

また、結節性硬化症の病態及び特性から、本剤は長期間投与されることが想定される。しかし、本剤を一定期間投与しても症状の改善が期待できない場合には、漫然と投与を継続せず、本剤への不要な曝露を避けるべきと考えられる。第I/II相試験及び検証試験では、投与開始12週後の時点で本剤群のほぼ全例で血管線維腫の改善が認められたことから、本剤を少なくとも12週間投与すれば効果の有無を判断することが可能であると考えられた。従って、本剤による治療継続の必要性を判定するために必要な期間として12週間を設定し、その期間内に症状の改善が認められない場合には、継続投与の必要性を適切に検討するよう注意喚起する必要があると考え、上記(2)の使用上の注意を設定した。

ラパリムスゲル 0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠	3
1.8.3.1 警告	3
1.8.3.2 禁忌	3
1.8.3.3 使用上の注意	3
1.8.3.3.1 重要な基本的注意	3
1.8.3.3.2 相互作用	3
1.8.3.3.3 副作用	4
1.8.3.3.4 高齢者への投与	4
1.8.3.3.5 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	4
1.8.3.3.6 小児等への投与	5
1.8.3.3.7 臨床検査結果に及ぼす影響	5
1.8.3.3.8 過量投与	5
1.8.3.3.9 適用上の注意	5
1.8.3.3.10 その他の注意	5

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

ラパリムスゲル 0.2%（以下、「本剤」という）は、シロリムスを外用剤化した治療薬であり、本剤の使用上の注意については主に本剤の開発時に得られた情報、他の mTOR 阻害剤の添付文書（エベロリムス「アフィニトール錠 2016 年 8 月改訂第 11 版」及びシロリムス「ラパリムス錠 2016 年 8 月改訂第 5 版」）及び他の外用剤の添付文書（タクロリムス「プロトピック軟膏 0.1% 2014 年 4 月改訂第 16 版」）を参考にして設定した。

1.8.3.1 警告

該当する事項がないことから、設定しなかった。

1.8.3.2 禁忌

重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、本剤の成分又はシロリムス誘導体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。

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

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 重要な基本的注意

本剤における光毒性の懸念は少ないが、光線過敏を誘発する作用がモルモットで認められたこと及び、国内臨床試験時には直射日光回避のための対策を講じたために光感作性あるいは光線過敏を強く疑わせる有害事象が認められなかったことを踏まえて、以下のとおり設定した。

(1) 光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤の使用時は、日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。（「相互作用」及び「その他の注意」の項参照）

1.8.3.3.2 相互作用

本剤における光毒性の懸念は少ないが、重要な基本的注意への設定根拠に加え、一部の患者には PUVA 療法等の紫外線療法が併用される可能性があることを踏まえ、他の外用剤の添付文書を参考に、以下のとおり設定した。

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
PUVA 療法等の紫外線療法	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。

1.8.3.3.3 副作用

「副作用等発現状況の概要」については、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の本剤投与群（それぞれ、24 例、30 例及び 94 例）でみられた発現率が 5%以上の副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

国内臨床試験における安全性評価対象例 148 例中 104 例(70.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥 45 例(30.4%)、適用部位刺激感 40 例(27.0%)、ざ瘡 15 例(10.1%)、そう痒症 13 例(8.8%)、ざ瘡様皮膚炎 9 例(6.1%)、眼刺激 8 例(5.4%)等であった。(承認時)

その他の副作用については、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の本剤投与群で発現した副作用を記載した。

(1) その他の副作用		
次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。		
分類 \ 頻度	10%以上	10%未満
感染症		結膜炎、毛包炎、せつ、口腔ヘルペス
代謝・栄養		高トリグリセリド血症
神経系		錯感覚
眼		眼瞼紅斑、眼刺激、眼充血
血管障害		ほてり
呼吸器		鼻部不快感
胃腸障害		急性腭炎、口内炎
皮膚・皮下組織	皮膚乾燥(30.4%)、ざ瘡(10.1%)	皮膚嚢腫、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、紅斑、そう痒症、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚刺激、蕁麻疹、乾皮症、皮脂欠乏症、皮膚出血
腎・尿路		蛋白尿
全身・投与局所	適用部位刺激感(27.0%)	異常感、適用部位異常感覚、適用部位腫脹、適用部位出血
臨床検査		血小板数増加
傷害・処置		皮膚擦過傷

1.8.3.3.4 高齢者への投与

該当しない。

1.8.3.3.5 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本事項は、他の mTOR 阻害剤の添付文書を参照の上で、経皮投与の毒性は経口投与と比較して低いこと及び、成獣ラットと幼若ラットでの毒性パラメータの変動に大きな差異が無いことを踏まえて、以下のとおり設定した。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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使用すること。[妊婦に対する安全性は確立していない]

1.8.3.3.6 小児等への投与

国内臨床試験において小児（3歳未満）に対する使用実績がないため、以下のとおり設定した。

3歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

1.8.3.3.7 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

1.8.3.3.8 過量投与

該当しない。

1.8.3.3.9 適用上の注意

皮膚以外への使用実績がないこと、また添加物としてアルコールを含有することを考慮して、一般的な注意として以下のとおり設定した。

- (1) 皮膚以外の部位（粘膜等）には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。
- (2) 創傷、皮膚感染症又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて塗布すること。

1.8.3.3.10 その他の注意

本事項は、他の外用剤の添付文書を参考に、本剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験結果に基づいて設定した。

モルモットの皮膚光感作性試験において、光線過敏様皮膚反応を示すとの報告がある¹⁾。

- 1) 社内資料：シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験

ラパムリスゲル 0.2%

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

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称に係る文書は下記通りである。

- 医薬品の一般名称について
- 医薬品一般的名称届出書

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。

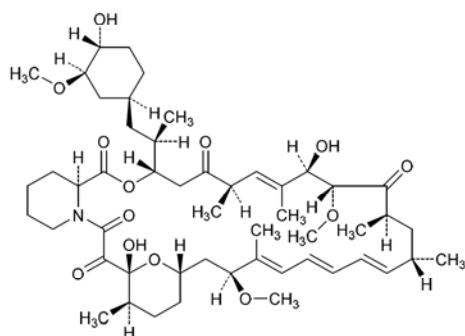
（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.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。）

登録番号 24-2-B14

JAN (日本名) : シロリムス

JAN (英名) : Sirolimus

C₅₁H₇₉NO₁₃

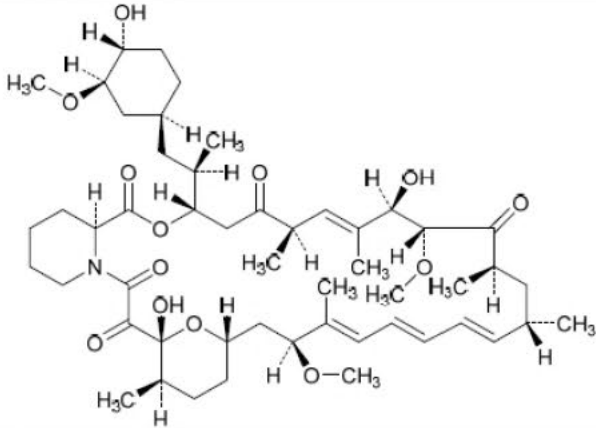
(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン

(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-dioxo-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 Sirolimus	日本名 シロリムス
INN 収載名称	英名 sirolimus	日本名 (字訳) シロリムス
INN 掲載誌	WHO Drug Information, Vol.8, No.3, 1994. List 34, p.19.	
化学名 又は 本質記載	<p>[英名] (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-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</p> <p>[日本名] (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</p>	
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
CAS 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 25 年 8 月、届出書の改訂日：平成 25 年 6 月 19 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 24 年 8 月 29 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) [REDACTED]

厚生労働省医薬食品局長 殿

ラパリムスゲル 0.2%

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

目次

略語・略号一覧	3
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	4

略語・略号一覧

略語・略号	内容
UV	紫外線

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	結節性硬化症に伴う皮膚病変			
用法・用量	通常、成人及び小児には1日2回、適量を患部に塗布する。 なお、症状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	原体：シロリムス 製剤：ラパリムスゲル 0.2% (ゲル 1 g 中シロリムス 2 mg 含有)			
毒性	単回投与毒性試験			
	動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/day)	概略致死量 (mg/kg/day)
	SD ラット	経皮・2回/日	0, 0.1, 0.5, 2.0, 8.0	雄：8.0 以上 雌：8.0 以上
	反復投与毒性試験			
	動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
	SD ラット	経皮・13週 (4週回復)	0, 0.1, 0.5, 2.0, 8.0	雄：0.1 雌：2.0
	HWY ラット	経皮・13週 (7週回復)	0, 0.5, 2.0, 8.0	雄：0.5 未満 雌：0.5 未満
	サル	経皮・13週 (4週回復)	0, 0.05, 0.25, 1.0, 4.0	雄：4.0 雌：4.0
	サル	経皮・39週	0, 0.25, 1.0, 4.0	雄：0.25 雌：0.25
	新生児の試験			
	動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
	幼若 SD ラット	経皮・4週	0, 0.1, 0.5, 2.0, 8.0	雄：0.5 雌：0.5
幼若 HWY ラット	経皮・7週	0, 0.5, 2.0, 8.0	雄：0.5 雌：0.5 未満	

毒性 (つづき)	がん原性試験				
	動物種	投与経路・期間	投与濃度(%)	結果	
	マウス	経皮・19週	0、0.2、0.8	皮膚に対する発がん促進作用なし	
	局所刺激性試験				
	種類	動物種	投与経路 期間	投与濃度(%)	結果
	皮膚刺激性	ウサギ	塗布・1回	0、0.01、0.05、0.2	皮膚刺激性なし
	眼刺激性	ウサギ	点眼・1回	0、0.01、0.05、0.2	基剤の影響による眼刺激性あり
	皮膚刺激性 (最終製剤)	ウサギ	塗布・1回	0、0.2 (最終製剤) 0.2 (劣化品)	皮膚刺激性なし
	その他の毒性試験				
	種類	動物種	投与経路	投与量/濃度	結果
	光毒性	3T3細胞	in vitro	0、3.125~175 μg/mL	光毒性なし
	皮膚感作性	モルモット	塗布・ Adjuvant & Patch Test 法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.05、 0.2、0.8%	皮膚感作性なし
	皮膚光感作性	モルモット	塗布・ Adjuvant & Strip 法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.05、 0.2%	本剤又は基剤成分が皮膚 光感作性又は光線過敏様 反応を誘発する可能性あり
	皮膚光感作性 (補足)	モルモット	塗布・ Kochever 法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.05、 0.2%	皮膚光感作性はなく、光 線過敏様皮膚反応を誘発 する可能性あり
	光線過敏様 皮膚反応 (検討1)	モルモット	塗布・ Kochever 法	感作：0、0.05、 0.2、0.8% 惹起：UV照射のみ	0.2及び0.8%ではごく軽 度又は明らかな紅斑あり
	光線過敏様 皮膚反応 (検討2)	モルモット	塗布・ Kochever 法	感作：0、0.05、 0.1、0.2、0.8% 惹起：UV照射のみ	遮光剤を感作部位に塗布 し、惹起時にUV照射する と紅斑があったが、惹起 時のUV照射部位に遮光剤 を塗布すると紅斑はなか った
	皮膚光感作性 (最終製 剤)	モルモット	塗布・ Kochever 法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.2%最 終製剤	基剤及び本剤(最終製剤) とも惹起時のUV照射部 皮膚に紅斑あり
	不純物の変 異原性評価	in silico		不純物10物質	不純物10物質に変異原性 の懸念なし
	副作用	国内3試験(第I/II相試験、検証試験及び長期試験)における本剤群(計148例)での副作用発現状況は、以下のとおり。 副作用発現率：70.3%(104/148例) 発現率が5%以上の副作用：皮膚乾燥(45例、30.4%)、適用部位刺激感(40例、27.0%)、ざ瘡(15例、10.1%)、そう痒症(13例、8.8%)、ざ瘡様皮膚炎(9例、6.1%)、眼刺激(8例、5.4%) 臨床検査異常発現率：0.7%(血小板数増加：1例)			
会社	ノーベルファーマ株式会社 原体：輸入、製剤：製造				

ラパリムスゲル 0.2%

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

資料番号	表題	著者	評価/参考
3.2.S 原薬 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
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.1.1-1	シロリムスの名称及び構造式 (JAN及びINN)	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.S.1.2 構造 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
3.1.S.1.2	3.2.S.1.1-1参照		
3.2.S.1.3 一般特性 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	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	原薬等登録原簿登録証及び外国製造業者認定証 (写)	XXXXXXXXXX	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	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
	原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) を参照		
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)			
	原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) を参照		
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)			
	原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) を参照		
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
	原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) を参照		
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	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	評価
3.2.S.3.2 不純物 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	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	3.2.S.4.1 Specification 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	評価
3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.2	3.2.S.4.1 Analytical Procedures 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	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	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	評価
3.2.S.4.4 ロット分析 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	評価
3.2.S.4.4-1	シロリムスの試験成績書	XXXXXXXXXX	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification 原薬等登録原簿 (登録番号 XXXXXXXXXX) より抜粋	XXXXXXXXXX	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (シロリムス、 XXXXXXXXXX)			

3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials 原薬等登録原簿（登録番号 [REDACTED]）より抜粋	[REDACTED]	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（シロリムス、 [REDACTED]）			
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System 原薬等登録原簿（登録番号 [REDACTED]）より抜粋	[REDACTED]	評価
3.2.S.7 安定性（シロリムス、 [REDACTED]）			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（シロリムス、 [REDACTED]）			
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions 原薬等登録原簿（登録番号 [REDACTED]）より抜粋	[REDACTED]	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、 [REDACTED]）			
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 原薬等登録原簿（登録番号 [REDACTED]）より抜粋	[REDACTED]	評価
3.2.S.7.3 安定性データ（シロリムス、 [REDACTED]）			
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data 原薬等登録原簿（登録番号 [REDACTED]）より抜粋	[REDACTED]	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（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）

資料番号	著者	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.1-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤及び処方	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.1 製剤成分（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.2 製剤（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2.2.1 製剤設計（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.2.2 過量仕込み（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.2.3 物理学的性質及び生物学的性質（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.2-1 ラパリムスゲル0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.3 製造（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.3-1 ラパリムスゲル0.2%の製造	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.3.1 製造者（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.3-1 ラパリムスゲル0.2%の製造	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.3.2 製造処方（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.3-1 ラパリムスゲル0.2%の製造	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロール（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.3-1 ラパリムスゲル0.2%の製造	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.3-1 ラパリムスゲル0.2%の製造	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.3-1 ラパリムスゲル0.2%の製造	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.4-1 ラパリムスゲル0.2%の添加剤の管理	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.5 製剤の管理（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.5.1-1 ラパリムスゲル0.2%の規格及び試験方法	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.5.2-1 ラパリムスゲル0.2%の試験方法（分析方法）	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.5.3-1 ラパリムスゲル0.2%の確認試験（UV）の分析法バリデーション		評価
3.2.P.5.3-2 ラパリムスゲル0.2%の純度試験（類縁物質）の分析法バリデーション		評価
3.2.P.5.3-3 ラパリムスゲル0.2%の定量法の分析法バリデーション		評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.5.4-1 ラパリムスゲル0.2%の実測値測定		評価
3.2.P.5.4-2 ラパリムスゲル0.2%の治験薬の試験成績書		評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.5.5-1 ラパリムスゲル0.2%の不純物の特性	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤）		
3.2.P.5.6-1 ラパリムスゲル0.2%の規格及び試験方法の妥当性	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.5.6-2 ラパリムスゲル0.2%の元素不純物分析（実測値測定）		評価

3.2.P.5.6-3	ラパリムスゲル0.2%の微生物限度試験		評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤)		
3.2.P.6-1	ラパリムスゲル0.2%の標準品又は標準物質	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系 (ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤)		
3.2.P.7-1	ラパリムスゲル0.2%の容器及び施栓系	ノーベルファーマ(株)	評価
3.2.P.8	安定性 (ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤)		
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論 (ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤)		
3.2.P.8.1-1	ラパリムスゲル0.2%の安定性のまとめと結論	ノーベルファーマ(株)	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 (ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤)		
	該当なし		
3.2.P.8.3	安定性データ (ラパリムスゲル0.2%、ゲル剤)		
3.2.P.8.3-1	ラパリムスゲル0.2%の放出性の分析法バリデーション		評価
3.2.P.8.3-2	ラパリムスゲル0.2%の長期保存試験 (5℃)		評価
3.2.P.8.3-3	ラパリムスゲル0.2%の加速試験 (25℃/60%RH、3箇月)		評価
3.2.P.8.3-4	ラパリムスゲル0.2%の苛酷試験 (熱: 40℃、2週間)		評価
3.2.P.8.3-5	ラパリムスゲル0.2%の苛酷試験 (光)		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	表題	著者	評価/参考
3.2.A.1	製造施設及び設備 (NPC-12Gゲル0.2%、 XXXXXXXXXX)		
	該当なし		
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価 (NPC-12Gゲル0.2%、ゲル剤、 XXXXXXXXXX)		
	該当なし		
3.2.A.3	添加剤		
	該当なし		

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	表題	著者	評価/参考
	該当なし		

3.3 参考文献

資料番号	表題	掲載誌・その他	引用CTD No.
	該当なし		

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	Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model.	BMC Dermatology 2008; 8:1 doi 10.1186/471-5945-8-1.	外国	2008年	参考資料	プリンガム&ウイメンズホスピタル

4.2.1.2 副次的薬理試験 (該当なし)

4.2.1.3 安全性薬理試験 (該当なし)

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

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.1-1	Bioanalytical method validation for determination of NPC-12 in rat and monkey blood	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.2.1-2	シロリムスのマウス皮膚中定量法バリデーション	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.2.2-1	シロリムス含有製剤の in vitro ヒト皮膚透過性試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.2-1	A 13-week percutaneous toxicity study of sirolimus in rats with a 4-week recovery period (トキシコキネティクスのデータを使用)	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.2-3	A 13-week percutaneous toxicity study of sirolimus in monkeys with a 4-week recovery period (トキシコキネティクスのデータを使用)	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.2-4	シロリムス外用剤のカニクイザルにおける39週間反復経皮投与毒性試験 (トキシコキネティクスのデータを使用)	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.4-1参	シロリムス外用剤のマウス中期皮膚発がん性試験のための予備試験 (皮膚中濃度のデータを使用)	■■■■	国内	20■■年■月■日	参考資料	■■■■

4.2.2.4 代謝 (該当なし)

4.2.2.5 排泄 (該当なし)

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (該当なし)

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	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.1-1	An acute percutaneous toxicity study of sirolimus in rats	■■■■	国内	20■■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	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.2-1	A 13-week percutaneous toxicity study of sirolimus in rats with a 4-week recovery period	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.2-2	シロリムス外用剤のラットにおける13週間反復経皮投与毒性試験及び7週間回復性試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.2-3	A 13-week percutaneous toxicity study of sirolimus in monkeys with a 4-week recovery period	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.2-4	シロリムス外用剤のカニクイザルにおける39週間反復経皮投与毒性試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■

4.2.3.3 遺伝毒性試験 (該当なし)

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.4-1参	シロリムス外用剤のマウス中期皮膚発がん性試験のための予備試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	参考資料	■■■■
4.2.3.4-2	シロリムス外用剤のマウス中期皮膚発がん性試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■

4.2.3.5 生殖発生毒性試験 (該当なし)

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.5.4-1	A 4-week percutaneous toxicity study of sirolimus in juvenile rats	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.5.4-2	シロリムス外用剤の幼若ラットにおける7週間反復経皮投与毒性試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.6-1	A primary skin irritation study of sirolimus gel in rabbits	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.6-2	A primary eye mucosa irritation study of sirolimus gel in rabbits	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.6-3	A primary skin irritation study of sirolimus gel (the final drug product and deteriorated product) in rabbits	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	報告日	評価・参考の別	実施場所
4.2.3.7-1	In vitro phototoxicity study of sirolimus in 3T3 cells	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.7-2	シロリムス外用剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch Test法)	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.7-3	シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip法)	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.7-4	シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性補足試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.7-5参	各種シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作操作による光線過敏様皮膚反応の誘発に関する検討試験	■■■■	国内	20■■年■月■日	参考資料	■■■■
4.2.3.7-6参	各種シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作操作による光線過敏様皮膚反応の誘発に関する検討試験2	■■■■	国内	20■■年■月■日	参考資料	■■■■
4.2.3.7-7	Skin photosensitization study of sirolimus gel (the final drug product) in guinea pigs (Kochever method)	■■■■	国内	20■■年■月■日	評価資料	■■■■
4.2.3.7-8参	NPC-12Gの不純物10物質のin silicoによる変異原性評価	■■■■	国内	20■■年■月■日	参考資料	■■■■

4.3 参考文献

概要(2.6.1)

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
4.3.1-1参	結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン	日皮会誌. 2008;118:1667-1676		2008年	参考	
4.3.1-2参	Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management.	J Am Acad Dermatol. 2007;57:189-202		2007年	参考	

薬理試験

(2.6.2)

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
4.3.2-1参	Fibrous papule of the face, similar to tuberous sclerosis complex-associated angiofibroma, shows activation of the mammalian target of rapamycin pathway: evidence for a novel therapeutic strategy?	PLOS ONE. 2014;9(2):e89467		2014年	参考	
4.3.2-2参	The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis.	Brit J Dermatol. 2008;159:473-475		2008年	参考	
4.3.2-3参	A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity.	Brit J Dermatol. 2011;165:912-916		2011年	参考	
4.3.2-4参	Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex. A double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin.	Drugs R D. 2012;12:121-126		2012年	参考	
4.3.2-5参	Facial angiofibromas treated with topical rapamycin: an excellent choice with fast response.	Dermatol Online J. 2012;18:15		2012年	参考	

4.3.2-6参	First left-right comparative study of topical rapamycin vs.vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex.	Brit J Dermatol. 2013;169(6):1314-8. doi: 10.1111/bjd.12567		2013年	参考	
----------	--	--	--	-------	----	--

薬物動態試験
(2.6.4)

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
4.3.3-1参	化粧品講座(第II講)基礎化粧品と皮膚(I)	色材協会誌. 1989;62(7):430-8		1989年	参考	
4.3.3-2参	皮膚の角層構造と製剤開発	ファルマシア. 2013;49(5):405-9		2013年	参考	
4.3.3-3参	Existence of reservoir in the stratum corneum.	Arch Dermatol. 1963;88:20-3		1963年	参考	

毒性試験
(2.6.6)

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
4.3.4-1参	A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens.	Contact Dermatitis. 1981;7:225-37		1981年	参考	
4.3.4-2参	光感作試験法	香粧協会誌. 1984;8(4):337-47		1984年	参考	
4.3.4-3参	モルモットによる光接触感作性試験法(Adjuvant-Strip法)	西日皮膚. 1980;42:831-7		1980年	参考	
4.3.4-4参	Assay of contact photosensitivity to musk ambrette in guinea pigs.	J Invest Dermatol. 1979;73(2):144-6		1979年	参考	
4.3.4-5参	██████: Rapamycin - three month oral (gavage) toxicity study with recovery - rat (██████).	██████社社内資料. 1995年		1995年	参考	
4.3.4-6参	██████: Rapamycin three month oral (gavage) toxicity study with one month interim sacrifice - monkey (██████).	██████社社内資料. 1991年		1991年	参考	
4.3.4-7参	██████: FIFTY-TWO WEEK ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY IN RATS: Fifty-two week oral (gavage) toxicity study in rats (██████).	██████社社内資料. 1995年		1995年	参考	
4.3.4-8参	Rapamycin: Multiple(14 days) and single dose oral (gavage) pharmacokinetic study following a dose of 0.5 mg/kg in cynomolgus monkeys (██████).	██████社社内資料. 1994年		1994年	参考	
4.3.4-9参	Rapamycin: Six month oral (gav) toxicity study with recovery - monkey. (██████)	██████社社内資料. 1993年		1993年	参考	
4.3.4-10参	ストレスと腸内フローラ	腸内細菌学雑誌 2005;19:25-9		2005年	参考	
4.3.4-11参	Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys.	Dev Psychobiol. 1999;35:146-55.		1999年	参考	
4.3.4-12参	Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys.	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:414-21.		2004年	参考	
4.3.4-13参	トリーセル点滴静注液25 mg (テムシロリス点滴静注液), 添付文書, 2015年6月改訂(第4版)	2015年6月改訂(第4版), ファイザー株式会社		2015年	参考	
4.3.4-14参	アフイニトール錠2.5 mg, 5 mg (エベロリス錠), 添付文書, 2016年8月改訂(第11版)	2016年8月改訂(第11版), ノバルティスファーマ株式会社		2016年	参考	
4.3.4-15参	光アレルギーの発症機序と対策	日内科会誌. 2007;96:146-52		2007年	参考	

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	-	国内	-	評価	日本

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 (該当なし)

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	Bioanalytical Method Validation for Determination of NPC-12 in Human Whole Blood	PRD13-211	国内	2014年9月25日	評価	LSIメディエンス
5.3.1.4-2	Bioanalytical Method Validation for Determination of Sirolimus and Tacrolimus in Human Whole Blood	PRD14-414	国内	2015年11月26日	評価	LSIメディエンス

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 (該当なし)

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 (該当なし)

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 (該当なし)

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

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
5.3.5.1-1	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対するOSD-001の安全性と有効用量を推定する投与量ごとにプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置とする群増量試験 (第I/II相)	OSD-001-001 (医師主導治験)	国内	2015年3月25日	評価	日本
5.3.5.1-2	結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象としたNPC-12Gの第III相試験	NPC-12G-1	国内	2017年9月22日	評価	日本

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	結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象としたNPC-12Gの長期投与試験 (6ヵ月成績)	NPC-12G-2	国内	2017年9月22日	評価	日本
5.3.5.2-2	結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象としたNPC-12Gの長期投与試験 (12ヵ月成績)	NPC-12G-2	国内	2018年1月11日	評価	日本

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 (該当なし)

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	第5回安全性定期報告 (期間: 2016年3月15日~2017年3月14日)	第5回	国内	2017年6月8日	参考	ノーベルファーマ

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

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
5.3.7.1-1	症例一覧表 第I/II相試験	-	国内	2015年3月25日	評価	日本
5.3.7.1-2	症例一覧表 検証試験	-	国内	2017年4月12日	評価	日本
5.3.7.1-3	症例一覧表 長期試験 (6ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本
5.3.7.1-4	症例一覧表 長期試験 (12ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本

5.3.7.2 有害事象一覧表

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
5.3.7.2-1	有害事象一覧 第I/II相試験	-	国内	2015年3月25日	評価	日本
5.3.7.2-2	有害事象一覧 検証試験	-	国内	2017年4月12日	評価	日本
5.3.7.2-3	有害事象一覧 長期試験 (6ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本
5.3.7.2-4	有害事象一覧 長期試験 (12ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本

5.3.7.3 重篤な有害事象一覧

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
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧 第I/II相試験	-	国内	2015年3月25日	評価	日本
5.3.7.3-2	重篤な有害事象一覧 検証試験	-	国内	2017年4月12日	評価	日本
5.3.7.3-3	重篤な有害事象一覧 長期試験 (6ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本
5.3.7.3-4	重篤な有害事象一覧 長期試験 (12ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本

5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表

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
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表 第I/II相試験	-	国内	2015年3月25日	評価	日本
5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動症例一覧表 検証試験	-	国内	2017年4月12日	評価	日本
5.3.7.4-3	臨床検査値異常変動症例一覧表 長期試験 (6ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本
5.3.7.4-4	臨床検査値異常変動症例一覧表 長期試験 (12ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本

5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表

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
5.3.7.5-1	臨床検査値シフトテーブル 第I/II相試験	-	国内	2015年3月25日	評価	日本
5.3.7.5-2	臨床検査値シフトテーブル 検証試験	-	国内	2017年4月12日	評価	日本
5.3.7.5-3	臨床検査値シフトテーブル 長期試験 (6ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	評価	日本
5.3.7.5-4	臨床検査値シフトテーブル 長期試験 (12ヵ月成績)	-	国内	(実施中)	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	NPC-12Gゲル0.2%の治験薬処方変更に伴う放出挙動の同等性確認	■■■■■	国内	20■■年■■月■■日	評価	日本
5.4.1-2参	A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity.	Br J Dermatol. 2011 Oct;165(4):912-6.	国内	2011年	参考	日本
5.4.1-3参	First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex.	Br J Dermatol. 2013 Dec;169(6):1314-8	国内	2013年	参考	日本

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	新薬の承認に関する資料 (ラバリムス錠1mg) CTD2.7.2	-	国内	2014年	参考	日本
5.4.2-2参	Sirolimus IMX Package insert (EIA)	-	国外	2006年	参考	国外
5.4.2-3参	Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus.	Clin Ther. 2000;22 Suppl B:B101-121. Review.	国外	2000年	参考	国外

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	Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial.	JAMA Dermatol. 2017 Jan 1;153(1):39-48.	国内	2017年	参考	日本
5.4.3-2参	結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン	日皮会誌. 2008;118(9):1667-76.	国内	2008年	参考	国外
5.4.3-3参	Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.	Pediatr Neurol. 2013;49:243-54.	国外	2013年	参考	国外
5.4.3-4参	Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.	Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6.	国外	1994年	参考	国外
5.4.3-5参	The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use.	Br J Dermatol. 1995 Jun;132(6):942-9.	国外	1995年	参考	国外
5.4.3-6参	Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex.	JAMA Dermatol. 2015 Jul;151(7):722-30	国内	2015年	参考	日本
5.4.3-7参	A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex.	Arch Dermatol. 2012 Jan;148(1):138-9.	国内	2012年	参考	日本
5.4.3-8参	Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis.	Actas Dermosifiliogr. 2014 Oct;105(8):802-3.	国外	2014年	参考	国外
5.4.3-9参	Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex.	Transplant Proc. 2009 Nov;41(9):3677-82.	国外	2009年	参考	国外
5.4.3-10参	Rapamycin therapy for renal, brain, and skin lesions in a tuberous sclerosis patient.	Ren Fail. 2010;32(10):1233-6.	国外	2010年	参考	国外

5.4.3-11参	Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus.	J Am Acad Dermatol. 2015 Nov;73(5):802-8.	国外	2015年	参考	国外
5.4.3-12参	Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin.	JAMA Dermatol. 2014 Sep;150(9):1024-5.	国外	2014年	参考	国外

5.4.4 CTD 2.7.4で引用した文献又は報告書(該当なし)

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	医薬品 ██████████ 相談 対面助言記録	報告書	国内	20██年██月██日	-	PMDA
5.4.5-2	医薬品 ██████████ 相談 結果要旨	報告書	国内	20██年██月██日	-	PMDA
5.4.5-3参	Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action.	Transplant Proc. 2003;35(3 Suppl):7S-14S.	国外	2003年	参考	国外
5.4.5-4参	Epidemiology of Tuberous Sclerosis in Japan.	Gann Monograph on Cancer Research. 1999;46:27-35.	国内	1999年	参考	日本
5.4.5-5参	Molecular epidemiology of tuberous sclerosis.	Gann Monograph on Cancer Research. 1999;46:53-59.	国内	1999年	参考	日本
5.4.5-6参	Tuberous Sclerosis.	Lancet. 2008;372(9639):657-68.	国外	2008年	参考	国外
5.4.5-7参	Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients.	PLoS One. 2013;8(5):e63910.	国内	2013年	参考	日本
5.4.5-8参	Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34.	Science. 1997;277(5327):805-8.	国外	1997年	参考	国外
5.4.5-9参	Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16.	Cell. 1993;75(7):1305-15.	国外	1993年	参考	国外
5.4.5-10参	Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis.	Lancet Oncol. 2008; 9: 73-9.	国外	2008年	参考	国外
5.4.5-11参	Upstream of the mammalian target of rapamycin: do all roads pass through mTOR?	Oncogene. 2006;25(48):6347-60.	国外	2006年	参考	国外
5.4.5-12参	mTOR signaling in growth control and disease.	Cell. 2012;149(2):274-93.	国外	2012年	参考	国外
5.4.5-13参	Mesenchymal-epithelial interactions involving epiregulin in tuberous sclerosis complex hamartomas.	Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(9):3539-44.	国外	2008年	参考	国外
5.4.5-14参	Negative regulation of melanogenesis by phospholipase D1 through mTOR/p70 S6 kinase 1 signaling in mouse B16 melanoma cells.	J Cell Physiol. 2005;205(3):444-51.	国内	2005年	参考	日本
5.4.5-15参	Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.	Pediatr Neurol. 2013;49(4):255-65.	国外	2013年	参考	国外
5.4.5-16参	A novel topical rapamycin cream for the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex.	J Child Neurol. 2013;28(7):933-6.	国外	2013年	参考	国外
5.4.5-17参	Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model.	BMC Dermatology. 2008;8:1.	国外	2008年	参考	国外
5.4.5-18参	Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(1): 14-20.	国外	2015年	参考	国外
5.4.5-19参	Topical sirolimus for the treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis.	Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(1):27-32.	国外	2017年	参考	国外
5.4.5-20参	Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin.	Drugs RD. 2012;12(3):121-6.	国外	2012年	参考	国外

5.4.5-21参	Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: follow up of a pilot study and promising future directions.	Australas J Dermatol. 2014;55(1):63-9.	国外	2014年	参考	国外
5.4.5-22参	Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis - associated facial angiofibroma.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(10):1315-8.	国外	2012年	参考	国外
5.4.5-23参	Successful topical rapamycin treatment for facial angiofibromata in two children.	Pediatr Dermatol. 2015;32(3):e120-3.	国外	2015年	参考	国外
5.4.5-24参	Treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis complex: the effect of topical rapamycin and concomitant laser therapy.	Dermatology. 2014;228(1):37-41.	国外	2014年	参考	国外
5.4.5-25参	Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients.	Australas J Dermatol. 2012;53(1):52-6.	国外	2012年	参考	国外
5.4.5-26参	Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin.	J Dermatolog Treat. 2012;23(1):46-8.	国外	2012年	参考	国外
5.4.5-27参	Targeted topical and combination laser surgery for the treatment of angiofibromas.	Lasers Surg Med. 2013;45(9):555-7.	国外	2013年	参考	国外
5.4.5-28参	Dramatic improvement of facial angiofibromas in tuberous sclerosis with topical rapamycin: optimizing a treatment protocol.	Arch Dermatol. 2011;147(9):1116-7.	国外	2011年	参考	国外
5.4.5-29参	Facial angiofibromas treated with topical rapamycin: an excellent choice with fast response.	Dermatol Online J. 2012;18(1):15.	国外	2012年	参考	国外
5.4.5-30参	Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis.	Arch Dermatol. 2010;146(7):715-8.	国外	2010年	参考	国外
5.4.5-31参	The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis.	Br J Dermatol. 2008;159(2):473-5.	国外	2008年	参考	国外
5.4.5-32参	皮膚疾患のQOL評価.	DLQI、Skindex29 日本語版マニュアル. 照林社、東京、2004.	国内	2004年	参考	日本
5.4.5-33参	Effect of Angiofibromas on Quality of Life and Access to Care in Tuberous Sclerosis Patients and Their Caregivers.	Pediatr Dermatol. 2016;33(5):518-25.	国外	2016年	参考	国外
5.4.5-34参	Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T-cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle.	J Cell Physiol. 1993;154:7-15.	国外	1993年	参考	国外
5.4.5-35参	Rapamycin selectively represses translation of the "polypyrimidine tract" mRNA family.	Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:4441-4445.	国外	1994年	参考	国外
5.4.5-36参	Rapamycin suppresses 5' TOP mRNA translation through inhibition of p70 (S6K).	EMBO J. 1997;16:3693-3704.	国外	1997年	参考	国外
5.4.5-37参	Rapamycin selectively inhibits translation of mRNAs encoding elongation factors and ribosomal proteins.	Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:11477-11481.	国外	1994年	参考	国外
5.4.5-38参	Rapamycin blocks the phosphorylation of 4E-BP1 and inhibits cap-dependent initiation of translation.	EMBO J. 1996;15:658-664.	国外	1996年	参考	国外
5.4.5-39参	Rapamycin selectively blocks interleukin 2 induced proliferating cell nuclear antigen gene expression in T-lymphocytes: evidence for inhibition of CREB-ATF binding activities.	J Biol Chem. 1995;270:9454-9458.	国外	1995年	参考	国外
5.4.5-40参	CD28 signaling causes a sustained down-regulation of I kappa B alpha which can be prevented by the immunosuppressant rapamycin.	J Biol Chem. 1994;269:30077-30080.	国外	1994年	参考	国外
5.4.5-41参	Interleukin-2-mediated elimination of the p27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin.	Nature. 1994;372:570-573.	国外	1994年	参考	国外
5.4.5-42参	新薬の承認に関する資料 (ラバリムス錠1mg) CTD 262	-	国内	2014年	参考	日本
5.4.5-43参	新薬の承認に関する資料 (ラバリムス錠1mg) CTD 266	-	国内	2014年	参考	日本
5.4.5-44参	新薬の承認に関する資料 (ラバリムス錠1mg) CTD 264	-	国内	2014年	参考	日本