ラパリムス錠 1 mg、同顆粒 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

目次

略語・略号一覧 2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 品質 5
1.5.2.1.1 ラパリムス錠 1 mg の品質 5
1.5.2.1.2 ラパリムス顆粒 0.2%の品質 5
1.5.2.2 非臨床試験 6
1.5.2.3 臨床試験 6
1.5.2.3.1 NPC-12T-1 試験-錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験 7
1.5.2.3.2 NPC-12T-CVA 試験－難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験 7
1.5.2.3.3 SRL-CVA-01 試験-難治性血管・リンパ管疾患に対する安全性及び有効性を検討する特定臨床研究 7
1.5.2.3.4 母集団薬物動態解析 8
1.5.2.4 医薬品医療機器総合機構との相談の経緯 8
1.5.2.4.1 [redacted]相談[redacted] 8
1.5.2.4.2 [redacted]相談[redacted] 8
1.5.2.4.3 [redacted]相談[redacted] 8
1.5.3 本薬の医療上の有用性 9
1.5.4 参考文献 11

略語・略号一覧

略語･略号	内容
AUC_t	Area Under the Curve（最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積）
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium（国際的臨床試験データ標準を作成するコンソーシアム）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
C_{max}	最高血中濃度
CYP3A4	代謝酵素チトクローム P450 の分子腫の一種
E-R	Exposure-Response（曝露-反応）
mTOR	mammalian target of rapamycin（哺乳類ラパマイシン標的タンパク質）
NPC-12K	シロリムスの顆粒剤（1g 中にシロリムス 2 mg 含有する製剤）
NPC-12T	シロリムスの錠剤（1 錠中にシロリムス 1 mg 含有する製剤）
NPC-12T-LM	難治性リンパ管疾患に対する NPC-12T（シロリムス）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験
NPC-12T-CVA	難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対する NPC-12T（顆粒剤・錠剤）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験
PI3K/AKT/mTOR	The phosphatidylinositiol 3-kinase (PI3K), AKT, mammalian target of rapamycin (mTOR)
PPK	Population Pharmacokinetics（母集団薬物動態）
QOL	Quality of life（生活の質）
RS ウイルス	Respiratory Syncytial Virus（風邪のウイルスの一種）
SRL-CVA-01	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験（特定臨床研究）
VAS	Visual Analogue Scale

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

本邦において、シロリムス製剤の開発は、申請者がファイザー社から製造販売のライセンスを受け、2014 年 7 月に「リンパ脈管筋腫症」の効能・効果で錠剤であるラパリムス錠 1 mg の承認を取得した。また、2021 年 1 月に同製剤で脈管腫瘍・脈管奇形の一疾患群である難治性リンパ管疾患［リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症］に対する一変承認申請(新効能、新用量)を行い、同年 9 月に承認を取得した。脈管腫瘍・脈管奇形とは、主に小児期における血管やリンパ管の形成異常が起こる疾患群のことであり、四肢の片側肥大及び疼痛、潰瘍、機能障害、臓器障害など様々な症状や整容上の問題を起こす[1、2]。その中でも、難治性かつ時に致死的な疾患は難治性脈管腫瘍・脈管奇形と呼ばれ、著しい QOL の低下をもたらす。脈管腫瘍・脈管奇形はリンパ管疾患と血管腫瘍や血管奇形などの血管疾患（カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、スタージ・ウェバー症候群など）に大別され、さらにクリッペル・トレノネー・ウェバー症候群などのリンパ管疾患と血管疾患の混合型も存在する（図 1.5-1）。これらの疾患は、難病の患者に対する医療等に関する法律第 5 条第 1 項に規定する指定難病（平成 27 年 7 月 1 日施行）[3]又は小児慢性特定疾病（令和元年 7 月 5 日版）[4]に指定されている（表 1.5-1）。本薬錠剤を除いて現在承認された薬物療法はなく、外科的切除、硬化療法、レーザー治療、放射線治療などが施されるが、部位や大きさによっては手術等の処置が困難なことも多い。また、これらの疾患の多くは主に小児期に発症する疾患であるため小児用製剤が求められていた。今回、申請者は本薬顆粒剤を開発し、2018 年 11 月～2018 年 12 月に錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験を実施した。本結果に基づき、岐阜大学小児科小関医師らによって 2020 年 6 月より難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした錠剤及び顆粒剤の医師主導治験（NPC-12T-CVA 試験）が実施され、また、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象に錠剤を用いた特定臨床研究（SRL-CVA-01 試験）において、途中から顆粒剤の使用も追加され、現在も実施中であり、投与が継続されている。

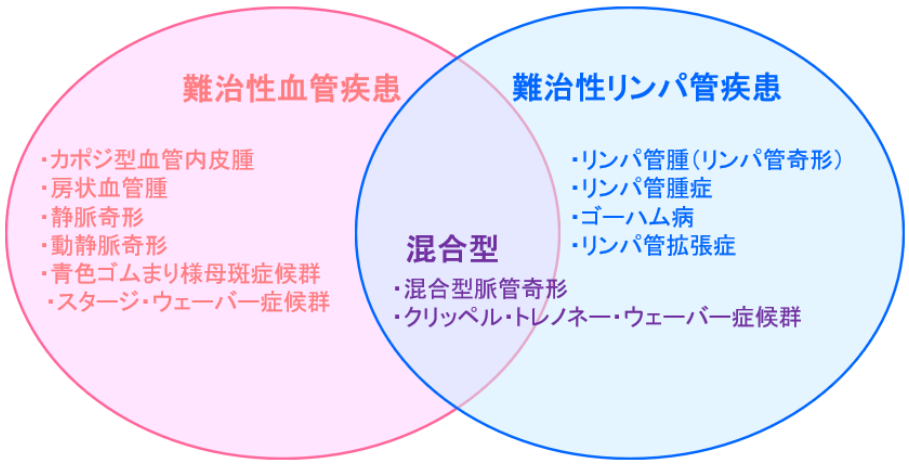


図 1.5-1 難治性脈管腫瘍・脈管奇形

表 1.5-1 指定難病（平成 27 年 7 月 1 日施行）及び小児慢性特定疾病（令和元年 7 月 5 日版）

指定難病（告示番号）	・スタージ・ウェーバー症候群（157） ・リンパ管腫症/ゴーハム病(277) ・巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）(278) ・巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）(279) ・巨大動静脈奇形（頚部顔面又は四肢病変）(280) ・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群(281)
小児慢性特定疾病 （告示番号）	・カサバッハ・メリット現象（症候群）（脈管系 2） ・青色ゴムまり様母斑症候群（脈管系 3） ・巨大静脈奇形（脈管系 4） ・巨大動静脈奇形（脈管系 5） ・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（脈管系 6） ・スタージ・ウェーバー症候群（神経・筋 27）

脈管腫瘍及び脈管奇形は、病因は明確になっていないものの、PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性により、血管内皮細胞、リンパ管内皮細胞等の異常増殖を起こすことが原因の一つであると考えられている[5、6]。mTOR は、PI3K/AKT 経路のシグナルを統合し、リボソーム生合成と蛋白合成を制御して細胞増殖や成長を調整している[7]。mTOR シグナルの促進は血管形成やリンパ管形成を誘導する VEGF の発現を増加させる[8]。PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性は、脈管異常に関わる組織の異常増殖を示すことからこの系路をターゲットとした新規治療薬の開発が期待されている。

mTOR 阻害剤である本剤は、細胞の分裂や増殖、生存等を調節する mTOR に結合し、その活性化を抑制することにより、細胞増殖抑制とともに抗血管新生作用、抗リンパ管新生作用を示すことからリンパ管疾患を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する新しい治療として注目され、多数の臨床での研究報告もなされている[9、10、11]。中でも本剤を用いた臨床試験の一つである Adams ら[9] の報告では種々の難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して 80%(Overall Response)を超える極めて高い奏効率を示し、かつ良好な忍容性を示した。

申請者は、20[redacted] 年 [redacted] 月、[redacted]を締結して治験データ等の使用許諾を受けた。今回、NPC-12T-CVA 試験データが得られ、「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」に対する本薬の錠剤、顆粒剤の有効性及び安全性が明らかとなったことから、錠剤（ラパリムス錠）の一変承認申請（新効能、新用量）及び顆粒剤（ラパリムス顆粒）の新規承認申請（新効能、新用量、剤形追加）を行うに至った。

なお、本剤は、2020 年 11 月に難治性脈管腫瘍・脈管奇形として希少疾病用医薬品指定を受けた＜指定番号（R2 薬）第 491 号（指定日：令和 2 年 11 月 25 日）＞。

また、本剤の外用剤であるラパリムスゲル 0.2%は、2015 年 10 月に医薬品に係る先駆け審査指定制度対象品目の第 1 号に指定され、2018 年 3 月、「結節性硬化症に伴う皮膚病変」を効能・効果として承認を取得した。海外においては、ファイザー社（元ワイス社）が本剤液剤（承認名 Rapamune）について 1999 年 9 月に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米国で初めて承認を受け、それ以来本剤錠剤を加えて、2022 年 5 月現在、世界 110 の国及び地域において、腎移植後の拒絶反応の予防又はリンパ脈管筋腫症の効能・効果で承認を受けている。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

資料区分	項目		
品質及び安定性*	規格及び試験方法(顆粒剤)		
	安定性試験(顆粒剤)		
非臨床試験	薬理試験		
	薬物動態試験		
	毒性試験		
臨床試験	健康成人	生物学的同等性試験	
	患者	NPC-12T-CVA試験（医師主導治験）	
		SRL-CVA-01試験（特定臨床研究）	
その他	[redacted]相談		
	[redacted]相談		
	[redacted]相談		
	錠剤(ラパリムス錠)の一変承認申請(新効能、新用量)及び顆粒剤(ラパリムス顆粒)の新規承認申請(新効能、新用量、剤形追加)		

*: 錠剤(ラパリムス錠)の原薬及び製剤については、2014年7月にリンパ脈管筋腫症の効能で承認取得済み。また、顆粒剤(ラパリムス顆粒)の原薬については、皮膚外用剤で2018年3月に結節性硬化症の皮膚病変の効能で承認取得済み

図 1.5-2 開発の経緯

1.5.2.1 品質

1.5.2.1.1 ラパリムス錠 1 mg の品質

ラパリムス錠 1 mg の原薬及び製剤については、2014 年 7 月にリンパ脈管筋腫症の効能で承認取得済み（承認番号：22600AMX00763000）。

1.5.2.1.2 ラパリムス顆粒 0.2%の品質

ラパリムス顆粒 0.2%の原薬については、2018 年 3 月に結節性硬化症の皮膚病変の効能で承認取得済み（承認番号：23000AMX00464000）のラパリムスゲル 0.2%の製造で使用している原薬を用いた。

本剤の製剤開発については、20[redacted]年～20[redacted]年に[redacted]にて検討し、パイロットスケールによる製造方法を確立した。その後、20[redacted]年に商用生産場所である[redacted]に製造技術移転を行い、実生産スケールによる製造方法を確立した＜2.3.P.3＞。

本剤の規格及び試験方法については、分析法バリデーション並びに実生産スケールで製造した 3 ロットを用いた実測値及び安定性試験の結果から設定した＜2.3.P.5＞。

本剤の安定性試験については、実生産スケールで製造した3ロットを用いた市販包装形態での長期保存試験（25℃／60%RH）、加速試験（40℃／75%RH）及び中間的試験（30℃／65%RH）並びに1ロットの苛酷試験（熱・湿度・苛酷）を実施した＜2.3.P.8＞。継続中の長期保存試験については、現時点で3ロットの12箇月データが得られており、統計的予測から本剤の有効期間を18箇月と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験

本剤の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験は、多数の非臨床及び臨床試験に関する文献が報告されていることから、新たな試験を実施しなかった。安全性薬理試験は、ラパリムス錠の初回承認申請時（承認番号：22600AMX00763000）に実施済みであり、新たな試験を実施しなかった。また、薬物動態試験及び毒性試験についても、ラパリムス錠の初回承認申請時に実施済みであり、新たな試験を実施しなかった。

1.5.2.3 臨床試験

本申請の臨床データパッケージは、評価資料として本薬錠剤（NPC-12T錠：ラパリムス錠1 mg）及び顆粒剤（NPC-12K顆粒：ラパリムス顆粒0.2%）を用いた生物学的同等性試験NPC-12T-1試験、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象としたNPC-12T-CVA試験、参考資料として難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象としたSRL-CVA-01試験の3試験を中心に構築した。また、臨床薬理パートでは、利用可能な日本人データを用いた母集団薬物動態解析結果を記載した。

表 1.5-2 臨床データパッケージの一覧

試験名	課題名（デザイン）	対象疾患（例数）	被験薬	電子データ提出	添付資料番号
NPC-12T-1（生物学的同等性試験）	非盲検、2剤2群2期クロスオーバー	健康成人男女（10例）	NPC-12T錠1 mg NPC-12K顆粒 0.2%	あり（CDISC非準拠）	5.3.4.1-1
NPC-12T-CVA（医師主導治験）	難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対するNPC-12T（シロリムス）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験（非盲検、非対照）	リンパ管疾患（4例） 血管性腫瘍(1例) 静脈奇形(3例) 混合型脈管奇形(5例) 計13例	NPC-12T錠1 mg NPC-12K顆粒 0.2%	あり（CDISC準拠）	5.3.5.2-1
SRL-CVA-01（特定臨床研究）	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験	リンパ管疾患（66例） 血管性腫瘍(15例) 静脈奇形(13例) 混合型脈管奇形(17例) その他（8例） 計119例	NPC-12T錠1 mg NPC-12K顆粒 0.2%	なし	5.3.5.4-1参
母集団薬物動態解析	PPK（母集団薬物動態）解析、E-R（曝露―反応）解析	8試験、のべ215例、1282検体	NPC-12T錠1 mg NPC-12K顆粒 0.2%	あり（CDISC非準拠）	5.3.3.5-1参

1.5.2.3.1 NPC-12T-1 試験-錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験

日本人健康成人男女 10 例を対象に、試験製剤 NPC-12K 顆粒と標準製剤 NPC-12T 錠との血中薬物濃度を比較し、生物学的同等性を検討した。NPC-12K 顆粒と NPC-12T 錠は AUC_t、C_{max} ともに生物学的同等性の判定基準[12)] とした log(0.80)～log(1.25)を満たさず、生物学的に同等と判定できなかった。NPC-12 顆粒は NPC-12T 錠に対して、AUC_t で 1.48 倍（幾何平均比）、C_{max} で 2.30 倍（幾何平均比）と高値であった。

1.5.2.3.2 NPC-12T-CVA 試験－難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験

2020 年 6 月～2022 年 2 月に、国内 4 医療機関を受診している難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者の 14 例を登録し、うち　0歳*　～71 歳の 13 例（男性 6 例、女性 7 例）が本薬錠剤（4 例）又は顆粒剤（9 例）で投与を開始、52 週間観察して本剤の有効性及び安全性を検討した。疾患の内訳は、リンパ管腫 3 例、リンパ管腫症 1 例、カポジ型血管内皮腫 1 例、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 3 例、混合型脈管奇形 2 例、青色ゴムまり様母斑症候群 2 例、静脈奇形 1 例であった。主要評価項目は、中央判定委員会の判定による投与開始 24 週後の標的病変の奏効率とした。

この結果、主要評価項目における奏効率は 53.8%（両側 95%CI：25.1～80.8%）であり、事前に定めた閾値（≦5%）との比較の結果、95%CI の下限値が閾値を上回った。また、出血が認められた 5 例のうち、投与開始 24 及び 52 週後にそれぞれ 3 例（60%）及び 4 例（80%）で改善効果が認められた。血液凝固パラメータでは、投与開始時と比較し、投与開始 24 週後に血小板数の増加（P=0.031）、フィブリノゲンの増加（P=0.002）、アンチトロンビン III の増加（P<0.001）が認められた。有害事象は口内炎（10/13 例）、発熱（9/13 例）、下痢（4/13 例）の順で認められた。重篤な有害事象には RS ウイルス感染 2 例の他、気管支炎、細菌感染、肺炎、上気道の炎症、下部消化管出血が各 1 例に認められた。下部消化管出血以外は本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれもすみやかに回復し、良好な忍容性と安全性を示した。

1.5.2.3.3 SRL-CVA-01 試験-難治性血管・リンパ管疾患に対する安全性及び有効性を検討する特定臨床研究

2017 年 11 月から 20[redacted] 年 12 月 31 日をデータカットオフ日として、国内 5 医療機関を受診している重度の障害、難治性の症状を有する難治性血管・リンパ管疾患（脈管腫瘍・脈管奇形）患者（　0歳*　～71 歳）119 例、男性 60 例、女性 59 例を対象に、本剤錠剤及び顆粒剤を 5～1488 日間（約 4 年）投与し、本剤の安全性及び有効性を検討した。なお、本報告は中間報告であり、データカットオフ日以降も試験は進行中である。本試験は、先の承認申請時の NPC-12T-LM 試験に加え、NPC-12T-CVA 試験からの継続投与が必要な患者や治験に参加できなかった患者を受け入れて実施しているものである。疾患の内訳は、リンパ管疾患 66 例（リンパ管腫 28 例、リンパ管腫症 28 例、ゴーハム病 7 例、リンパ管拡張症 3 例）、血管性腫瘍 15 例（カポジ型血管内皮腫 11 例、房状血管腫 3 例、血管性腫瘍 1 例）、静脈奇形 13 例（青色ゴムまり様母斑症候群 7

＊新薬承認情報提供時に置換

例、静脈奇形 6 例)、混合型脈管奇形 17 例（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 9 例、混合型脈管奇形 8 例)、その他 8 例の計 119 例であった。

安全性解析対象集団 119 例中 37 例（31.1%）に有害事象が発現し、34 例（28.6%）に副作用が発現した。死亡を含む重篤な有害事象を発現した被験者は 119 例中 17 例（14.3%）に認められた。死亡は 4 例に認められ、呼吸不全、敗血症、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、心不全を発症し、死亡に至った。うち 2 例は本剤との因果関係が否定できないとされた。

有効性は 115 例で検討され、標的病変の奏効率（奏効＝病変縮小率 20%以上）は、投与開始 52 週後で 46.3%、投与開始 76 週後以降の奏効率は 50.0%以上であった。また、投与開始 196 週後までのいずれの時点でも標的病変の PD を認めた被験者はいなかった。貧血、血液凝固パラメータ、出血、QOL、痛み及び ADL で改善が認められた。

1.5.2.3.4 母集団薬物動態解析

国内で利用可能な臨床データに基づいて、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。被験者数は 215 例で、利用できた全血中シロリムス濃度は総数 1282 検体であった。一次吸収および線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより、シロリムスの PK が適切にモデル化された。薬物動態に影響を及ぼす要因（共変量）として、体重、月齢・年齢の他、ベースラインヘモグロビン値、剤形、検体保存状態、CYP3A4 誘導薬が抽出された。ベースラインヘモグロビン値は、低値ほど全血中トラフ値が低くなる傾向が認められ、剤形においては、NPC-12T 錠に比し、NPC-12K 顆粒で 1.23 倍（95%CI：1.09～1.37）全血中トラフ値が高かった。

1.5.2.4 医薬品医療機器総合機構との相談の経緯

1.5.2.4.1 [redacted]相談[redacted]

本剤の[redacted]については、岐阜大学の小関医師らが[redacted]相談[redacted]を実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）。この経緯は、2.5.1 に概略を示し、議事録を 1.13.2 に添付した。

1.5.2.4.2 [redacted]相談[redacted]

本剤の[redacted]について、[redacted]相談[redacted]を実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）。

[redacted]年[redacted]月[redacted]年[redacted]月[redacted]この経緯は、2.5.1 に概略を示し、議事録を 1.13.2 に添付した。

1.5.2.4.3 [redacted]相談[redacted]

[redacted]相談[redacted]を実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）。

[redacted]について機構の合意を得た。議事録を 1.13.2 に添付した。

1.5.3 本薬の医療上の有用性

難治性脈管腫瘍・脈管奇形は重度の障害、致死的な症状を有する希少疾患であり、国内で実施された疫学調査から患者数は6000～8000例と推定される。難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する現行の治療法に有効な薬物療法はなく、いずれも侵襲性を伴う外科的切除や硬化療法となる。しかし、外科的な処置が困難なケースも多い。現在、本薬錠剤を除いて効能・効果を有する薬剤がないことから、医療の現場では試行錯誤的にステロイド、インターフェロン、抗がん剤（ビンクリスチン等）等が試されるが、病変を縮小させる効果も明らかでなく、治療に窮しているのが現状である。

本申請では、NPC-12T-CVA試験等の結果から難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して本剤の優れた治療効果を明らかにした。この結果は、国内外で実施されたシロリムスの研究報告でも矛盾のない結果が報告されており、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する本剤への期待が高まっている。これらの成績から本剤には次のベネフィットがあることを確認した。

① 本剤は、mTOR阻害薬であり、本剤の治療は難治性脈管腫瘍・脈管奇形の原因療法である
② 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する国内初の治療薬である
③ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して高い奏効率を示した
④ 本剤顆粒剤は、乳幼児を含む小児患者にも投与可能な剤形である
⑤ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者に認められる皮膚病変を改善した
⑥ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者に認められる血液凝固パラメータの異常、出血、疼痛を改善した
⑦ 本剤は、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の患者のQOL及びADLを改善した

一方で、本剤は免疫抑制作用を有することから易感染のリスクがある。また、国内外ともに口内炎や胃腸障害、高脂血症、ざ瘡やざ瘡様皮膚炎などの有害事象も高頻度に発現し、重篤なものでは間質性肺疾患や敗血症なども報告されているが、本剤はこれまでに報告された有害事象の種類、頻度、程度とも大きく異なることはなかった。また、重度の障害、致死的な症状を有する患者を試験対象としたこととも関連し、重篤な有害事象も少なからず認められていたことから、本剤を使用するにあたっては、本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるかを見極めることが求められ、また患者の十分な観察のもと慎重に投与する必要がある。

以上、現在満足できる治療法がない難病である難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して、本剤は、治療の有望な選択肢を提供するものとして、医療上の必要性が高い治療薬であり、1日も早く臨床現場に提供するべき薬剤であると考える。

これらの経緯から、本剤は難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する効果が期待され、次の内容で承認申請を行うこととした。

<table>
<tr><td>申請品目（販売名）</td><td>① ラパリムス錠1 mg
② ラパリムス顆粒0.2%</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>① 1錠中にシロリムスを1 mg含有する錠剤
② 1 g中にシロリムスを2 mg含有する顆粒剤</td></tr>
<tr><td>申請区分</td><td>① 医療用医薬品（4）新効能医薬品、(6）新用量医薬品
② 医療用医薬品（4）新効能医薬品、(6）新用量医薬品、(8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）</td></tr>
<tr><td>予定する効能又は効果</td><td>〈ラパリムス錠1 mg〉
○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
リンパ管腫（リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
〈ラパリムス顆粒0.2%〉
○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
リンパ管腫（リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群</td></tr>
<tr><td>予定する用法及び用量</td><td>〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉
ラパリムス錠1 mg
通常、シロリムスとして、体表面積が1.0 m^2以上の場合は2 mg、1.0 m^2未満の場合は1 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4 mgを超えないこと。
ラパリムス顆粒0.2%
通常、シロリムスとして、体表面積が1.0 m^2以上の場合は2 mg、0.6 m^2以上1.0 m^2未満の場合は1 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4 mgを超えないこと。
体表面積が0.6 m^2未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。
<table><tr><td>月齢</td><td>1日あたり開始用量
（最大1mgまで）</td><td>1日あたり最大用量
（最大4mgまで）</td></tr><tr><td>3ヵ月未満</td><td>0.02mg/kg</td><td>0.08mg/kg</td></tr><tr><td>3ヵ月以上6ヵ月未満</td><td>0.04mg/kg</td><td>0.16mg/kg</td></tr><tr><td>6ヵ月以上12ヵ月未満</td><td>0.06mg/kg</td><td>0.24mg/kg</td></tr><tr><td>12ヵ月以上</td><td>0.08mg/kg</td><td>0.32mg/kg</td></tr></table></td></tr>
</table>

1.5.4 参考文献

1 平成 25 年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班　患者実態調査及び治療法の研究」研究代表者　三村秀文
2 血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン 2022.　令和 2-4 年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班
3 厚生労働省　平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（新規・更新）
4 小児慢性特定疾病の対象疾病リスト（令和元年 7 月 5 日版）
5 Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5.
6 Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. Am J Hum Genet. 2015 Dec 3;97(6):914-21.
7 Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et at. Sirolimus for the Treatment of Vascular Anomalies in Children. Pediatr Blood Cancer. 2011 Dec 1;57(6):1018-24.
8 Zheng N, Ding X, Jahan R. Low concentration of rapamycin inhibits hemangioma endothelial cell proliferation, migration, and vascular tumor formation in mice. Curr Ther Res Clin Exp. 2014; 76: 99-103.
9 Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. Pediatrics 2016 Feb;137(2):e20153257.
10 Hammer J, Seront E, Duez S, et.al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J Rare Dis 2018;13:191.
11 Ozeki et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:141.
12 後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン等の一部改正について.薬食審査発 0229 第 10 号（平成 24 年 2 月 29 日）

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1 外国での許可及び使用状況 2
1.6.2 外国の添付文書 2
1.6.3 企業中核データシート 2

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

難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形での効能又は効果で承認されている国又は地域はない。

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。2023 年 3 月現在、米国を含め 110 の国又は地域で免疫抑制剤として承認されており、シロリムスが販売されている国数は 77 ヵ国に及ぶ。また、リンパ脈管筋腫症（LAM）を適応として日本、米国、韓国、ロシア、香港、ブラジル等を含む 21 の国又は地域で、さらに EU では孤発性 LAM を適応として承認されている。

20■ 年 3 月までのシロリムスの市販後の総累積曝露量は 781,430 患者・年と推定される（総累積曝露量は、世界中での総販売量 856,251,855 mg と 1 日の推定用量 3 mg に基づいている）。直近 1 年間（20■ 年 3 月から 20■年 3 月）のシロリムスの曝露量は 25,639 患者・年と推定される。

1.6.2 外国の添付文書

米国「Rapamune®」（2022 年 8 月版）及び英国「Rapamune®」（2022 年 5 月版）の添付文書を添付する。

1.6.3 企業中核データシート

ファイザー社の「SIROLIMUS CDS Version 44.0」を添付する。

米国「Rapamune®」の添付文書（和訳）

(2022 年 8 月版)

本和訳と英語原文間に齟齬がある場合は、英語原文を優先する。

添付文書概要

本概要には、Rapamune の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が含まれているわけではない。Rapamune の添付文書全文を参照すること。

Rapamune（シロリムス）内用液
Rapamune（シロリムス）錠剤（経口用）
初回米国承認：1999 年

警告：免疫抑制、肝移植患者及び肺移植患者での使用は推奨されない

警告欄全体は添付文書全文を参照すること。

- 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の経験がある医師のみが、腎移植を受ける患者の臓器拒絶反応の予防に対して 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 の安全性及び有効性は確立していないため、そのような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）

直近の主な変更点

警告及び使用上の注意：カンナビジオールの薬物相互作用 (5.21)　　2022 年 8 月

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 mTOR 阻害を有する免疫抑制剤である。
  - 軽度から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）及びコルチコルステロイド剤と併用すること。移植 2～4 ヵ月後に CsA を中止することが推奨される（1.1）。
  - 高度の免疫学的リスクを有する患者の場合：移植後最初の 12 ヵ月間は CsA 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）。
- Rapamune は、リンパ脈管筋腫症患者の治療に適応となる mTOR 阻害剤である（1.3）。

用法・用量

腎移植患者：

- 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（2）。
- 初回投与は移植後できるだけ速やかに、CsA 投与後 4 時間以内に行うこと（2.1、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（2.5）。
- 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（2.7、8.6、12.3）。

軽度から中等度の免疫学的リスクを有する腎移植患者：

- Rapamune＋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（2.2）。
- CsA 離脱後の Rapamune：移植 2～4 ヵ月後、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腎移植患者：

- Rapamune＋CsA 併用療法（移植後最初の 12 ヵ月間）：1 日目に最大 15 mg 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（2.3）。

リンパ脈管筋腫症患者：

- 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（2）。
- Rapamune の推奨される初期用量は、2 mg/日である（2.4）。
- シロリムスのトラフ濃度が 5～15 ng/mL になるよう Rapamune の用量を調節すること（2.4）。
- 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（2.7、8.6、12.3）。

全ての患者に薬物モニタリングを実施すること（2.5、5.17）。

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、1 mg、2 mg（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）
- 血管浮腫（5.5）
- 体液貯留及び創傷治癒障害（5.6）
- 高脂血症（5.7）
- 腎機能低下（5.8）
- 蛋白尿（5.9）
- 潜在性ウイルス感染（5.10）
- 間質性肺疾患／非感染性肺炎（5.11）
- シクロスポリン非併用下での新規投与（5.12）
- 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／血栓性微小血管症のリスク増加（5.13）
- 胚・胎児毒性：胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には治療中及び Rapamune の最終投与後 12 週間は、有効性の高い避妊法の使用が推奨される（5.15、8.1）。
- 男性不妊症：無精子症又は精子減少症が発現する可能性がある（5.16、13.1）。
- ワクチン接種：生ワクチンの接種を避けること（5.19）。

副作用

腎移植患者の臓器拒絶反応予防：最もよくみられた副作用（発現率が 30%以上）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）。

リンパ脈管筋腫症：最もよくみられた副作用（発現率が 20%以上）は、口内炎、下痢、腹痛、悪心、鼻咽頭炎、ざ瘡、胸痛、末梢性浮腫、上気道感染症、頭痛、浮動性めまい、筋痛、高コレステロール血症である（6.6）。

副作用の疑いがある場合には、Pfizer Inc.（1-800-438-1985）又は FDA（1-800-FDA-1088 もしくは *www.fda.gov/medwatch*）まで連絡すること。

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）。
- Rapamune をカンナビジオールと併用投与する場合、Rapamune の薬物治療モニタリング及び減量を検討すること（5.21、7.5）。
- 臨床的に重要な薬物相互作用の完全なリストは、添付文書全文を参照すること（12.3）

特別な患者集団への投与

- 妊娠：動物実験のデータに基づくと、胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある（5.15、8.1）。
- 授乳：作用機序に基づくと、授乳により乳児に重大な副作用発現の可能性がある（8.2）。
- 生殖能力を有する女性及び男性：生殖機能を損なう可能性がある（8.1、8.3、13.1）。

患者に伝えるべき情報及び FDA 承認の患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂日：2022 年 8 月

添付文書全文：目次*

警告：免疫抑制、肝移植患者及び肺移植患者での使用は推奨されない
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 腎移植における使用の制限 7
1.3 リンパ脈管筋腫症患者に対する治療 7
2 用法・用量 7
2.1 腎移植患者に対する一般的な投与ガイダンス 7
2.2 軽度～中等度の免疫学的リスクを有する腎移植患者 8
2.3 高度の免疫学的リスクを有する腎移植患者 8
2.4 リンパ脈管筋腫症患者への投与 8
2.5 薬物治療モニタリング 9
2.6 低体重患者 9
2.7 肝機能障害のある患者 9
2.8 腎機能障害のある患者 9
2.9 Rapamune 内用液の希釈及び投与に関する指示 10
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） 11
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障害 11
5.7 高脂血症 12
5.8 腎機能低下 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／非感染性肺炎 13
5.12 シクロスポリンを併用しない新規使用 13
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 抗菌薬予防投与 14
5.15 胚・胎児毒性 14
5.16 男性不妊症 14
5.17 クロマトグラフ法及び免疫測定法によるシロリムスのトラフ濃度の影響 14
5.18 皮膚癌事象 14
5.19 ワクチン接種 15
5.20 強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤及び／又は P-gp 阻害剤との相互作用 15
5.21 カンナビジオールの薬物相互作用 15
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 16
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腎移植患者 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 小児腎移植患者 20
6.6 リンパ脈管筋腫症患者 20
6.7 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 22
7.4 CYP3A4 及び P-gp の弱い～中程度の誘導剤又は阻害剤 22
7.5 カンナビジオール 22
8 特別な患者集団への投与 22
8.1 妊娠 22
8.2 授乳 23
8.3 生殖能力を有する男性及び女性 23
8.4 小児への投与 24
8.5 高齢者への投与 24
8.6 肝機能障害患者への投与 24
8.7 腎機能障害患者への投与 24
10 過量投与 25
11 組成・性状 25
12 臨床薬理 26
12.1 作用機序 26
12.2 薬力学 26
12.3 薬物動態 26
13 非臨床毒性試験 33
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害 33
14 臨床試験 33
14.1 腎障害患者における臓器拒絶反応の予防 33
14.2 腎移植患者における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腎移植患者 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ベース療法への切り替え 42
14.6 小児腎移植患者 42
14.7 リンパ脈管筋腫症患者 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 44
17 患者に伝えるべき情報 44
17.1 投薬 44
17.2 皮膚癌事象 45
17.3 妊娠及び授乳 45
17.4 不妊症 45

*添付文書全文から省略された項目又は小項目は記載されていない。

警告：免疫抑制、肝移植患者及び肺移植患者での使用は推奨されない

- 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の経験がある医師のみが、腎移植を受ける患者の臓器拒絶反応予防に対して 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（シロリムス）の安全性及び有効性は確立していないため、そのような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（大部分は致死的）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。

軽度から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ルステロイド剤と併用する療法に用いることが推奨される。なお、シクロスポリンは移植 2～4 ヵ月後に中止すること［*用法・用量（2.2）*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%超］が高い患者と定義）、Rapamune は移植後最初の 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推奨される［*用法・用量 (2.3)*、*臨床試験（14.3*）参照］。

1.2 腎移植における使用の制限

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、血清クレアチニンが4.5 mg/dL超の患者、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［*臨床試験（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、移植後最初の12ヵ月以降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［*臨床試験（14.3）*参照］。

小児患者の場合、高度の免疫学的リスクを有すると判定された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）*、*臨床試験（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［*臨床試験（14.4）*参照］。

1.3 リンパ脈管筋腫症患者に対する治療

Rapamune（シロリムス）は、リンパ脈管筋腫症（LAM）患者の治療に適応となる。

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（2.5）*、*臨床薬理（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。

2.1 腎移植患者に対する一般的な投与ガイダンス

Rapamuneの初回投与は、移植後できるだけ速やかに行うこと。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推奨される［*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。Rapamune維持量を調節した場合、患者は少なくとも7～14日間、この新しい維持量を継続した後、濃度モニタリングを行いながらさらに用量を調節すること。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させる必要がある場合、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、負荷量投与から3～4日以上経過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［*臨床薬理（12.3）*参照］。

2.2 軽度から中等度の免疫学的リスクを有する腎移植患者

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推奨される。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（2.5）*参照］。

シクロスポリン離脱後の Rapamune

移植 2～4 ヵ月後、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（2.5）*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、シクロスポリン投与を中止すると、Rapamune 用量を増量しない限り、シロリムス濃度は低下する可能性がある［*臨床薬理（12.3）*参照］。

2.3 高度の免疫学的リスクを有する腎移植患者

高度の免疫学的リスクを有する患者では、移植後最初の 12 ヵ月間は 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推奨される［*臨床試験（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最初の 12 ヵ月を超える検討が行われていないため、移植後最初の 12 ヵ月以降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（2.5）*参照］。

シクロスポリンの開始用量は最大 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到達するよう調節すること［*用法・用量（2.5）*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。

2.4 リンパ脈管筋腫症患者への投与

リンパ脈管筋腫症患者では、Rapamune の初期用量は、2 mg/日を投与すること。シロリムスの全血中トラフ濃度は 10～20 日に測定し、濃度を 5～15 ng/mL に維持するよう投与量を調整すること［*用法・用量（2.5）*、*警告及び使用上の注意（5.20, 5.21）*参照］。

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整を行うことができる。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 の用量調整を頻回に行うと、過量投与又は過少投与となる可能性がある。Rapamune 維持量を調節した場合、患者は少なくとも 7～14 日間、この新しい維持量を継続した後、濃度モニタリングを行

いながらさらに用量を調節すること。安定した投与量に達した後は、少なくとも 3 ヵ月ごとに薬物治療モニタリングを実施すること。

2.5 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中、すべての患者、特に薬物代謝が変化する可能性のある患者、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推奨される［*警告及び使用上の注意（5.20、5.21）*、*薬物相互作用（7）*参照］。

薬物治療モニタリングを、Rapamune 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、組織生検所見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［*臨床試験（14）*、*臨床薬理（12.3）*参照］。軽度から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（5.17）*、*臨床薬理（12.3）*参照］。目標濃度範囲への調節は、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うえ、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。

2.6 低体重患者

13 歳以上で体重 40 kg 未満の患者における初期用量は、体表面積換算で 1 mg/m^2/日に調節すること。負荷量は 3 mg/m^2 とすること。

2.7 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 減量することが推奨される。Rapamune 負荷量を変更する必要はない［*特別な患者集団への投与（8.6）*、*臨床薬理（12.3）*参照］。

2.8 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［*特別な患者集団への投与（8.7）*参照］。

2.9 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用いて、処方量の Rapamune 内用液を瓶から取り出すこと。正確な量の Rapamune をシリンジから 2 オンス（1/4 カップ、60 mL）以上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）*、*臨床薬理（12.3）*参照］。強く撹拌して、直ちに飲用すること。容器に水又はオレンジジュースの追加量［4 オンス（1/2 カップ、120 mL）以上］を補充し、強く撹拌して、直ちに飲用すること。

Rapamune 内用液は、塩化ポリビニル（PVC）からの di-(2-ehtylhexyl)phthalate（DEHP）の抽出速度を上昇させ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 剤形及び含量

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 の黄褐色の三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 0.5 mg」と刻印されている。
- 1 mg の白色の三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 1 mg」と刻印されている。
- 2 mg の黄色～ベージュの三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 2 mg」と刻印されている。

4 禁忌

Rapamune は本剤に対し過敏症のある患者では禁忌である［*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 で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させる可能性がある。免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理の経験がある医師のみが、腎移植を受ける患者の臓器拒絶反応の予防に対して 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

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ため、そのような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 ヵ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%）［*臨床試験（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（大部分は致死的）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ため、そのような使用は推奨されない。

5.4 過敏症反応

アナフィラキシー反応／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は、Rapamune 投与に関連する［*副作用 (6.7)*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 をアンジオテンシン変換酵素（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。シロリムス濃度上昇（ACE 阻害薬の併用／非併用）も血管浮腫を増強する可能性がある［*薬物相互作用（7.2）*参照］。症例によっては、血管浮腫は Rapamune の中止又は減量により回復した。

5.6 体液貯留及び創傷治癒障害

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］。シロリムス等の哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（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。医学文献のデータによると、肥満指数（BMI）が 30 kg/m^2 を超える患者は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。高脂血症を合併している患者では、Rapamune を含む免疫抑制療法を開始する前にリスク／ベネフィットを慎重に考慮すること。

すべての Rapamune 投与患者を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%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。抗脂質治療を行っても、患者の最大 50%が空腹時血清コレステロール値が 240 mg/dL 超であり、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%未満）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添付文書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 腎機能低下

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の投与中止を含め、免疫抑制療法の適切な調節を考慮すること。軽度から中等度の免疫学的リスクを有する患者では、移植後 4 ヵ月を超える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推奨される。移植 6～120 ヵ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 ヵ月後に多く認められた［*臨床試験（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／クレアチニン比が 3.5 超と定義される）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おいて、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 等の免疫抑制剤を投与している腎移植患者で認められている。この感染では、腎機能低下又は腎移植片機能損失等の重大な転帰に至る可能性がある［*副作用（6.7）*参照］。患者モニタリングは、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考えられる。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、時に致死的となることがある進行性多巣性白質脳症（PML）症例が報告されている。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 のリスク因子には、免疫抑制剤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も考慮すること。

5.11 間質性肺疾患／非感染性肺炎

Rapamune を含む免疫抑制療法を受けている患者において、感染性原因の特定されない間質性肺疾患［ILD］（肺臓炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎［BOOP］、肺線維症を含む）の症例が認められており、中には致死的な症例もあった。また、ILD の二次的事象として肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症［PAH］を含む）が報告された症例もある。症例によっては、ILD 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と、リスクが高まる可能性がある［*副作用（6.7）*参照］。

5.12 シクロスポリン非併用下での新規投与

腎移植患者に対して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。多施設共同臨床試験では、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 新規投与群において、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（6.7）*参照］。

5.14 抗菌薬予防投与

抗菌薬予防投与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薬予防投与を移植後 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 感染症を発現するリスクの高い患者に対して移植後 3 ヵ月間行うことが推奨される。

5.15 胚・胎児毒性

動物実験と作用機序に基づくと［*臨床薬理（12.1）*参照］、Rapamune を妊婦に投与すると胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。動物実験では、シロリムスを器官形成期間中に投与した場合、ヒトで推奨される最小開始用量の曝露量以下の母体への曝露で、胚・胎児毒性を引き起こした。妊婦に胎児への潜在的なリスクについて説明すること。Rapamune の投与中及び治療終了後 12 週間は妊娠を避け、有効性の高い避妊法を使用するように、妊娠可能な女性患者に説明すること［*特別な患者集団への投与（8.1）*参照］。

5.16 男性不妊症

無精子症又は精子減少症が発現する可能性がある［*副作用（6.7）*、*非臨床毒性試験（13.1）*参照］。Rapamune は、抗増殖薬で、生殖細胞等の急速に分裂する細胞に作用する。

5.17 クロマトグラフ法及び免疫測定法で報告された異なるシロリムスのトラフ濃度

現在、臨床診療では、シロリムスの全血中濃度をさまざまな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可能性がある［*用法・用量（2.5）*参照］。

5.18 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 値の高い日焼け止めを用いて、日光及び紫外線（UV）曝露を制限すること［*副作用（6.1*、*6.2*、*6.7）*参照］。

5.19 ワクチン接種

Rapamune の投与中は、生ワクチンの接種を避けること。生ワクチンには、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、経口ポリオ、BCG、黄熱病、水痘及び TY21a 腸チフスが含まれるが、これらに限定されない。免疫抑制剤はワクチンの反応に影響を与える可能性がある。そのため、Rapamune による治療中は、予防接種の効果が低下する可能性がある。

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

Rapamune と強力な CYP3A4 阻害剤及び／又は P-gp 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、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 CYP3A4 誘導剤及び／又は P-gp 誘導剤（リファンピン、リファブチン等）との併用は避けること［*薬物相互作用（7.2）*参照］。

5.21 カンナビジオールの薬物相互作用

カンナビジオールと Rapamune を併用する場合は、シロリムスの血中濃度の上昇や、シロリムス毒性を示唆する副作用のモニタリングを注意深く実施すること。Rapamune をカンナビジオールと併用する場合は、必要に応じて Rapamune の減量を考慮すること［*用法・用量（2.5）*、*薬物相互作用（7.5）*参照］。

6 副作用

以下の副作用については、本添付文書のその他の項目でより詳細に検討されている。

- 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］
- 体液貯留及び創傷治癒障害［*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 HUS/TTP/TMA のリスク増大［*警告及び使用上の注意（5.13）*参照］
- 胚・胎児毒性［*警告及び使用上の注意（5.15）*参照］
- 男性不妊症［*警告及び使用上の注意（5.16）*参照］

腎移植患者に対する臓器拒絶反応予防に関する臨床試験において最も高頻度に認められた Rapamune の副作用（発現率が 30%以上）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。

LAM 治療に関する臨床試験において最も高頻度に認められた Rapamune の副作用（発現率が 20%以上）は、口内炎、下痢、腹痛、悪心、鼻咽頭炎、ざ瘡、胸痛、末梢性浮腫、上気道感染症、頭痛、浮動性めまい、筋痛、高コレステロール血症である。

腎移植拒絶反応予防に関する臨床試験で投与中止率が 5%を超えた副作用は、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）であった。LAM 患者では、11%が副作用により投与を中止したが、Rapamune による治療を受けていた複数の患者で中止に至った副作用は 1 件もなかった。

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 件の多施設共同無作為化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［*臨床試験（14.1）*参照］。2 件の試験における安全性プロファイルは同様であった。

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化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 1 に示す。本治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%）、ヒスパニック系（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 ヵ月以上）は、Rapamune 投与群の少なくとも 1 群に発現し、発現率が 20%以上の副作用を示したものである。

本剤錠剤の安全性プロファイルは、内用液製剤と変わらなかった［*臨床試験（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。

表 1：腎移植後の臓器拒絶反応予防に関する試験（試験 2）において移植後 12 ヵ月以上経過した時点で Rapamune 投与群の少なくとも 1 群で 20%以上の頻度で発現した副作用（%）[a]

	Rapamune 内用液		
副作用	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／栄養系*** － 治癒異常、乳酸脱水素酵素（LDH）増加、低カリウム血症、糖尿病。
- ***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。
- ***泌尿生殖器系*** － 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）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 未満又は空腹時血清総トリグリセリド 200 mg/dL 未満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 超）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 超）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、対照患者の最大 90%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、最大 50%の患者において空腹時血清コレステロール値が 240 mg/dL 超であり、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は、筋膜離開、瘢痕ヘルニア、吻合部離開（例えば、創傷、血管、気道、尿管、胆管）である。

悪性腫瘍

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

移植 24 ヵ月後（試験 1）及び 36 ヵ月後（試験 2）において、投与群間に有意差は認められなかった。

表 2：試験 1（24 ヵ月後）及び試験 2（36 ヵ月後）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 mg/kg/日	プラセボ
悪性腫瘍	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)
リンパ腫／リンパ増殖性疾患	**0.7**	**1.8**	**1.1**	**3.2**	**0.6**	**0.8**
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／特定されていない	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

多施設共同無作為化比較対照試験（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 ヵ月間測定した［*臨床試験（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。無作為化（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。

無作為化（3 ヵ月）後、治療からシクロスポリンを離脱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、治癒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［*臨床試験（14.2）*参照］を、表 3 に示す。

試験 3 では、リンパ腫／リンパ増殖性疾患の発現率はいずれの投与群でも同程度であった。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、悪性腫瘍のリスク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。

表 3：試験 3（シクロスポリン離脱試験）における移植 36 ヵ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／特定されていない	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腎移植患者

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 例を対象に安全性を評価した［*臨床試験（14.3）*参照］。全体的に、副作用の発現率及び特性はこれまでの Rapamune 併用投与試験と同様であった。悪性腫瘍の発現率は 12 ヵ月後に 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［*臨床試験（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、ベースライン時の糸球体濾過率が 40 mL/min 未満の患者サブセット（n＝87）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、死亡等の重大な有害事象の発現率がより高かった。

ベースライン時の糸球体濾過率が 40mL/min 未満の患者サブセットは、無作為化後 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 25.9%（58 例中 15 例）対 13.8%（29 例中 4 例）、移植片機能損失（移植片機能が損失した状態での死亡を除く）が 22.4%（58 例中 13 例）対 31.0%（29 例中 9 例）、死亡が 15.5%（58 例中 9 例）対 3.4%（29 例中 1 例）であった。

ベースライン時の糸球体濾過率が 40 mL/min 超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 の割合で無作為割付けを行い、結核の報告件数がシロリムス群 2.0%（11/551 例）で対照薬群 0.4%（1/273 例）に対して 5 倍になることが認められた。

腎移植後 3〜5 ヵ月にタクロリムスから Rapamune へ切り替えた安全性及び有効性を評価する 2 番目の試験では、Rapamune への切り替え後に有害事象の発現率、有害事象による中止率、急性拒絶反応及び新たに発症した糖尿病の発現率の増加がみられた。腎機能に関する有益性は認められず、シロリムスへの切り替え後に蛋白尿の発現率が高くなった［*臨床試験（14.4）*参照］。

6.5 小児腎移植患者

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／又は慢性移植腎症の存在と定義）を有すると判定された小児（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［*臨床試験（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を含むがこれらに限らない）及び尿路感染の発現率が高かった。

6.6 リンパ脈管筋腫症患者

リンパ脈管筋腫症患者 89 例（うち Rapamune 投与群 46 例）を対象とした対照試験において安全性を評価した［*臨床試験（14.7）*参照］。この試験で認められた副作用は、Rapamune を投与した腎移植患者の既知の安全性プロファイルと同様で、またプラセボと比較して Rapamune 投与群で体重減少の発現率が高かった。Rapamune 投与群で 20%以上の発現率、かつプラセボより高い頻度で発現した副作用は、口内炎、下痢、腹痛、悪心、鼻咽頭炎、ざ瘡、胸痛、末梢性浮腫、上気道感染症、頭痛、浮動性めまい、筋痛及び高コレステロール血症であった。

6.7 市販後使用経験

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*** − 汎血球減少症、好中球減少症。
- ***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*** − アナフィラキシー反応／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大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）の症例が、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／栄養系*** − 肝機能検査異常、AST/SGOT 増加、ALT/SGPT 増加、低リン酸血症、高血糖、糖尿病。
- ***神経系*** − 可逆性後白質脳症症候群。
- ***呼吸器系*** − 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、中には致死的な症例もあった。症例によっては、間質性肺疾患は Rapamune の投与中止又は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伴い、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*** − 皮膚神経内分泌癌（メルケル細胞癌）[*警告及び使用上の注意（5.18）*参照]、剥脱性皮膚炎［*警告及び使用上の注意（5.4）*参照］。
- ***泌尿生殖器系*** − ネフローゼ症候群、蛋白尿、巣状分節性糸球体硬化症、卵巣嚢胞、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推奨される。Rapamune との併用療法からシクロスポリンを離脱する場合、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（2.2）*、*臨床薬理（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（リファンピン、リファブチン等）及び強力な阻害剤（ケトコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール、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）とシロリムスと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（5.20）*、*臨床薬理（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（2.9）*、*薬物相互作用（7.3）*、*臨床薬理（12.3）*参照］。

7.4 CYP3A4及びP-gpの弱い～中程度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［*臨床薬理（12.3）*参照］。

- 血中シロリムス濃度を上昇させる可能性がある薬剤：
  ブロモクリプチン、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、レテルモビル、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、テラプレビル等の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させ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、セイヨウオトギリソウ（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 カンナビジオール

カンナビジオールとの併用により、シロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。カンナビジオールとRapamuneを併用する場合は、シロリムスの血中濃度の上昇や、シロリムス毒性を示唆する副作用のモニタリングを注意深く実施すること。Rapamuneをカンナビジオールと併用する場合は、必要に応じてRapamuneの減量を考慮すること［*用法・用量（2.5）*、*警告及び使用上の注意（5.21）*参照］。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

動物実験と作用機序に基づくと、Rapamuneを妊婦に投与すると胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある［*データ*、*臨床薬理（12.1）*参照］。妊娠中のシロリムス投与に関するデータは限られているが、これらのデータは、薬剤に関連する発達上の有害転帰のリスクを示すうえで、十分なデータではない。動物実験では、シロリムスは、治療量以下の用量でラットの胚・胎児毒性を示した［*データ*参照］。妊婦に胎児へのリスクの可能性について説明すること。

対象集団における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクの推定値は不明である。米国の一般集団において、臨床的に妊娠が確認された妊婦における重大な先天性欠損の背景リスクは2～4%、自然流産のリスクは15～20%と推定される。

データ

動物試験のデータ

シロリムスは、胎盤を通過し、受胎産物に対して毒性を示した。

ラット胚・胎児発生試験では、妊娠ラットに器官形成期（妊娠 6～15 日）にシロリムスを経口投与した。シロリムスは、0.5 mg/kg（体表面積換算で臨床用量 2 mg の 2.5 倍）で胚・胎児致死をもたらし、1 mg/kg（臨床用量 2 mg の 5 倍）で胎児の体重を減少させた。ラットの胎児毒性の無毒性量（NOAEL）は、0.1 mg/kg（臨床用量 2 mg の 0.5 倍）であった。母体毒性（体重減少）は 2 mg/kg（臨床用量 2 mg の 10 倍）で観察された。母体毒性の NOAEL は、1 mg/kg であった。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と比べて胚・胎児死亡率が増加した。

ウサギ胚・胎児発生試験では、妊娠中のウサギに器官形成期（妊娠 6～18 日）にシロリムスを経口投与した。0.05 mg/kg までの用量（体表面積換算で臨床用量 2 mg の 0.5 倍）では、胚・胎児の発育に影響はなかったが、0.05 mg/kg 以上の用量では、妊娠の成功を維持する能力が損なわれた（すなわち、胚・胎児流産又は早期吸収）。母体毒性（体重減少）は 0.05 mg/kg で観察された。母体毒性の NOAEL は 0.025 mg/kg（臨床用量 2 mg の 0.25 倍）であった。

ラット出生前及び出生後の発生試験では、妊娠中の雌に妊娠中および授乳中（妊娠 6 日目から授乳日 20 日目）に投与した。0.5 mg/kg（体表面積換算で臨床用量 2 mg の 2.5 倍）で死亡仔の発生率が増加し、その結果、生仔数が減少した。0.1 mg/kg（臨床用量 2 mg の 0.5 倍）では、出生仔への悪影響は認められなかった。シロリムスは、試験した最高用量である 0.5 mg/kg で、母体毒性を引き起こすことなく、生存仔の発生パラメータ（形態学的発達、運動能、学習、生殖能力評価）に影響を及ぼさなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

シロリムスがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。母乳で育てられた乳児や母乳生成への影響に関するデータはない。乳児におけるシロリムスの薬物動態学的及び安全性プロファイルは不明である。授乳中のラットではシロリムスが乳汁中に移行する。作用機序に基づくと、母乳で育てられた乳児におけるシロリムスによる重大な副作用の可能性がある［*臨床薬理（12.1）*参照］。母乳による発達上及び健康上のベネフィットについて、母親への Rapamune 投与の臨床的必要性及び Rapamune による乳児への潜在的な悪影響を考慮すること。

8.3 生殖能力を有する男性及び女性

避妊法

Rapamune の服用中に、女性は妊娠を避けること。妊娠する可能性のある女性には、動物実験により Rapamune が発育中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。妊娠する可能性のある女性には、有効性の高い避妊法を使用することが推奨される。Rapamune 治療の開始前、治療中及び治療中止後 12 週間は効果的な避妊法を使用しなければならない［*警告及び使用上の注意（5.15）*、*特別な患者集団への投与（8.1）*参照］。

不妊症

臨床所見及び動物における所見に基づくと、Rapamune 治療によって男性及び女性の生殖能力が損なわれる可能性がある［*副作用（6.7）*、*非臨床毒性試験（13.1）*参照］。Rapamune を使用した女性において、卵巣嚢胞と月経異常（無月経と月経過多を含む）が報告されている。無精子症は、Rapamune を使用した男性で報告されており、ほとんどの場合、Rapamune の中止により回復した。

8.4 小児への投与

腎移植患者

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から中等度と判定された 13 歳以上の小児における腎移植臓器拒絶反応の予防に対する 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裏付けられている［*臨床薬理（12.3）*参照］。

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／又は慢性移植腎症の存在と定義）を有する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に関する情報は、カルシニューリン阻害剤と比較して、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を支持するものではない［*臨床試験（14.6）*参照］。

リンパ脈管筋腫症患者

18 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。

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、高齢腎障害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

肝機能障害のある患者では、Rapamune の維持量を減量すること［*用法・用量（2.7）*、*臨床薬理（12.3）*参照］。

8.7 腎機能障害患者

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（2.8）*、*臨床薬理（12.3）*参照］。

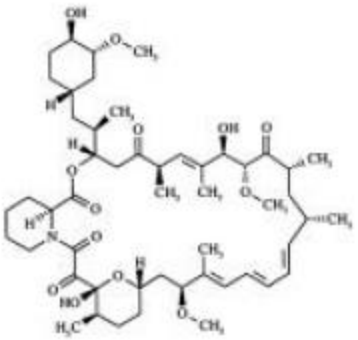
10 過量投与

Rapamune の過量投与が報告されているが、使用経験は限られている。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、赤血球結合率及び血漿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しかないと考えられる。マウス及びラットにおいて、急性投与時 LD_{50} は 800 mg/kg を上回った。

11 性状

Rapamune（シロリムス）は mTOR 阻害の免疫抑制剤である。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*,34a*S*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-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。



シロリムスは、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 内用液の添加剤は、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%含有する。

Rapamune 錠剤の添加剤は、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、カルナウバロウ、*dl*-α トコフェロール、他の成分である。0.5 mg 及び 2 mg 含量製剤では、黄色酸化鉄（III）及び褐色酸化鉄（III）も含有する。

12 臨床薬理

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。シロリムスなどの哺乳類ラパマイシン標的（mTOR）阻害剤は、血管新生、線維芽細胞増殖、血管透過性に影響を与える可能性のある特定の成長因子の産生を阻害することがin vitroで示されている。

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、膵島、小腸、膵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ヵ月後まで持続する。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では、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。

リンパ脈管筋腫症は、結節性硬化症複合体（TSC）遺伝子（LAM細胞）の不活化変異を含む平滑筋様細胞による肺組織浸潤を伴う。TSC遺伝子欠損は、mTORシグナル伝達経路を活性化し、細胞増殖とリンパ管新生成長因子の放出をもたらす。シロリムスは、活性化されたmTOR経路を阻害し、LAM細胞の増殖を阻害する。

12.2 薬力学

Rapamuneの2 mg/日及び5 mg/日経口投与により、軽度から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ヵ月後に臓器拒絶反応の発現率が有意に減少した［*臨床試験（14.1）*参照］。負荷量15 mg＋1日維持量5 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（2.5）*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。

軽度から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、表 4 にまとめる。

表 4：軽度から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)[C]	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 ヵ月後及び 3 ヵ月後に収集したデータに基づく。
c：6 ヵ月間の平均 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、$AUC_{\tau,SS}$ 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当初 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、2.5）*、*警告及び使用上の注意（5.17）*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と腎移植患者でそれぞれ約 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/m^2 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］。健康被験者では、高脂肪食（861.8 kcal、脂肪分 54.9%）を摂取すると、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では 36±18 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（5.20）*、*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±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）

新規腎移植患者を対象とした臓器拒絶反応予防に関する第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［*臨床試験（14）*参照］。

表5：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	1年目 平均値 (ng/mL)	1年目 10～90パーセンタイル（ng/mL）	3年目 平均値 (ng/mL)	3年目 10～90パーセンタイル（ng/mL）
軽度から中等度リスク（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	-	-
軽度から中等度リスク（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 11.8 11.5	5.4～27.3[b] 6.2～16.9[c] 6.3～17.3[d]	-	-

a：4ヵ月目～12ヵ月目
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］。

リンパ脈管筋腫症

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした臨床試験では、シロリムス錠2 mg/日を3週間投与した後の全血中シロリムストラフ濃度の中央値は、6.8 ng/mLであった（四分位範囲4.6～9.0 ng/mL; n=37）。

特別な患者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、軽度から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（2.7）*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、健康被験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］。

小児腎移植患者

シクロスポリン及びコルチコステロイド剤を併用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/m^2）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/m^2）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 回投与から 16 時間後に Rapamune 投与を受けた。以下の表 6 を参照のこと。

表 6：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)	$AUC_{\tau,ss}$ (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（m^2）のいずれかで補正した経口投与クリアランス。

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、以下の表 7 にまとめる。

表 7：血液透析又は腹膜透析により維持された小児末期腎臓病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/m^2 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 臨床試験では組み入れた 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 内用液又は錠剤を投与した場合、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）と併用した腎移植後の臓器拒絶反応予防に関する第III相試験［*臨床試験（14）*参照］において、移植後最初の 6 ヵ月間に黒人患者（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。

薬物間相互作用

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。下記の薬剤以外の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（2.2）*、*薬物相互作用（7.1）*参照］。

単回投与薬物間相互作用試験において、健康被験者 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、シロリムス単独投与と比べて、シロリムスの C_{max} 及び AUC はいずれも 33%のみ上昇した。

単回投与薬物間相互作用試験において、健康被験者 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 37%及び 80%のみ上昇した。

単回投与クロスオーバー薬物間相互作用試験において、健康被験者 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 ヵ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/m^2/日を Sandimmune®内用液（シクロスポリン内用液）1.25 mg/kg/日と同時投与した。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）を投与した場合、シクロスポリンのトラフ濃度に対する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 ］。健康被験者 18 例にシロリムス内用液 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（5.20）*、*薬物相互作用（7.2）*参照］。健康被験者 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（5.20）*、*薬物相互作用（7.2）*参照］。ケトコナゾール反復投与は、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有意な影響を及ぼし、シロリムスの C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 4.3 倍、38%及び 10.9 倍上昇した。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（5.20）*、*薬物相互作用（7.2）*参照］。健康被験者 14 例に 14 日間リファンピン 600 mg/日の反復投与による前治療を行い、その後シロリムス内用液 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、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］。健康被験者 25 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 はいずれも 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してもよい薬剤

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学的薬物間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/Ovral®）
- 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®）

その他の薬物間相互作用

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（5.20）*、*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させる可能性のある他の薬剤には以下のものがある（ただし、これらに限定されない）：

- 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、レテルモビル、*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、テラプレビル等の 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（ただし、これらに限定されない）：

- 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（2.9）*、*薬物相互作用（7.3）*参照］。

薬物-ハーブ相互作用

セイヨウオトギリソウ（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 投与患者にセイヨウオトギリソウ（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 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

マウス及びラットを用いてがん原性試験を実施した。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。

雌ラットにシロリムスを強制経口投与し、未投与の雄と交配させた結果、0.5 mg/kg（体表面積換算で、臨床用量 2 mg の 2.5 倍）で、着床減少により雌の受胎能は低下した。さらに、卵巣と子宮の重量減少が認められた。雌ラットの受胎能の NOAEL は、0.1 mg/kg（臨床用量 2 mg の 0.5 倍）であった。

雄ラットにシロリムスを強制経口投与し、未投与の雌と交配させた結果、雄の受胎能は 2 mg/kg（体表面積換算で、臨床用量 2 mg の 9.7 倍）で低下した。精巣、精巣上体、前立腺、精細管の萎縮及び精子数減少が認められた。雄ラットの受胎能の NOAEL は、0.5 mg/kg（臨床用量 2 mg の 2.5 倍）であった。

サルにおけるシロリムス 4 週間静脈内試験では、精巣細管変性が 0.1 mg/kg（体表面積換算で、臨床用量 2 mg の 1 倍）で認められた。

14 臨床試験

14.1 腎障害患者における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 件の多施設共同無作為化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 施設で実施された。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の主要評価項目は、移植後最初の 6

ヵ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。

上記試験における主な有効性解析の結果を、以下の表にまとめる。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 ヵ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）。

表 8：試験 1 における 6 ヵ月後及び 24 ヵ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 ヵ月後の効果不十分[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 ヵ月後の効果不十分	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。

表 9：試験 2 における 6 ヵ月後及び 36 ヵ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 ヵ月後の効果不十分[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 ヵ月後の効果不十分	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とした。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、以下の表に示す。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程度であった。

表 10：試験 1（12 ヵ月後及び 24 ヵ月後）及び試験 2（12 ヵ月後及び 36 ヵ月後）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 1	（n＝284）	（n＝274）	（n＝161）	
移植片生着率				
12 ヵ月後	94.7	92.7	93.8	
24 ヵ月後	85.2	89.1	90.1	
患者生存率				
12 ヵ月後	97.2	96.0	98.1	
24 ヵ月後	92.6	94.9	96.3	
試験 2	（n＝227）	（n＝219）		（n＝130）
移植片生着率				
12 ヵ月後	89.9	90.9		87.7
36 ヵ月後	81.1	79.9		80.8
患者生存率				
12 ヵ月後	96.5	95.0		94.6
36 ヵ月後	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。

対照群と比較して、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/日群では同程度で、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程度であった。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］。

表 11：6 ヵ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 ヵ月後及び 24 ヵ月後に、試験 2 では 12 ヵ月後及び 36 ヵ月後に 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と比較して、シクロスポリン＋Rapamune 内用液群で低かった。

表 12：移植後の NANKIVELL 式により算出した全糸球体濾過率（平均値±SEM、cc/min）[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				
12 ヵ月後	57.4±1.3 (n＝269)	54.6±1.3 (n＝248)	64.1±1.6 (n＝149)	
24 ヵ月後	58.4±1.5 (n＝221)	52.6±1.5 (n＝222)	62.4±1.9 (n＝132)	
試験 2				
12 ヵ月後	52.4±1.5 (n＝211)	51.5±1.5 (n＝199)		58.0±2.1 (n＝117)
36 ヵ月後	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 内用液と錠剤の安全性及び有効性は、多施設共同無作為化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［*臨床薬理（12.3）*参照］。

14.2 腎移植患者における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 ヵ月後にシクロスポリン投与を離脱した試験で評価した。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化比較対照試験で、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最初の 3 ヵ月間（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 ヵ月後まで 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 ヵ月後、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 投与のいずれかに均等に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がなく、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）が含まれていた。有効性の主要評価項目は、移植 12 ヵ月後の移植片生着率とした。有効性の副次評価項目は、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、死亡のいずれかの初回発現と定義）及び治療失敗（投与中止、急性拒絶反応、移植片機能損失、死亡のいずれかの初回発現と定義）の発現率とした。

本試験において得られた 12 ヵ月後、24 ヵ月後及び 36 ヵ月後の移植片生着率及び患者生存率を、以下の表にまとめる。12、24 及び 36 ヵ月後時点で、移植片生着率と患者生存率は両群とも同程度であった。

表 13：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（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 ヵ月後[b]	95.3[c]	97.2
24 ヵ月後	91.6	94.0
36 ヵ月後[d]	87.0	91.6
患者生存率		
12 ヵ月後	97.2	98.1
24 ヵ月後	94.4	95.8
36 ヵ月後[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：追跡不能を事象として含む生存。
d：本試験の初期予定期間。

12 ヵ月後及び 36 ヵ月後の生検で確認された初回急性拒絶反応の結果を、以下の表にまとめる。無作為割り付け後から 12 ヵ月間にわたり 2 群間に生検で確認された初回拒絶反応の発現率に有意な差が認められた。無作為割り付け後の急性拒絶反応の大部分は、無作為割り付け後最初の 3 ヵ月間に発現した。

表 14：36 ヵ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（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 ヵ月[c]	4.2	9.8
無作為割り付け後 12～36 ヵ月	1.4	0.5
無作為割り付け後 36 ヵ月	5.6	10.2
36 ヵ月後の合計	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 ヵ月±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程度であること（6.8%対 7.7%）が示された。

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、以下の表にまとめる。

表 15：移植 12、24 及び 36 ヵ月後に NANKIVELL 式により算出した糸球体濾過率（mL/min）：試験 3[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 ヵ月後		
平均値±SEM	53.2±1.5	59.3±1.5
	(n=208)	(n=203)
24 ヵ月後		
平均値±SEM	48.4±1.7	58.4±1.6
	(n=203)	(n=201)
36 ヵ月後		
平均値±SEM	47.0±1.8	58.5±1.9
	(n=196)	(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 ヵ月、24 ヵ月及び 36 ヵ月後に 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、投与群間で GFR に有意差は認められなかった。

初期の治験実施計画書は 36 ヵ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修正を行った。48 ヵ月後及び 60 ヵ月後のシクロスポリン離脱群における結果は、36 ヵ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 ヵ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腎移植患者

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%超）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 年間投与臨床試験において Rapamune を検討した（試験 4）。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 ヵ月間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［*臨床薬理（12.3）*参照］。抗体導入は各移植施設で予め規定した治験実施計画書に従って認められ、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。上記評価項目の結果を、以下の表にまとめる。

表 16：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化比較対照試験で、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 超）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、死亡等の重大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。有効性の評価項目は無作為割り付け 12 ヵ月後の算出 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。

表 17：ベースライン時 GFR 40 mL/min 超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 年後で同程度であった。試験治療下で発現した有害事象は Rapamune への切り替え後最初の 6 ヵ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程度であったが、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／クレアチニン比が 1 を超える患者の割合も高かった。この差は、ベースライン時の尿蛋白／クレアチニン比が 1 以下の患者でも 1 を超える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／クレアチニン比が 3.5 超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ベースライン時の尿蛋白／クレアチニン比が 1 を超える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）。

表 18：ベースライン時算出 GFR 40 mL/min 超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（mg/mg）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。

腎移植患者において移植後 3～5 ヵ月でタクロリムスからシロリムスに切り替え（シロリムス群）又はタクロリムスを継続した多施設共同非盲検無作為化比較試験では、移植後 2 年の腎機能に有意な差は認められなかった。全体として、シロリムス群は 131 例中 44 例（33.6%）で治療を中止したのに対し、タクロリムス群では 123 例中 12 例（9.8%）であった。有害事象の発現及び有害事象による中止は、それぞれ 131 例中 131 例（99.2%）対 123 例中 112 例（91.1%）、131 例中 28 例（21.4%）対 123 例中 4 例（3.3%）とタクロリムス群と比較して、シロリムス群で多かった。

移植後 2 年間における生検で確認された急性拒絶反応の発現率は、タクロリムス群 123 例中 2 例（1.6%）と比較して、シロリムス群 131 例中 11 例（8.4%）で高かった。シロリムスに切り替えた患者は、無作為化後に何らかの糖尿病治療が 30 日以上又は少なくとも 25 日間のノンストップ（ギャップなし）使用、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上又は非空腹時血糖値 200 mg/dL 以上の新たな糖尿病を発症した割合は、タクロリムス群 72 例中 4 例（5.6%）と比較してシロリムス群 82 例中 15 例（18.3%）で高かった。蛋白尿の発現率は、タクロリムス群の 123 例中 2 例（1.6%）に対して、シロリムス群では 131 例中 19 例（14.5%）でみられた。

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

移植 6～144 ヵ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化（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ことを目的とした。計 607 例が登録された。

本試験では、12 ヵ月後に 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%）についても非劣性を示せなかった。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 ヵ月後の生検で確認された急性肝移植片拒絶反応率はいずれも、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 小児腎移植患者

慢性移植腎症を発現する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 施設で実施された非盲検無作為化比較対照 36 ヵ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、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 ヵ月間までの効果不十分の累積発現率は Rapamune 群では 45.3%であるのに対し、対照群では 44.0%で、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を含むがこれらに限らない）、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。

14.7 リンパ脈管筋腫症患者

リンパ脈管筋腫症（LAM）治療に対する Rapamune の安全性と有効性を多施設共同無作為化二重盲検比較対照試験で評価した。この試験では、Rapamune（血中トラフ濃度を 5～15 ng/mL に維持するように用量調整）とプラセボを 12 ヵ月間の治療期と、それに続く 12 ヵ月間の観察期で比較した。89 例が登録され、そのうち 43 例がプラセボ投与及び 46 例が Rapamune 投与に無作為化された。主要評価項目は、1 秒量（FEV1）の 1 ヵ月あたりの変化率（傾き）の 2 群間の差とした。治療期中の FEV1 の傾きはプラセボ群で-12±2 mL/月、Rapamune 群で 1±2 mL/月であった（治療差=13 mL（95% CI：7、18）。12 ヵ月間の治療期中における FEV1 の平均変化量の絶対的な群間差は 153 mL で、登録時の平均 FEV1 の約 11%であ

った。努力肺活量（FVC）についても同様の改善がみられた。Rapamune 投与中止後、肺機能の低下は Rapamune 群で再開し、プラセボ群と同様に低下した（図 1 参照）。

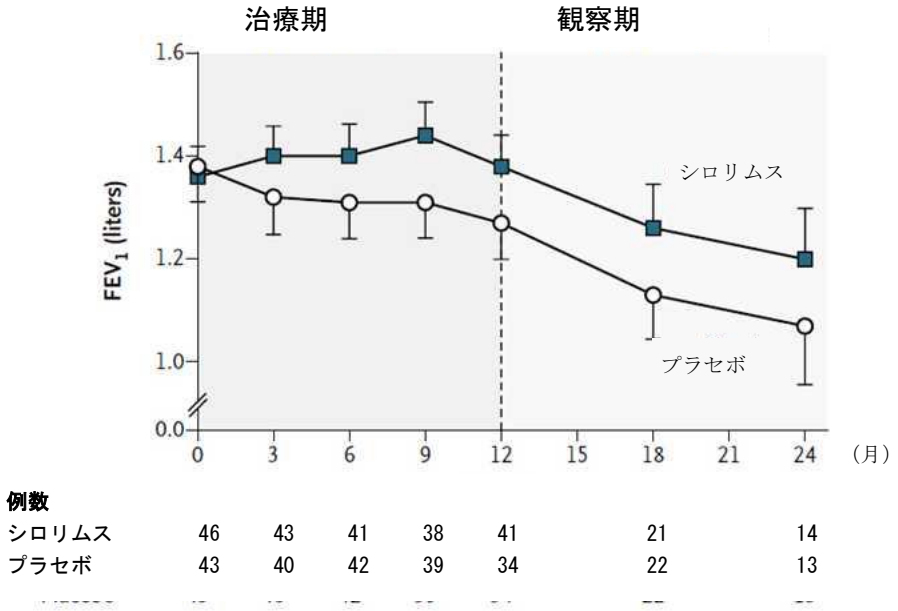


図 1：LAM 患者における治療期及び観察期の 1 秒量（FEV1）の推移

LAM 患者で上昇することが知られているリンパ管新生増殖因子である血管内皮細胞増殖因子-D（VEGF-D）の 12 ヵ月の変化率は、Rapamune 群（-88.0±16.6 pg/mL/月）がプラセボ群（-2.42±17.2 pg/mL/月）に対して有意差があり、治療差が-86 pg/mL/月（95% CI：-133、-39）であった。12 ヵ月間の治療期中の VEGF-D の平均変化量の絶対的な群間差は-1017.2 pg/mL であり、登録時の平均 VEGF-D の約 50%であった。

15 参考文献

Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000［*用法・用量（2.5）*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、皮膚は石鹸及び水で十分に洗浄し、眼は真水で洗浄すること。

使用期限を過ぎた Rapamune は使用しないこと。使用期限とは当該月末日を示す。

16.1 Rapamune 内用液

Rapamune 内用液 1 箱（NDC 0008-1030-06）に、シロリムス（濃度 1 mg/mL）の 2 オンス（60 mL）の琥珀色のガラス瓶 1 本、瓶の頚部に収まる経口シリンジアダプタ 1 個、連日投与に十分な使い捨て経口シリンジ（琥珀色）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℃～8℃（36°F～46°F）で冷蔵保存すること。内容物は開封後 1 ヵ月以内に使用すること。必要に応じて、患者は 25℃（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。

シリンジ（琥珀色）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℃（77°F）までの室温で最長 24 時間保存するか、2℃～8℃（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、本製剤は直ちに使用すること。

瓶で供した Rapamune 内用液は、冷蔵すると軽度の混濁を呈する可能性がある。そのような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 錠剤は以下のとおり販売されている。

- NDC 0008-1040-05、0.5 mg、黄褐色の三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 0.5 mg」と刻印されている；1 瓶 100 錠入り。
- NDC 0008-1040-10、0.5 mg、黄褐色の三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 0.5 mg」と刻印されている；Redipak ®1 箱 100 錠入り（10 錠入りブリスターカード 10 枚）。
- NDC 0008-1041-05、1 mg、白色の三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 1 mg」と刻印されている；1 瓶 100 錠入り。
- NDC 0008-1041-10、1 mg、白色の三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 1 mg」と刻印されている；Redipak ®1 箱 100 錠入り（10 錠入りブリスターカード 10 枚）。
- NDC 0008-1042-05、2 mg、黄色～ベージュの三角形の錠剤で、片面に「RAPAMUNE 2 mg」と刻印されている；1 瓶 100 錠入り。

Rapamune 錠剤は 20℃～25℃［USP 管理室温］（68°F～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 患者に伝えるべき情報

患者、家族及び介護者に対し、内用薬の患者向け医薬品ガイド及び使用説明書を読むよう助言し、その内容の理解に助力すること。内用薬の患者向け医薬品ガイド及び使用説明書の全文は本文書巻末に転載してある。

内用液の FDA 承認済みの患者向け医薬品ガイド及び使用説明書を参照すること。

17.1 投薬

患者に完全な投薬指示書を渡すこと［*FDA 承認済みの患者向け医薬品ガイド*参照］。

17.2 皮膚癌事象

皮膚癌のリスクが高まるため、紫外線防止衣料を着用し、SPF 値の高い日焼け止めを用いて日光及び紫外線（UV）への曝露を制限するよう患者に指導すること［*警告及び使用上の注意（5.18）*参照］。

17.3 妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性には、Rapamune 治療開始前、治療中及び治療中止後 12 週間は妊娠を避けるよう指導すること。妊娠中に Rapamune を服用すると、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊婦には、胎児への潜在的なリスクについて説明すること。授乳を決定する前に、本剤を服用している間の授乳による乳児への影響は不明であること、重大な副作用の可能性があることを知らせること［*警告及び使用上の注意（5.15）*、*特別な患者集団への投与（8.1*、*8.2*、*8.3）*参照］。

17.4 不妊症

Rapamune 治療により生殖能力が損なわれる可能性があることを男性及び女性患者に知らせること［*警告及び使用上の注意（5.16）*、*副作用（6.7）*、*特別な患者集団への投与（8.1*、*8.3）*、*非臨床毒性試験（13.1）*参照］。

本製品の添付文書は更新されている可能性があります。現在の添付文書全文については、www.pfizer.com を閲覧してください。

Rapamune に関する医学情報については、www.pfizermedinfo.com を閲覧していただくか、1-800-438-1985 までお問い合わせください。

販売元
Wyeth Pharmaceutical LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

LAB-0473-15.3b

患者向け医薬品ガイド

RAPAMUNE®（ラパミューン）（シロリムス）錠剤

RAPAMUNE®（ラパミューン）（シロリムス）内用液

RAPAMUNE**について知っておくべき最も重要な情報とは？**

本剤は、次のような重大な副作用を引き起こす可能性があります。

1. 感染症にかかるリスクが高まる。ウイルス、細菌、真菌（酵母）による感染症など、重大な感染症が発生することがあります。これらの感染症の一部を予防するために、担当の医師から薬を処方されることがあります。
本剤を服用中に発熱や寒気などの感染症の症状があらわれた場合には、直ちに担当の医師に連絡してください。

2. 特定のがんにかかるリスクが高まる。本剤を服用すると、リンパ腫や他のがん、特に皮膚がんにかかるリスクが高くなります。がんのリスクについて担当の医師に相談してください。

肝移植や肺移植を受けた人に対する本剤の安全性や有効性は示されていません。肝移植や肺移植後に本剤を服用すると、重大な合併症や死亡に至ることがあります。肝移植や肺移植を受けた人は、担当の医師と相談の上で本剤を服用してください。

本剤のその他の副作用については、「RAPAMUNE**で起こりうる副作用は？」の項を参照してください。**

RAPAMUNE**とは？**

RAPAMUNEは、腎移植を受けた13歳以上の人の拒絶反応を予防するために使用される処方薬（拒絶反応を抑える薬）です。拒絶反応とは、体の免疫系が新しい臓器を「異物」の脅威と認識して攻撃することです。

本剤は、シクロスポリン（Gengraf、Neoral、Sandimmune）と呼ばれる他の薬、およびコルチコステロイド剤と併用されます。担当の医師が以下のことを決めます。

- 本剤があなたに合っているかどうか、および
- 移植後のシクロスポリンやコルチコステロイド剤との最適な併用方法について

13歳未満の小児に対する本剤の安全性と有効性は不明です。

本剤は、リンパ脈管筋腫症（LAM）の治療にも使用される処方薬です。LAMはまれな進行性肺疾患であり、主に妊娠可能年齢の女性がかかります。

RAPAMUNE**を服用してはいけない人は？**

シロリムスや本剤に含まれるその他の成分にアレルギーがある場合は、本剤を服用しないでください。本剤に含まれる成分の完全な一覧は巻末をご覧ください。

RAPAMUNE**を服用する前に、医師に伝えておくべきことは？**

- 肝機能障害があること
- 皮膚がんにかかっていること、またはご家族の中に皮膚がんにかかった人がいること
- コレステロールやトリグリセリド（血液中の脂肪）が高いこと
- 妊娠していることまたは妊娠する可能性がある女性であること。本剤は胎児に有害な作用を及ぼす可能性があります。本剤を服用している間および本剤の服用終了から12週間は妊娠しないでください。妊娠を避けるために、妊娠する可能性がある女性は、本剤を服用している間および本剤の最終服用から12週間は有効な避妊を行う必要があります。この間に、どのような避妊方法があなたに合っているか担当の医師に相談してください。本剤を服用している間または本剤の最終服用から12週間以内に妊娠しているまたは妊娠したと思われる場合は、直ちに担当の医師に相談してください。
- 本剤が母乳に移行するかどうかは不明です。しかし、母乳で育てられている乳児では重大な副作用のリスクがあります。本剤を服用する場合、乳児に授乳する最適な方法について、あなたと担当の医師が決める必要があります。

処方薬や市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、**服用しているすべての薬について担当の医師に伝えてください**。本剤と特定の薬を併用すると、相互に作用して重大な副作用を引き起こすことがあります。

本剤は他の薬の作用に影響を与える可能性があり、他の薬は本剤の作用に影響を与える可能性があります。特に次の薬を服用している場合は、担当の医師に伝えてください。

- コレステロールやトリグリセリドを下げる薬
- シクロスポリン（Gengraf、Neoral、Sandimmuneなど）やタクロリムス（Prograf）などの免疫系を抑制する薬
- 抗生物質
- 抗真菌薬
- 高血圧や心臓病の薬
- 抗発作薬
- 胃酸、潰瘍、その他の消化器疾患の治療に用いられる薬
- ブロモクリプチンメシル酸塩（Parlodel、Cycloset）
- ダナゾール
- レテルモビル（Prevymis）
- HIVやC型肝炎の治療薬
- 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）
- カンナビジオール（Epidiolex）

RAPAMUNE**の服用方法は？**

- 本剤（内用液）の正しい服用方法については、本剤に付属の使用説明書をお読みください。
- 担当の医師の指示通りに、本剤を正確に服用してください。
- 本剤の飲む量と服用時期は担当の医師から指示されます。担当の医師の指示がない限り、本剤の飲む量を変更しないでください。
- シクロスポリン（Gengraf、Neoral、Sandimmune）も服用する場合は、本剤とシクロスポリンを4時間程度空けて服用してください。
- 担当の医師の指示がない限り、本剤やその他の拒絶反応を抑える薬の服用を止めないでください。
- 担当の医師が本剤の血液中の濃度を調べます。担当の医師は血液検査の結果に応じて、本剤の飲む量を変更することがあります。
- 本剤は、1日1回、口から服用します。
- 本剤（錠剤）は砕いたり、噛んだり、割ったりしないでください。本剤（錠剤）を飲み込めない場合は、担当の医師に伝えてください。担当の医者は、本剤（錠剤）を内用液として処方することができます。
- 本剤は1回分ずつ、食前または食後のいずれか同じ方法で服用してください。食べ物は血流に入る薬の量に影響を与える可能性があります。本剤は1回分ずつ同じ方法で服用することで、本剤の血液中の濃度をより安定させることができます。本剤はグレープフルーツジュースと一緒に服用しないでください。
- 本剤（内用液）は冷蔵保存するとわずかに濁ることがあります。その場合は、本剤（内用液）を室温に戻し、濁りがなくなるまで容器を軽く振ってください。
- 本剤（内用液）が皮膚についた場合は、石鹸と水で洗い流してください。
- 本剤（内用液）が目に入った場合は、水で洗い流してください。
- 指示された量よりも多くの薬を服用した場合は、直ちに医師に連絡するか、最寄りの病院の救急外来を受診してください。

RAPAMUNE**を服用する際に避けるべきことは？**

- 本剤を服用している間は、生ワクチンの接種を避けてください。本剤を服用している間は、一部のワクチンがうまく効かないことがあります。
- 日光や紫外線に当たる時間を制限してください。本剤によって皮膚がんのリスクが高まるため、衣服で皮膚を覆い、SPF値の高い広域スペクトルの日焼け止めを使用してください。

RAPAMUNE**で起こりうる副作用は？**

本剤は、次のような重大な副作用を引き起こす可能性があります。

- **「**RAPAMUNE**について知っておくべき最も重要な情報とは？」**の項を参照してください。
- **重大なアレルギー反応。**次のようなアレルギー反応の症状があらわれた場合は、直ちに担当の医師に連絡するか、医療機関を受診してください。
    - 顔、目、口の腫れ
    - 呼吸困難や喘鳴
    - 喉の圧迫感
    - 胸の痛みや圧迫感
    - めまいがする、気が遠くなる
    - 発疹や皮膚がむける
- **腫れ（浮腫）。**体液が、手足や、心臓や肺の周囲の袋など、体のさまざまな組織に集まることがあります。呼吸困難がある場合は、担当の医師に連絡してください。
- **創傷治癒不良。**本剤によって傷の治りが遅くなったり、治りが悪くなったりすることがあります。発赤（赤み）や排膿がある場合、傷が治らない場合、または傷が開いてしまった場合は、担当の医師に連絡してください。
- **血液中のコレステロールやトリグリセリド（脂質または脂肪）の濃度が上昇する。**本剤による治療中は、担当の医師が血液検査を行い、脂質を調べる必要があります。脂質の濃度が高すぎる場合、担当の医師は食事療法、運動療法、または薬を処方することがあります。本剤による治療中は、定められた治療方針に従っていても、血液中のコレステロールやトリグリセリドの濃度が高止まりになることがあります。
- **腎機能への影響。**シクロスポリン（Gengraf、Neoral、Sandimmune）と一緒に本剤を服用すると、移植した腎臓の機能に影響が出ることがあります。シクロスポリン（Gengraf、Neoral、Sandimmune）と一緒に本剤を服用している間、担当の医師は定期的に腎機能を調べる検査を行う必要があります。
- **尿中のタンパク質が増加する。**担当の医師が定期的に尿タンパクの検査を行うことがあります。
- **ウイルス感染のリスクが高まる。**
    - ある種のウイルスは、免疫系が低下すると、体内に住み着き、活動性感染症を引き起こすことがあります。BKウイルスは、腎臓の働きに影響を与え、移植した腎臓が機能しなくなる可能性があります。
    - ある種のウイルスは、進行性多巣性白質脳症（PML）と呼ばれるまれな重大な脳感染症を引き起こす可能性があります。PMLは通常、死亡または重度の身体障害を引き起こします。次のような医学的な疾患が新たにあらわれた場合や、悪化した場合は、直ちに担当の医師に連絡してください。
        - 錯乱
        - 思考、歩行、体の片側の力の急激な変化
        - その他、数日間に渡って続いている疾患
- **肺疾患または呼吸疾患。**これは、時に死亡に至ることもあります。咳、息切れ、呼吸困難などの症状が新たにあらわれた場合や、悪化した場合は、担当の医師に連絡してください。担当の医師が、本剤の服用を中止するか、または飲む量を減らす必要があることがあります。
- **血液凝固障害。**本剤をシクロスポリンやタクロリムスと一緒に服用すると、血液凝固障害を引き起こすことがあります。原因不明の出血やあざができた場合は、担当の医師に連絡してください。
- **胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。**本剤は胎児に有害な作用を及ぼす可能性があります。本剤による治療中および本剤による治療終了から12週間は妊娠してはいけません。**「**RAPAMUNE**を服用する前に、医師に伝えておくべきことは？」**の項を参照してください。

腎移植を受けた人にみられる本剤の主な副作用は次のとおりです。

- 高血圧
- 痛み（胃や関節の痛みを含む）
- 下痢
- 頭痛
- 発熱
- 尿路感染症
- 赤血球数の減少（貧血）
- 悪心（吐き気）
- 血小板数の減少（血液の凝固を助ける細胞）
- 高血糖（糖尿病）

LAM患者にみられる本剤の主な副作用は次のとおりです。

- 口内炎
- 下痢
- 胃痛
- 悪心（吐き気）
- 喉の痛み
- ざ瘡（にきび）
- 胸痛
- 上気道感染症
- 頭痛
- めまい
- 筋肉痛

RAPAMUNE**で起こりうるその他の副作用**:

- 本剤は女性の受胎能力に影響を与え、妊娠する能力に影響を与える可能性があります。このことが気になる場合は、担当の医療提供者に相談してください。
- 本剤は男性の生殖能力に影響を与え、子どもの父親になる能力に影響を与える可能性があります。このことが気になる場合は、担当の医療提供者に相談してください。

気になる副作用や治らない副作用がある場合は、担当の医師に連絡してください。

本剤で起こりうる副作用はこれらだけではありません。詳しい情報は、担当の医師や薬剤師にお尋ねください。

副作用については、担当の医師に連絡してください。副作用はFDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

RAPAMUNE**の保管方法は？**

RAPAMUNE錠剤:

- 室温（20°C～25°C[68°F～77°F]）で保管してください。
- ブリスターカードおよびブリスターストリップ：錠剤は元のブリスター容器に入れて、外箱を使用してブリスターカードおよびブリスターストリップに日光が当たらないようにしてください。
- 瓶：本剤は瓶をしっかり閉めて保管してください。

RAPAMUNE内用液:

- 瓶は冷蔵庫（2°C～8°C[36°F～46°F]）で保管してください。
- 日光の当たらないところに保管してください。
- 必要に応じて、瓶は室温（25°C[77°F]まで）で、最長15日間保管することができます。
- 本剤は開封後1ヵ月以内に使用してください。
- 希釈した本剤（内用液）はすぐにお使いください。

使用期限を過ぎたもの（錠剤および内用液）は使用しないでください。使用期限とは、その月の末日を示します。使用期限が切れた薬や不要になった薬は、確実に捨ててください。

本剤やすべての薬は子どもの手の届かないところに保管してください。

RAPAMUNE**の安全で効果的な使用に関する一般的な情報**

薬は、「患者向け医薬品ガイド」に記載されている目的以外の目的で処方されることがあります。処方されていない症状に対して本剤を使用しないでください。あなたと同じ症状であっても、他の人に本剤を渡してはいけません。悪影響を及ぼす可能性があります。

この「患者向け医薬品ガイド」は、本剤に関する最も重要な情報をまとめたものです。より詳しい情報をお望みの場合は、担当の医師にご相談ください。医療専門家向けに書かれた本剤に関する情報は、担当の薬剤師または医師にお尋ねください。

より詳しい情報については、www.rapamune.comをご覧になるか、1-800-934-5556までお問い合わせください。

RAPAMUNE**に含まれているものは？**

有効成分：シロリムス

添加剤：RAPAMUNE内用液：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。RAPAMUNE内用液はエタノールを1.5%～2.5%含有する。

添加剤：RAPAMUNE錠剤：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、カルナウバロウ、dl-αトコフェロール、その他の成分。0.5 mgおよび2 mgの含量製剤は、黄色酸化鉄（III）と褐色酸化鉄（III）も含有する。

販売元
Wyeth Pharmaceuticals LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

Rapamune経口錠剤／内用液用：

LAB-0578-8.2

本「患者向け医薬品ガイド」は、米国食品医薬品局の承認を受けています。 2022 年 8 月改訂

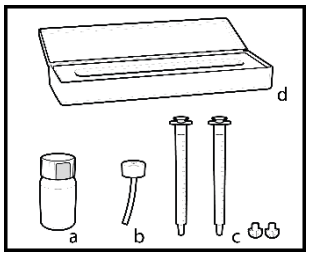
使用説明書

RAPAMUNE（ラパミューン）
（シロリムス）
内用液

RAPAMUNE 内用液の正しい希釈方法と服用方法については、次の指示を必ず読み、理解してください。よくわからない場合は、担当の薬剤師または医師にお尋ねください。
重要なこと:

- 瓶は必ず立てた状態にしてください。
- シリンジに入っている本剤は、室温（25°C［77°F］まで）で、または冷蔵庫（2°C～8°C［36°F～46°F］まで）で最長24時間保管することができます。巻末に記載の「**RAPAMUNE**の保管方法は？」を参照してください。
- 本剤は冷蔵保存するとわずかに濁ることがあります。その場合は、本剤を室温に戻し、濁りがなくなるまで容器を軽く振ってください。
- 本剤を希釈する場合は、ガラスコップまたはプラスチックコップのみを使用してください。
- 介護者の方は、本剤を皮膚や目に触れさせないでください。本剤が皮膚についた場合は、石鹸と水でよく洗い流してください。本剤が目に入った場合は、水で洗い流してください。
- 本剤をこぼした場合は、乾いたペーパータオルで拭き取った後、濡れたペーパータオルで拭き取ってください。ペーパータオルはゴミ箱に捨て、石鹸と水でよく手を洗ってください。

RAPAMUNE 1 箱につき、次のものが入っています。

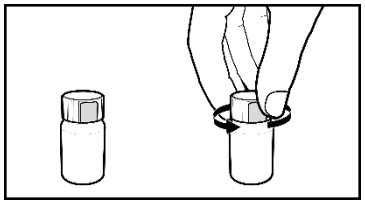


a) シロリムス（濃度1 mg/mL）の入った2オンス（60 mL充填）の琥珀色のガラス瓶1本
b) 瓶の首に収まる経口シリンジ用アダプタ1個
c) 1日1回の投与に必要な数の使い捨て経口シリンジ（琥珀色）およびキャップ
d) 携帯用ケース1個

その他、服用の際に必要なもの:

- ガラスコップまたはプラスチックコップ
- 水またはオレンジジュースのみ6オンス

図 1:瓶を開ける



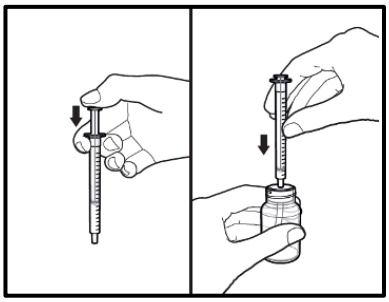
1. 本剤の瓶を開ける。
   - キャップの両側にあるタブをつまんで反時計回りにねじり、安全キャップを取り外します（図 1）。

図 2:アダプタを差し込む



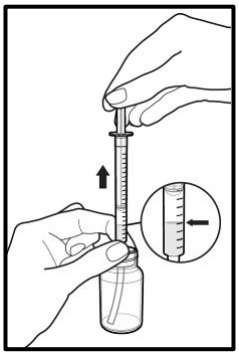
2. **初めて本剤**の瓶を使用する場合:
   - 経口シリンジ用アダプタ（ストッパー付きのプラスチックチューブ）を瓶の上部と同じ高さになるまでしっかりと差し込みます（図 2）。
   - 一度差し込んだ経口シリンジ用アダプタは、瓶から取り出さないでください。

図 3:シリンジを差し込む



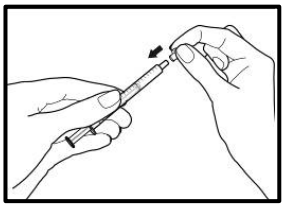
3. 本剤は 1 回分ごとに、新しい使い捨ての琥珀色のシリンジを使用してください。
   - 使い捨ての琥珀色の経口シリンジのプランジャーを完全に下に押します（押し下げます）。
   - 次に、経口シリンジをアダプタの開口部にしっかりと差し込みます（図 3）。

図 4:溶液を取り出す



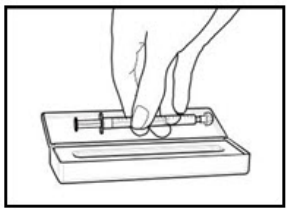
4. 処方量の本剤を取り出す。
   - 内用液の高さがシリンジに表示された処方量の印と同じになるまで、シリンジのプランジャーをゆっくりと引きます。
   - 瓶は必ず立てた状態にしてください。
   - シリンジ内の内用液に気泡が生じた場合は、シリンジの中身を瓶に空けて、手順 4 を繰り返します（図 4）。
   - 手順 4 を複数回繰り返して、処方量を調製する必要があることがあります。

図 5:シリンジにキャップをする



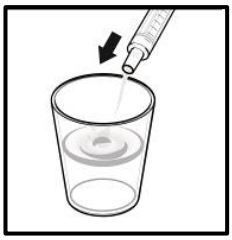
5. 担当の医師から薬を携帯するよう指示された場合:
   - 本剤は、1 回分ずつ経口シリンジに入れる必要があります。各シリンジにキャップをしっかりと取り付けてください。キャップは所定の位置にはめ込みます（図 5）。

図 6:シリンジを携帯用ケースに入れる



- キャップをしたシリンジを同封の携帯用ケースに入れてください（図 6）。複数の携帯用ケースが必要な場合は、担当の医師または薬剤師に相談してください。
- 保管方法については、「**RAPAMUNE** の保管方法は？」の項を参照してください。

図 7:シリンジの中身をコップに空ける



6. 本剤 1 回量を服用する場合:
   - 清潔で平らな作業面を選びます。作業面の上に清潔なペーパータオルを置きます。手を洗い、乾かしてください。
   - シリンジの中身を少なくとも 2 オンス（1/4 カップ、60 mL）の水またはオレンジジュースの入ったガラスコップまたはプラスチックコップに空け、1 分間激しくかき混ぜ、すぐに飲んでください（図 7）。
   - 処方された量に対して複数のシリンジが必要な場合、それぞれのシリンジから水またはオレンジジュースの入った同じガラスコップまたはプラスチックコップに内用液を注ぎます。
   - 容器に少なくとも 4 オンス（1/2 カップ、120 mL）の水またはオレンジジュースを補充し、再度激しくかき混ぜ、ゆすいだ液を飲みます。本剤にリンゴジュース、グレープフルーツジュースなどの液体を混ぜないでください。本剤を混ぜる場合、ガラスコップまたはプラスチックコップのみを使用する必要があります。
   - シリンジとキャップは 1 回のみ使用し、その後は捨ててください。
   - ペーパータオルを捨て、作業面をきれいにします。手を洗ってください。

7. 薬の瓶は必ず冷蔵庫で保管してください。

RAPAMUNE の保管方法は？

- 本剤の瓶は冷蔵庫（2°C～8°C[36°F～46°F]）で保管してください。
- 日光の当たらないところに保管してください。
- シリンジに入った本剤は、室温（25°C[77°F]まで）で、または冷蔵庫（2°C～8°C[36°F～46°F]）に入れて、最長24時間保管してください。
- 必要に応じて、本剤の瓶は室温（25°C[77°F]まで）で、最長15日間保管することができます。
- 本剤は開封後1ヵ月以内に使用してください。
- 本剤の希釈液はすぐに使用してください。

RAPAMUNE やすべての薬は子どもの手の届かないところに保管してください。

本「使用説明書」は、米国食品医薬品局の承認を受けています。



販売元
Wyeth Pharmaceuticals LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

LAB-0579-5.1
2021 年 8 月改訂

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
RAPAMUNE (sirolimus) tablets, for oral use
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 for prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants.**
- **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).**

---------- RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions, Cannabidiol Drug Interactions (5.21) 8/2022

----------INDICATIONS AND USAGE----------
- Rapamune is an mTOR inhibitor immunosuppressant 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 CsA 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).
- Rapamune is an mTOR inhibitor indicated for the treatment of patients with lymphangioleiomyomatosis (1.3).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Renal Transplant Patients:
- Administer once daily by mouth, consistently with or without food (2).
- Administer the initial dose as soon as possible after transplantation and 4 hours after CsA (2.1, 7.1).
- Adjust the Rapamune maintenance dose to achieve sirolimus trough concentrations within the target-range (2.5).
- Hepatic impairment: Reduce maintenance dose in patients with hepatic impairment (2.7, 8.6, 12.3).

In renal transplant patients at low-to moderate-immunologic risk:
- Rapamune and CsA Combination Therapy: One loading dose of 6 mg on day 1, followed by daily maintenance doses of 2 mg (2.2).
- Rapamune Following CsA Withdrawal: 2-4 months post-transplantation, withdraw CsA over 4-8 weeks (2.2).

In renal transplant patients at high-immunologic risk:
- Rapamune and CsA 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 (2.3).

Lymphangioleiomyomatosis Patients:
- Administer once daily by mouth, consistently with or without food (2).
- Recommended initial Rapamune dose is 2 mg/day (2.4).
- Adjust the Rapamune dose to achieve sirolimus trough concentrations between 5-15 ng/mL (2.4).
- Hepatic impairment: Reduce maintenance dose in patients with hepatic impairment (2.7, 8.6, 12.3).

Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients (2.5, 5.17).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Oral Solution: 60 mg per 60 mL in amber glass bottle (3.1).
- Tablets: 0.5 mg, 1 mg, 2 mg (3.2).

----------CONTRAINDICATIONS----------
Hypersensitivity to Rapamune (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hypersensitivity Reactions (5.4)
- Angioedema (5.5)
- Fluid Accumulation and Impairment of Wound Healing (5.6)
- Hyperlipidemia (5.7)
- Decline in Renal Function (5.8)
- Proteinuria (5.9)
- Latent Viral Infections (5.10)
- Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis (5.11)
- *De Novo* Use Without Cyclosporine (5.12)
- Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-Induced Hemolytic Uremic Syndrome/ Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/ Thrombotic Microangiopathy (5.13)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Use of highly effective contraception is recommended for females of reproductive potential during treatment and for 12 weeks after final dose of Rapamune (5.15, 8.1)
- Male Infertility: Azoospermia or oligospermia may occur (5.16, 13.1)
- Immunizations: Avoid live vaccines (5.19)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants: Most common adverse reactions (incidence ≥30%) are peripheral edema, hypertriglyceridemia, hypertension, hypercholesterolemia, creatinine increased, abdominal pain, diarrhea, headache, fever, urinary tract infection, anemia, nausea, arthralgia, pain, and thrombocytopenia (6).

Lymphangioleiomyomatosis: Most common adverse reactions (incidence ≥20%) are stomatitis, diarrhea, abdominal pain, nausea, nasopharyngitis, acne, chest pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, headache, dizziness, myalgia, and hypercholesterolemia (6.6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 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).
- Therapeutic drug monitoring and dose reduction for Rapamune should be considered when Rapamune is co-administered with cannabidiol (5.21, 7.5).
- See full prescribing information for complete list of clinically significant drug interactions (12.3).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: Based on animal data can cause fetal harm (5.15, 8.1).
- Lactation: Potential for serious adverse effects in breastfed infants based on mechanism of action (8.2).
- Females and Males of Reproductive Potential: May impair fertility (8.1. 8.3, 13.1).

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

Revised: 8/2022

Reference ID: 5033875

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS *

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 in Renal Transplantation
- 1.3 Treatment of Patients with Lymphangioleiomyomatosis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 General Dosing Guidance for Renal Transplant Patients
- 2.2 Renal Transplant Patients at Low- to Moderate-Immunologic Risk
- 2.3 Renal Transplant Patients at High-Immunologic Risk
- 2.4 Dosing in Patients with Lymphangioleiomyomatosis
- 2.5 Therapeutic Drug Monitoring
- 2.6 Patients with Low Body Weight
- 2.7 Patients with Hepatic Impairment
- 2.8 Patients with Renal Impairment
- 2.9 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
- 5.3 Lung Transplantation – Bronchial Anastomotic Dehiscence
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Angioedema
- 5.6 Fluid Accumulation and Impairment of Wound Healing
- 5.7 Hyperlipidemia
- 5.8 Decline in Renal Function
- 5.9 Proteinuria
- 5.10 Latent Viral Infections
- 5.11 Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis
- 5.12 *De Novo* Use Without Cyclosporine
- 5.13 Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-Induced Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Thrombotic Microangiopathy
- 5.14 Antimicrobial Prophylaxis
- 5.15 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.16 Male Infertility
- 5.17 Different Sirolimus Trough Concentrations Reported between Chromatographic and Immunoassay Methodologies
- 5.18 Skin Cancer Events
- 5.19 Immunizations
- 5.20 Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4 and/or P-gp
- 5.21 Cannabidiol Drug Interactions

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 Renal Transplant Patients
- 6.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Population
- 6.5 Pediatric Renal Transplant Patients
- 6.6 Patients with Lymphangioleiomyomatosis
- 6.7 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 Weak and Moderate Inducers or Inhibitors of CYP3A4 and P-gp
- 7.5 Cannabidiol

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 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 in Renal Transplant Patients
- 14.2 Cyclosporine Withdrawal Study in Renal Transplant Patients
- 14.3 High-Immunologic Risk Renal Transplant 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 Pediatric Renal Transplant Patients
- 14.7 Lymphangioleiomyomatosis Patients

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 and Lactation
- 17.4 Infertility

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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® for prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants. 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.

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 (2.2)*].

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 (2.3)*, *Clinical Studies (14.3)*].

1.2 Limitations of Use in Renal Transplantation

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

1.3 Treatment of Patients with Lymphangioleiomyomatosis

Rapamune (sirolimus) is indicated for the treatment of patients with lymphangioleiomyomatosis (LAM).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

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

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

2.1 General Dosing Guidance for Renal Transplant Patients

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

Frequent Rapamune dose adjustments based on non-steady-state sirolimus concentrations can lead to overdosing or underdosing because sirolimus has a long half-life. Once Rapamune maintenance dose is adjusted, patients should continue on the new maintenance dose for at least 7 to 14 days before further dosage adjustment with concentration monitoring. In most patients, dose adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose = current dose 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, at this dose these two formulations are interchangeable. However, it is not known if higher doses of Rapamune Oral Solution are clinically equivalent to higher doses of Rapamune Tablets on a mg-to-mg basis [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

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

Rapamune and Cyclosporine Combination Therapy

For *de novo* renal transplant patients, it is recommended that Rapamune Oral Solution and Tablets be used initially in a regimen with cyclosporine and corticosteroids. A loading dose of Rapamune equivalent to 3 times the maintenance dose should be given, i.e. a daily maintenance dose of 2 mg should be preceded with a loading dose of 6 mg. Therapeutic drug monitoring should be used to maintain sirolimus drug concentrations within the target-range [*see Dosage and Administration (2.5)*].

Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal

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

2.3 Renal Transplant Patients at High-Immunologic Risk

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

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

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

Antibody induction therapy may be used.

2.4 Dosing in Patients with Lymphangioleiomyomatosis

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

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

2.5 Therapeutic Drug Monitoring

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

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

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

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

2.6 Patients with Low Body Weight

The initial dosage in patients ≥13 years who weigh less than 40 kg should be adjusted, based on body surface area, to 1 mg/m^2/day. The loading dose should be 3 mg/m^2.

2.7 Patients with Hepatic Impairment

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

2.8 Patients with Renal Impairment

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

2.9 Instructions for Dilution and Administration of Rapamune Oral Solution

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

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

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 for prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants. 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

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 (6.7)*].

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 angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, may increase the risk of developing angioedema. Elevated sirolimus levels (with/without concomitant ACE inhibitors) may also potentiate angioedema [*see Drug Interactions (7.2)*]. In some cases, the angioedema has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune.

5.6 Fluid Accumulation and Impairment of 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)*]. Mammalian target of rapamycin (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/m^2 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 reactions 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 Decline in 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 reaction 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 renal transplant patients receiving immunosuppressants, including Rapamune. This infection may be associated with serious outcomes, including deteriorating renal function and renal graft loss [*see Adverse Reactions (6.7)*]. 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/Non-Infectious Pneumonitis

Cases of interstitial lung disease [ILD] (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 ILD was reported with pulmonary hypertension (including pulmonary arterial hypertension [PAH]) as a secondary event. In some cases, the ILD has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune. The risk may be increased as the trough sirolimus concentration increases [*see Adverse Reactions (6.7)*].

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

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 (6.7)*].

5.14 Antimicrobial Prophylaxis

Cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia have been reported in transplant 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 Embryo-Fetal Toxicity

Based on animal studies and the mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*], Rapamune can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, sirolimus caused embryo-fetal toxicity when administered during the period of organogenesis at maternal exposures that were equal to or less than human exposures at the recommended lowest starting dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise female patients of reproductive potential to avoid becoming pregnant and to use highly effective contraception while using Rapamune and for 12 weeks after ending treatment [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

5.16 Male Infertility

Azoospermia or oligospermia may be observed [*see Adverse Reactions (6.7), Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Rapamune is an anti-proliferative drug and affects rapidly dividing cells like the germ cells.

5.17 Different Sirolimus Trough Concentration Reported between Chromatographic and Immunoassay Methodologies

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 (2.5)*].

5.18 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 broad spectrum sunscreen with a high protection factor [*see Adverse Reactions (6.1, 6.2, 6.7)*].

5.19 Immunizations

The use of live vaccines should be avoided during treatment with Rapamune; live vaccines may include, but are not limited to, the following: measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a

typhoid. Immunosuppressants may affect response to vaccination. Therefore, during treatment with Rapamune, vaccination may be less effective.

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

Avoid concomitant use 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) [*see Drug Interactions (7.2)*].

5.21 Cannabidiol Drug Interactions

When cannabidiol and Rapamune are co-administered, closely monitor for an increase in sirolimus blood levels and for adverse reactions suggestive of sirolimus toxicity. A dose reduction of Rapamune should be considered as needed when Rapamune is co-administered with cannabidiol [*see Dosage and Administration (2.5) and Drug Interactions (7.5)*].

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 impairment of 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 HUS/TTP/TMA [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Embryo-fetal toxicity [*see Warnings and Precautions (5.15)*]
- Male infertility [*see Warnings and Precautions (5.16)*]

The most common (≥30%) adverse reactions observed with Rapamune in clinical studies for organ rejection prophylaxis in recipients of renal transplantation are: peripheral edema, hypertriglyceridemia, hypertension, hypercholesterolemia, creatinine increased, constipation, abdominal pain, diarrhea, headache, fever, urinary tract infection, anemia, nausea, arthralgia, pain, and thrombocytopenia.

The most common (≥20%) adverse reactions observed with Rapamune in the clinical study for the treatment of LAM are: stomatitis, diarrhea, abdominal pain, nausea, nasopharyngitis, acne, chest pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, headache, dizziness, myalgia, and hypercholesterolemia.

The following adverse reactions resulted in a rate of discontinuation of >5% in clinical trials for renal transplant rejection prophylaxis: creatinine increased, hypertriglyceridemia, and TTP. In patients with LAM, 11% of subjects discontinued due to adverse reactions, with no single adverse reaction leading to discontinuation in more than one patient being treated with Rapamune.

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 Table 1 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 ≥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.

TABLE 1: ADVERSE REACTIONS OCCURRING AT A FREQUENCY OF ≥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]

	——Rapamune Oral Solution——		
Adverse Reaction	2 mg/day (n = 218)	5 mg/day (n = 208)	Placebo (n = 124)
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 (≥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, diabetes mellitus.
- ***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

Table 2 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) post-transplant, there were no significant differences among treatment groups.

TABLE 2: 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
Malignancy	Study 1 (n = 284)	Study 2 (n = 227)	Study 1 (n = 274)	Study 2 (n = 219)	Study 1 (n = 161)	Study 2 (n = 130)
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 Table 3.

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 pre-transplantation history of skin carcinoma.

TABLE 3: 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 Renal Transplant 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 reactions 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 25.9% (15/58) versus 13.8% (4/29), graft loss (excluding death with functioning graft loss) was 22.4% (13/58) versus 31.0% (9/29), and death was 15.5% (9/58) versus 3.4% (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 2.0% (11/551) and comparator 0.4% (1/273) treatment groups was observed with 2:1 randomization scheme.

In a second study evaluating the safety and efficacy of conversion from tacrolimus to Rapamune 3 to 5 months post-kidney transplant, a higher rate of adverse events, discontinuations due to adverse events, acute rejection, and new onset diabetes mellitus was observed following conversion to Rapamune. There was also no benefit with respect to renal function and a greater incidence of proteinuria was observed after conversion to sirolimus *[see Clinical Studies (14.4)]*.

6.5 Pediatric Renal Transplant Patients

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 Patients with Lymphangioleiomyomatosis

Safety was assessed in a controlled trial involving 89 patients with lymphangioleiomyomatosis, 46 of whom were treated with Rapamune [*see Clinical Studies (14.7)*]. The adverse drug reactions observed in this trial were consistent with the known safety profile for renal transplant patients receiving Rapamune, with the addition of weight decreased which was reported at a greater incidence with Rapamune when compared to placebo. Adverse reactions occurring at a frequency of ≥20% in the Rapamune treatment group and greater than placebo include stomatitis, diarrhea, abdominal pain, nausea, nasopharyngitis, acne, chest pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, headache, dizziness, myalgia, and hypercholesterolemia.

6.7 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Rapamune in transplant patients. 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*** – 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, diabetes mellitus.
- ***Nervous system -*** Posterior reversible encephalopathy syndrome.
- ***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*** – Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma) [*see Warnings and Precautions (5.18)*], 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 (2.2), 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 (5.20), 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 (2.9), Drug Interactions (7.3), Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.4 Weak and Moderate 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:
  Bromocriptine, cimetidine, cisapride, clotrimazole, danazol, diltiazem, fluconazole, letermovir, 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 Cannabidiol

The blood levels of sirolimus may increase upon concomitant use with cannabidiol. When cannabidiol and Rapamune are co-administered, closely monitor for an increase in sirolimus blood levels and for adverse reactions suggestive of sirolimus toxicity. A dose reduction of Rapamune should be considered as needed when Rapamune is co-administered with cannabidiol [*see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.21)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal studies and the mechanism of action, Rapamune can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Data, Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are limited data on the use of sirolimus during pregnancy; however, these data are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal studies, sirolimus was embryo/fetotoxic in rats at sub-therapeutic doses [*see Data*]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Sirolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus.

In rat embryo-fetal development studies, pregnant rats were administered sirolimus orally during the period of organogenesis (Gestational Day 6-15). Sirolimus produced embryo-fetal lethality at 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis) and reduced fetal weight at 1 mg/kg (5-fold the clinical dose of 2 mg). The no observed adverse effect level (NOAEL) for fetal toxicity in rats was 0.1 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg). Maternal toxicity (weight loss) was observed at 2 mg/kg (10-fold the clinical dose of 2 mg). The NOAEL for maternal toxicity was 1 mg/kg. In combination with cyclosporine, rats had increased embryo-fetal mortality compared with sirolimus alone.

In rabbit embryo-fetal development studies, pregnant rabbits were administered sirolimus orally during the period of organogenesis (Gestational Day 6-18). There were no effects on embryo-fetal development at doses up to 0.05 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis); however, at doses of 0.05 mg/kg and above, the ability to sustain a successful pregnancy was impaired (i.e., embryo-fetal abortion or early resorption). Maternal toxicity (decreased body weight) was observed at 0.05 mg/kg. The NOAEL for maternal toxicity was 0.025 mg/kg (0.25-fold the clinical dose of 2 mg).

In a pre- and post-natal development study in rats, pregnant females were dosed during gestation and lactation (Gestational Day 6 through Lactation Day 20). An increased incidence of dead pups, resulting in reduced live litter size, occurred at 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg/kg on a body surface area basis). At 0.1 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg), there were no adverse effects on offspring. Sirolimus did not cause maternal toxicity or affect developmental parameters in the surviving offspring (morphological development, motor activity, learning, or fertility assessment) at 0.5 mg/kg, the highest dose tested.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether sirolimus is present in human milk. There are no data on its effects on the breastfed infant or milk production. The pharmacokinetic and safety profiles of sirolimus in infants are not known.

Sirolimus is present in the milk of lactating rats. There is potential for serious adverse effects from sirolimus in breastfed infants based on mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)].* The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Rapamune and any potential adverse effects on the breastfed child from Rapamune.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females should not be pregnant or become pregnant while receiving Rapamune. Advise females of reproductive potential that animal studies have been shown Rapamune to be harmful to the developing fetus. Females of reproductive potential are recommended to use highly effective contraceptive method. Effective contraception must be initiated before Rapamune therapy, during Rapamune therapy, and for 12 weeks after Rapamune therapy has been stopped [*see Warnings and Precautions (5.15), Use in Specific Populations (8.1)*].

Infertility

Based on clinical findings and findings in animals, male and female fertility may be compromised by the treatment with Rapamune [*see Adverse Reactions (6.7), Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Ovarian cysts and menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia) have been reported in females with the use of Rapamune. Azoospermia has been reported in males with the use of Rapamune and has been reversible upon discontinuation of Rapamune in most cases.

8.4 Pediatric Use

Renal Transplant

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 for prophylaxis of organ rejection in renal transplantation in children ≥13 years judged to be at low- to moderate-immunologic risk. Use of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets in this subpopulation of children ≥ 13 years is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Rapamune Oral Solution in adults with additional pharmacokinetic data in pediatric renal transplantation patients [*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)*].

Lymphangioleiomyomatosis

The safety and efficacy of Rapamune in pediatric patients <18 years have not been established.

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 (2.7), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is not required in patients with renal impairment [*see Dosage and Administration (2.8), Clinical Pharmacology (12.3)*].

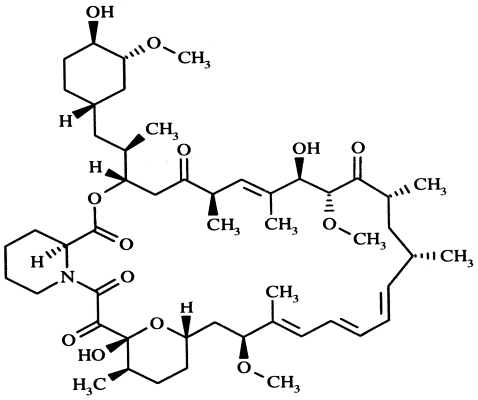
10 OVERDOSAGE

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 LD_{50} was greater than 800 mg/kg.

11 DESCRIPTION

Rapamune (sirolimus) is an mTOR inhibitor 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*,34a*S*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-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 $C_{51}H_{79}NO_{13}$ 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 G_1 to the S phase of the cell cycle. Mammalian target of rapamycin (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.

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.

Lymphangioleiomyomatosis involves lung tissue infiltration with smooth muscle-like cells that harbor inactivating mutations of the tuberous sclerosis complex (TSC) gene (LAM cells). Loss of TSC gene function activates the mTOR signaling pathway, resulting in cellular proliferation and release of lymphangiogenic growth factors. Sirolimus inhibits the activated mTOR pathway and thus the proliferation of LAM cells.

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 (2.5)*].

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 Table 4.

TABLE 4: MEAN ± 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 ± 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)[c]	7.1 ± 3.5	7.6 ± 3.1
CL/F (mL/h/kg)	173 ± 50	139 ± 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 $AUC_{\tau,ss}$. 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, 2.5), Warning and Precautions (5.17)*].

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/m^2.

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 (± 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 (Vss/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 (5.20) 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 ± SD terminal elimination half-life ($t_{½}$) 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 for prophylaxis of organ rejection in *de novo* renal transplant patients[*see Clinical Studies (14)*].

TABLE 5: 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 11.8 11.5	5.4 – 27.3[b] 6.2 – 16.9[c] 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)*].

Lymphangioleiomyomatosis

In a clinical trial of patients with lymphangioleiomyomatosis, the median whole blood sirolimus trough concentration after 3 weeks of receiving sirolimus tablets at a dose of 2 mg/day was 6.8 ng/mL (interquartile range 4.6 to 9.0 ng/mL; n = 37).

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 (2.7)*].

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

Reference ID: 5033875

doses of Rapamune need not be adjusted in patients with renal impairment [*see Dosage and Administration (2.6)*].

Pediatric Renal Transplant Patients

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 ± SD doses of 1.75 ± 0.71 mg/day (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m^2). The children aged 12-18 years (n = 14) received mean ± SD doses of 2.79 ± 1.25 mg/day (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m^2). 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. See Table 6 below.

TABLE 6: SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS (MEAN ± 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)	$AUC_{\tau,ss}$ (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: 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 (m^2).

Table 7 below summarizes pharmacokinetic data obtained in pediatric dialysis patients with chronically impaired renal function.

TABLE 7: SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS (MEAN ± SD) IN PEDIATRIC PATIENTS WITH END-STAGE KIDNEY DISEASE MAINTAINED ON HEMODIALYSIS OR PERITONEAL DIALYSIS (1, 3, 9, 15 mg/m^2 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 for the prophylaxis of organ rejection following renal transplantation 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 (2.2), 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/m^2/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 (5.20), 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 (5.20), 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 $t_{½}$ 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 (5.20), 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 25 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 (5.20), 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, letermovir, *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 (2.9), 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.

When female rats were treated by oral gavage with sirolimus and mated to untreated males, female fertility was decreased at 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis) due to decreased implantation. In addition, reduced ovary and uterus weight were observed. The NOAEL for female rat fertility was 0.1 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg).

When male rats were treated by oral gavage with sirolimus and mated to untreated females, male fertility was decreased at 2 mg/kg (9.7-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis). Atrophy of testes, epididymides, prostate, seminiferous tubules, and reduced sperm counts were observed. The NOAEL for male rat fertility was 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg).

Testicular tubular degeneration was also seen in a 4-week intravenous study of sirolimus in monkeys at 0.1 mg/kg (1-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplant Patients

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.

TABLE 8: 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
Components of efficacy failure			
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
Components of efficacy failure			
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.

TABLE 9: 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
Components of efficacy failure			
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
Components of efficacy failure			
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.

TABLE 10: 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 1	(n = 284)	(n = 274)	(n = 161)	
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	
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)*].

TABLE 11: 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.

TABLE 12: OVERALL CALCULATED GLOMERULAR FILTRATION RATES (Mean ± 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 ± 1.3 (n = 269)	54.6 ± 1.3 (n = 248)	64.1 ± 1.6) (n = 149)	
Month 24	58.4 ± 1.5 (n = 221)	52.6 ± 1.5 (n = 222)	62.4 ± 1.9 (n = 132)	
Study 2				
Month 12	52.4 ± 1.5 (n = 211)	51.5 ± 1.5 (n = 199)		58.0 ± 2.1 (n = 117)
Month 36	48.1 ± 1.8 (n = 183)	46.1 ± 2.0 (n = 177)		53.4 ± 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 in Renal Transplant Patients

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.

TABLE 13: 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.

TABLE 14: 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 ± 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% versus 3.0%). Patients receiving renal allografts with ≤3 HLA mismatches demonstrated similar rates of acute rejection between treatment groups (6.8% versus 7.7%) following randomization.

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

TABLE 15: 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 ± SEM	53.2 ± 1.5 (n = 208)	59.3 ± 1.5 (n = 203)
Month 24		
Mean ± SEM	48.4 ± 1.7 (n = 203)	58.4 ± 1.6 (n = 201)
Month 36		
Mean ± SEM	47.0 ± 1.8 (n = 196)	58.5 ± 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 Renal Transplant 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.

TABLE 16: 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 versus 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.

TABLE 17: 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%] versus 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 versus 1/14), excluding patients with baseline nephrotic range proteinuria.

TABLE 18: 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.

In an open-label, randomized, comparative, multicenter study where kidney transplant patients were either converted from tacrolimus to sirolimus 3 to 5 months post-transplant (sirolimus group) or remained on tacrolimus, there was no significant difference in renal function at 2 years post-transplant. Overall, 44/131 (33.6%) discontinued treatment in the sirolimus group versus 12/123 (9.8%) in the tacrolimus group.

More patients reported adverse events 130/131 (99.2%) versus 112/123 (91.1%) and more patients reported discontinuations from the treatment due to adverse events 28/131 (21.4%) versus 4/123 (3.3%) in the sirolimus group compared to the tacrolimus group.

The incidence of biopsy-confirmed acute rejection was higher for patients in the sirolimus group 11/131 (8.4%) compared to the tacrolimus group 2/123 (1.6%) through 2 years post-transplant. The rate of new-onset diabetes mellitus post-randomization, defined as 30 days or longer of continuous or at least 25 days non-stop (without gap) use of any diabetic treatment after randomization, a fasting glucose ≥126 mg/dL or a non-fasting glucose ≥200 mg/dL, was higher in the sirolimus group 15/82 (18.3%) compared to the tacrolimus group 4/72 (5.6%). A greater incidence of proteinuria, was seen in the sirolimus group 19/131 (14.5%) versus 2/123 (1.6%) in the tacrolimus group.

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 Pediatric Renal Transplant Patients

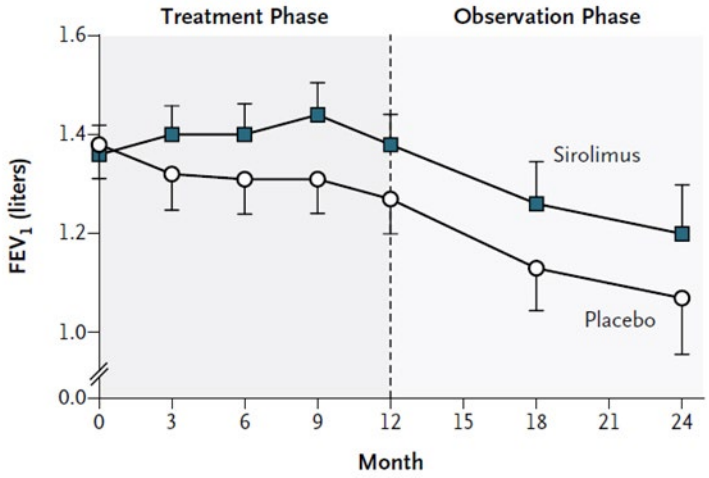
Rapamune was evaluated in a 36-month, open-label, randomized, controlled clinical trial at 14 North American centers in pediatric (aged 3 to < 18 years) renal transplant patients considered to be at high-immunologic risk for developing chronic allograft nephropathy, defined as a history of one or more 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.

14.7 Lymphangioleiomyomatosis Patients

The safety and efficacy of Rapamune for treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM) were assessed in a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. This study compared Rapamune (dose-adjusted to maintain blood trough concentrations between 5-15 ng/mL) with placebo for a 12-month treatment period, followed by a 12-month observation period. Eighty-nine (89) patients were enrolled; 43 patients were randomized to receive placebo and 46 patients to receive Rapamune. The primary endpoint was the difference between the groups in the rate of change (slope) per month in forced expiratory volume in 1 second (FEV1). During the treatment period, the FEV1 slope was -12±2 mL per month in the placebo group and 1±2 mL per month in the Rapamune group (treatment difference = 13 mL (95% CI: 7, 18). The absolute between-group difference in the mean change in FEV1 during the 12-month treatment period was 153 mL, or approximately 11% of the mean FEV1 at enrollment. Similar improvements were seen for forced vital capacity (FVC). After discontinuation of Rapamune, the decline in lung function resumed in the Rapamune group and paralleled that in the placebo group (see Figure 1).

FIGURE 1: CHANGE IN FORCED EXPIRATORY VOLUME IN 1 SECOND (FEV1) DURING THE TREATMENT AND OBSERVATION PHASES OF THE STUDY IN LAM PATIENTS



The rate of change over 12 months of vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D), a lymphangiogenic growth factor which has been shown to be elevated in patients with LAM, was significantly different in the Rapamune-treated group (-88.0 ± 16.6 pg/mL/month) compared to placebo (-2.42 ± 17.2 pg/mL/month) with a treatment difference of -86 pg/mL/month (95% CI: -133, -39). The absolute between-group difference in the mean change in VEGF-D during the 12-month treatment period was -1017.2, or approximately 50% of the mean VEGF-D at enrollment.

15 REFERENCES

Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [*see Dosage and Administration (2.5)*].

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. 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 oral syringes (amber color) 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).

A syringe (amber color) 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°C to 25°C [USP Controlled Room Temperature] (68°F 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 Instructions for Use for the Oral Solution and assist them in understanding its contents. The complete text of the Medication Guide and Instructions for Use for the Oral Solution are reprinted at the end of the document.

See FDA-Approved Medication Guide and Instructions for Use for the Oral Solution.

17.1 Dosage

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

17.2 Skin Cancer Events

Advise patients that exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a broad spectrum sunscreen with a high protection factor because of the increased risk for skin cancer [*see Warnings and Precautions (5.18)*].

17.3 Pregnancy and Lactation

Advise female patients of reproductive potential to avoid becoming pregnant throughout treatment and for 12 weeks after Rapamune therapy has stopped. Rapamune can cause fetal harm if taken during pregnancy. Advise a pregnant woman of the potential risk to her fetus. Before making a decision to breastfeed, inform the patient that the effects of breastfeeding in infants while taking this drug are unknown, but there is potential for serious adverse effects [*see Warnings and Precautions (5.15), Use in Specific Populations (8.1, 8.2, 8.3)*].

17.4 Infertility

Inform male and female patients that Rapamune may impair fertility [*see Warnings and Precautions (5.16), Adverse Reactions (6.7), Use in Specific Populations (8.1, 8.3), Nonclinical Toxicology (13.1)*].

This product's label may have been updated. For current Full Prescribing Information, please visit www.pfizer.com.

For medical information about RAPAMUNE, please visit www.pfizermedinfo.com or call 1-800-438-1985.



Distributed by
Wyeth Pharmaceuticals LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

LAB-0473-15.3b

MEDICATION GUIDE

RAPAMUNE® (RAAP-a-**mune)** (sirolimus) Tablets

RAPAMUNE® (RAAP-a-**mune**) (sirolimus) Oral Solution

What is the most important information I should know about RAPAMUNE?

Rapamune can cause serious side effects, including:

1. **Increased risk of getting infections.** Serious infections can happen including infections caused by viruses, bacteria, and fungi (yeast). Your doctor may put you on medicine to help prevent some of these infections. Call your doctor right away if you have symptoms of infection including fever or chills while taking Rapamune.
2. **Increased risk of getting certain cancers.** People who take Rapamune have a higher risk of getting lymphoma, and other cancers, especially skin cancer. Talk with your doctor about your risk for cancer.

RAPAMUNE has not been shown to be safe and effective in people who have had liver or lung transplants. Serious complications and death may happen in people who take RAPAMUNE after a liver or lung transplant. You should not take RAPAMUNE if you have had a liver or lung transplant without talking with your doctor.

See the section "What are the possible side effects of RAPAMUNE?" for information about other side effects of RAPAMUNE.

What is RAPAMUNE?

RAPAMUNE is a prescription medicine used to prevent rejection (anti-rejection medicine) in people 13 years of age and older who have received a kidney transplant. Rejection is when your body's immune system recognizes the new organ as a "foreign" threat and attacks it.

RAPAMUNE is used with other medicines called cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune), and corticosteroids. Your doctor will decide:

- if RAPAMUNE is right for you, and
- how to best use it with cyclosporine and corticosteroids after your transplant.

It is not known if RAPAMUNE is safe and effective in children under 13 years of age.

RAPAMUNE is a prescription medicine also used to treat lymphangioleiomyomatosis (LAM). LAM is a rare progressive lung disease that affects predominantly women of childbearing age.

Who should not take RAPAMUNE?

Do not take RAPAMUNE if you are allergic to sirolimus or any of the other ingredients in RAPAMUNE. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in RAPAMUNE.

What should I tell my doctor before taking RAPAMUNE?

- have liver problems
- have skin cancer or it runs in your family
- have high cholesterol or triglycerides (fat in your blood)
- are pregnant or are a female who can become pregnant. RAPAMUNE can harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with RAPAMUNE and for 12 weeks after ending treatment with RAPAMUNE. In order to avoid pregnancy, a female who can get pregnant should use effective birth control during treatment and for 12 weeks after your final dose of RAPAMUNE. Talk with your doctor about what birth control method is right for you during this time. Tell your doctor right away if you become pregnant or think you are pregnant during treatment with RAPAMUNE or within 12 weeks after your final dose of RAPAMUNE.
- It is not known whether RAPAMUNE passes into breast milk; however, there is a risk of serious side effects in breastfed infants. You and your doctor should decide about the best way to feed your baby if you take RAPAMUNE.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. Using RAPAMUNE with certain medicines may affect each other causing serious side effects.

RAPAMUNE may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how RAPAMUNE works.

Especially tell your doctor if you take:

- a medicine to lower your cholesterol or triglycerides
- cyclosporine (including Gengraf, Neoral, Sandimmune) or tacrolimus (Prograf) or other medicines that suppress the immune system
- an antibiotic
- an antifungal medicine
- a medicine for high blood pressure or heart problems
- an anti-seizure medicine
- medicines used to treat stomach acid, ulcers, or other gastrointestinal problems
- bromocriptine mesylate (Parlodel, Cycloset)
- danazol
- letermovir (Prevymis)
- medicines to treat HIV or hepatitis C
- St. John's Wort
- cannabidiol (Epidiolex)

How should I take RAPAMUNE?

- Read the Instructions for Use that comes with your RAPAMUNE for information about the right way to take RAPAMUNE oral solution.
- Take RAPAMUNE exactly as your doctor tells you to take it.
- Your doctor will tell you how much RAPAMUNE to take and when to take it. Do not change your dose of RAPAMUNE unless your doctor tells you to.
- If you also take cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune), you should take your RAPAMUNE and cyclosporine about 4 hours apart.
- Do not stop taking RAPAMUNE or your other anti-rejection medicines unless your doctor tells you to.
- Your doctor will check the levels of RAPAMUNE in your blood. Your doctor may change your dose of RAPAMUNE depending on your blood test results.
- RAPAMUNE is taken by mouth 1 time each day.
- Do not crush, chew, or split RAPAMUNE tablets. Tell your doctor if you cannot swallow RAPAMUNE tablets. Your doctor can prescribe RAPAMUNE as a solution.
- Take each dose of RAPAMUNE the same way, either with or without food. Food can affect the amount of medicine that gets into your bloodstream. Taking each dose of RAPAMUNE the same way helps keep your blood levels of RAPAMUNE more stable. Do not take RAPAMUNE with grapefruit juice.
- RAPAMUNE oral solution can develop a slight haze when it is refrigerated. If this happens, bring the RAPAMUNE Oral Solution to room temperature and then gently shake the bottle until the haze goes away.
- If you get RAPAMUNE oral solution on your skin, wash the area with soap and water.
- If you get RAPAMUNE oral solution in your eyes, rinse your eyes with water.
- If you have taken more medicine than you were told, contact a doctor or go to the nearest hospital emergency department right away.

What should I avoid while taking RAPAMUNE?

- Avoid receiving live vaccines while taking RAPAMUNE. Some vaccines may not work as well while you are taking RAPAMUNE.
- Limit your time in sunlight and UV light. Cover your skin with clothing and use a broad spectrum sunscreen with a high protection factor because of the increased risk for skin cancer with RAPAMUNE.

What are the possible side effects of RAPAMUNE?

RAPAMUNE may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about RAPAMUNE?"**
- **Serious allergic reactions.** Tell your doctor or get medical help right away if you get any of following symptoms of an allergic reaction:
  - swelling of your face, eyes, or mouth
  - trouble breathing or wheezing
  - throat tightness
  - chest pain or tightness
  - feeling dizzy or faint
  - rash or peeling of your skin
- **Swelling (edema).** Fluid may collect in your hands and feet and in various tissues of your body, including in the sac around your heart or lungs. Call your doctor if you have trouble breathing.
- **Poor wound healing.** RAPAMUNE may cause your wounds to heal slowly or not heal well. Tell your doctor if you have any redness or drainage, your wound does not heal, or the wound opens up.
- **Increased levels of cholesterol and triglycerides (lipids or fat) in your blood.** Your doctor should do blood tests to check your lipids during treatment with RAPAMUNE. Your doctor may prescribe treatment with diet, exercise, or medicine if your lipid levels are too high. During treatment with RAPAMUNE, your blood levels of cholesterol and triglycerides may remain high even if you follow your prescribed treatment plan.
- **Effects on kidney function.** When RAPAMUNE is taken with cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune), the function of your transplanted kidney may be affected. Your doctor should regularly do tests to check your kidney function while you are taking RAPAMUNE with cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune).
- **Increased protein in your urine.** Your doctor may regularly test your urine protein.
- **Increased risk for viral infections.**
  - Certain viruses can live in your body and cause active infections when your immune system is weak. BK virus can affect how your kidney works and cause your transplanted kidney to fail.
  - A certain virus can cause a rare serious brain infection called Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). PML usually causes death or severe disability. Call your doctor right away if you notice any new or worsening medical problems such as:
    - confusion
    - sudden change in thinking, walking, strength on one side of your body
    - other problems that have lasted over several days
- **Lung or breathing problems.** This can sometimes lead to death. Tell your doctor if you have a new or worsening cough, shortness of breath, difficulty breathing or any new breathing problems. Your doctor may need to stop RAPAMUNE or lower your dose.
- **Blood clotting problems.** When RAPAMUNE is taken with cyclosporine or tacrolimus, you may develop a blood clotting problem. Tell your doctor if you get any unexplained bleeding or bruising.
- **Possible harm to your unborn baby.** RAPAMUNE can harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with RAPAMUNE and for 12 weeks after ending treatment with RAPAMUNE. See **"What should I tell my doctor before taking RAPAMUNE?".**

The most common side effects of RAPAMUNE in people with renal transplant include:

- high blood pressure
- pain (including stomach and joint pain)
- diarrhea
- headache
- fever
- urinary tract infection
- low red blood cell count (anemia)
- nausea
- low platelet count (cells that help blood to clot)
- high blood sugar (diabetes)

The most common side effects of RAPAMUNE in people with LAM include:

- mouth sores
- diarrhea
- stomach pain
- nausea
- sore throat
- acne
- chest pain
- upper respiratory tract infection
- headache
- dizziness
- sore muscles

Other side effects that may occur with RAPAMUNE:

- RAPAMUNE may affect fertility in females and may affect your ability to become pregnant. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.
- RAPAMUNE may affect fertility in males and may affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of RAPAMUNE. For more information ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store RAPAMUNE?

RAPAMUNE tablets:

- Store RAPAMUNE tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Blister cards and strips: Keep the tablets in the original blister container and use the outer carton to protect blister cards and strips from light.
- Bottles: Keep the bottle of RAPAMUNE tablets tightly closed.

RAPAMUNE oral solution:

- Store bottles of RAPAMUNE oral solution in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Protect from light.
- If necessary, bottles of RAPAMUNE oral solution can be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for up to 15 days.
- When a bottle of RAPAMUNE oral solution is opened, it should be used within 1 month.
- Use any diluted RAPAMUNE oral solution right away.

Do not use RAPAMUNE after the expiration date. The expiration date refers to the last day of that month.

Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep RAPAMUNE and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of RAPAMUNE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use RAPAMUNE for a condition for which it was not prescribed. Do not give RAPAMUNE to other people even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about RAPAMUNE. If you would like more information talk to your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about RAPAMUNE that is written for health professionals.

For more information, go to www.rapamune.com or call 1-800-934-5556.

What are the ingredients in RAPAMUNE?

Active ingredients: sirolimus

Inactive ingredients: RAPAMUNE Oral Solution: 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.

Inactive ingredients: RAPAMUNE Tablets: 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.



Distributed by
Wyeth Pharmaceuticals LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

For Rapamune Oral Tablets and Oral Solution:

LAB-0578-8.2

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised August 2022

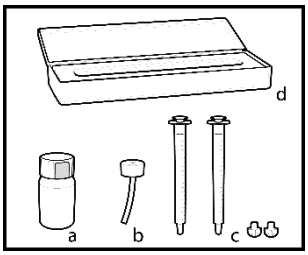
INSTRUCTIONS FOR USE

RAPAMUNE /RAAP-a-**mune/**
(sirolimus)
Oral Solution

Be sure that you read and understand the following instructions for the correct way to dilute and take RAPAMUNE Oral Solution. Ask your pharmacist or doctor if you are not sure.
Important:

- Always keep the bottle in an upright position.
- You may store RAPAMUNE Oral Solution that is in a syringe at room temperature up to 77°F (25°C) or in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for up to 24 hours. See "How should I store RAPAMUNE?" at the end of this Instructions for Use.
- RAPAMUNE Oral Solution can develop a slight haze when it is refrigerated. If this happens, bring the RAPAMUNE Oral Solution to room temperature and then gently shake the bottle until the haze goes away.
- Only use a glass or plastic cup to dilute RAPAMUNE Oral Solution.
- If you are a caregiver, do not let RAPAMUNE Oral Solution come in contact with your skin or eyes. If you get the oral solution on your skin, wash the area well with soap and water. If you get the oral solution in your eyes, rinse with plain water.
- If you spill RAPAMUNE Oral Solution, dry the area with a dry paper towel and then wipe the area with a wet paper towel. Throw away the paper towels in the trash and wash your hands well with soap and water.

Each RAPAMUNE Oral Solution carton contains:

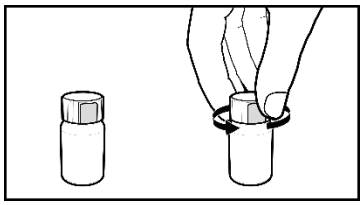


a) a 2 oz. (60 mL fill) amber glass bottle of sirolimus (concentration of 1 mg/mL)
b) 1 oral syringe adapter for fitting into the neck of the bottle
c) enough disposable oral syringes (amber color) and caps for daily dosing
d) 1 carrying case

You will also need:

- glass or plastic cup
- 6 oz. of water or orange juice only

Figure 1: Opening the bottle



1. Open the solution bottle.

- Remove the safety cap by squeezing the tabs on each side of the cap and twisting counterclockwise (Figure 1).

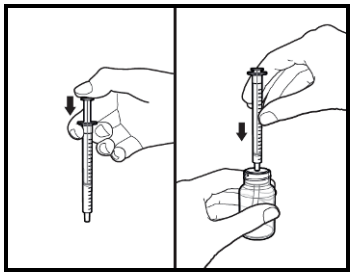
Figure 2: Inserting adapter



2. The **first time** you use a bottle of RAPAMUNE Oral Solution:

- Insert the oral syringe adapter (plastic tube with stopper) tightly into the bottle until it is even with the top of the bottle (Figure 2).
- Do not remove the oral syringe adapter from the bottle once inserted.

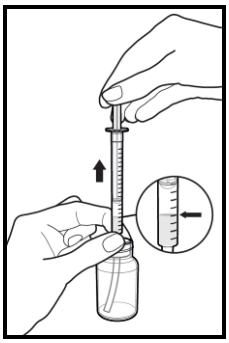
Figure 3: Inserting syringe



3. Use a new disposable amber oral syringe for each dose of RAPAMUNE Oral Solution.

- Fully push down (depress) on the plunger of the disposable amber oral syringe.
- Then, tightly insert the oral syringe into the opening in the adapter (Figure 3).

Figure 4: Withdrawing solution

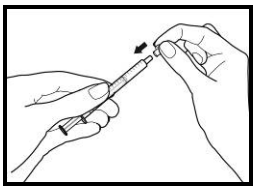


4. Withdraw the prescribed amount of RAPAMUNE Oral Solution:

- Gently pull back the plunger of the syringe until the level of the oral solution is even with the marking on the syringe for your prescribed dose.
- Always keep the bottle in an upright position.
- If bubbles form within the oral solution in the syringe, empty the syringe into the bottle and repeat step 4 (Figure 4).

- You may need to repeat step 4 more than once to draw up your prescribed dose.

Figure 5: Capping syringe



5. If your doctor tells you to carry your medicine with you:

- Each dose of RAPAMUNE Oral Solution should be placed in an oral syringe. Place a cap securely on each syringe. The cap should snap into place (Figure 5).
- Place the capped syringe in the enclosed carrying case (Figure 6). If you need more than 1 carrying case, talk with your doctor or pharmacist.
- See 'How should I store RAPAMUNE' for storage instructions.

Figure 6: Placing syringe in carrying case

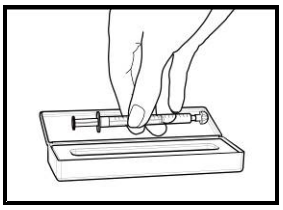


Figure 7: Emptying syringe into glass



6. Taking a dose of RAPAMUNE Oral Solution:

- Choose a clean flat work surface. Place a clean paper towel on the work surface. Wash and dry your hands.
- Empty the syringe into a glass or plastic cup containing at least 2 ounces (1/4 cup, 60 mL) of water or orange juice, stir vigorously for 1 minute and drink right away (Figure 7).
- If more than 1 syringe is needed for your prescribed dose, empty the oral solution from each syringe into the same glass or plastic cup of water or orange juice.
- Refill the container with at least 4 ounces (1/2 cup, 120 mL) of water or orange juice, stir vigorously again and drink the rinse solution. Do not mix RAPAMUNE Oral Solution with apple juice, grapefruit juice, or other liquids. Only glass or plastic cups should be used to mix RAPAMUNE Oral Solution.
- The syringe and cap should be used only one time and then thrown away.

- Throw away the paper towel and clean the work surface. Wash your hands.

7. Always store the bottles of medication in the refrigerator.

How should I store RAPAMUNE?

- Store bottles of RAPAMUNE Oral Solution in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Protect from light.
- Store RAPAMUNE Oral Solution that is in a syringe at room temperature up to 77°F (25°C) or in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for up to 24 hours.
- If necessary, bottles of RAPAMUNE Oral Solution can be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for up to 15 days.
- When a bottle of RAPAMUNE Oral Solution is opened, it should be used within 1 month.
- Use any diluted RAPAMUNE Oral Solution right away.

Keep RAPAMUNE and all medicines out of the reach of children.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.



Distributed by
Wyeth Pharmaceuticals LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

LAB-0579-5.1
Revised: August 2021

英国「Rapamune®」の添付文書（和訳）

（2022 年 5 月 4 日版）

和訳と英語原文間に齟齬がある場合は、英語原文が優先する。

Rapamune 0.5 mg コーティング錠

製品特性概要（2022 年 5 月 4 日更新）：Pfizer Limited

1 医薬品名
2 組成・性状
3 剤形
4 臨床特性
4.1 効能・効果
4.2 用法・用量
4.3 禁忌
4.4 特別な警告及び使用上の注意
4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用
4.6 受胎能、妊娠及び授乳
4.7 自動車運転及び機械操作への影響
4.8 副作用
4.9 過量投与
5 薬理学的特性
5.1 薬力学的特性
5.2 薬物動態学的特性
5.3 前臨床安全性データ
6 薬剤特性
6.1 添加物一覧
6.2 配合禁忌
6.3 使用期限
6.4 保管時の特別な注意
6.5 容器の性状及び内容物
6.6 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意事項
7 販売承認取得者
8 販売承認番号
9 初回製造承認日／製造承認更新日
10 本文改訂年月

1 医薬品名

Rapamune 0.5 mg コーティング錠

2 組成・性状

1 錠中にシロリムス 0.5 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物

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。

添加物の完全リストについては、6.1 項を参照のこと。

3 剤形

コーティング錠（錠剤）。

黄褐色の三角形のコーティング錠で、片面に「RAPAMUNE 0.5 mg」と刻印されている。

4 臨床特性

4.1 効能・効果

Rapamune は、軽度から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 ヵ月間シクロスポリン・マイクロエ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推奨される。Rapamune は、シクロスポリン・マイクロエ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、5.1 項参照）。

Rapamune は、中等度の肺疾患又は肺機能の低下を伴う孤発性リンパ脈管筋腫症患者に適応となる（4.2 項、5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

用量

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 ヵ月）

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・マイクロエマルジョン製剤の漸減療法により至適化すること。移植後最初の 2～3 ヵ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 ヵ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極めて高いため、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）を示した。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 の用量調節を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推奨される。

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）であることが推奨される。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した場合、シロリムスの用量を増量しない限りシロリムス濃度が低下する。薬物動態学的相互作用の消失（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大幅に上昇させる必要がある場合、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。本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うえ、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。

孤発性リンパ脈管筋腫症（S-LAM）患者

治療は適切な資格を有する専門医が開始し、その指導のもとで継続すること。

S-LAM 患者の場合、Rapamune の初期投与量は 2 mg/日である。シロリムスの全血中トラフ濃度は、10～20 日後に測定し、5～15 ng/mL の濃度を維持するように投与量を調節すること。

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）という単比例で調節することができる。シロリムスは半減期が長いために、非定常状態のシロリムス濃度による頻回の Rapamune の用量調整は、過剰投与または過少投与につながる可能性がある。Rapamune 維持量を調節した場合、患者は少なくとも 7～14 日間、この新しい維持量を継続した後、濃度モニタリングを行いながらさらに用量を調節すること。安定した投与量が達成されたら、薬物治療モニタリングを少なくとも 3 ヵ月ごとに実施すること。

1 年を超える S-LAM の治療に関する比較対照試験のデータは現在入手されていないため、長期間使用する場合は、治療のベネフィットを再評価すること。

特別な患者集団

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

Rapamune 内用液の臨床試験では組み入れた 65 歳を超える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 減量することが推奨される。

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推奨される（*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。現在得られているデータを 4.8 項、5.1 項及び 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 項参照）。

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 6.1 項に示した添加物に対する過敏症がある場合。

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腎移植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腎移植患者では、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

アナフィラキシー反応／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）

併用療法

免疫抑制剤（腎移植患者のみ）

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とシロリムスとの併用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 ヵ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くと、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推奨される。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 Rapamune への切り替え 6～24 ヵ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）。よって、非盲検無作為化試験から得た情報に基づくと、維持期腎移植患者における CNI 阻害剤であるタクロリムスから Rapamune への切り替えは、有効性のベネフィットがなく好ましくない安全性プロファイルと関連していたため推奨されない（5.1 項参照）。

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／又はフィブラート系の併用投与の忍容性は良好であった。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／又はフィブラ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症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、テリスロマイシン、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）。

血管浮腫

Rapamune とアンジオテンシン変換酵素（ACE）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。例えば、（ACE 阻害剤の併用有無に関わらず、）強力な CYP3A4 阻害剤との相互作用によるシロリムス濃度の上昇も、血管浮腫を増強する可能性がある（4.5 項参照）。血管浮腫は Rapamune の投与中止または減量により解消されることがある。

腎移植患者における生検で確定診断された急性拒絶反応（BCAR）の増加率は、ACE 阻害剤とシロリムスの併用で観察されている（5.1 項参照）。シロリムスを投与されている患者に、ACE 阻害剤を併用する場合は、注意深くモニタリングすること。

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ことがある。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（UV）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）、致死的感染症、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。

腎移植患者におけ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的な疾患を引き起こすこともある。

抗菌薬予防投与を受けていない腎移植患者では、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薬予防投与を移植後初期 12 ヵ月間行うこと。

サイトメガロウイルス（CMV）感染予防は、特にCMV感染症を発現するリスクの高い患者に対して腎移植後3ヵ月間行うことが推奨される。

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推奨される。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維持量を1/2減量することが推奨される（4.2項、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期間、薬物治療モニタリングを行うこと（4.2項、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件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ヵ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り付けた臨床試験では、12ヵ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ヵ月後の生検で確定診断された急性肝移植片拒絶反応率はいずれも、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（大部分は致死的）が報告されている。

全身への影響

Rapamune投与患者では、リンパ嚢腫及び創離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）が30 kg/m^{2}超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。

また、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。

Rapamuneの投与は、処置を要する可能性のある血清コレステロール及びトリグリセリド増加と関連していた。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、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は、本剤を服用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

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させ、シロリムス濃度を上昇させる。CYP3A4 誘導剤（リファンピン、リファブチン等）はシロリムスの代謝を増加させ、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 倍上昇させ、AUC 及び C_{max} をそれぞれ約 82%及び 71%低下させた。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（CYP3A4 阻害剤）

ケトコナゾール反復投与は、シロリムスの 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 内用液からの吸収量、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）。

ボリコナゾール（CYP3A4 阻害剤）

健康被験者にシロリムス（2 mg 単回投与）を経口ボリコナゾール（400 mg を 12 時間ごとに 1 日投与、次いで 100 mg を 12 時間ごとに 8 日間投与）反復投与と併用すると、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。シロリムスとボ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により、両剤の吸収速度及び吸収量が有意に上昇した。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 A（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、健康被験者に同時に投与した場合又は 4 時間間隔で投与した場合も、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推奨される。

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学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学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

CYP3A4 阻害剤はシロリムスの代謝を低下させ、血中シロリムス濃度を上昇させる可能性がある。このような阻害剤には、特定の抗真菌剤（クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、特定の抗生物質（トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、特定のプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インジナビル、ボセプレビル、テラプレビル等）、ニカルジピン、ブロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール及びレテルモビルがある。

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、セイヨウオトギリソウ［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 P450 CYP2C9、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、薬物動態学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、アトロバスタチン、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学的相互作用は認められなかった。

小児集団

相互作用の試験は、成人に対してのみ実施されている。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性

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

妊娠

妊婦でのシロリムス投与に関するデータはないか、限られている。動物試験では、生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。ヒトでの潜在的リスクは不明である。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、有効性の高い避妊法を用いなければならない。

授乳

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。シロリムスがヒト母乳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ため、Rapamune 治療中は授乳を中止すること。

受胎能

一部の 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への影響

Rapamune は、自動車運転及び機械操作への既知の影響はない。自動車運転及び機械操作への影響について試験は実施されていない。

4.8 副作用

腎移植における臓器拒絶反応の予防で観察された副作用

最も報告の多かった副作用（患者の 10%超で発現）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伴い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使用経験に基づく。

器官別大分類では、副作用は非常によくみられる事象（10%以上）；よくみられる事象（1%以上 10%未満）；あまりみられない事象（0.1%以上 1%未満）；まれにみられる事象（0.01%以上 0.1%未満）；頻度不明（入手可能な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（10%以上）**	**よくみられる事象（1%以上 10%未満）**	**あまりみられない事象（0.1%以上 1%未満）**	**まれにみられる事象（0.01%以上 0.1%未満）**	**頻度不明（入手可能なデータから推測不能）**
感染症および寄生虫症	肺炎 真菌、ウイルス及び細菌感染 単純ヘルペス感染 尿路感染	敗血症 腎盂腎炎 サイトメガロウイルス感染 水痘帯状疱疹ウイルスによる帯状疱疹	クロストリジウム・ディフィシル腸炎 マイコバクテリア感染症（結核を含む） エプスタイン・バーウイルス感染		
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）		非黒色腫皮膚癌*	リンパ腫* 悪性黒色腫* 移植後リンパ増殖性障害		皮膚神経内分泌癌*
血液およびリンパ系障害	血小板減少症 貧血 白血球減少症	溶血性尿毒症症候群 好中球減少症	汎血球減少症 血栓性血小板減少性紫斑病		
免疫系障害		過敏症（血管浮腫、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応を含む）			
代謝および栄養障害	低カリウム血症 低リン酸血症 高脂血症（高コレステロール血症を含む） 高血糖 高トリグリセリド血症 糖尿病				
神経系障害	頭痛				可逆性後白質脳症症候群
心臓障害	頻脈	心嚢液貯留			
血管障害	高血圧 リンパ嚢腫	静脈血栓症（深部静脈血栓症を含む）	リンパ浮腫		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		肺塞栓症 肺臓炎* 胸水 鼻出血	肺出血	肺胞蛋白症	
胃腸障害	腹痛 便秘 下痢 悪心	膵炎 口内炎 腹水			
肝胆道系障害	肝機能検査異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を含む）		肝不全*		
皮膚および皮下組織障害	発疹 ざ瘡		剥脱性皮膚炎	過敏性血管炎	
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*		

器官別大分類	非常によくみられる事象（10%以上）	よくみられる事象（1%以上 10%未満）	あまりみられない事象（0.1%以上 1%未満）	まれにみられる事象（0.01%以上 0.1%未満）	頻度不明（入手可能なデータから推測不能）
生殖器および乳房障害	月経異常（無月経、月経過多を含む）	卵巣嚢胞			
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫 末梢性浮腫 発熱 疼痛 治癒不良*				
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加 血中クレアチニン増加				

*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 ウイ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伴い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施行患者では、感染性原因の特定されない間質性肺疾患（肺臓炎、まれに器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (BOOP)、肺線維症を含む）の症例が認められており、中には致死的な症例もあった。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、瘢痕ヘルニア、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。

一部の 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。

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、心嚢液貯留（小児及び成人において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。

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 ヵ月間）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を用いて確認すること。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。症例によっては、卵巣嚢胞及び月経異常は Rapamune を中止することで回復した。

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）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（5.1 項参照）。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を含むがこれらに限らない）、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（4.1 項参照）。

20 歳以下の腎移植患者（登録例 274 例）を組み入れたもう 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 ヵ月後に開始）の安全性評価を目的としたが、19 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 を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）。

孤発性リンパ脈管筋腫症（S-LAM）患者における副作用

リンパ脈管筋腫症患者 89 例（そのうち S-LAM 81 例、42 例が Rapamune 投与群）を対象とした比較対照試験において安全性を評価した（5.1 項参照）。S-LAM 患者で観察された副作用は、腎移植における臓器拒絶反応予防の適応における既知の安全性プロファイルと一致しており、また Rapamune 投与群でプラセボ群と比較して体重減少の発現率が高かった（それぞれ 9.5%及び 2.6%）。

副作用が疑われる事象の報告

本剤の製造販売承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それにより、本剤のリスク・ベネフィットバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は、Yellow Card Scheme（www.mhra.gov.uk/yellowcard 又は Google Play もしくは Apple App Store で MHRA イエローカードを検索）により、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

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。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 薬力学的特性

薬物療法的分類：免疫抑制剤、選択的免疫抑制剤

ATC 分類：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。

リンパ脈管筋腫症（LAM）には、結節性硬化症複合体（TSC）遺伝子（LAM 細胞）の不活化変異を含む平滑筋様細胞による肺組織浸潤が含まれる。TSC 遺伝子機能の喪失は、mTOR シグナル伝達経路を活性化し、細胞増殖とリンパ管新生成長因子の放出をもたらす。シロリムスは、活性化された mTOR 経路を阻害し、LAM 細胞の増殖を阻害する。

臨床試験

臓器拒絶反応の予防

第 III 相シクロスポリン離脱 – Rapamune 持続投与試験において、軽度から中等度の免疫学的リスクを有する患者を対象に検討した。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み入れ、さらに前回の移植片が移植後 6 ヵ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、血清クレアチニンが 400 µmol/L 超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、本治療法は推奨されない。

12 ヵ月、24 ヵ月及び 36 ヵ月後の移植片生着率及び患者生存率は両群で同程度であった。48 ヵ月後には、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 ヵ月までの期間中、生検で判明し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 ヵ月、24 ヵ月、36 ヵ月、48 ヵ月及び 60 ヵ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 ヵ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 ヵ月までに、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 ヵ月後）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化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、アザチオプリン、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 が 40 mL/min 超の患者層では、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 年後で同程度であった。試験治療下で発現した有害事象は Rapamune 切り替え後最初の 6 ヵ月間により多く発現した。ベースライン時の算出 GFR が 40 mL/min 超の患者層において、尿蛋白／クレアチニン比の平均値及び中央値は 24 ヵ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の発現率は、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 が 40 mL/min 超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 年後の算出 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、死亡率は同程度であったが、尿蛋白排泄量は本部分集団の Rapamune 投与群で増加した。

腎移植患者を対象に移植後 3～5 ヵ月でタクロリムスからシロリムスに切り替えた群、又はタクロリムスを継続した群を比較した非盲検無作為化多施設共同試験では、2 年後の腎機能に有意差はなかった。シロリムスに切り替えた群では、タクロリムスを継続した群と比較して、有害事象の発現（99.2%対 91.1%、p=0.002*）及び有害事象による投与の中止（26.7%対 4.1%、p<0.001*）が多かった。生検で確定診断された急性拒絶反応の発現率は、2 年間を通じてタクロリムス継続群（2 例、1.6%）と比較してシロリムス切り替え群（11 例、8.4%）の患者で高かった（p=0.020*）；シロリムス切り替え群における拒絶反応の多くは、重症度が軽度（9 例中 8 例［89%］T-cell BCAR、4 例中 2 例［50%］抗体関連型 BCAR）であった。同じ生検で抗体関連型拒絶反応と T 細胞関連型拒絶反応の両方があった患者は、カテゴリーごとにカウントした。シロリムスに切り替えた患者は、無作為化後に何らかの糖尿病治療が 30 日以上又は少なくとも 25 日間のノンストップ（ギャップなし）使用、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上又は非空腹時血糖値が 200 mg/dL 以上の新たな糖尿病を発症した（18.3%対 5.6%、p=0.025*）。皮膚の扁平上皮癌の発生率は、シロリムス切り替え群で低かった（0%対 4.9%）。*注：多重性制御されていない p 値

2 件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。

カルシニューリン阻害剤からシロリムスに切り替えた腎移植患者における蛋白尿予防のためのラミプリルとプラセボを比較した無作為化試験の評価では、52 週間までの BCAR 患者数の違いが認められた（それぞれ 13 例（9.5%）対 5 例（3.2%）、p=0.073）。ラミプリル 10 mg を開始した患者は、ラミプリル 5 mg を開始した患者と比較して BCAR の割合が高かった（15%対 5%）。ほとんどの拒絶反応は、切り替え後最初の 6 ヵ月以内に発生し、重症度は軽度であった。試験中に移植片機能損失は報告されなかった（4.4 項参照）。

孤発性リンパ脈管筋腫症（S-LAM）患者

S-LAM 治療に対する Rapamune の安全性と有効性を評価した無作為化二重盲検多施設共同比較試験では、TSC-LAM 又は S-LAM の患者に、Rapamune（用量調節 5～15 ng/mL）又はプラセボの 12 ヵ月の治療期間、それに続く 12 ヵ月の観察期間で比較した。89 例の患者が米国、カナダ及び日本の 13 施設に登録され、そのうち 81 例の S-LAM 患者をプラセボ群（39 例）又は Rapamune 群（42 例）に無作為に割り付けた。主要な選択基準は、ベースライン時における気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV1）が 70%以下とした。S-LAM 患者では、中等度に進行した肺疾患を有し、ベースライン時の FEV1 は予測値の 49.2±13.6%（平均±SD）であった。主要評価項目は、FEV1 の変化率（傾き）の各投与群間の差とした。S-LAM 患者における治療期間中、FEV1 変化率（平均±SE）は、プラセボ群で－12±2 mL/月、ラパマイシン群で 0.3±2 mL/月であった（p<0.001）。治療期間中の FEV1 の平均変化量の絶対的な群間差は 152 mL であり、登録時の平均 FEV1 の約 11%であった。

プラセボ群と比較して、シロリムス群は、ベースラインから 12 ヵ月後の努力肺活量（それぞれ－12±3 mL/月対 7±3 mL/月、p<0.001）、血清血管内皮増殖因子-D（VEGF-D；それぞれ－8.6±15.2 対-85.3±14.2 pg/mL/月、p<0.001）、QOL（視覚的アナログスケール-QOL［VAS-QOL］スコア：それぞれ－0.3±0.2 対 0.4±0.2 /月、p=0.022）及び S-LAM 患者の活動度（それぞれ－0.009±0.005 対 0.004±0.004/月、p=0.044）において改善がみられた。S-LAM 患者の機能的残気量、6 分間歩行距離、肺拡散能力又は全般的な健康の良好さを評価する質問表スコアの変化において、両投与群間で有意な差はみられなかった。

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 歳未満の腎移植患者を登録した 36 ヵ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、生検で確定診断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を含むがこれらに限らない）、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剤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中心静脈閉塞症（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 薬物動態学的特性

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ているため、これを要約する。錠剤に直接関わる情報は、別途、経口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（Sandimune）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 時間であった。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。健康被験者に[^{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 臨床試験では組み入れた 65 歳を超える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 歳を超える腎移植患者 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/m^2）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/m^2）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、同程度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、健常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、健常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。

薬物動態学的／薬力学的関係

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、他の含量錠剤の代用として、0.5 mg 錠剤を複数投与してはならない。

健康被験者において錠剤を単回投与した場合、シロリムスの平均バイオアベイラビリティ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化試験において治療的同等性が証明された。内用液と錠剤を切り替える場合、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推奨される。また、異なる含量錠剤間で切り替える場合も、トラフ濃度を確認することが推奨される。

Rapamune 錠剤を高脂肪食摂取後に投与した健康被験者 24 例では、C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 65%、32%及び 23%増加した。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 臨床試験では組み入れた 65 歳を超える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 歳を超える腎移植患者 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 ヵ月）：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速やかに到達した。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 ヵ月後及び 3 ヵ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±2.18 ng/mL；$C_{max,ss}$ 15.0±4.9 ng/mL；$t_{max,ss}$ 3.46±2.40 時間；$AUC_{\tau,ss}$ 230±67 ng・h/mL；CL/F/WT、139±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±2.50 ng/mL；$C_{max,ss}$ 14.4±5.3 ng/mL；$t_{max,ss}$ 2.12±0.84 時間；$AUC_{\tau,ss}$ 194±78 ng・h/mL；CL/F/W 173±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±3.0 ng/mL（5.0～13 ng/mL）及び 2.1±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 ヵ月後～12 ヵ月後まで、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±4.1 ng/mL（14～24 ng/mL）及び 8.2±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学的相互作用の消失（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。

リンパ脈管筋腫症（LAM）

LAM 患者を対象とした臨床試験において、2 mg/日の用量でシロリムス錠剤を 3 週間投与した後の全血中シロリムストラフ濃度の中央値は、6.8 ng/mL（四分位範囲 4.6～9.0 ng/mL; n=37）であった。血中濃度モニタリング下（目標濃度 5～15 ng/mL）における、12 ヵ月の治療終了時のシロリムス濃度の中央値は 6.8 ng/mL（四分位範囲 5.9～8.9 ng/mL; n=37）であった。

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、膵島細胞空胞化、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がん原性試験により、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、精巣重量の減少及び／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 薬剤特性

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（シェラック）

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

カルナウバロウ

刻印インク（シェラック、赤色酸化鉄、プロピレングリコール［E1520］、濃縮アンモニア溶液、シメチコン）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

3 年間。

6.4 保管時の特別な注意

25℃を超えて保管しないこと。

遮光のためにブリスターを外箱に入れておくこと。

6.5 容器の性状及び内容物

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）製アルミニウムブリスター包装。

上記のサイズすべてが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意事項

未使用製剤又は廃棄物の取り扱い及び廃棄については、地域の法律に従うこと。

7 販売承認取得者

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

8 販売承認番号

PLGB 00057/1612

9 初回製造承認日／製造承認更新日

初回製造承認日：2001 年 3 月 13 日
製造承認更新日：2011 年 3 月 13 日

10 本文改訂年月

2021 年 12 月
Ref: RA 17_1

企業連絡先情報

Pfizer Limited

住所
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ

電話番号
+44 (0)1304 616 161

医療情報に関する直通電話
+44 (0)1304 616161

医療情報に関するホームページ
www.pfizermedicalinformation.co.uk

Rapamune 0.5mg coated tablets

Summary of Product Characteristics Updated 04-May-2022 | Pfizer Limited

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

1. Name of the medicinal product

Rapamune 0.5 mg coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each coated tablet contains 0.5 mg sirolimus.

Excipients with known effect

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

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Coated tablet (tablet).

Tan-coloured, triangular-shaped, coated tablet marked “RAPAMUNE 0.5 mg” on one side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

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).

Rapamune is indicated for the treatment of patients with sporadic lymphangioleiomyomatosis with moderate lung disease or declining lung function (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prophylaxis of organ rejection

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of an appropriately qualified specialist in transplantation.

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.

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.

Patients with sporadic lymphangioleiomyomatosis (S-LAM)

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of an appropriately qualified specialist.

For patients with S-LAM, the initial Rapamune dose should be 2 mg/day. Sirolimus whole blood trough concentrations should be measured in 10 to 20 days, with dosage adjustment to maintain concentrations between 5 to 15 ng/mL.

In most patients, dose adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose=current dose x (target concentration/current concentration). 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. Once a stable dose is achieved, therapeutic drug monitoring should be performed at least every 3 months.

Data from controlled studies for treatment of S-LAM longer than one year are currently not available, therefore the benefit of treatment should be reassessed when used long-term.

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. The efficacy and safety data are too limited to allow specific recommendations for use of sirolimus in Black recipients.

Elderly

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).

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

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Rapamune has not been adequately studied in renal transplant patients at high immunological risk, therefore use is not recommended in this group of patients (see section 5.1).

In renal transplant 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).

Concomitant therapy

Immunosuppressive agents (Renal transplant patients only)

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 IL-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). Based on information from an open-label randomised study, conversion from the calcineurin inhibitor tacrolimus to Rapamune in maintenance renal transplant patients was associated with an unfavourable safety profile without efficacy benefit and can therefore not be recommended (see section 5.1).

The concomitant use of Rapamune with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced haemolytic uraemic syndrome/thrombotic thrombocytopaenic 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).

Angioedema

The concomitant administration of Rapamune and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has resulted in angioneurotic oedema-type reactions. Elevated sirolimus levels, for example due to interaction with strong CYP3A4 inhibitors, (with/without concomitant ACE inhibitors) may also potentiate angioedema (see section 4.5). In some cases, the angioedema has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune.

Increased rates of biopsy confirmed acute rejection (BCAR) in renal transplant patients have been observed with concomitant use of sirolimus with ACE inhibitors (see section 5.1). Patients receiving sirolimus should be monitored closely if taking ACE inhibitors concomitantly.

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 ultraviolet (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 in renal transplant patients 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 renal transplant 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 renal 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 in renal transplant patients and wound dehiscence. Patients with a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m^2 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 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

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.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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 certain antifungals (e.g. clotrimazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), certain antibiotics (e.g. troleandomycin, telithromycin, clarithromycin), certain protease inhibitors (e.g. ritonavir, indinavir, boceprevir, and telaprevir), nicardipine, bromocriptine, cimetidine, danazol and letermovir.

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 P_{450} 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/sulfamethoxazole.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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 or limited amount of 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 unknown 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 treatment with Rapamune.

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).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

Undesirable effects observed with prophylaxis of organ rejection in renal transplantation

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 (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); 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 (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Infections and infestations	Pneumonia; Fungal infection; Viral infection; Bacterial infection; Herpes simplex infection; Urinary tract infection	Sepsis; Pyelonephritis; Cytomegalo-virus infection; Herpes zoster caused by the varicella zoster virus	*Clostridium difficile* colitis; Mycobacterial infection (including tuberculosis); Epstein-Barr virus infection		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		Non-melanoma skin cancer*	Lymphoma*; Malignant melanoma*; Post-transplant lymphoproliferative disorder		Neuroendocrine carcinoma of the skin*
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopaenia; Anaemia; Leucopenia	Haemolytic uraemic syndrome; Neutropaenia	Pancytopaenia; Thrombotic thrombocytopaenic purpura		
Immune system disorders		Hypersensitivity (including angioedema, anaphylactic reaction, and anaphylactoid reaction)			
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia; Hypophosphataemia; Hyperlipidaemia (including hypercholesterolaemia); Hyperglycaemia; Hypertriglyceridaemia; Diabetes mellitus				
Nervous system disorders	Headache				Posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Tachycardia	Pericardial effusion			
Vascular disorders	Hypertension; Lymphocele	Venous thrombosis (including deep vein thrombosis)	Lymphoedema		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Pulmonary embolism; Pneumonitis*; Pleural effusion; Epistaxis	Pulmonary haemorrhage	Alveolar proteinosis	
Gastrointestinal	Abdominal pain;	Pancreatitis;			

disorders	Constipation; Diarrhoea; Nausea	Stomatitis; Ascites			
Hepatobiliary disorders	Liver function test abnormal (including alanine aminotransferase increased and aspartate aminotransferase increased)		Hepatic failure*		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash; Acne		Dermatitis exfoliative	Hypersensitivity vasculitis	
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	Menstrual disorder (including amenorrhoea and menorrhagia)	Ovarian cyst			
General disorders and administration site conditions	Oedema; Oedema peripheral; Pyrexia; Pain; Impaired healing*				
Investigations	Blood lactate dehydrogenase increased; Blood creatinine 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.

Hepatoxicity 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 aetiology 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 amenorrhoea 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 Epstein-Barr virus (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).

Undesirable effects observed with patients with S-LAM

Safety was assessed in a controlled study involving 89 patients with LAM, of which 81 patients had S-LAM and 42 of whom were treated with Rapamune (see section 5.1). The adverse drug reactions observed in patients with S-LAM were consistent with the known safety profile of the product for the indication prophylaxis of organ rejection in renal transplantation with the addition of weight decreased, which was reported in the study at a greater incidence with Rapamune when compared to that observed with placebo (common, 9.5% vs. common, 2.6%).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

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

5.1 Pharmacodynamic properties

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 FKPB-12, and that the FKPB 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.

LAM involves lung tissue infiltration with smooth muscle-like cells that harbour inactivating mutations of the tuberous sclerosis complex (TSC) gene (LAM cells). Loss of TSC gene function activates the mTOR signaling pathway, resulting in cellular proliferation and release of lymphangiogenic growth factors. Sirolimus inhibits the activated mTOR pathway and thus the proliferation of LAM cells.

Clinical studies

Prophylaxis of Organ Rejection

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 an open-label, randomised, comparative, multi-centre study where renal transplant patients were either converted from tacrolimus to sirolimus 3 to 5 months post-transplant or remained on tacrolimus, there was no significant difference in renal function at 2 years. There were more adverse events (99.2% vs. 91.1%, p=0.002*) and more discontinuations from the treatment due to adverse events (26.7% vs. 4.1%, p<0.001*) in the group converted to sirolimus compared to the tacrolimus group. The incidence of biopsy confirmed acute rejection was higher (p=0.020*) for patients in the sirolimus group (11, 8.4%) compared to the tacrolimus group (2, 1.6%) through 2 years; most rejections were mild in severity (8 of 9 [89%] T-cell BCAR, 2 of 4 [50%] antibody mediated BCAR) in the sirolimus group. Patients who had both antibody-mediated rejection and T-cell-mediated rejection on the same biopsy were counted once for each category. More patients converted to sirolimus developed new onset diabetes mellitus defined as 30 days or longer of continuous or at least 25 days non-stop (without gap) use of any diabetic treatment after randomisation, a fasting glucose ≥126 mg/dL or a non-fasting glucose ≥200 mg/dL after randomisation (18.3% vs. 5.6%, p=0.025*). A lower incidence of squamous cell carcinoma of the skin was observed in the sirolimus group (0% vs. 4.9%). *Note: p-values not controlled for multiple testing.

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.

In a randomised, comparative evaluation of ramipril versus placebo for the prevention of proteinuria in kidney transplant patients converted from calcineurin inhibitors to sirolimus, a difference in the number of patients with BCAR through 52 weeks was observed [13 (9.5%) vs. 5 (3.2%), respectively; p=0.073]. Patients initiated on ramipril 10 mg had a higher rate of BCAR (15%) compared to patients initiated on ramipril 5 mg (5%). Most rejections occurred within the first six months following conversion and were mild in severity; no graft losses were reported during the study (see section 4.4).

Sporadic Lymphangioleiomyomatosis (S-LAM) Patients

The safety and efficacy of Rapamune for treatment of S-LAM were assessed in a randomised, double-blind, multicentre, controlled trial. This study compared Rapamune (dose adjusted to 5-15 ng/mL) with placebo for a 12-month treatment period, followed by a 12-month observation period in patients with TSC-LAM or S-LAM. Eighty-nine (89) patients were enrolled at 13 study sites in the United States, Canada, and Japan of which 81 patients had S-LAM; of these patients with S-LAM, 39 were randomised to receive placebo and 42 to receive Rapamune. The key inclusion criteria was post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV1) ≤70% of predicted during the baseline visit. In patients with S-LAM, enrolled patients had moderately advanced lung disease, with baseline FEV1 of 49.2±13.6% (mean ±SD) of the predicted value. The primary endpoint was the difference between the groups in the rate of change (slope) in FEV1. During the treatment period in patients with S-LAM, the mean ±SE FEV1 slope was -12±2 mL per month in the placebo group and 0.3±2 mL per month in the Rapamune group (p<0.001). The absolute between-group difference in the mean change in FEV1 during the treatment period was 152 mL, or approximately 11% of the mean FEV1 at enrollment.

As compared with the placebo group, the sirolimus group had improvement from baseline to 12 months in measures of forced vital capacity (-12±3 vs. 7±3 mL per month, respectively, p<0.001), serum vascular endothelial growth factor D (VEGF-D; -8.6±15.2 vs. -85.3±14.2 pg/mL per month, respectively, p<0.001), and quality of life (Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL] score: -0.3±0.2 vs. 0.4±0.2 per month, respectively, p=0.022) and functional performance (-0.009±0.005 vs. 0.004±0.004 per month, respectively, p=0.044) in patients with S-LAM. There was no significant between-group difference in this interval in the change in functional residual capacity, 6-minute walk distance, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, or general well-being score in patients with S-LAM.

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 PTLD 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 cyclosphophamide 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

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 (Sandimune) 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 ± SD doses of 1.75 ± 0.71 mg/day (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m^2) while 14 adolescents aged 12-18 years received mean ± SD doses of 2.79 ± 1.25 mg/day (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m^2). The younger children had a higher weight-normalised CL/F (214 mL/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; $AUC_{\tau,ss}$ 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, $AUC_{\tau,ss}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$.

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).

Lymphangioleiomyomatosis (LAM)

In a clinical trial of patients with LAM, the median whole blood sirolimus trough concentration after 3 weeks of receiving sirolimus tablets at a dose of 2 mg/day was 6.8 ng/mL (interquartile range 4.6 to 9.0 ng/mL; n=37). With concentration-control (target concentrations 5 to 15 ng/mL), the median sirolimus concentration at the end of 12 months of treatment was 6.8 ng/mL (interquartile range 5.9 to 8.9 ng/mL; n=37).

5.3 Preclinical safety data

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

6.1 List of excipients

Tablet core:

Lactose monohydrate

Macrogol

Magnesium stearate

Talc

Tablet coating:

Macrogol

Glycerol monooleate

Pharmaceutical glaze (shellac)

Calcium sulfate

Microcrystalline cellulose

Sucrose

Titanium dioxide

Yellow iron oxide (E172)

Brown iron oxide (E172)

Poloxamer 188

α-tocopherol

Povidone

Carnauba wax

Printing ink (Shellac, Iron Oxide Red, Propylene Glycol [E1520], Concentrated Ammonia Solution, Simethicone)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Keep the blister in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Clear polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polychlorotrifluoroethylene (Aclar) aluminium blister packages of 30 and 100 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Marketing authorisation holder

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich, Kent

CT13 9NJ

United Kingdom

8. Marketing authorisation number(s)

PLGB 00057/1612

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 13 March 2001

Date of latest renewal: 13 March 2011

10. Date of revision of the text

12/2021

Ref: RA 17_1

Company Contact Details

Pfizer Limited

Address
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ

Telephone
+44 (0)1304 616 161

Medical Information Direct Line
+44 (0)1304 616161

Medical Information Website
www.pfizermedicalinformation.co.uk

PREPARED BY PFIZER INC

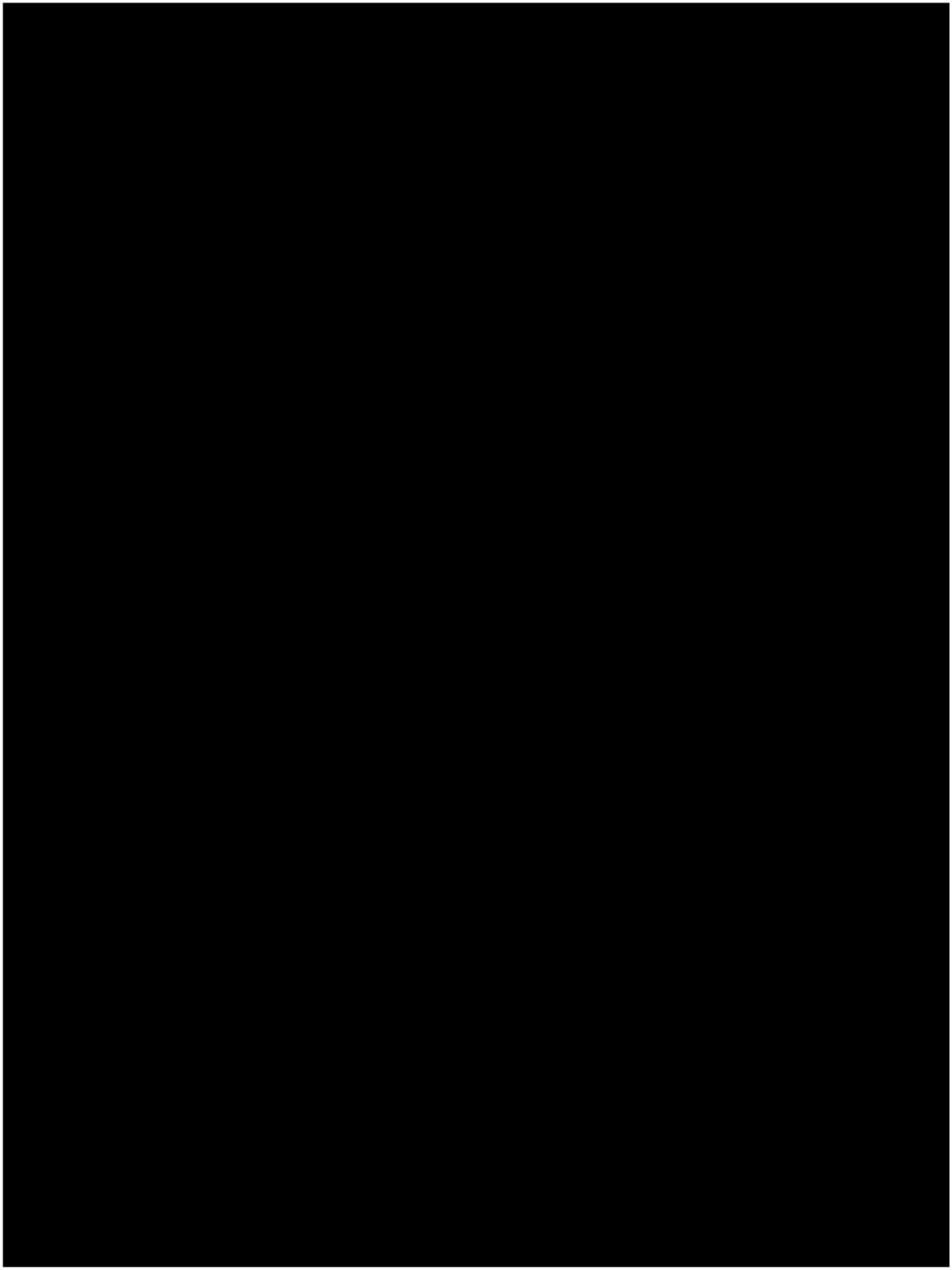
CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]-20[redacted]

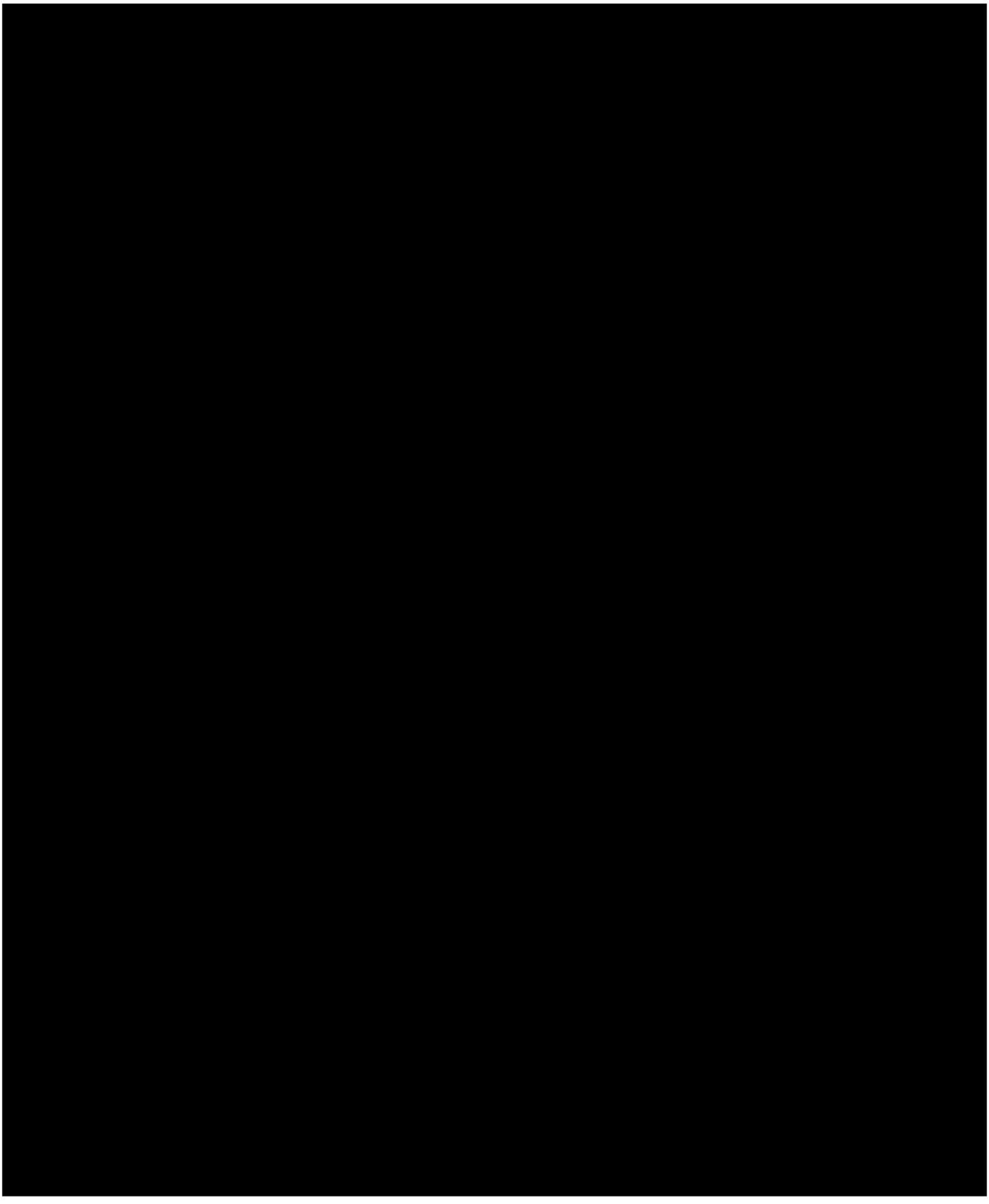
Date of Superseded CDS: [redacted]-20[redacted]

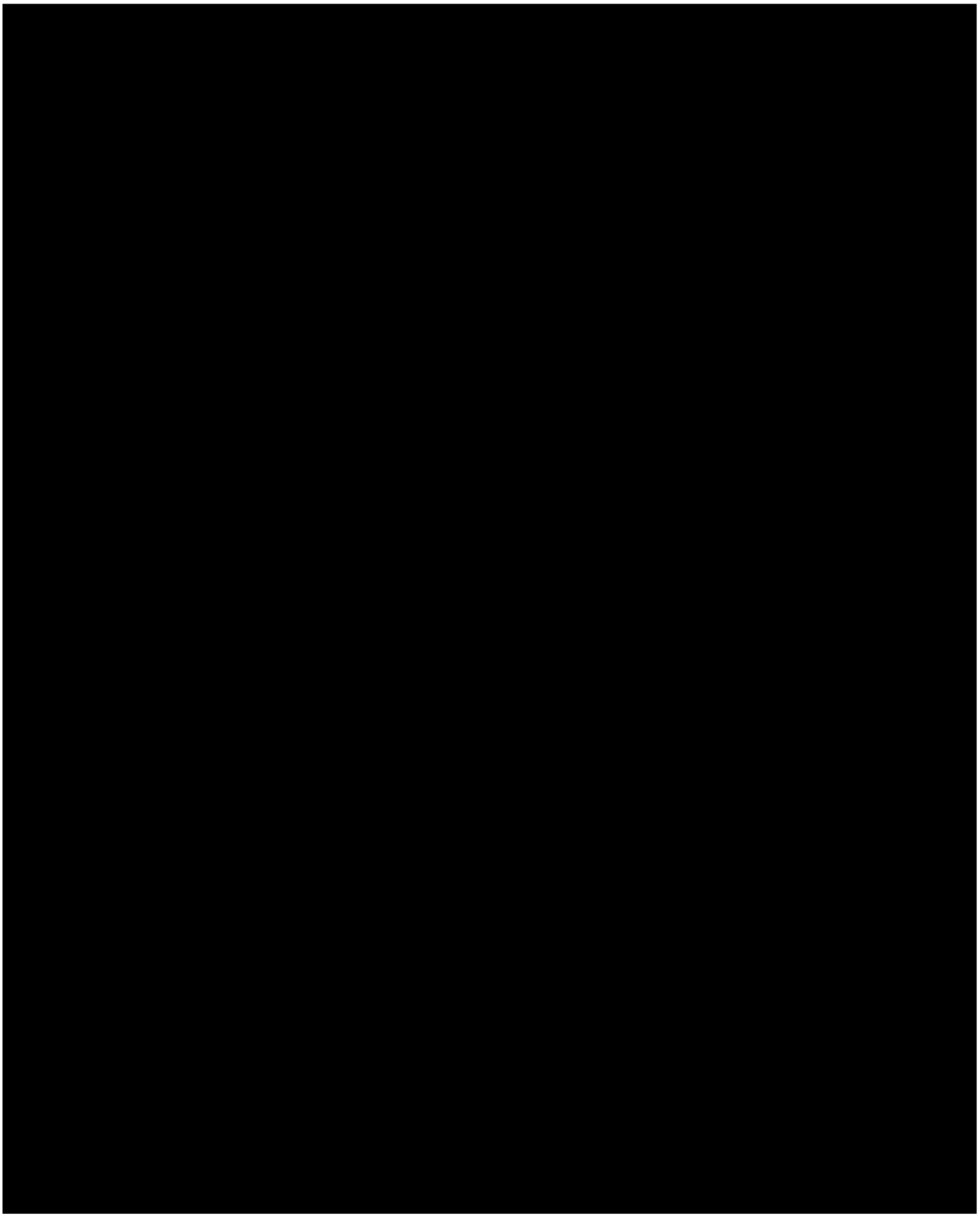
SIROLIMUS

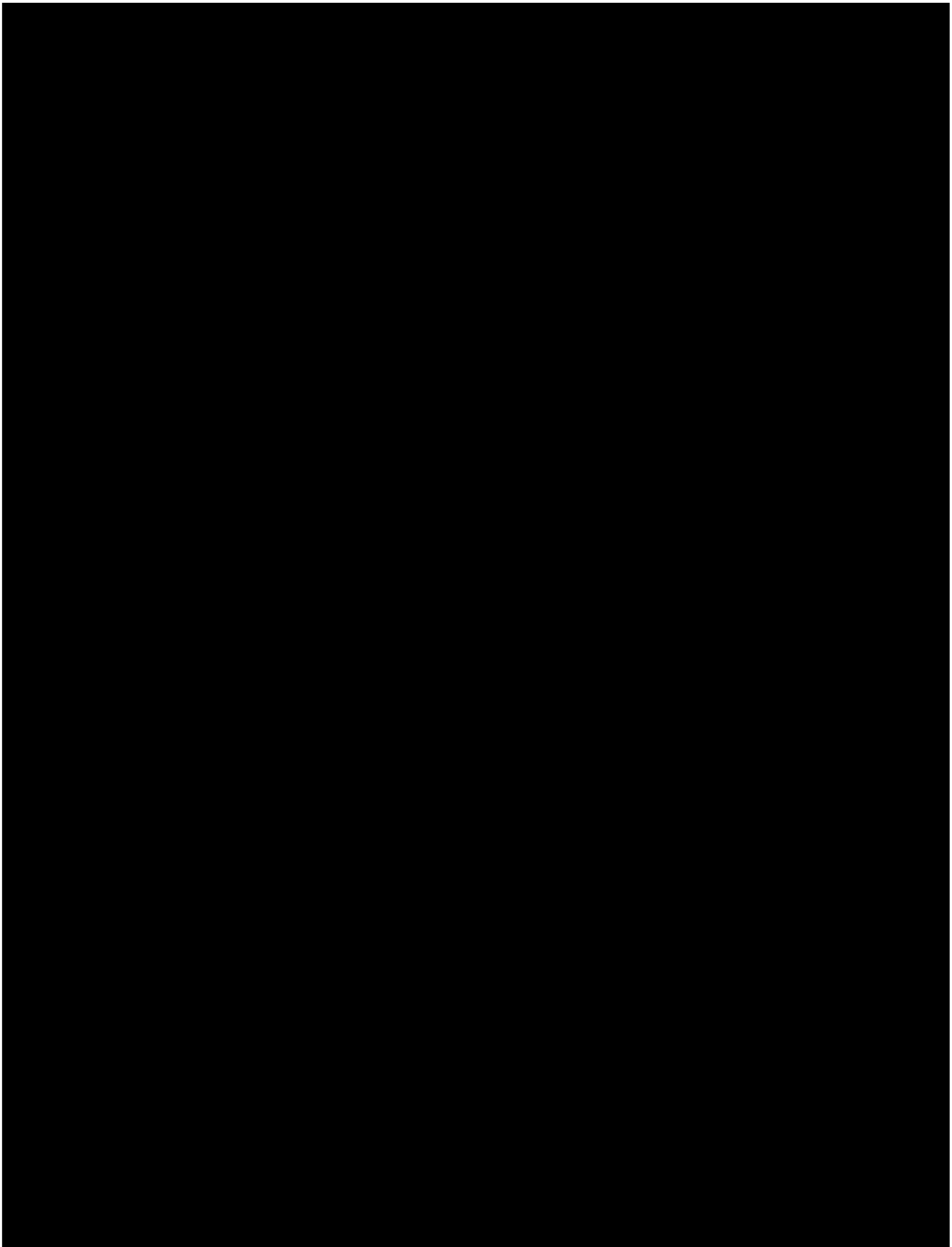
CORE DATA SHEET

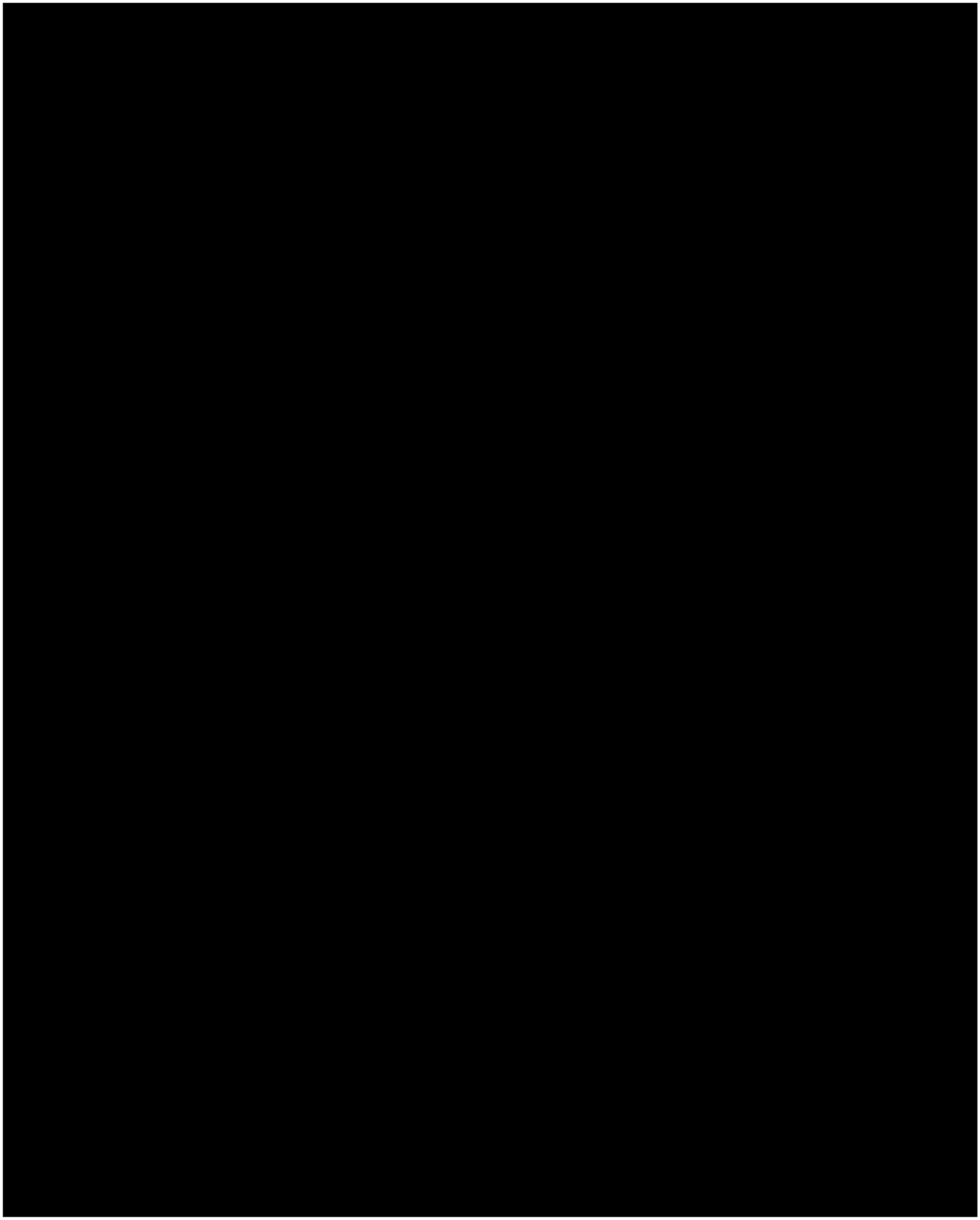
VERSION 44.0

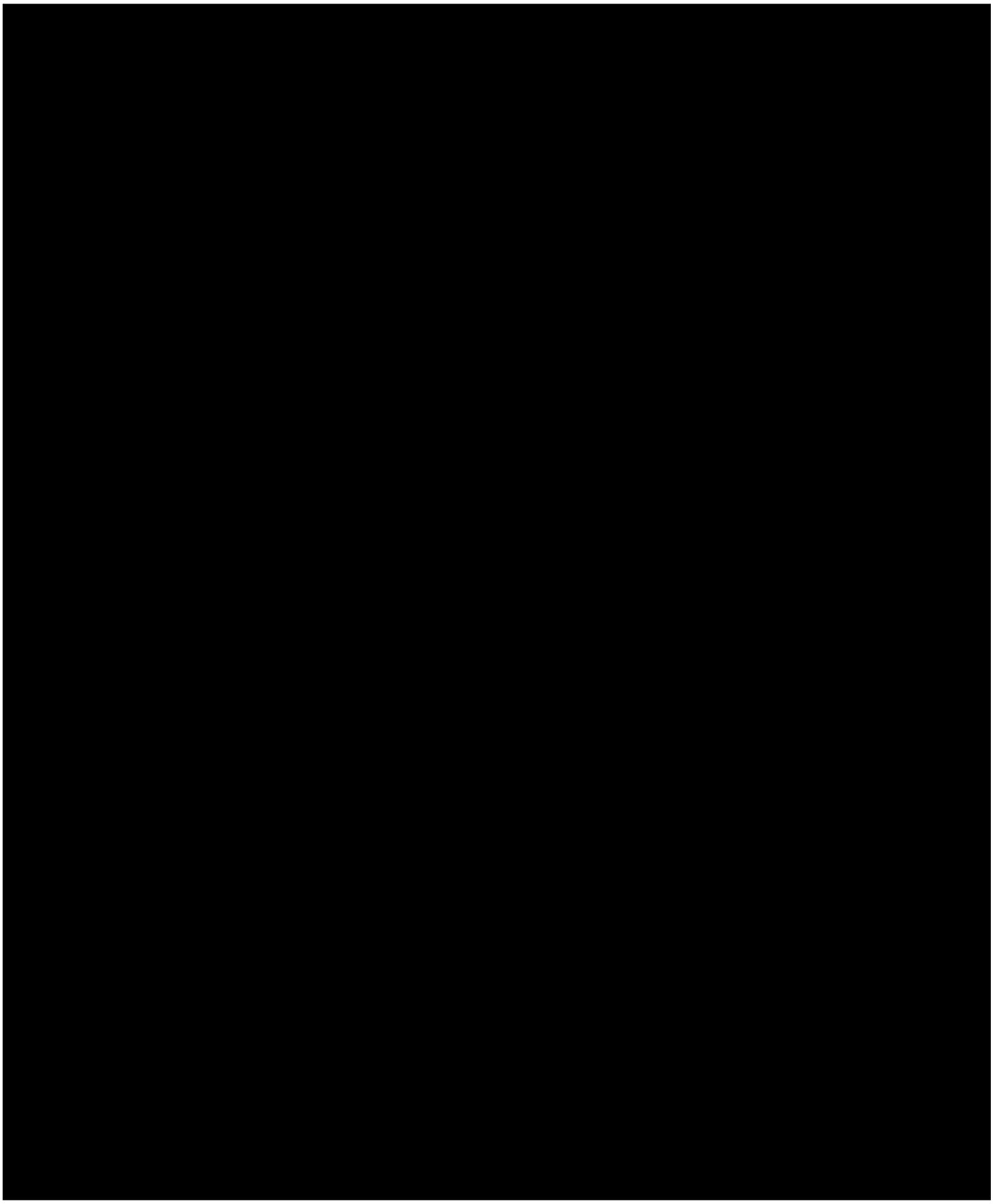


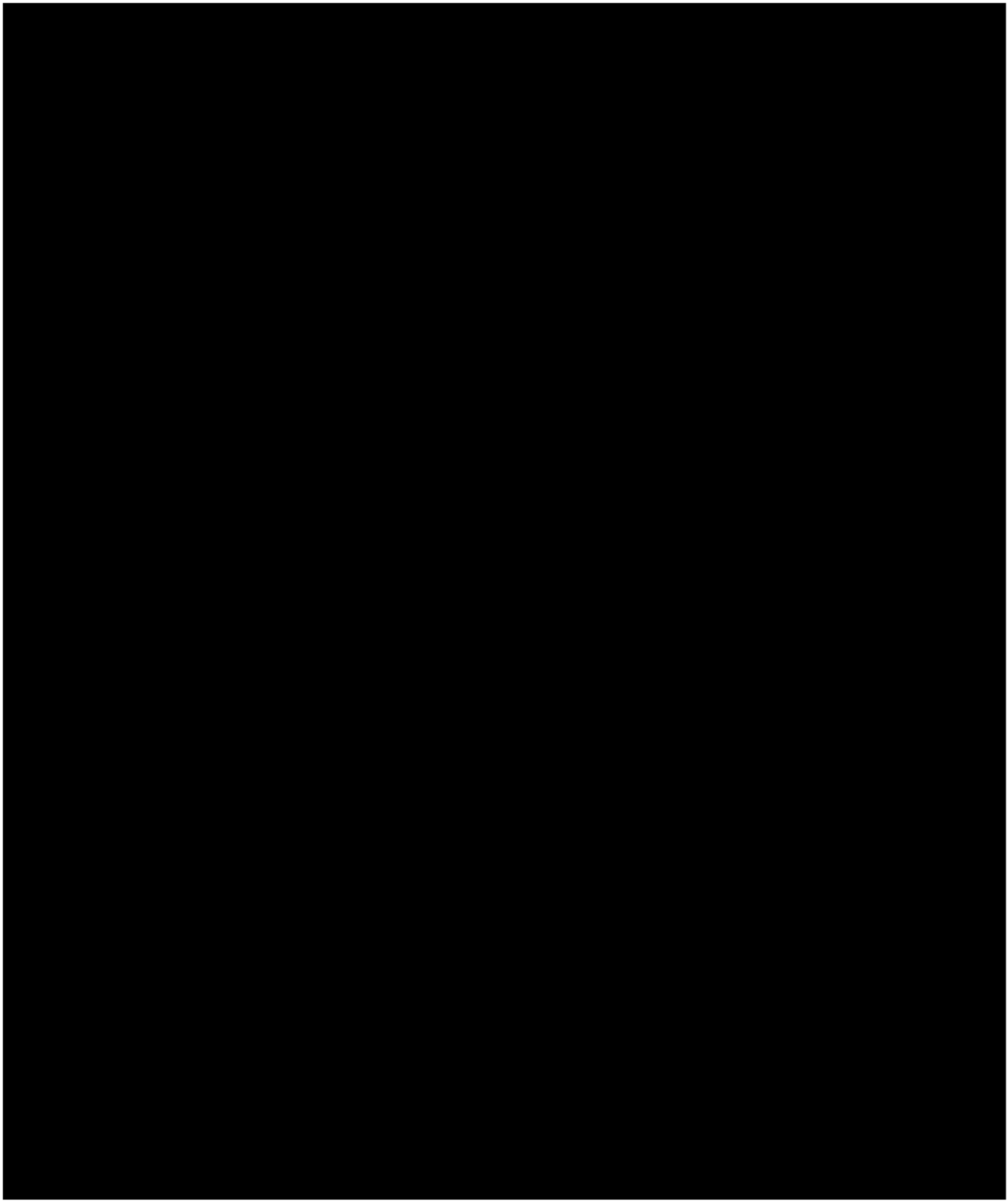


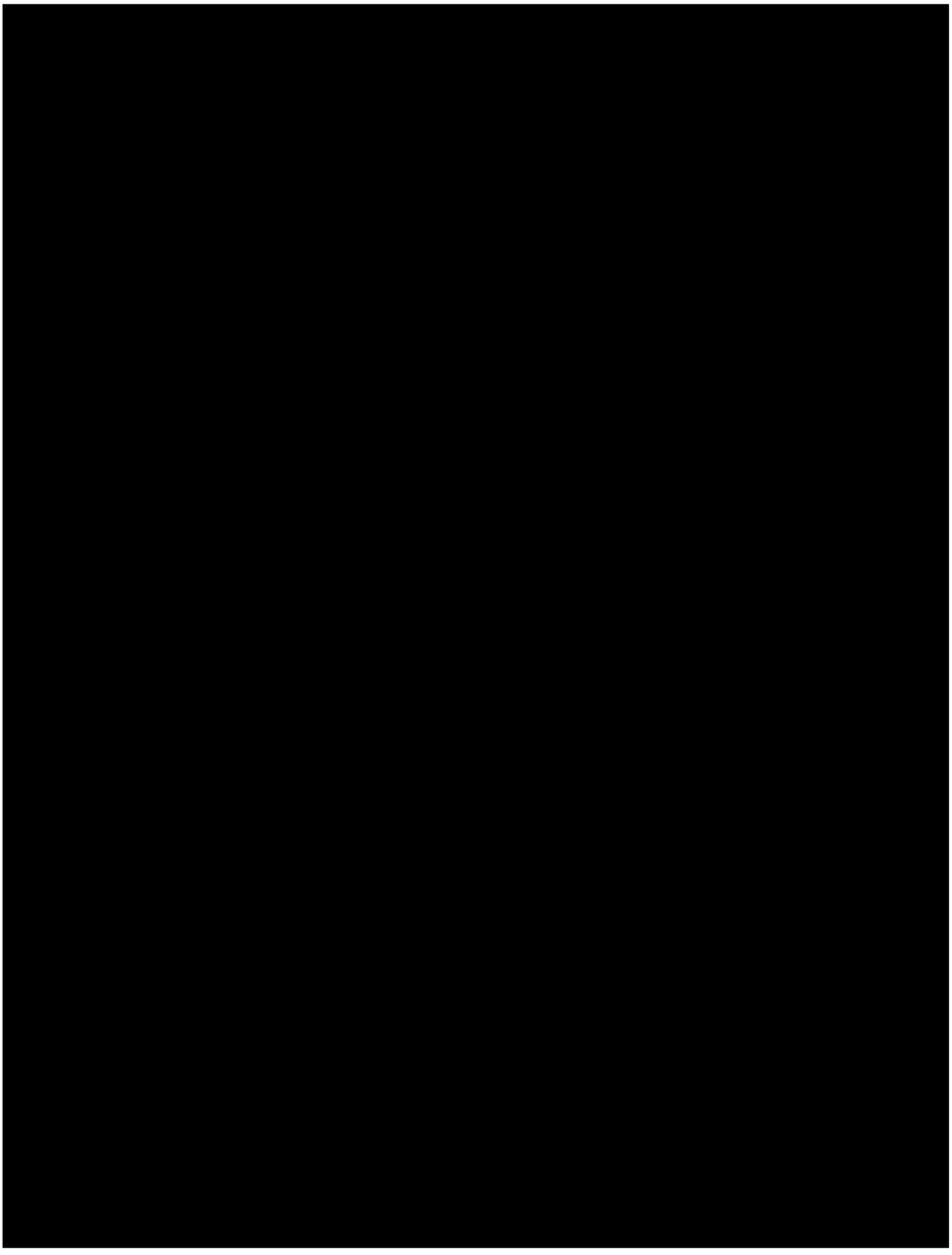












SIROLIMUS (RAPAMUNE®)

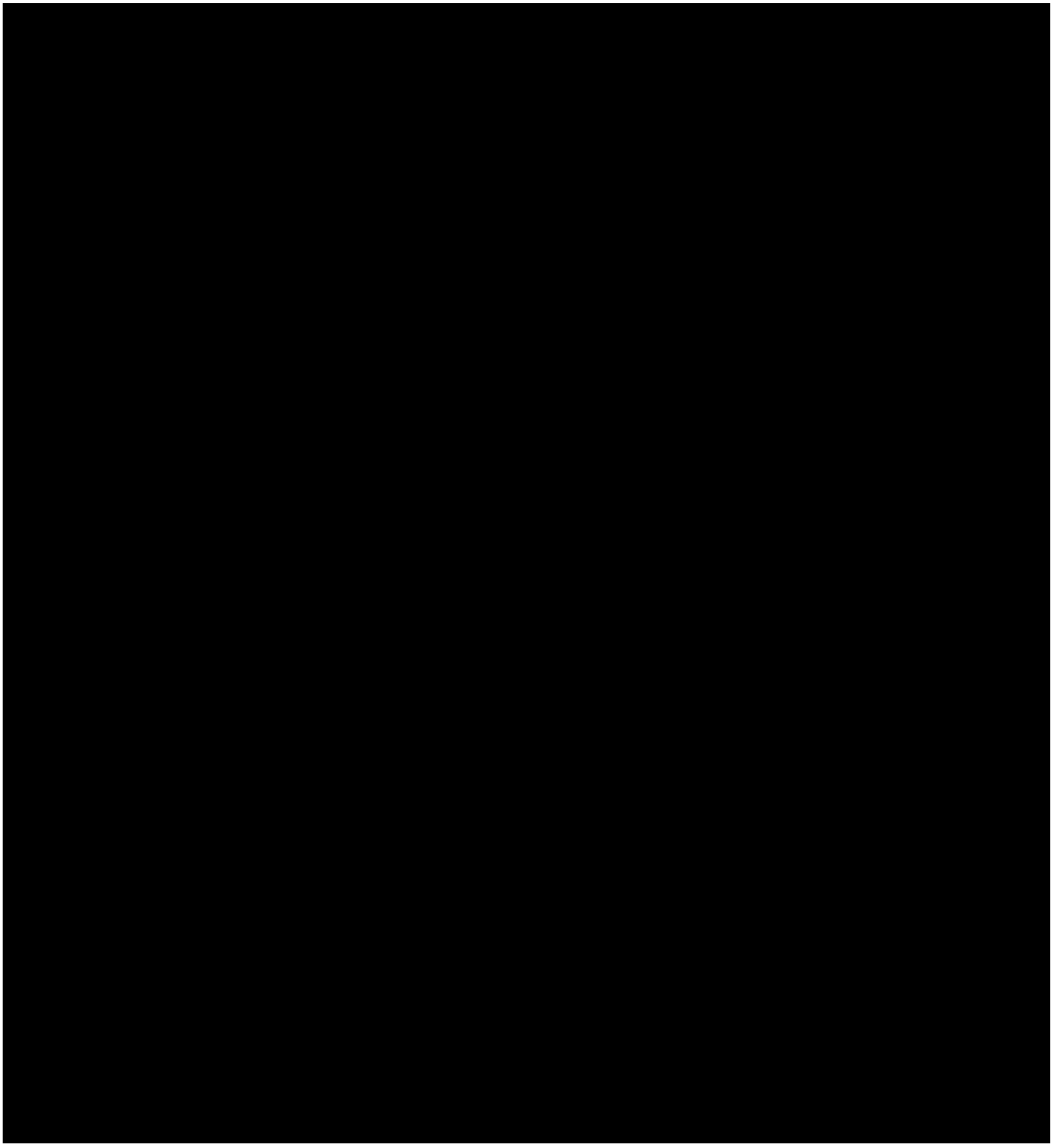
2.5 CLINICAL OVERVIEW

TO SUPPORT THE UPDATES TO THE CORE DATA SHEET RELATED TO DRUG-DRUG INTERACTION BETWEEN CANNABIDIOL AND SIROLIMUS

[redacted]

[redacted]

[redacted]



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) ラパリムス錠 1 mg、ラパリムス顆粒 0.2 %（今回申請）

(2) アフィニトール錠 2.5 mg、5 mg、アフィニトール分散錠 2 mg、3 mg

(3) サーティカン錠 0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg

表 1.7-1 同種同効薬一覧表（シロリムス、エベロリムス）

販売名	ラパリムス錠 1 mg ラパリムス顆粒 0.2 %	アフィニトール錠 2.5 mg アフィニトール錠 5 mg アフィニトール分散錠 2 mg アフィニトール分散錠 3 mg	サーティカン錠 0.25 mg サーティカン錠 0.5 mg サーティカン錠 0.75 mg
一般名	シロリムス	エベロリムス	エベロリムス
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
効能又は効果	〈ラパリムス錠 1 mg〉 ○リンパ脈管筋腫症 ○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 〈ラパリムス顆粒 0.2 %〉 ○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	〈アフィニトール錠 2.5 mg アフィニトール錠 5 mg〉 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○神経内分泌腫瘍 ○手術不能又は再発乳癌 ○結節性硬化症 〈アフィニトール分散錠 2 mg、アフィニトール分散錠 3 mg〉 ○結節性硬化症	下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 心移植、腎移植、肝移植
添付文書改訂日	－	2023 年 1 月改訂(第 2 版)	2019 年 7 月改訂(第 1 版)

※最新の添付文書を参照すること

＊2023年1月改訂（第2版）
2022年7月改訂

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤
（mTOR阻害剤）
エベロリムス錠

	2.5mg	5mg
承認番号	22400AMX01370000	22200AMX00246000
販売開始	2012年11月	2010年4月

アフィニトール®錠2.5mg
アフィニトール®錠5mg
AFINITOR® tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者で、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。［8.2、9.1.3、11.1.2参照］

1.4 本剤とアフィニ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。［7.5、7.8、16.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
有効成分	1錠中エベロリムス2.5mg	1錠中エベロリムス5mg
添加剤	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
性状	白色～微黄白色の素錠	
識別コード	NVR LCL	NVR 5
外形		
大きさ（約）	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g

4. 効能又は効果

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○神経内分泌腫瘍
○手術不能又は再発乳癌
○結節性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 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。

5.2 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。

〈神経内分泌腫瘍〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「17．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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.4 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤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。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、「17．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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.6 本剤の手術の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。

〈結節性硬化症〉

5.7 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「17．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。

5.8 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

5.9 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍〉

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。

〈手術不能又は再発乳癌〉

内分泌療法剤との併用において、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。

®登録商標

〈結節性硬化症〉
成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
上記以外の場合
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。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 食後に本剤を投与した場合、Cmax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。[16.2.1、17.1.1-17.1.8参照]
7.2 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。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード[注)]（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

注）NCI-CTCAE v.3.0

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍〉
7.3 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。
〈手術不能又は再発乳癌〉
7.4 エキセメスタン以外の内分泌療法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。[17.1.4参照]
〈結節性硬化症〉
7.5 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。[1.4、16.1.2参照]
7.6 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.7 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.8 血中トラフ濃度は、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。[1.4、9.3、10.、16.6.3参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
・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。
・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。
なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]
8.2 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。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]
8.3 重篤な腎障害があらわれることがあるので、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、BUN等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。[11.1.3参照]
8.4 高血糖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。[11.1.4参照]
8.5 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ので、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。[11.1.5参照]
8.6 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すること。[11.1.16参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 肺に間質性陰影を認める患者
間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者
免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者
免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがある。また、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。[1.3、8.2、11.1.2参照]
9.3 肝機能障害患者
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、結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[7.8、16.6.2参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、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。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2、9.4参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。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。
9.7 小児等
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、手術不能又は再発乳癌〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈結節性硬化症〉
9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 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、他の類薬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、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。[7.8、16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ボリコナゾール 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。	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。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。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7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。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
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。
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。
シクロスポリン	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）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムのCmax が25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（11.6%）

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。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。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症（28.9%）

細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、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。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。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。[1.3、8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 腎不全（0.9%）

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。[8.3参照]

11.1.4 高血糖（8.6%）、**糖尿病の発症又は増悪**（2.7%）

[8.4参照]

11.1.5 貧血（14.1%）、**ヘモグロビン減少**（2.1%）、**白血球減少**（4.9%）、**リンパ球減少**（3.8%）、**好中球減少**（6.7%）、**血小板減少**（8.6%）

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。[8.5参照]

11.1.6 口内炎（62.1%）

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。

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（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。

11.1.8 急性呼吸窮迫症候群（0.1%）

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。

11.1.9 肺塞栓症（0.3%）、**深部静脈血栓症**（0.2%）

11.1.10 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%未満）

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。

11.1.11 創傷治癒不良

創傷治癒不良（0.2%）や創傷治癒不良による創傷感染（0.1%）、瘢痕ヘルニア（頻度不明）、創離開（0.1%未満）等の合併症があらわれることがある。

11.1.12 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.13 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.14 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。

11.1.15 肺胞蛋白症（頻度不明）

11.1.16 心嚢液貯留（0.3%）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	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、低比重リポ蛋白（LDL）増加	鉄欠乏、低血糖症	血中カリウム増加
精神・神経系	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣	—
眼	—	結膜炎	—	—
心血管系	—	高血圧	うっ血性心不全	—
呼吸器	咳嗽	鼻出血、呼吸困難	喀血、咽頭の炎症	—
消化器	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎	—
肝臓	—	AST、ALT、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加	—
皮膚	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹）	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫	白血球破砕性血管炎
筋骨格系	—	関節痛	—	—
腎臓・泌尿器	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿	—
生殖器	—	不規則月経、無月経	月経過多、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、卵胞刺激ホルモン増加）、卵巣嚢胞、無精子症	—
全身症状	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害	—
その他	—	LDH増加、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）注)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少	血中IgG減少

注）出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

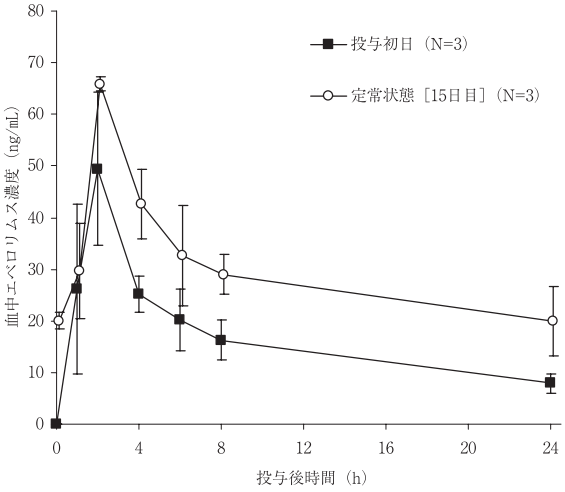
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mg[注1)]を1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態の$AUC_{0\text{-}24h}$比から計算した累積率は1.6～2.6であった[1)]。

注1）本剤の承認された用量は10mg又は3.0mg/m^{2}を1日1回である。



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

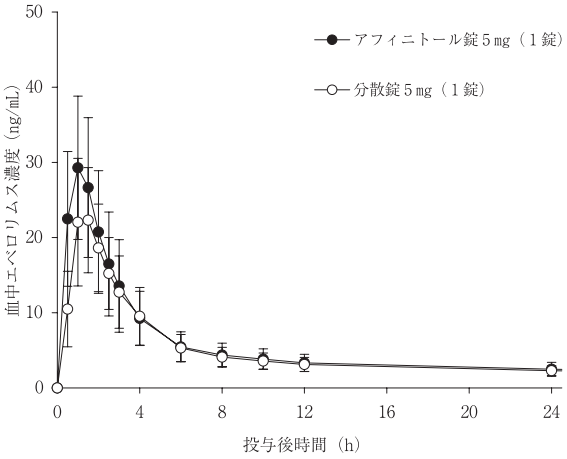
	薬物動態パラメータ	投与量 2.5mg（N=3）	5mg（N=3）	10mg（N=3）
投与初日	Tmax（h）	1.98（0.98～2.00）	1.00（1.00～1.95）	2.00（1.92～2.00）
	Cmax（ng/mL）	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態（Day 15）	Tmax（h）	1.92（1.00～1.98）	1.98（1.93～1.98）	2.02（2.00～2.20）
	Cmax（ng/mL）	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2～48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1～41.5ng/mL、血中トラフ濃度の中央値は6.6～7.8ng/mLであった[2)]。

16.1.2 本剤（アフィニトール錠）と分散錠の比較

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、$AUC_{0\text{-}144h}$の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であったが、分散錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は10%低く、Cmaxは20%低かった[3)]。[1.4、7.5参照]



外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠（N=53）	分散錠（N=53）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	32.0	25.8	0.80（0.75,0.86）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	238.3	214.3	0.90（0.85,0.95）

数値は幾何平均値
※アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

16.1.3 臨床試験錠1mgと本剤の比較

外国人健康成人に臨床試験錠1mg又は本剤5mgを単回経口投与した結果、臨床試験錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は8%高く、Cmaxは48%高かった[4]。

外国人健康成人に臨床試験錠1mg（×5錠）又は本剤5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠（N=22）	本剤（N=22）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	42.3	28.7	1.48（1.35,1.62）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	250	231	1.08（1.01,1.16）

数値は幾何平均値
※本剤に対する臨床試験錠の幾何平均比

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、$AUC_{0\text{-}inf}$は32%低下した。$T_{1/2}$は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった[5]。［7.1参照］

16.3 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*）[6]。本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。外国人健康成人及び中等度の肝機能障害を有する外国人被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった[7]。

16.4 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[8]。外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された[9]。［10.参照］

16.5 排泄

外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった[9]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス（25～178mL/min）は本剤の見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

16.6.2 肝機能障害

外国人成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときの$AUC_{0\text{-}inf}$は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった[11]。

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。［9.3参照］

16.6.3 小児での薬物動態

(1) 外国人小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者（3～17歳）に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量（1.5～14.6mg/m^2）と血中トラフ濃度（0.5～20.8ng/mL）の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された[12]。［7.8参照］

(2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者（2～57歳）にアフィニトール分散錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層（12歳以上）の小児に比べて低年齢層（12歳未満）の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆された[13]。［7.8参照］

16.6.4 高齢者での薬物動態

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（27～85歳）は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

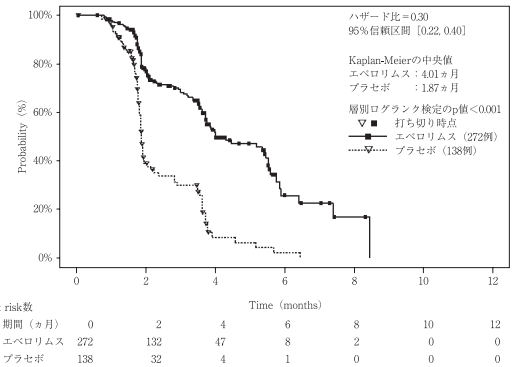
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。合計410例（日本人患者18例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%）がエベロリムス群（272例）又はプラセボ群（138例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（PFS；中央値）は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22～0.40；MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001）（第2回中間解析時のデータ：2007年10月カットオフ）[14]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12
エベロリムス	272	132	47	8	2	0	0
プラセボ	138	32	4	1	0	0	0

独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

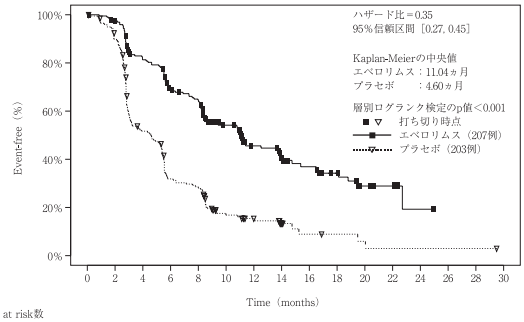
副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で88.1%（339/385例、日本人24例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）43.4%（167例）、発疹28.3%（109例）、貧血26.8%（103例）、疲労25.2%（97例）、下痢22.3%（86例）、無力症21.0%（81例）、高コレステロール血症19.2%（74例）、粘膜の炎症19.0%（73例）、食欲減退18.7%（72例）、悪心17.7%（68例）、高トリグリセリド血症15.8%（61例）、感染症15.1%（58例）、嘔吐14.3%（55例）、末梢性浮腫14.3%（55例）、咳嗽13.5%（52例）、そう痒症12.7%（49例）、皮膚乾燥11.9%（46例）、間質性肺疾患11.9%（46例）、鼻出血11.4%（44例）、味覚異常10.6%（41例）、呼吸困難10.4%（40例）等であった（2012年3月カットオフ）。[7.1参照]

〈神経内分泌腫瘍〉

＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者（低分化型を除く）を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例（日本人患者40例を含む）がエベロリムス群（207例）又はプラセボ群（203例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.27～0.45；前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）（最終主要解析時データ：2010年2月カットオフ）[15]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
エベロリムス	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
プラセボ	203	177	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

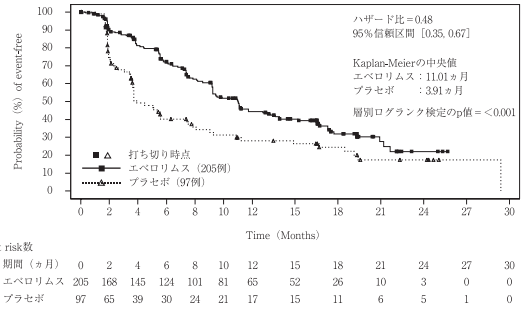
治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で95.7%（360/376例、日本人39例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）65.4%（246例）、発疹47.3%（178例）、下痢33.0%（124例）、疲労29.5%（111例）、感染症29.3%（110例）、食欲減退21.0%（79例）、悪心20.2%（76例）、末梢性浮腫19.1%（72例）、味覚異常19.1%（72例）、貧血18.4%（69例）、体重減少17.0%（64例）、高血糖16.8%（63例）、そう痒症16.5%（62例）、鼻出血15.7%（59例）、頭痛15.7%（59例）、間質性肺疾患14.4%（54例）、血小板減少14.4%（54例）、嘔吐14.1%（53例）、無力症13.3%（50例）、爪の障害12.8%（48例）、発熱10.9%（41例）、皮膚乾燥10.9%（41例）、好中球減少10.9%（41例）、咳嗽10.4%（39例）、高コレステロール血症10.4%（39例）等であった（2014年3月カットオフ）。[7.1参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計302例（日本人患者11例を含む）がエベロリムス群（205例）又はプラセボ群（97例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.48、95%信頼区間 0.35～0.67；ソマトスタチンアナログによる前治療の有無、原発腫瘍部位、及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）[16]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
エベロリムス	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
プラセボ	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

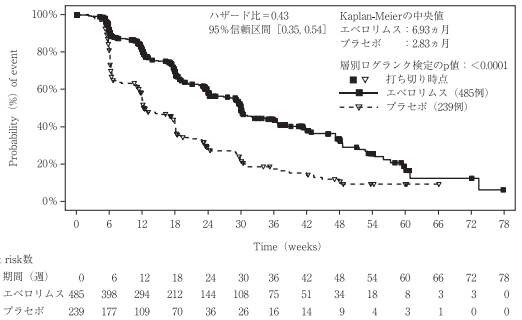
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス群で95.5%（193/202例、日本人7例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）62.9%（127例）、下痢31.2%（63例）、疲労30.7%（62例）、感染症29.7%（60例）、発疹27.2%（55例）、末梢性浮腫25.7%（52例）、悪心17.3%（35例）、無力症16.3%（33例）、貧血16.3%（33例）、食欲減退15.8%（32例）、間質性肺疾患15.8%（32例）、味覚異常14.9%（30例）、咳嗽12.9%（26例）、そう痒症12.9%（26例）、発熱10.9%（22例）、高血糖10.4%（21例）、呼吸困難10.4%（21例）等であった（最終主要解析時データ：2014年11月カットオフ）。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界24ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、エキセメスタンの併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを食後に連日経口投与を行った。合計724例（日本人106例を含む）がエベロリムス群（485例）又はプラセボ群（239例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.35～0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 p<0.0001）（中間解析時のデータ：2011年2月カットオフ）。



at risk数

期間（週）	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
エベロリムス	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
プラセボ	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月であった（ハザード比 0.89、95%信頼区間0.73～1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子と

した層別ログランク検定 p=0.1426）（OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ）[17]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で96.7%（466/482例、日本人71例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.0%（318例）、発疹34.6%（167例）、疲労24.5%（118例）、間質性肺疾患21.2%（102例）、食欲減退20.1%（97例）、下痢20.1%（97例）、味覚異常19.3%（93例）、感染症18.9%（91例）、悪心18.5%（89例）、体重減少14.9%（72例）、血小板減少13.7%（66例）、貧血12.0%（58例）、鼻出血11.6%（56例）、高血糖11.4%（55例）、AST増加10.8%（52例）、咳嗽10.6%（51例）、呼吸困難10.6%（51例）、ALT増加10.4%（50例）、そう痒症10.0%（48例）、頭痛10.0%（48例）等であった（2014年12月カットオフ）。[7.1、7.4参照]

〈結節性硬化症〉

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者[注1)]を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年6月カットオフ）[2]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で99.1%（111/112例、日本人10例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）70.5%（79例）、感染症57.1%（64例）、高コレステロール血症30.4%（34例）、ざ瘡25.9%（29例）、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）20.5%（23例）、無月経16.1%（18例）、疲労15.2%（17例）、白血球減少15.2%（17例）、高脂血症13.4%（15例）、低リン酸血症13.4%（15例）、下痢12.5%（14例）、悪心11.6%（13例）、末梢性浮腫11.6%（13例）、不規則月経11.6%（13例）、頭痛10.7%（12例）、血中コレステロール増加10.7%（12例）等であった（2015年2月カットオフ）。[7.1参照]

注1）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

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）

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に、本剤（開始用量3.0mg/m^{2}の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25～17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49～14.23）cm^{3}であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31～7.98）cm^{3}であり、中央値で0.80（範囲：0.06～6.25）cm^{3}の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 p<0.001）（2010年12月カットオフ）[12]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で100%（28/28例）であった。主な副作用は、感染症100%（28例）、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）92.9%（26例）、ざ瘡28.6%（8例）、発熱28.6%（8例）、ざ瘡様皮膚炎25.0%（7例）、下痢21.4%（6例）、高トリグリセリド血症17.9%（5例）、血中コレステロール増加14.3%（4例）、血中トリグリセリド増加14.3%（4例）、咳嗽14.3%（4例）、蛋白尿14.3%（4例）、好中球減少10.7%（3例）、鼻漏10.7%（3例）等であった（2014年1月カットオフ）。[7.1参照]

＊17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg[注2)]（開始用量4.5mg/m^2/日[注3)]、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲 1～22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8～26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年3月カットオフ）[18]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で89.2%（99/111例）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.7%（74例）、感染症46.8%（52例）、好中球減少14.4%（16例）、高コレステロール血症11.7%（13例）、血中コレステロール増加11.7%（13例）、発熱10.8%（12例）等であった（2014年10月カットオフ）。[7.1参照]

注2）臨床試験錠1mgとアフィニトール錠の薬物動態に関しては「16. 薬物動態」の項参照

注3）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

＊17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作[注4)]患者を対象に、プラセボを対照群として、1～3種類の抗てんかん薬の併用下で、アフィニトール分散錠[注5)]を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量（10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0mg/m^2/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0mg/m^2/日）[注6)]で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3～7ng/mL、高トラフ群では9～15ng/mLを目標に投与量を調節した[注7)]。アフィニトール分散錠又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った（投与量範囲：低トラフ群2～14mg/日、高トラフ群2～32mg/日）。

合計366例（日本人患者35例を含む）がエベロリムス群（低トラフ群：117例、高トラフ群：130例）又はプラセボ群（119例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1（範囲：2.2～56.3）歳であった。主要評価項目である50%Responder rate（てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合）は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった（無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群p=0.008、高トラフ群p<0.001）（2015年10月カットオフ）。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で87.0%（314/361例、日本人35例を含む）であった。主な副作用

は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.5%（240例）、感染症36.3%（131例）、下痢11.1%（40例）、発熱11.1%（40例）等であった（2017年10月カットオフ）[13]。［7.1参照］

注4）本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注5）本試験で使用されたアフィニトール分散錠とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。

注6）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

注7）本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5～15ng/mLである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した[19]。エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。エベロリムスを投与された担癌マウス[20]及び担癌ラット[21]の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された[21]。

18.2 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した[22～27]。また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス[28～40]、同系腫瘍移植マウス[41]及び同系腫瘍移植ラット[21,42]の腫瘍増殖を抑制した。

18.3 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した[43]。また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した[41]。*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンバー内の血管新生を阻害した[44]。B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた[41]。

18.4 *TSC*遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis（*TSC*）遺伝子のうち、*TSC1*遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた[45]。また、エベロリムスは、*TSC2*遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した[46]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エベロリムス（Everolimus）

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-Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-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

分子式

$C_{53}H_{83}NO_{14}$

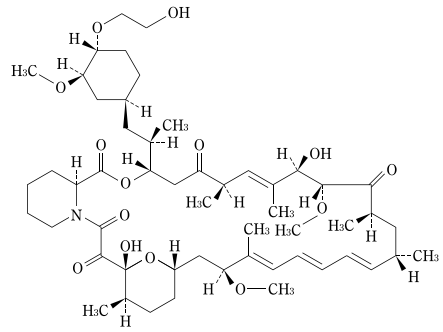
分子量

958.22

性状

白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20．取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈アフィニトール錠2.5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈アフィニトール錠5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

23．主要文献

1）Okamoto, I. et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2010; 40（1）：17-23 ［20097220］

2）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2302試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190281］

3）社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性（2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2） ［20125987］

4）社内資料：臨床試験錠1mgとアフィニトール錠5mgの相対バイオアベイラビリティ（X2113試験） ［20155535］

5）社内資料：食事の影響（2120試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2） ［20100155］

6）社内資料：［3H］-エベロリムスの血中分布に関する検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20070985］

7）Kovarik, J. M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 70（5）, 425-430 ［20070575］

8）社内資料：*In vitro*代謝（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20100156］

9）社内資料：維持期腎移植患者における［14C］-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20070986］

10）社内資料：母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20100157］

11）社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.1） ［20116501］

12）社内資料：海外臨床試験の結果（C2485試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190282］

13）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2304試験） ［20190284］

14）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2240試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.3.3） ［20100158］

15）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2324試験） ［20116502］

16）社内資料：国際共同臨床試験の結果（T2302試験） ［20160606］

17）社内資料：国際共同臨床試験の結果（Y2301試験） ［20140917］

18）社内資料：海外臨床試験の結果（M2301試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190283］

19）社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） ［20100174］

20）社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） ［20100175］

21）Boulay，A．et al.：Cancer Res．2004；64（1）：252-261 ［20097365］
22）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（腫瘍細胞株のパネル）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100159］
23）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（乳癌，非小細胞肺癌，腎癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100160］
24）Missiaglia，E．et al.：J.Clin.Oncol．2010; 28（2）：245-255 ［20116640］
25）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）［20116503］
26）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140918］
27）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140919］
28）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100161］
29）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB31細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100162］
30）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（大腸癌HCT116細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100163］
31）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌A549細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100164］
32）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H596細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100165］
33）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H520細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100166］
34）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB-8511細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100167］
35）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腫瘍組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100168］
36）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腎細胞癌組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100169］
37）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（腎癌Caki-1細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100170］
38）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）［20116504］
39）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株）［20116505］
40）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140920］
41）Lane，H．A．et al.：Clin．Cancer Res．2009; 15（5）：1612-1622 ［20097364］
42）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100171］
43）社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100172］
44）社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100173］
45）Meikle，L．et al.：J．Neurosci．2008; 28（21）：5422-5432 ［20125988］
46）Pollizzi，K．et al.：Mol．Cancer 2009; 8: 38 ［20125989］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

（22）

＊2023年1月改訂（第2版）
2022年7月改訂

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤
（mTOR阻害剤）
エベロリムス分散錠

	2mg	3mg
承認番号	22400AMX01486000	22400AMX01487000
販売開始	2013年2月	2013年2月

アフィニトール®分散錠2mg
アフィニトール®分散錠3mg

AFINITOR® dispersible tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 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、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。

1.2 アフィニトールの投与により、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。[7.3、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者で、アフィニトール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。[8.2、9.1.3、11.1.2参照]

1.4 本剤とアフィニトール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。[7.4、7.7、16.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

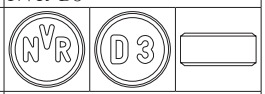
2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アフィニトール分散錠2mg	アフィニトール分散錠3mg
有効成分	1錠中エベロリムス2mg	1錠中エベロリムス3mg
添加剤	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	アフィニトール分散錠2mg	アフィニトール分散錠3mg
性状	白色～微黄白色の素錠	
識別コード	NVR D2	NVR D3
外形		
大きさ（約）	直径：9.1mm 厚さ：3.6mm 質量：0.25g	直径：10.1mm 厚さ：4.4mm 質量：0.375g

4. 効能又は効果

結節性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「17. 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。

5.2 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

5.3 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして10mgを1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
上記以外の場合
通常、エベロリムスとして3.0mg/m^{2}を1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫に対する本剤の使用は、原則として、アフィニトール錠の服用ができない場合とすること。

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax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。[16.2.1、17.1.1-17.1.4参照]

7.3 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。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード注）（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

注）NCI-CTCAE v.3.0

®登録商標

7.4 本剤とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。［1.4、16.1.2参照］

7.5 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は、本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。

7.6 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。

7.7 血中トラフ濃度は、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。［1.4、9.3、10.、16.6.3参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

・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。

・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。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。［1.2、7.3、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 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。［1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2参照］

8.3 重篤な腎障害があらわれることがあるので、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、BUN等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。［11.1.3参照］

8.4 高血糖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。［11.1.4参照］

8.5 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ので、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。［11.1.5参照］

8.6 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すること。［11.1.16参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺に間質性陰影を認める患者

間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。［1.2、7.3、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 感染症を合併している患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.2参照］

9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがある。また、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。［1.3、8.2、11.1.2参照］

9.3 肝機能障害患者

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、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。［7.7、16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。［2.2、9.4参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 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、他の類薬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、当該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を測定し、投与量を調節すること。［7.7、16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌 　イトラコナゾール 　ボリコナゾール 　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。	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。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。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7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。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
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。
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。
シクロスポリン	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）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（11.6%）

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。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。［1.2、7.3、8.1、9.1.1参照］

11.1.2 感染症（28.9%）

細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、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。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。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。［1.3、8.2、9.1.2、9.1.3参照］

11.1.3 腎不全（0.9%）

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。［8.3参照］

11.1.4 高血糖（8.6%）、**糖尿病の発症又は増悪**（2.7%）［8.4参照］

11.1.5 貧血（14.1%）、**ヘモグロビン減少**（2.1%）、**白血球減少**（4.9%）、**リンパ球減少**（3.8%）、**好中球減少**（6.7%）、**血小板減少**（8.6%）

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。［8.5参照］

11.1.6 口内炎（62.1%）

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。

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（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。

11.1.8 急性呼吸窮迫症候群（0.1%）

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。

11.1.9 肺塞栓症（0.3%）、**深部静脈血栓症**（0.2%）

11.1.10 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%未満）

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。

11.1.11 創傷治癒不良

創傷治癒不良（0.2%）や創傷治癒不良による創傷感染（0.1%）、瘢痕ヘルニア（頻度不明）、創離開（0.1%未満）等の合併症があらわれることがある。

11.1.12 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.13 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.14 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。

11.1.15 肺胞蛋白症（頻度不明）

11.1.16 心嚢液貯留（0.3%）［8.6参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	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、低比重リポ蛋白（LDL）増加	鉄欠乏、低血糖症	血中カリウム増加
精神・神経系	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣	—
眼	—	結膜炎	—	—
心血管系	—	高血圧	うっ血性心不全	—
呼吸器	咳嗽	鼻出血、呼吸困難	喀血、咽頭の炎症	—
消化器	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎	—

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	—	AST、ALT、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加	—
皮膚	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹）	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫	白血球破砕性血管炎
筋骨格系	—	関節痛	—	—
腎臓・泌尿器	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿	—
生殖器	—	不規則月経、無月経	月経過多、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、卵胞刺激ホルモン増加）、卵巣嚢胞、無精子症	—
全身症状	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害	—
その他	—	LDH増加、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）注)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少	血中IgG減少

注）出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 コップ等を使用する場合は、本剤を約25mLの水に分散して服用し、コップ等の底に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。シリンジを使用する場合は、シリンジ内で約5mLの水に分散して服用すること。シリンジ内に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。なお、本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりしないこと。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

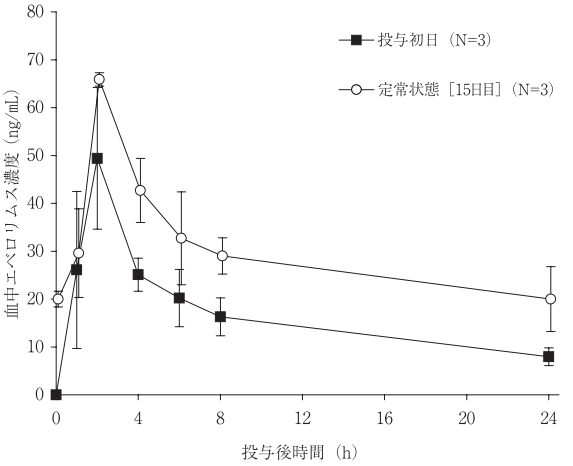
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

進行性固形癌患者にアフィニトール錠を用い、2.5、5又は10mg注1)を1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるCmax及びAUC$_{0\text{-}24h}$は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC$_{0\text{-}24h}$比から計算した累積率は1.6～2.6であった[1)]。

注1）本剤の承認された用量は10mg又は3.0mg/m^{2}を1日1回である。



進行性固形癌患者にアフィニトール錠を用い、10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

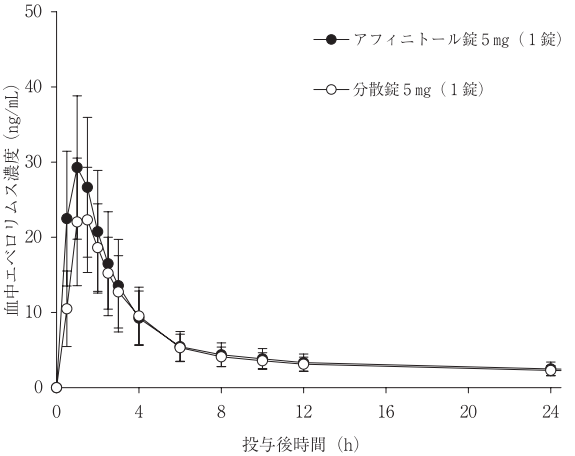
進行性固形癌患者にアフィニトール錠を用い、2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ	投与量 2.5mg（N=3）	5mg（N=3）	10mg（N=3）
投与初日	Tmax（h）	1.98（0.98～2.00）	1.00（1.00～1.95）	2.00（1.92～2.00）
	Cmax（ng/mL）	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC$_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態（Day 15）	Tmax（h）	1.92（1.00～1.98）	1.98（1.93～1.98）	2.02（2.00～2.20）
	Cmax（ng/mL）	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC$_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

16.1.2 アフィニトール錠と分散錠の比較

外国人健康成人にアフィニトール錠5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、AUC$_{0\text{-}144h}$の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC$_{0\text{-}144h}$は10%低く、Cmaxは20%低かった[2)]。［1.4、7.4参照］



外国人健康成人にアフィニトール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

外国人健康成人にアフィニトール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠（N=53）	分散錠（N=53）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	32.0	25.8	0.80（0.75,0.86）
AUC$_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	238.3	214.3	0.90（0.85,0.95）

数値は幾何平均値
※アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

16.1.3 臨床試験錠1mgと分散錠の比較

外国人健康成人に臨床試験錠1mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、分散錠のAUC$_{0\text{-}144h}$は14%低く、Cmaxは36%低かった[3)]。

外国人健康成人に臨床試験錠1mg（×5錠）又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠（N=51）	分散錠（N=51）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	39.8	25.4	0.64（0.60,0.68）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	239.2	205.2	0.86（0.79,0.93）

数値は幾何平均値
※臨床試験錠に対する分散錠の幾何平均比

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて2.5時間遅延した。これに伴い、Cmaxは60%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は12%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて2時間遅延し、Cmaxは50%低下、$AUC_{0\text{-}inf}$は30%低下した。$T_{1/2}$は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ31.1、30.6及び31.5時間であり、食事による差はみられなかった[4]。［7.2参照］

16.3 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*）[5]。アフィニトール錠を用いて10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。外国人健康成人及び中等度の肝機能障害を有する外国人被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった[6]。

16.4 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[7]。外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された[8]。［10.参照］

16.5 排泄

外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった[8]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス（25～178mL/min）はエベロリムスの見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[9]。

16.6.2 肝機能障害

外国人成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者にアフィニトール錠を用いて10mgを単回経口投与したときの$AUC_{0\text{-}inf}$は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった[10]。
小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。［9.3参照］

16.6.3 小児での薬物動態

(1) 外国人小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者（3～17歳）にアフィニトール錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量（1.5～14.6mg/m^2）と血中トラフ濃度（0.5～20.8ng/mL）の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された[11]。［7.7参照］

(2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者（2～57歳）に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層（12歳以上）の小児に比べて低年齢層（12歳未満）の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆された[12]。［7.7参照］

16.6.4 高齢者での薬物動態

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（27～85歳）はエベロリムスのCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[9]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者[注1)]を対象に、プラセボを対照群としてアフィニトール剤[注2)]10mgを食直後に連日経口投与を行った。
合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。
主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定p＜0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年6月カットオフ）[13]。
副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で99.1%（111/112例、日本人10例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）70.5%（79例）、感染症57.1%（64例）、高コレステロール血症30.4%（34例）、ざ瘡25.9%（29例）、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）20.5%（23例）、無月経16.1%（18例）、疲労15.2%（17例）、白血球減少15.2%（17例）、高脂血症13.4%（15例）、低リン酸血症13.4%（15例）、下痢12.5%（14例）、悪心11.6%（13例）、末梢性浮腫11.6%（13例）、不規則月経11.6%（13例）、頭痛10.7%（12例）、血中コレステロール増加10.7%（12例）等であった（2015年2月カットオフ）。［7.2参照］

注1）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

注2）本試験で使用されたアフィニトール錠と分散錠の生物学的同等性は示されていない。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）

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に、アフィニトール錠[注3)]（開始用量3.0mg/m^{2}の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25～17.5mg/日）。
合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49～14.23）cm^{3}であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31～7.98）cm^{3}であり、中央値で0.80（範囲：0.06～6.25）cm^{3}の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定p＜0.001）（2010年12月カットオフ）[11]。
副作用発現頻度は、エベロリムス群で100%（28/28例）であった。主な副作用は、感染症100%（28例）、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）92.9%（26例）、ざ瘡28.6%（8例）、発熱28.6%（8例）、ざ瘡様皮膚炎25.0%（7例）、下痢21.4%（6例）、高トリグリセリド血症17.9%（5例）、血中コレステロール増加14.3%（4例）、血中トリグリセリド増加14.3%（4例）、咳嗽14.3%（4例）、蛋白尿14.3%（4例）、好中球減少10.7%（3例）、鼻漏10.7%（3例）等であった（2014年1月カットオフ）。［7.2参照］

注3）本試験で使用されたアフィニトール錠と分散錠の生物学的同等性は示されていない。

＊17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg[注4,5]（開始用量4.5mg/m^2/日[注6]、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲1～22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8～26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定p＜0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年3月カットオフ）[14]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で89.2%（99/111例）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.7%（74例）、感染症46.8%（52例）、好中球減少14.4%（16例）、高コレステロール血症11.7%（13例）、血中コレステロール増加11.7%（13例）、発熱10.8%（12例）等であった（2014年10月カットオフ）。[7.2参照]

注4）本試験で使用された臨床試験錠1mgとアフィニトール分散錠との生物学的同等性は示されていない。

注5）臨床試験錠1mgとアフィニトール分散錠の薬物動態に関しては「16.薬物動態」の項参照

注6）本剤の承認された開始用量は、アフィニトール錠と同じ3.0mg/m^{2}である。

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作[注7]患者を対象に、プラセボを対照群として、1～3種類の抗てんかん薬の併用下で、本剤を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量（10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0mg/m^2/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0mg/m^2/日）[注8]で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3～7ng/mL、高トラフ群では9～15ng/mLを目標に投与量を調節した[注9]。本剤又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った（投与量範囲：低トラフ群2～14mg/日、高トラフ群2～32mg/日）。

合計366例（日本人患者35例を含む）がエベロリムス群（低トラフ群：117例、高トラフ群：130例）又はプラセボ群（119例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1（範囲：2.2～56.3）歳であった。主要評価項目である50%Responder rate（てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合）は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった（無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群p=0.008、高トラフ群p＜0.001）。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で87.0%（314/361例、日本人35例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.5%（240例）、感染症36.3%（131例）、下痢11.1%（40例）、発熱11.1%（40例）等であった（2017年10月カットオフ）[12]。[7.2参照]

注7）本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注8）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

注9）本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5～15ng/mLである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した[15]。エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。エベロリムスを投与された担癌マウス[16]及び担癌ラット[17]の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された[17]。

18.2 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した[18～23]。また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス[24～36]、同系腫瘍移植マウス[37]及び同系腫瘍移植ラット[17,38]の腫瘍増殖を抑制した。

18.3 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した[39]。また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した[37]。*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンバー内の血管新生を阻害した[40]。B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた[37]。

18.4 *TSC*遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis（*TSC*）遺伝子のうち、*TSC1*遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた[41]。また、エベロリムスは、*TSC2*遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した[42]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エベロリムス（Everolimus）

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-Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-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

分子式

$C_{53}H_{83}NO_{14}$

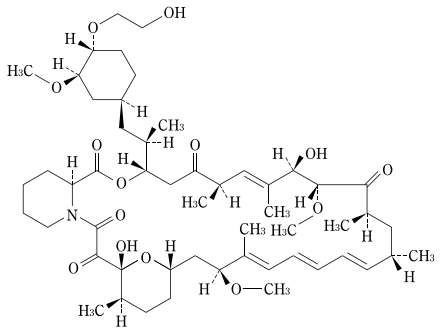
分子量

958.22

性状

白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20．取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈アフィニトール分散錠2mg〉

30錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×3］

〈アフィニトール分散錠3mg〉

30錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×3］

23．主要文献

1）Okamoto,I.et al.：Jpn.J.Clin.Oncol.2010; 40（1）: 17-23 ［20097220］

2）社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性（2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2）［20125987］

3）社内資料：臨床試験錠1mgと分散錠の生物学的同等性（2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2） ［20126262］

4）社内資料：食事の影響（X2114試験） ［20155536］

5）社内資料：［3H］-エベロリムスの血中分布に関する検討（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.7.2.3）［20070985］

6）Kovarik,J.M.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.2001 70（5）, 425-430 ［20070575］

7）社内資料：*In vitro*代謝（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.7.2.3） ［20100156］

8）社内資料：維持期腎移植患者における［^{14}C］-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.7.2.3） ［20070986］

9）社内資料：母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.7.2.3）［20100157］

10）社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.1）［20116501］

11）社内資料：海外臨床試験の結果（C2485試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190282］

12）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2304試験） ［20190284］

13）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2302試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190281］

14）社内資料：海外臨床試験の結果（M2301試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190283］

15）社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2）［20100174］

16）社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2）［20100175］

17）Boulay，A．et al.：Cancer Res．2004；64（1）: 252-261 ［20097365］

18）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（腫瘍細胞株のパネル）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100159］

19）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（乳癌，非小細胞肺癌，腎癌細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100160］

20）Missiaglia，E．et al.：J.Clin.Oncol．2010; 28（2）: 245-255 ［20116640］

21）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株） ［20116503］

22）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株） ［20140918］

23）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140919］

24）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2）［20100161］

25）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB31細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100162］

26）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（大腸癌HCT116細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100163］

27）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌A549細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2）［20100164］

28）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H596細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100165］

29）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H520細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100166］

30）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB-8511細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100167］

31）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腫瘍組織）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2）［20100168］

32）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腎細胞癌組織）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100169］

33）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（腎癌Caki-1細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100170］

34）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株） ［20116504］

35）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株） ［20116505］

36）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株） ［20140920］

37）Lane，H．A．et al.：Clin．Cancer Res．2009; 15（5）: 1612-1622 ［20097364］

38）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株）（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100171］

39）社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2）［20100172］

40）社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用（2010年1月20日承認（アフィニトール錠）、CTD2.6.2.2） ［20100173］

41）Meikle，L．et al.：J．Neurosci．2008; 28（21）: 5422-5432 ［20125988］

42）Pollizzi，K．et al.：Mol．Cancer 2009; 8: 38 ［20125989］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

(14)

＊2019年7月改訂（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

	0.25mg	0.5mg	0.75mg
承認番号	21900AMX00043000	21900AMX00044000	21900AMX00045000
販売開始	2007年3月		

免疫抑制剤
（mTOR阻害剤）
エベロリムス錠

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

Certican® Tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 心移植、腎移植、肝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. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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
有効成分	1錠中エベロリムス0.25mg	1錠中エベロリムス0.5mg	1錠中エベロリムス0.75mg
添加剤	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン		

3.2 製剤の性状

販売名	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
性状	白色～黄色のまだらをもつ素錠		
外形			
			
			
識別コード	NVR C	NVR CH	NVR CL
大きさ（約）	直径：6.0mm 厚さ：2.4mm 質量：0.08g	直径：7.0mm 厚さ：2.8mm 質量：0.125g	直径：8.5mm 厚さ：2.8mm 質量：0.1875g

4. 効能又は効果

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
心移植、腎移植、肝移植

6. 用法及び用量

〈心移植〉

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。

〈腎移植〉

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。

〈肝移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして2.0mg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。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後4週以降とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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、本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。［16.2.1参照］

7.2 カルシニューリン阻害薬及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。カルシニューリン阻害薬を併用しない場合、十分な効果が得られないおそれがある。本剤の類薬（シロリムス）の試験において、移植3ヵ月後にシクロスポ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ポ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[1]。また、海外臨床試験において、移植5ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した[2]。

7.2.1 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか1剤とすること[3]。［17.1.1-17.1.3参照］

7.2.2 肝移植においては、通常、併用するカルシニューリン阻害薬はタクロリムスとすること。併用するカルシニューリン阻害薬としてシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を用いる場合は、本剤は慎重に投与すること。シクロスポリンとの併用は使用経験が少ない。［17.1.4、17.1.5参照］

7.3 本剤の全血中濃度を定期的に測定すること。［16.1.1-16.1.4、16.8.1参照］曝露量と有効性、及び曝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。推奨される本剤の治療濃度の上限は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。

7.4 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本剤の血中トラフ濃度（C0）に基づいて行うことが望ましい。シクロスポ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、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると（血中トラフ濃度（C0）＜50ng/mL）、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。［8.2、16.7.1参照］

7.5 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＞2mg/dL、アルブミン＜3.5g/dL、プロトロンビン時間＞1.3INR（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。［9.3、16.6.2参照］

7.6 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。また、本剤とシクロスポリン又はタクロリムスの併

®登録商標

用により腎障害が発現するおそれがあるため、腎移植患者、肝移植患者及び維持期の心移植患者ではシクロスポリン又はタクロリムスの用量を減量すること。なお、シクロスポリン又はタクロリムスの用量は、シクロスポリン又はタクロリムスの血中トラフ濃度（C0）に基づいて調節する。[[8.5、9.2、11.1.1、17.1.1-17.1.5参照］ 表「シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（B253試験、A1202試験、A2309試験）」、「タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2307試験、H2304試験）」参照]

7.7 シクロスポリンとの併用にあたってはシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤と同時投与が望ましい。

7.8 本剤と併用するシクロスポリン又はタクロリムスを減量する前に、本剤の定常状態の血中トラフ濃度（C0）が3ng/mL以上であることを確認すること。

〈心移植〉

7.9 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。（心移植患者を対象として、標準量のシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤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1～3mg/kg/日と比較した海外第Ⅲ相試験（B253試験）の結果）

7.9.1 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

本剤の平均血中トラフ濃度（ng/mL）	グレード3A（ISHLT）以上の急性拒絶反応発現率	副作用発現率
3未満	44.1%（30/68）	64.4%（47/73）
3～4未満	32.7%（16/49）	63.0%（34/54）
4～5未満	18.6%（ 8/43）	62.5%（25/40）
5～6未満	22.0%（11/50）	57.5%（23/40）
6～7未満	18.9%（ 7/37）	53.3%（16/30）
7～8未満	23.8%（10/42）	60.0%（18/30）
8～9未満	21.4%（ 6/28）	63.0%（17/27）
9～10未満	15.0%（ 3/20）	60.9%（14/23）
10以上	16.4%（11/67）	77.2%（44/57）
本剤の平均血中トラフ濃度の確認できた全症例	-	63.6%（238/374）
本剤投与全症例	26.4%（111/420）	66.2%（278/420）

※本剤の平均血中トラフ濃度は、副作用発現例については投与開始から発現までの平均、副作用非発現例では投与開始からカットオフ日（最大450日）までの平均

※副作用は投与開始からカットオフ日（最大450日）まで、もしくは中止後7日以内に発現したもの

7.9.2 移植後1年間の時期別副作用発現率

移植後経過期間	本剤1.5mg/日投与	本剤3mg/日投与
～5日	15.8%（33/209）	13.7%（29/211）
6日～14日（2週）	9.3%（19/204）	13.5%（28/207）
15日～30日（1ヵ月）	23.1%（46/199）	30.7%（62/202）
31日～90日（3ヵ月）	23.0%（44/191）	36.1%（69/191）
91日～365日（1年）	40.1%（73/182）	49.1%（84/171）

※副作用発現率（%）＝（移植後経過期間中に1回以上副作用を発現した例数/移植後経過期間中に1日以上本剤を投与された例数）×100

7.9.3 本剤の血中トラフ濃度の経時推移

本剤の投与期間	本剤1.5mg/日投与		本剤3mg/日投与	
	血中トラフ濃度（ng/mL）	例数	血中トラフ濃度（ng/mL）	例数
2日目	1.8±2.7	148	4.2±3.6	157
1週目	5.4±3.7	159	10.2±6.8	159
2週目	5.4±4.0	159	10.0±7.2	173
3週目	5.2±4.4	155	10.2±6.6	150
1ヵ月目	5.4±3.9	147	8.9±6.0	135
2ヵ月目	5.1±3.5	152	8.7±5.1	141
3ヵ月目	5.1±3.8	143	9.1±6.3	133
6ヵ月目	4.8±3.3	108	8.5±5.6	109

（血中トラフ濃度は平均値±SD）

8. 重要な基本的注意

8.1 シクロスポリン、タクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤との併用に際しては、各薬剤の添付文書に記載されている「警告」、「禁忌」、「併用禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」等の使用上の注意を必ず確認すること。

8.2 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、本剤にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤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。[7.4、16.7.1参照] なお、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤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。

8.3 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。

8.4 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。[9.1.3参照]

8.5 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）を行うこと。[7.6、9.2、11.1.1参照]

8.6 汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球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）を実施すること。[11.1.7参照]

8.7 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線検査等を行うこと。[11.1.13参照]

8.8 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等を行うこと。[11.1.14参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.2参照]

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。[11.1.2参照]

9.1.3 高脂血症を合併している患者

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。[8.4参照]

9.2 腎機能障害患者

シクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。[7.6、8.5、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

小児等の心移植、腎移植及び肝移植患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。また、乳児、幼児及び小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人での臨床試験と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている[4)]。

9.8 高齢者

9.8.1 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

9.8.2 腎移植患者を対象とした臨床試験における母集団薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態に65～70歳の患者（18例）と母集団（673例）との明らかな差は認められていない。［16.6.4参照］

10. 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。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、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。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール 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。
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 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。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7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阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
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。
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。
シクロスポリン［7.2、7.4、7.6-7.8、8.1、8.2参照］	シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用により、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。シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用に際しては7.2、7.4、7.6-7.8及び8.1、8.2項を参照し投与すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
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フ濃度）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ヵ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認められた。	共に免疫抑制作用を有するため。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）	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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎障害（10.6%）

腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがある。［7.6、8.5、9.2参照］

蛋白尿が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。

11.1.2 感染症（23.1%）

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、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。［9.1.1、9.1.2参照］

11.1.3 移植腎血栓症（0.4%：腎移植患者での頻度）

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、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。

11.1.4 肝動脈血栓症（0.2%：肝移植患者での頻度）

本剤の類薬（シロリムス）の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、肝動脈血栓症の発現頻度がシロリムスを投与しなかった対照群に比べて高く、その多くは移植後30日以内に発現し、移植肝廃絶や死亡に至った例も報告されている。

11.1.5 悪性腫瘍（1.8%）

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。

11.1.6 創傷治癒不良

創傷治癒不良（1.3%）や創傷治癒不良による創傷感染（1.0%）、瘢痕ヘルニア（0.7%）、創離開（0.6%）等の合併症があらわれることがある。

11.1.7 汎血球減少（1.0%）、**白血球減少**（8.6%）、**貧血**（6.3%）、**血小板減少**（5.8%）、**好中球減少**（0.9%）

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。［8.6参照］

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
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。

11.1.9 BKウイルス腎症（0.1%未満）

11.1.10 血栓性微小血管障害（0.7%）
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。

11.1.11 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）（0.6%）
死亡に至った例も報告されている。

11.1.12 肺胞蛋白症（0.1%未満）

11.1.13 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。[8.7参照]

11.1.14 高血糖（1.0%）**、糖尿病の発症**（2.1%）**又は増悪**（頻度不明）
[8.8参照]

11.1.15 肺塞栓症（0.1%未満）**、深部静脈血栓症**（0.2%）

11.1.16 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）
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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	−	−	−	凝血異常、溶血
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（16.0%）、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	低カリウム血症、高尿酸血症	−
血管障害	−	高血圧、リンパ嚢腫	−	−
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	−	胸水[注)]、咳嗽	咽頭炎	−
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、口内炎、口腔内潰瘍	腹痛、消化不良、膵炎	−
肝胆道系障害	−	肝機能検査値異常、肝障害	黄疸、肝炎	−
皮膚及び皮下組織障害	−	ざ瘡	血管神経性浮腫、発疹	白血球破砕性血管炎
筋骨格系及び結合組織障害	−	関節痛	筋痛	−
腎及び尿路障害	−	血中クレアチニン増加	−	−
全身障害及び投与局所様態	浮腫	発熱	疼痛	−
神経系障害	−	振戦	−	−
＊その他	−	−	−	無精子症、卵巣嚢胞

注）心移植患者での頻度

14．適用上の注意

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

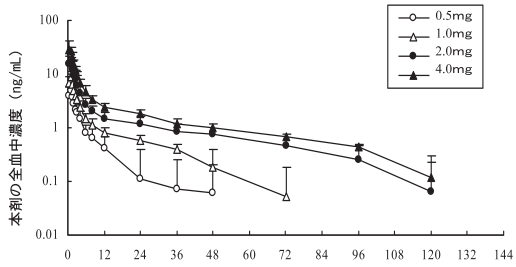
15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報
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。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回経口投与
健康成人24例に本剤0.5～4mgを単独で単回経口投与したとき、全血中濃度は投与後約1時間で最高濃度に達した。消失半減期は、低用量（0.5mg及び1mg）では消失相の濃度データ（定量限界以上の値）が少なかったため算出できなかったが、2mg投与群では38.5±5.8時間、4mg投与群では34.9±2.7時間であり、ほぼ同じ値を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、投与量とCmax及びAUCの関係は線形性を示した[5)]（日本人のデータ、分析方法：LC/MS法）。



本剤の薬物動態パラメータ	本剤の投与量			
	0.5mg	1mg	2mg	4mg
Tmax（hr）	0.8（0.5～1.0）	1.0（0.5～1.0）	1.0（0.5～1.0）	0.8（0.5～1.5）
Cmax（ng/mL）	5.2±1.6	9.3±2.0	18.3±4.8	33.2±6.9
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.3±3.3	9.3±2.0	9.2±2.4	8.3±1.7
$AUC_{0\text{-}t}$（ng・hr/mL）	20±14	47±17	117±49	186±33
$AUC_{0\text{-}t}$/Dose（ng・hr/mL/mg）	40±27	47±17	59±24	47±8

［承認された開始用量は1日量として、心移植では1.5mg（又は3mgまで）、腎移植では1.5mg、肝移植では2mgである。］
（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

16.1.2 反復経口投与
心及び腎移植患者に本剤をシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とともに1日2回投与した場合の薬物動態は、4日目までに定常状態に到達し、血中濃度の蓄積比は初回投与後の曝露量の2～3倍であり、Tmaxは投与1～2時間後に得られた。なお、心移植患者に本剤0.75mg及び1.5mgを投与した時の投与2、3及び6ヵ月目の本剤の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりであった。観察した期間を通して、$Cmax^{ss}$はそれぞれの投与量で約10及び約20ng/mL、$AUC\tau^{ss}$は約80及び約160ng・hr/mL、またPTF（ピーク-トラフ濃度変動）は約80%と安定していた[6～8)]（外国人のデータ、分析方法：ELISA法）。

本剤の薬物動態パラメータ	本剤 0.75mg/回、1日2回投与			本剤 1.5mg/回、1日2回投与		
	2ヵ月目	3ヵ月目	6ヵ月目	2ヵ月目	3ヵ月目	6ヵ月目
例数	22	23	20	20	20	14
C_{min}^{ss}（ng/mL）	4.7±2.6	4.9±3.0	4.5±2.4	10.0±4.3	10.2±5.2	9.8±5.6
Tmax（hr）	2（1～5）	2（1～5）	2（1～5）	2（1～5）	2（0～5）	2（1～5）
C_{max}^{ss}（ng/mL）	10.2±3.8	9.9±4.3	10.5±4.8	19.9±8.6	18.6±6.8	21.8±12.4
$AUC\tau^{ss}$（ng·hr/mL）	79±30	82±43	80±39	159±63	158±60	164±87
C_{avg}^{ss}（ng/mL）	6.6±2.5	6.9±3.6	6.7±3.3	13.3±5.3	13.1±5.0	13.7±7.2
PTF（%）	89±36	77±40	96±67	77±35	70±40	85±32

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

16.1.3 反復経口投与

(1) 新規腎移植患者にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）とともに本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの血中トラフ濃度は以下のとおりであった[9]（日本人のデータ、分析方法：LC/MS/MS法）。

評価時点（移植後）	本剤の血中トラフ濃度 平均値±標準偏差
3日	3.442±1.2880（n=60）
7日	4.711±1.4692（n=60）
14日	5.113±1.2745（n=57）
1ヵ月	5.155±1.3885（n=57）
2ヵ月	5.450±1.8292（n=57）
3ヵ月	5.349±1.4998（n=55）
4ヵ月	5.380±1.2988（n=55）
6ヵ月	5.497±1.5206（n=55）
7ヵ月	5.295±1.7832（n=55）
9ヵ月	4.897±1.1407（n=54）
12ヵ月	5.050±1.3027（n=53）

(2) 新規腎移植患者にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とともに本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与した時の投与1ヵ月目の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりで、Cmaxは約14ng/mL、AUCτは約90ng・hr/mL、またPTF（ピーク-トラフ濃度変動）は約120%であった[9]（日本人のデータ、分析方法：LC/MS/MS法）。

本剤の薬物動態パラメータ	本剤0.75mg/回、1日2回投与 1ヵ月目
例数	11
C_{min}^{ss}（ng/mL）	4.31±1.25
Tmax（hr）	2（1～2）
C_{max}^{ss}（ng/mL）	13.5±3.5
$AUC\tau^{ss}$（ng・hr/mL）	90.7±17.7
C_{avg}^{ss}（ng/mL）	7.56±1.47
PTF（%）	123±32

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

16.1.4 反復経口投与

(1) 新規肝移植患者にタクロリムスとともに移植後約4週から本剤2mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの血中トラフ濃度は以下のとおりであった[10]（日本人及び外国人のデータ、分析方法：LC/MS/MS法）。

評価時点（移植後）	本剤の血中トラフ濃度 平均値±標準偏差
5週	4.2±2.20（n=121）
6週	4.2±1.94（n=132）
2ヵ月	4.6±1.86（n=132）
3ヵ月	4.9±2.10（n=134）
4ヵ月	5.1±2.46（n=131）
6ヵ月	5.0±2.13（n=124）
9ヵ月	5.0±2.18（n=121）
12ヵ月	5.1±2.12（n=118）

(2) 新規生体肝移植患者にタクロリムスとともに本剤2mg/日を開始用量として1日2回投与した時の移植6ヵ月後の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりで、Cmaxは約15ng/mL、AUCτは約100ng・hr/mL、またPTF（ピーク-トラフ濃度変動）は約110%であった。

本剤の薬物動態パラメータ	本剤1.0mg/回、1日2回投与 6ヵ月目
例数	9
C_{min}^{ss}（ng/mL）	6.30±1.98
Tmax（hr）	1（1～8）
C_{max}^{ss}（ng/mL）	15.2±4.11
$AUC\tau^{ss}$（ng・hr/mL）	101±18.9
C_{avg}^{ss}（ng/mL）	8.42±1.58
PTF（%）	111±47.2

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

単回及び反復経口投与時の血中濃度はELISA法、LC/MS法あるいはLC/MS/MS法にて測定した。なお、3～32ng/mLの濃度範囲では両測定法で測定した濃度はほぼ同等であった[10]（日本人8例及び外国人1例のデータ、分析方法：LC/MS/MS法）。

16.2 吸収

腎移植患者に本剤を0.25～25mgで経口投与したとき、本剤の血中濃度は投与後1～2時間でピークに達した。また、本剤の血中濃度は、0.25～15mgの用量範囲では用量に比例して増加した[11]（外国人のデータ）。

16.2.1 食事の影響

本剤を高脂肪食摂取後に服用すると、本剤のCmax及びAUCは空腹時投与と比べそれぞれ60%及び16%低下した。バラツキを最小限に抑えるため、本剤の服用は食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で行う必要がある[12]（外国人のデータ）。[7.1参照]

16.3 分布

本剤の血球移行率（5～5,000ng/mLの範囲では濃度に依存する）は27～83%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害患者における血漿蛋白結合率は約74%であり、腎移植患者における終末相の分布容積（Vz/F）は342±107Lであった[11,13]（外国人のデータ）。

16.4 代謝

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*のデータ）。腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された[14,15]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

シクロスポリンを投与している腎移植患者に放射標識本剤を単回投与したところ、放射能のほとんど（80%）は糞便中に排泄され、尿中にはごく一部（5%）が排泄された。なお、尿中及び糞便中に未変化体は検出されなかった[15]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎移植患者における移植後の腎機能障害（Clcreaの範囲；11～107mL/min）は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[16]（外国人のデータ）。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）を有する患者8例における本剤の平均AUCは、健康成人8例の平均AUCよりも2倍高かった。AUCは、血清ビリルビン濃度及びプロトロンビン時間と正の相関を示し、血清アルブミン濃度と負の相関を示した。ビリルビン＞2mg/dL、プロトロンビン時間＞1.3INR（4秒を超える延長）又はアルブミン＜3.5g/dLに該当する場合には、本剤のAUCが健康成人よりも高くなる傾向が認められた[17]（外国人のデータ）。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスC）の影響は検討していないが、本剤のAUCに対する影響は中等度の肝機能障害と同等かそれ以上であると考えられる。[7.5、9.3参照]

16.6.3 小児等

腎移植患者において、患者の年齢（1～16歳）、体表面積（0.49～1.92m^2）及び体重（11～77kg）に比例して、本剤

のCL/Fが直線的に増加した。定常状態のCL/Fは10.2±3.0L/hr/m²であり、消失半減期は30±11時間であった[8]（外国人のデータ）。

16.6.4 高齢者

16～70歳の腎移植患者において、年齢増加に伴う本剤の経口クリアランスの低下は、1歳あたり0.33%と小さかった[18]（外国人のデータ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人12例を対象として、本剤2mgとシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）175mgを単回併用投与したところ、本剤の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[19]（外国人のデータ）。

本剤の薬物動態パラメータ	本剤単独	CsA併用
Tmax（hr）	1.0（0.5～1.0）	1.0（0.6～2.5）
Cmax（ng/mL）	11.6±3.3	20.5±3.5
AUC（ng・hr/mL）	74±26	193±47
$T_{1/2}$（hr）	25.2±8.2	29.0±4.6

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤の安定した用量の投与を受けている維持期腎移植患者24例を対象に、プラセボ、本剤0.75mg、2.5mg又は7.5mgを1日1回28日間併用投与したとき、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤併用の大きな影響はみられなかった[20]（外国人のデータ）。

シクロスポリンの薬物動態パラメータ	投与1日目 CsA単独	投与28日目 プラセボ併用	比	投与1日目 CsA単独	投与28日目 本剤0.75mg併用	比
$Tmax^{ss}$（hr）	1.3（1.0～1.5）	1.5（1.0～1.6）	－	1.5（1.0～3.7）	1.5（1.0～1.6）	－
$Cmin^{ss}$（ng/mL）	119±48	119±27	1.08	126±55	118±41	1.02
$Cmax^{ss}$（ng/mL）	1,162±339	1,293±317	1.17	949±201	1,210±186	1.31
$Cavg^{ss}$（ng/mL）	326±88	375±63	1.20	310±58	368±72	1.19
AUC^{ss}（ng·hr/mL）	3,908±1,060	4,496±752	1.20	3,716±691	4,419±861	1.19
PTF（%）	324±54	310±43	0.99	280±112	301±39	1.21

シクロスポリンの薬物動態パラメータ	投与1日目 CsA単独	投与28日目 本剤2.5mg併用	比	投与1日目 CsA単独	投与28日目 本剤7.5mg併用	比
$Tmax^{ss}$（hr）	1.5（1.1～1.5）	1.5（1.0～3.1）	－	1.5（1.0～1.5）	1.5（1.0～2.0）	－
$Cmin^{ss}$（ng/mL）	141±40	187±21	1.40	145±30	167±68	1.12
$Cmax^{ss}$（ng/mL）	1,227±180	1,705±260	1.41	1,274±475	1,528±309	1.28
$Cavg^{ss}$（ng/mL）	399±60	496±55	1.26	393±89	453±118	1.17
AUC^{ss}（ng·hr/mL）	4,783±723	5,946±660	1.26	4,715±1,063	5,437±1,420	1.17
PTF（%）	275±41	305±26	1.12	280±85	312±90	1.16

［承認された開始用量は1日量として、心移植では1.5mg（又は3mgまで）、腎移植では1.5mg、肝移植では2mgである。］

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

※比は投与1日目（CsA単独）に対する投与28日目（本剤併用）の比を示す。

以上より本剤とシクロスポリンの併用免疫抑制療法からシクロスポリンを除く場合には、本剤の体内曝露量は1/2～1/3に減少するおそれがある。よって、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。［7.4、8.2参照］

16.7.2 HMG-CoA還元酵素阻害剤（高脂血症用剤）

健康成人を対象に本剤2mgとアトルバスタチン20mg又は本剤2mgとプラバスタチン20mgを単回併用投与したとき（各12例）、本剤及びこれらの薬剤の薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった[21]（外国人のデータ）。

16.7.3 タクロリムス

維持期腎移植患者8例を対象とし、本剤3mg/日と標準量のタクロリムス（投与初日～10日目）あるいは減量したタクロリムス（投与11日目～3ヵ月；11日目より半量投与）を併用投与したとき、本剤の併用前と併用後でタクロリムスの薬物動態に変化はなかった。また、減量したタクロリムスと併用したときの本剤の薬物動態は、標準量のタクロリムスと併用したときとほぼ同様であった[22]（外国人のデータ）。これらの結果より、本剤はタクロリムスの薬物動態にほとんど影響せず、またタクロリムスの減量は本剤の薬物動態に大きく影響しないと考えられた。

16.8 その他

16.8.1 曝露量と急性拒絶反応、有害事象発現率との関係

〈心移植〉

新規心移植患者を対象に本剤を1.5mg/日（209例）あるいは3mg/日（211例）で1日2回投与したときの移植後6ヵ月間の本剤の平均血中トラフ濃度（C0）は、生検で確認された急性拒絶反応及び血小板減少の発現率に関連していた[7]（外国人のデータ）。

本剤の平均血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）	≦3.5	3.6～5.3	5.4～7.3	7.4～10.2	10.3～21.8
急性拒絶反応抑制率	65%	69%	80%	85%	85%
血小板減少（<75,000/mm³）	5%	5%	6%	8%	9%

〈腎移植〉

(1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係

新規腎移植患者（60例）を対象に、本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節した。移植後12ヵ月間本剤を投与したときの投与量（中央値）は1.48～1.50mg/日の範囲で推移し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）は、ほとんど3～8ng/mLにコントロールされた。平均血中トラフ濃度と治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白／クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に明確な関連性は認められていない[9]（日本人のデータ）。

(2) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係

新規腎移植患者を対象に本剤を開始用量1.5mg/日（目標血中トラフ濃度3～8ng/mL、277例）あるいは3mg/日（目標血中トラフ濃度6～12ng/mL、279例）で1日2回投与したときの移植後12ヵ月間の本剤の平均血中トラフ濃度（C0）は、治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白／クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に関連していた[23]（外国人のデータ）。

	本剤1.5mg/日群及び3mg/日群の併合解析結果				
本剤の平均血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）	<3	3～6	6～8	8～12	≧12
治療を要した急性拒絶反応抑制率（n=547）	64%	86%	85%	86%	91%
尿蛋白／クレアチニン比（≧300mg/g）（n=480）	73%	48%	56%	59%	92%
高コレステロール血症（≧6.2mmol/L）（n=544）	77%	64%	64%	77%	84%
創傷治癒不良（n=529）	57%	28%	28%	38%	64%
移植後糖尿病（n=543）	0%	7%	11%	13%	20%

〈肝移植〉

(1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係

生体肝移植患者（142例）を対象に、本剤2mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節した。移植後12ヵ月間本剤を投与したときの投与量（中央値）は2.00～2.50mg/日の範囲で推移し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）は、ほとんど3～8ng/mLにコントロールされた。平均血中トラフ濃度と治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白／クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に明確な関連性は認められていない[10]（日本人及び外国人のデータ）。

(2) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係

脳死肝移植患者（245例）を対象に本剤を2mg/日で1日2回投与開始し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの移植後12ヵ

月間の本剤の平均血中トラフ濃度（C0）は、ほとんどは3～8ng/mLにコントロールされており、治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白／クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に関連性は認められていない[2]（外国人のデータ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈心移植〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（B253試験）

新規心移植患者を対象とした本試験では、標準量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤（固定用量1.5mg/日及び3mg/日）の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したアザチオプリン（AZA）1～3mg/kg/日と比較した。ISHLT基準によるグレード3A以上の急性拒絶反応、血行動態異常を伴う急性拒絶反応、移植心廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目の6ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

各評価項目要約（B253試験）

	本剤（固定用量1.5mg/日）+標準量CsA群（n＝209）	本剤（固定用量3.0mg/日）+標準量CsA群（n＝211）	AZA+標準量CsA群（n＝214）	p値
効果不十分（6ヵ月）	76（36.4%）	57（27.0%）	100（46.7%）	0.031[a] <0.001[b] 0.037[c]
生検で確認されたグレード3A（ISHLT）以上の急性拒絶反応	58（27.8%）	40（19.0%）	89（41.6%）	0.003[a] <0.001[b] 0.032[c]
血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い	14（6.7%）	11（5.2%）	16（7.5%）	n.s.
移植心廃絶	4（1.9%）	8（3.8%）	6（2.8%）	n.s.
死亡	13（6.2%）	14（6.6%）	12（5.6%）	n.s.
追跡調査不能	0	0	1（0.5%）	n.s.

a：本剤（固定用量1.5mg/日）+標準量CsA群vs.AZA+標準量CsA群、b：本剤（固定用量3.0mg/日）+標準量CsA群vs.AZA+標準量CsA群、c：本剤（固定用量1.5mg/日）+標準量CsA群vs.本剤（固定用量3.0mg/日）+標準量CsA群（Z検定による対比較、p≦0.05）、n.s.：not significant

なお、シクロスポリンの用量は、血中トラフ濃度（C0）が以下の目標範囲内に収まるように調節した：1～4週：250～400ng/mL、1～6ヵ月：200～350ng/mL、7～24ヵ月：100～300ng/mL。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す。

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（B253試験）

本剤の投与期間	シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）	
	本剤（固定用量1.5mg/日）+標準量CsA群	本剤（固定用量3mg/日）+標準量CsA群
1週目	220±120　n＝167	226±132　n＝167
1ヵ月目	270±119　n＝163	255±111　n＝159
6ヵ月目	201±109　n＝112	185±87　n＝115
12ヵ月目	166±84　n＝99	148±70　n＝94
24ヵ月目	150±92　n＝65	137±55　n＝58

（血中トラフ濃度は平均値±SD）

また、血清クレアチニン値上昇の発現率は、AZA+標準量CsA群の患者よりも本剤を標準量CsAと併用した患者の方が高値を示した。この所見から、本剤はシクロスポリンによって誘発される腎毒性を増強することが示唆される。この影響は、シクロスポリンを減量することによって回復すると考えられるが、シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）が最初の3ヵ月間に175ng/mLを下回る場合、6ヵ月後に135ng/mLを下回る場合及び6ヵ月後以降に100ng/mLを下回る場合の心移植患者への本剤の投与については限られたデータしかない[24]。

副作用発現頻度は、本剤1.5mg群で69.9%（146/209例）及び本剤3mg群で73.0%（154/211例）であった（24ヵ月の集計）。主な副作用は、本剤1.5mg群では白血球減少症42例（20.1%）、高脂血症18例（8.6%）、血小板減少症16例（7.7%）、腎機能障害16例（7.7%）、本剤3mg群で白血球減少症41例（19.4%）、血小板減少症29例（13.7%）、高脂血症24例（11.4%）であった。

〈腎移植〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（A1202試験）

新規腎移植患者を対象とした本試験では、減量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）と併用した本剤（開始用量1.5mg/日、目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するように投与量を調整）の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したミコフェノール酸モフェチル（MMF）2g/日と比較した。なおいずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。治療を要し生検で確認された急性拒絶反応（改訂Banff97分類による）、移植腎廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目（効果不十分）の移植12ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

各評価項目要約（A1202試験）

	本剤（開始用量1.5mg/日）+減量CsA群（n＝61）	MMF+標準量CsA群（n＝61）
	n（%）	
効果不十分（12ヵ月）	7（11.5）	7（11.5）
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	3（4.9）	5（8.2）
移植腎廃絶	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
追跡調査不能	4（6.6）	2（3.3）

なお、CsAの用量は、シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）が以下の目標範囲に収まるように調節した。移植後5日～1ヵ月：100～200ng/mL、2～3ヵ月：75～150ng/mL、4～5ヵ月：50～100ng/mL、6ヵ月以降：25～50ng/mL。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す[9]。

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（A1202試験）

本剤の投与期間	シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）、本剤（開始用量1.5mg/日）+減量CsA群
1週目	247.5（107～512）n=59
1ヵ月目	191.0（ 90～450）n=55
3ヵ月目	130.0（ 57～301）n=54
6ヵ月目	104.5（ 43～221）n=54
9ヵ月目	73.0（ 0～146）n=53
12ヵ月目	63.0（ 0～145）n=52

副作用発現頻度は、本剤群で95.1%（58/61例）であった（12ヵ月の集計）。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%）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（A2309試験）

新規腎移植患者を対象とした本試験では、減量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）と併用した本剤（開始用量1.5mg/日（目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するように投与量を調整）及び開始用量3mg/日（目標血中トラフ濃度6～12ng/mLを維持するように投与量を調整））の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したミコフェノール酸ナトリウム腸溶錠（Myfortic：国内未承認）1.44g/日と比較した。なおいずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。主要な評価項目は国内試験（A1202試験）と同じである。

各評価項目要約（A2309試験）

	本剤（開始用量1.5mg/日）+減量CsA群（n＝277）	本剤（開始用量3mg/日）+減量CsA群（n＝279）	Myfortic+標準量CsA群（n＝277）
	n（%）		
効果不十分（12ヵ月）	75（27.1）	60（21.5）	70（25.3）
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	48（17.3）	38（13.6）	50（18.1）
移植腎廃絶	13（4.7）	13（4.7）	9（3.2）
死亡	8（2.9）	9（3.2）	6（2.2）
追跡調査不能	12（4.3）	6（2.2）	9（3.2）

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の目標範囲は国内試験（A1202試験）と同じである。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す[23]。

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（A2309試験）

本剤の投与期間	シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）	
	本剤（開始用量1.5mg/日）+減量CsA群	本剤（開始用量3mg/日）+減量CsA群
1週目	185.0（13～571）n=265	179.0（20～596）n=266
1ヵ月目	161.5（32～705）n=244	162.0（25～887）n=245
3ヵ月目	110.0（25～469）n=221	112.0（25～808）n=218
6ヵ月目	75.0（12～502）n=200	74.5（24～241）n=188
9ヵ月目	48.3（20～136）n=196	43.0（19～274）n=192
12ヵ月目	45.5（11～350）n=191	43.5（20～176）n=180

（血中トラフ濃度は中央値（範囲））

副作用発現頻度は、本剤1.5mg群で70.4%（193/274例）及び本剤3mg群で76.3%（212/278例）であった（24ヵ月の集計）。主な副作用は、本剤1.5mg群では高コレステロール血症14.6%（40/274例）、脂質異常症14.2%（39/274例）、高脂血症13.9%（38/274例）、本剤3mg群で高脂血症16.9%（47/278例）、高コレステロール血症15.5%（43/278例）、脂質異常症11.9%（33/278例）であった。

〈肝移植〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（H2307試験）

生体肝移植患者を対象とした本試験では、減量タクロリムスと併用した本剤（開始用量2.0mg/日、目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するように投与量を調整）の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスと比較した。なお本剤は移植後4週から投与を開始した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びMMF、バシリキシマブを施設方法に準じて併用し、MMFの投与は移植後4週までとした。治療を要し生検で確認された急性拒絶反応（Banff97分類による）、移植肝廃絶、死亡からなる複合評価項目（効果不十分）の移植12ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

各評価項目要約（H2307試験）

	本剤（開始用量2.0mg/日）+減量タクロリムス群（n=142）	標準量タクロリムス群（n=142）
	n（%）	
効果不十分（12ヵ月）	7（4.9）	8（5.6）
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	3（2.1）	5（3.5）
移植肝廃絶	0（0）	0（0）
死亡	4（2.8）	3（2.1）

なお、タクロリムスの用量は、タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）が以下の目標範囲に収まるように調節した。

移植後1ヵ月以降：3～5ng/mL。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す[10]。

タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2307試験）

移植後の経過時点	タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）、本剤（開始用量2.0mg/日）+減量タクロリムス群
5週目（本剤の投与から1週目）	6.3（1.0～21.3）n=125
2ヵ月目	4.8（1.9～13.0）n=131
3ヵ月目	5.2（1.3～11.3）n=133
6ヵ月目	4.6（0.7～12.5）n=126
9ヵ月目	4.0（1.0～10.2）n=122
12ヵ月目	4.3（0.1～10.1）n=121

（血中トラフ濃度は中央値（範囲））

副作用発現頻度は、日本人15例を含む本剤群で57.0%（81/142例）であった（12ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症12例（8.5%）、高脂血症12例（8.5%）、高コレステロール血症10例（7.0%）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（H2304試験）

脳死肝移植患者を対象とした本試験では、減量タクロリムスと併用した本剤（開始用量2.0mg/日、目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するように投与量を調整）の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスと比較した。なお本剤は移植後4週から投与を開始した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びMMFを医療機関での方法に準じて併用し、MMFの投与は移植後4週までとした。主要な評価項目は生体肝移植臨床試験（H2307試験）と同じである。

各評価項目要約（H2304試験）

	本剤（開始用量2.0mg/日）+減量タクロリムス群（n=245）		標準量タクロリムス群（n=243）	
	12ヵ月	24ヵ月	12ヵ月	24ヵ月
	n（%）			
効果不十分	16（6.5）	24（9.8）	23（9.5）	29（11.9）
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	7（2.9）	11（4.5）	17（7.0）	18（7.4）
移植肝廃絶	6（2.4）	9（3.7）	3（1.2）	7（2.9）
死亡	9（3.7）	12（4.9）	6（2.5）	10（4.1）

なお、本剤（開始用量2.0mg/日）＋減量タクロリムス群でのタクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の目標範囲は生体肝移植臨床試験（H2307試験）と同じである。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す[2]。

タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2304試験）

移植後の経過時点	タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）、本剤（開始用量2.0mg/日）+減量タクロリムス群
5週目（本剤の投与から1週目）	8.2（1.7～26.5）n=184
2ヵ月目	5.7（2.0～28.0）n=186
3ヵ月目	5.2（1.2～18.7）n=186
6ヵ月目	4.8（2.0～15.1）n=160
9ヵ月目	4.8（1.9～16.1）n=151
12ヵ月目	4.5（0.8～10.6）n=135
18ヵ月目	4.4（1.0～10.8）n=127
24ヵ月目	3.8（0.7～15.3）n=109

（血中トラフ濃度は中央値（範囲））

副作用発現頻度は、本剤群で70.6%（173/245例）であった（24ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症22例（9.0%）、高血圧21例（8.6%）、高脂血症18例（7.3%）、腎不全18例（7.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 FKBP12に結合した[25]。

18.1.2 *In vitro*において、mTORに影響を受けるp70S6キナーゼ活性化を阻害した[26]。また、エベロリムスを投与したラットの末梢血リンパ球のp70S6キナーゼ活性が低下した[27]。

18.1.3 IL-2及びIL-15によるヒトCD4陽性T細胞の増殖、IL-6依存的なマウスB細胞ハイブリドーマ株の増殖、ウシ胎児血清によるウシ血管平滑筋細胞の増殖をそれぞれ抑制した[25,28]。

18.2 *In vitro*免疫抑制作用

18.2.1 マウス及びヒトの混合リンパ球反応（MLR）を阻害し、同種抗原により誘導されるT細胞の増殖を抑制した[28]。

18.2.2 Trinitrophenyl-lipopolysaccharide、N-2,4-dinitrophenyl-*β*-Ala-Gly-Gly-AECM-Ficoll及びヒツジ赤血球（SRBC）に対するマウスB細胞の免疫反応を抑制した[29]。

18.3 *In vivo*免疫抑制作用

18.3.1 ラット後足蹠への同種ドナー脾細胞の皮下注入により誘発した局所移植片対宿主反応（膝窩リンパ節の腫脹）を抑制した[25]。

18.3.2 SRBC免疫マウスにおいて抗SRBC抗体産生B細胞の増殖を抑制した[29]。また、A又はB型肝炎ワクチンを接種したカニクイザルにおいて抗体価の上昇を抑制した[30]。

18.3.3 ラット及びカニクイザルの同種腎移植モデルにおいて移植片の生着期間を延長した[25,31]。

18.4 慢性拒絶反応抑制作用

ラットの同種及び同系大動脈移植モデルにおいて移植血管の新生内膜肥厚を抑制した[32,33]。

18.5 シクロスポリンとの相乗効果

18.5.1 エベロリムスとシクロスポリンの併用により、マウスのMLRが相乗的に阻害された[34]。

18.5.2 ラットの異所性同種心移植モデル、ラット及びカニクイザルの同種肺移植モデルにおいて、エベロリムスとシクロスポリンの併用により、移植片生着期間の延長と組織学的な拒絶反応の改善作用に相乗効果が認められた[34～36]。

18.6 再発狭窄抑制作用

エベロリムスは、ラット頚動脈バルーン傷害モデル、ブタ冠動脈PTCAモデル、ウサギ腸骨動脈ステントモデルにおいて新生内膜形成を抑制した[37~40]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エベロリムス（Everolimus）

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-Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-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

分子式

$C_{53}H_{83}NO_{14}$

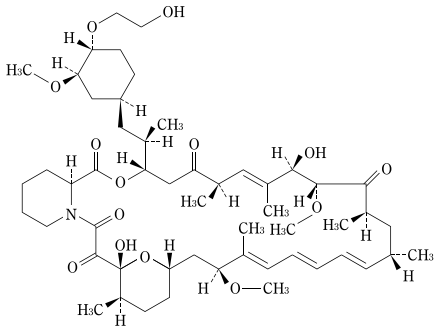
分子量

958.22

性状

白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20．取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈心移植における拒絶反応の抑制〉

国内での治験は実施されておらず、患者数が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈サーティカン錠0.25mg〉

60錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×6］

〈サーティカン錠0.5mg〉

60錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×6］

〈サーティカン錠0.75mg〉

60錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×6］

23．主要文献

1）Johnson,R.W.G.et al.：Transplantation.2001;72(5):777-786 ［20180269］

2）社内資料：外国人脳死肝移植患者を対象とした比較対照試験（H2304試験）（2018年2月23日承認、CTD2.7.6-4.1.2） ［20180030］

3）社内資料：心移植患者及び腎移植患者を対象とした製造販売後調査（A1401調査及びA1402調査） ［20180031］

4）社内資料：小児肝移植患者を対象とした海外臨床試験（H2305試験）（2018年2月23日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20180032］

5）社内資料：健康成人（日本人）に対する臨床第Ⅰ相試験（単回投与）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-4 試験番号1101） ［20070981］

6）社内資料：新規腎移植患者における3剤併用免疫抑制療法の有効性及び安全性についての検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-5 試験番号B251） ［20070982］

7）Kovarik,J.M.et al.：J.Heart Lung Transplant.2003;22(10):1117-1125 ［20070265］

8）社内資料：小児腎移植患者における薬物動態、安全性及び忍容性の検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-5 試験番号B257，試験番号B351） ［20070983］

9）社内資料：日本人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験（2011年12月22日承認、CTD2.7.6-4.1.1）（A1202試験） ［20116610］

10）社内資料：生体肝移植患者を対象とした国際共同試験（H2307試験）（2018年2月23日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20180033］

11）社内資料：維持期腎移植患者における安全性及び忍容性の検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-8 試験番号W101） ［20070984］

12）Kovarik,J.M.et al.：Pharmacotherapy.2002;22(2):154-159 ［20070266］

13）社内資料：［^{3}H］-エベロリムスの血中分布に関する検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.2-3.5） ［20070985］

14）社内資料：*In vitro*代謝（2007年1月26日承認、CTD2.6.4-5.2） ［20100156］

15）社内資料：維持期腎移植患者における［^{14}C］-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-5 試験番号W107） ［20070986］

16）社内資料：新規腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討（1年の検討）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-14 試験番号B157） ［20070988］

17）Kovarik,J.M.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.2001;70(5):425-430 ［20070575］

18）社内資料：新規腎移植患者における母集団薬物動態解析（2007年1月26日承認、CTD2.7.2-4.3） ［20070987］

19）Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol.2002;42(1):95-99 ［20070576］

20）社内資料：維持期腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-8 試験番号B154） ［20070989］

21）Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol.2002;42(2):222-228 ［20070267］

22）Kovarik,J.M.et al.：Transplant.Proc.2006;38(10):3456-3458 ［20070577］

23）社内資料：外国人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験（A2309試験）（2011年12月22日承認、CTD2.7.6-4.1.2） ［20116609］

24）社内資料：新規心移植患者における有効性及び安全性の検討（B253試験）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-9.1 試験番号B253） ［20071399］

25）Schuler,W.et al.：Transplantation.1997;64(1):36-42 ［20070268］

26）社内資料：増殖因子によって刺激されたp70S6キナーゼ活性に対する阻害作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.1.4） ［20071257］

27）社内資料：ラット末梢血リンパ球におけるp70S6キナーゼ活性（単回投与）（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.1.4） ［20071258］

28）社内資料：マウス及びヒトT細胞の増殖に対する作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.1.1，2.2.1） ［20071259］

29）社内資料：T細胞非依存性抗原及びT細胞依存性抗原に対するマウスのB細胞応答に及ぼす作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.2.3，2.3.2）［20071260］
30）社内資料：カニクイザルにおけるA及びB型肝炎ワクチン接種に対する作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.3.2）［20071261］
31）Schuurman,H.J.et al.：Transplantation.2000;69(5):737-742［20066503］
32）社内資料：ラットの大動脈移植モデルに対する作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.4.5）［20071262］
33）Schuurman,H.J.et al.：Transplant.Proc.1999;31(1-2):1024-1025［20070269］
34）Schuurman,H.J.et al.：Transplantation.1997;64(1):32-35［20070270］
35）Hausen,B.et al.：Transplantation.1999;67(7):956-962［20066504］
36）Hausen,B.et al.：Transplantation.2000;69(1):76-86［20066505］
37）社内資料：ラット頚動脈バルーン傷害モデル（14日間）における内膜肥厚抑制作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-3.2）［20071400］
38）社内資料：ラット頚動脈バルーン傷害モデル（28日間）における内膜肥厚抑制作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-3.2）［20071401］
39）社内資料：ブタ冠動脈傷害（PTCA）モデル（14日間）における内膜肥厚抑制作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-3.2）［20071402］
40）Farb,A.et al.：Circulation.2002;106(18):2379-2384［20070271］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（15）

7418248　D00000

※最新の添付文書を参照すること

202●年●月改訂（第●版、効能変更、用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年（錠剤）、
18箇月（顆粒剤）

劇薬
処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

mTOR阻害剤
シロリムス製剤

ラパリムス®錠1mg

Rapalimus® Tablets 1mg

ラパリムス顆粒0.2%

Rapalimus Granules 0.2%

日本標準商品分類番号
874291

	承認番号	販売開始
錠1mg	22600AMX00763000	2014年12月
顆粒0.2%		

1. 警告
〈効能共通〉
1.1 本剤は、本剤及び適応疾患に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
1.2 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、海外においては死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］
1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
［8.2、9.1.3、11.1.2参照］
〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉
1.4 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではないため、剤形の切替えに際しては、血中濃度を確認すること。
［7.6、16.1.3、16.1.4参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5参照］
2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名		ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
色・剤形		白色の糖衣錠	白色の顆粒
形　状		表面 裏面 側面	-
大きさ	直径	約9.8mm	-
	厚さ	約4.7mm	-
	重量	約360mg	-
識別コード		なし	-

4. 効能又は効果
〈ラパリムス錠 1mg〉
○リンパ脈管筋腫症
○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
〈ラパリムス顆粒 0.2%〉
○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

5. 効能又は効果に関連する注意
〈リンパ脈管筋腫症〉
5.1 本剤の錠剤を使用すること。本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症lymphangioleiomyomatosis（LAM）診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。
〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉
5.2 本剤の使用にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とすること。
5.3 静脈奇形は、ISSVA分類のcommon venous malformationを対象とすること。
5.4 悪性疾患、高流速型脈管奇形（動静脈奇形等）に対する本剤の有効性は確認されていない。
5.5 静脈奇形又はリンパ管奇形を含まない混合型脈管奇形への投与は推奨されない。

6. 用法及び用量
〈リンパ脈管筋腫症〉
ラパリムス錠 1mg

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

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

ラパリムス錠1mg

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

ラパリムス顆粒0.2%

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

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

注1）咳嗽、呼吸困難、発熱等

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

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

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

7.5 本剤の投与開始から1～2週間後に血中トラフ濃度を測定し、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。

7.6 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではない[1)]。顆粒剤では、錠剤と比較して定常状態の血中トラフ濃度が1.23倍高かった[2)]。剤形の切替えに際しては、血中濃度の変動に注意し、切替えから1～2週間後の血中トラフ濃度を確認すること。［1.4、16.1.3、16.1.4参照］

8. 重要な基本的注意

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

8.1.1 投与開始前

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

8.1.2 投与開始後

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

8.2 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるので、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。［1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2、11.1.5、11.1.6参照］

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

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

8.5 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（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。［11.1.9、15.2.1参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺に間質性陰影を認める患者

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

9.1.2 感染症を合併している患者

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

9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往歴を有する患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

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

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

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験において臨床推奨用量の曝露量以下で、初期吸収胚数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、並びに主として椎骨の骨化遅延及び変異の増加が報告されている[3)]。［2.2、9.4参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈リンパ脈管筋腫症〉

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

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

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

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

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素CYP3A4により代謝され、また、本剤はP-糖蛋白の基質であり、本剤自体もCYP3A4を阻

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン カルシウム拮抗剤 　ジルチアゼム 　ニカルジピン 　ベラパミル 抗真菌剤 　フルコナゾール 　イトラコナゾール 　ケトコナゾール 　ボリコナゾール等 マクロライド系抗生物質 　エリスロマイシン 　クラリスロマイシン等 メトクロプラミド ブロモクリプチン シメチジン ダナゾール レテルモビル プロテアーゼ阻害剤 　リトナビル等 [7.4、16.7.1-16.7.4、16.7.6 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素（CYP3A4 等）が阻害されると考えられる。
ミカファンギンナトリウム [7.4 参照]	本剤の AUC が 21%上昇したとの報告がある。併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、本剤の副作用発現に注意し必要に応じて本剤の投与量を調節すること。	機序不明
グレープフルーツジュース [7.4 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口唇、舌、咽頭の腫脹等）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
リファンピシン リファブチン 抗てんかん剤 　カルバマゼピン 　フェノバルビタール 　フェニトイン [7.4、16.7.5 参照]	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
ロルラチニブ	本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	ロルラチニブが P-糖蛋白を誘導することによる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.0%）

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

11.1.2 感染症（62.4%）

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

11.1.3 消化管障害

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

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

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

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.6 BK ウイルス腎症（頻度不明）

[8.2、9.1.2、11.1.2、11.1.5 参照]

11.1.7 体液貯留

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

11.1.8 脂質異常症

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

11.1.9 創傷治癒不良

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

11.1.10 腎障害

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

11.1.11 皮膚障害

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎（24.1%）、気管支炎（14.3%）、胃腸炎、咽頭炎	上気道感染、皮膚感染、歯周炎、膀胱炎、副鼻腔炎、歯肉炎、口腔ヘルペス、麦粒腫、外耳炎、唾液腺炎、扁桃炎、外陰部腟カンジダ症、細菌尿、感染性腸炎、RSウイルス感染	憩室炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、下気道感染、爪囲炎、腟感染、歯肉膿瘍、白癬感染、細菌感染、気道感染、歯槽骨炎	
血液・リンパ		白血球減少症、リンパ球減少症、貧血	好中球減少症	低γグロブリン血症
代謝・栄養	食欲減退	低カリウム血症	高尿酸血症	高血糖
精神・神経	頭痛（21.1%）、浮動性めまい	不眠症、気分変化、味覚異常	頭部不快感、感覚鈍麻、記憶障害、末梢性感覚ニューロパチー、感覚障害、傾眠	
眼		結膜炎、眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫	霰粒腫	
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感	
心・血管	高血圧	不整脈、動悸、出血		
呼吸器	上気道の炎症（23.3%）、呼吸障害（12.8%）、咳嗽（10.5%）、呼吸困難、口腔咽頭痛	鼻出血、発声障害、気胸、鼻漏、肺出血	急性呼吸不全、気管支痙攣、低酸素症、鼻閉、鼻粘膜障害	
消化器	腹痛（12.0%）、便秘、口唇炎、胃腸障害、上腹部痛	下腹部痛、胃炎、消化不良、腹部不快感、歯痛、歯周病、腹部膨満、口内乾燥、腸炎、鼓腸、小腸閉塞	胃食道逆流性疾患、歯肉痛、口腔内痛、顎下腺腫大、口の錯感覚	
肝		肝機能異常	胆嚢炎	
皮膚・皮下組織		湿疹、爪破損、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑、皮下出血、皮膚びらん、毛細血管拡張症、爪線状隆起	脱毛症、貨幣状湿疹、多汗症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、そう痒性皮疹、皮膚潰瘍、爪甲脱落症、手皮膚炎、皮膚腫瘤、皮下血腫	
筋骨格	筋骨格障害、背部痛	関節痛、筋痙縮、肢径部痛	関節腫脹、筋力低下、筋肉痛、四肢痛、顎痛、筋骨格硬直	
腎・尿路		尿生殖器出血	血尿	
生殖器	不規則月経（14.3%）	月経障害、無月経、月経過多、月経困難症、卵巣嚢胞、腟分泌物、性器出血	閉経期症状、不正子宮出血、外陰腟乾燥	無精子症
一般・全身	疼痛（17.3%）、発熱（17.3%）、倦怠感、疲労	胸痛、粘膜の炎症	胸部不快感、異常感、浮腫、圧痛、口渇、限局性浮腫	
傷害・処置		挫傷		
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、ALT増加、AST増加	体重減少、尿蛋白、血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、Al-P増加	CRP増加、白血球百分率数異常、ヘモグロビン減少、LDL増加、体重増加、血小板数増加	

13. 過量投与

13.1 症状

外国で150mg投与後､心房細動を生じた報告が1例ある。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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

〈顆粒〉

14.1.2 分包する場合、冷暗所へ保存するよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害する（in vitro）ので、創傷治癒不良の可能性がある[4]。［8.5、11.1.9参照］

15.2.2 マウスを用いたがん原性試験において肝細胞癌及び顆粒球性白血病の増加がみられた[5]。［8.3参照］

15.2.3 雄ラットにおいて、テストステロン減少に起因すると考えられる精巣細管の萎縮・精子数減少等の生殖器への影響が臨床用量での曝露量で認められており、臨床用量の曝露量以上で生殖能力の低下も認められている[6]。

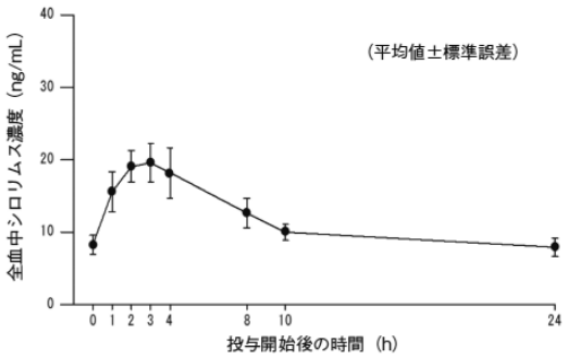
15.2.4 幼若ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験において、臨床用量での曝露量未満で大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚が認められている[7]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 定常状態時の薬物動態

錠剤2mg/日で定常状態にある日本人リンパ脈管筋腫症患者 10 例に錠剤 2mg を食後単回投与したときの血中濃度は、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[8]。



$C_{max,ss}$ (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 ± 9.4	2.75 ± 0.73	47.7 ± 41.0	276 ± 122	156 ± 41	9.0 ± 6.5	8.2 ± 4.1

平均値±標準偏差

図1 定常状態にある患者に、錠剤 2mg を食後投与したときの血中濃度の推移及び薬物動態パラメータ

16.1.2 血中トラフ濃度の推移

体表面積 0.6m^2 以上の小児を含む難治性リンパ管疾患患

者 11 例に錠剤を 52 週間投与し、血中トラフ濃度を測定した。開始用量として、錠剤 1mg/日（体表面積 1.0m² 未満）又は 2mg/日（体表面積 1.0m² 以上）を経口投与し、その後、目標血中トラフ濃度を 5～15ng/mL として、投与量を適宜調節した（最大投与量は 1 日 4mg）。平均血中トラフ濃度は、投与 2 週後で 5ng/mL を超え、52 週後まで目標血中トラフ濃度を維持した[9]。

表 1 血中トラフ濃度

時点	1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	52 週後
全体	5.4±1.8 (11 例)	5.6±1.6 (11 例)	5.5±1.8 (11 例)	7.4±2.0 (11 例)	8.4±2.2 (11 例)	8.9±3.3 (9 例)
体表面積 1.0m² 以上	5.0±1.7 (8 例)	5.5±1.6 (8 例)	5.7±2.0 (8 例)	7.3±1.5 (8 例)	8.3±2.5 (8 例)	9.6±3.4 (7 例)
体表面積 1.0m² 未満	6.6±2.1 (3 例)	5.8±2.0 (3 例)	5.2±1.3 (3 例)	7.6±3.6 (3 例)	8.8±1.5 (3 例)	6.6±1.3 (2 例)

平均値±標準偏差 (ng/mL)

乳幼児を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者 13 例に本剤を 52 週間投与し、血中トラフ濃度を測定した。開始用量を 1 日 1 回体重 30kg 以上の場合、錠剤 2mg 又は顆粒剤 1.4mg、30 kg未満の場合顆粒剤を月齢に応じて次のとおりとし、血中トラフ濃度を 5～15ng/mL となるよう投与量を適宜調節した[10]。
3 ヵ月未満:0.02mg/kg/日
3 ヵ月以上 6 ヵ月未満:0.04mg/kg/日
6 ヵ月以上 12 ヵ月未満:0.06mg/kg/日
1 歳以上:0.08mg/kg/日、ただし 1.4mg/日を超えない。

表 2 血中トラフ濃度

製剤	層別	1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	52 週後
	全体	5.5± 2.4 (13 例)	5.7± 1.7 (13 例)	5.8± 2.0 (13 例)	6.6± 3.0 (13 例)	6.6± 1.5 (12 例)	7.8± 3.6 (13 例)
錠剤	30 kg 以上	5.7± 1.1 (4 例)	6.2± 1.0 (4 例)	6.0± 1.1 (4 例)	6.5± 1.0 (4 例)	6.6± 1.8 (3 例)	9.7± 5.0 (4 例)
顆粒剤	30 kg 以上	2.9 (1 例)	3.4 (1 例)	4.1 (1 例)	5.3 (1 例)	8.8 (1 例)	7.7 (1 例)
	30 kg 未満かつ体表面積 0.6 m² 以上	6.4± 4.1 (3 例)	6.2± 2.5 (3 例)	6.7± 2.8 (3 例)	6.8± 4.1 (3 例)	5.7± 0.8 (3 例)	9.7± 2.2 (3 例)
	1 歳以上かつ体表面積 0.6 m² 未満	5.5± 2.7 (4 例)	5.8± 1.9 (4 例)	4.8± 2.4 (4 例)	7.2± 4.7 (4 例)	6.7± 1.9 (4 例)	5.2± 1.5 (4 例)
	1 歳未満	5.3 (1 例)	4.1 (1 例)	7.7 (1 例)	5.2 (1 例)	7.1 (1 例)	5.1 (1 例)

平均値±標準偏差 (ng/mL)

16.1.3 錠剤と顆粒剤の比較

日本人健康成人に錠剤 1 ㎎を 2 錠又は顆粒剤 2mg を、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した結果、AUC_t、C_{max} ともに生物学的同等性の判定基準である log（0.80）～log（1.25）を満たさず、生物学的に同等と判定できなかった。顆粒剤は錠剤に対して、AUC_t で 1.48 倍（幾何平均の比）、C_{max} で 2.30 倍（幾何平均の比）であった[1]。［1.4、7.6 参照］

表 3 錠剤及び顆粒剤の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
a）中央値（最小値, 最大値）

表 4 薬物動態パラメータの幾何平均の比*

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

*：顆粒剤/錠剤

16.1.4 母集団薬物動態解析（錠剤と顆粒剤の比較）

日本人データ（1282 検体）を用いた母集団薬物動態解析の結果、錠剤に比し、顆粒剤の定常状態における血中トラフ濃度が 1.23 倍（90%信頼区間：1.09～1.37）高かった[2]。［1.4、7.6 参照］

16.2 吸収

16.2.1 シロリムス楕円錠

健康成人 24 例にシロリムス楕円錠 10mg[注)] を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後では t_{max}、C_{max} 及び AUC がそれぞれ 32%（19 分）、65%及び 23%増加した[11]（外国人データ）。［7.1 参照］

16.2.2 シロリムス液剤

健康成人 22 例にシロリムス液剤 15mg[注)] を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後では t_{max}、C_{max} 及び AUC がそれぞれ 254%増加、34%減少及び 35%増加した[12]（外国人データ）。［7.1 参照］

16.3 分布

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[13]（in vitro データ）。
健康成人 27 例に本剤 15mg[注)] を単回経口投与したときの全血/血漿比は 106 であった[14]（外国人データ）。

16.4 代謝

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[15),16)]。［7.4、10.参照］

16.5 排泄

健康成人男性に ^{14}C 標識シロリムス 42mg[注)] 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[17]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害被験者(Child-Pugh 分類 Grade A)13 例、中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 Grade B）5 例、重度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 Grade C）9 例、肝機能正常被験者 27 例を対象に、シロリムス液剤 15mg[注)] を単回投与したとき、軽度、中等度、重度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較して AUC_∞はそれぞれ 48%、96%、210%増大し、見かけのクリアランス(CL/F)はそれぞれ 32%、36%、67%減少し、$t_{1/2}$はそれぞれ 25%、89%、168%延長した[14),18)]（外国人データ）。［7.3、7.4、9.3.1、9.3.2 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジルチアゼム

健康成人 18 例にシロリムス液剤 10mg[注)] とジルチアゼム 120mg を単回併用投与したとき、単独投与時に比べシロリムスの C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 43%、29%及び 60%増加したが、シロリムスはジルチアゼムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[19]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

16.7.2 ベラパミル

健康成人 25 例にシロリムス液剤 2mg、1 日 1 回とベラパミル 180mg、1 日 2 回を反復併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max}、t_{max} 及び AUC24h がそれぞれ 134%、8%及び 116%増加し、S（-）ベラパミルの C_{max} 及び AUC12h がそれぞれ 46%及び 48%増加、t_{max} が 24%低下した[20]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

16.7.3 エリスロマイシン

健康成人 24 例にシロリムス液剤 2mg、1 日 1 回とエリスロマイシン 800mg、1 日 3 回を反復併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 及び AUC が約 4 倍に、t_{max} は 40%増加し、エリスロマイシンの C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 63%、29%及び 69%増加した[21]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人 23 例にケトコナゾール 200mg/日、10 日間反復投与中にシロリムス液剤 5mg[注)] を単回併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 342%、38%及び 990%増加したが、シロリムスはケトコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった[22]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

16.7.5 リファンピシン

健康成人 14～16 例にリファンピシン 600mg、1 日 1 回反復投与中にシロリムス液剤 20mg[注)] を単回併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 71%及び 82%低下したが、t_{max} に対する影響は認められなかった[23]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

16.7.6 シクロスポリン

健康成人 24 例にシロリムス錠剤 10mg[注)] とシクロスポリン 300mg（100mg カプセル）を単回併用投与したとき、単独投与に比べシロリムスの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 512%及び 148%増加したが、シロリムスはシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、健康成人 22 例にシクロスポリン 300mg 単回投与 4 時間後にシロリムス錠剤 10mg[注)] を投与したとき、単独投与と比べシロリムスの C_{max} 及び AUC は共に 33%増加した[24]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈リンパ脈管筋腫症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（比較試験）

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（MILES 試験）を実施した。錠剤又はプラセボを空腹時又は食後いずれかの条件で経口投与することとし（本剤開始用量は 2mg/日）、本剤投与量は、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）。
副作用は 97.8%（45/46 例）に発現した。主な副作用は、口内炎 63.0%（29/46 例）、下痢 56.5%（26/46 例）、疼痛及びざ瘡 43.5%（20/46 例）、感染 41.3%（19/46 例）であった[25]。

表 1 投与 1 年間における 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 ヵ月後（mL）	1383±394 (41)	1272±414 (34)	
変化量（mL）	19±124 (41)	−134±182 (34)	
傾き[b]（mL/月）	1.1±2.0 (46)	−11.8±2.0 (43)	12.9 [7.3, 18.5] P<0.0001

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

17.1.2 国内臨床試験（非盲検試験）

日本人リンパ脈管筋腫症患者 63 例（全例女性）を対象に、多施設共同非対照非盲検試験（MLSTS 試験）を実施した。錠剤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、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 2 年間の FEV_1 の傾きは表のとおりであり、傾きの 95%信頼区間の下限値は、事前に設定した許容限界を上回り、24 ヵ月間安定していた。
副作用は、100%（63/63 例）に発現した。主な副作用は、口内炎 88.9%（56/63 例）、鼻咽頭炎 49.2%（31/63 例）、上気道の炎症 46.0%（29/63 例）、発疹 41.3%（26/63 例）、頭痛 39.7%（25/63 例）、下痢 34.9%（22/63 例）、ざ瘡様皮膚炎 30.2%（19/63 例）であった[8]。（試験終了時）

表 2 投与 2 年間における FEV_1 値の変化（mL/月）（FAS 集団[a]）

ベースライン（mL）	投与 24 ヵ月後（mL）	変化量（mL）	傾き[b]（mL/月）
1794±670 (56)	1834±691 (44)	43±253 (44)	0.7±0.75 [95%信頼区間] −0.7[c] ～2.2

平均値±標準偏差（例数）、傾きは点推定値±標準誤差（例数）
a）肺機能検査未実施例を除く
b）時期（月）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル
c）事前設定した傾きの許容限界 Δ=−5.3mL/月

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

17.1.3 難治性リンパ管疾患を対象とした第Ⅲ相非盲検試験

リンパ管腫、リンパ管腫症又はゴーハム病の患者 11 例を対象に錠剤 1 日 1 回 1mg（体表面積 1.0m^2未満）又は 2mg（体表面積 1.0m^2以上）を開始用量とし、目標血中トラフ濃度を 5～15ng/mL として 52 週間投与した。投与 52 週後の標的病変の奏効率は 54.5%で、その 95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値（5%）を上回った。
副作用は、100%（11/11 例）に発現した。主な副作用は、口内炎 81.8%（9/11 例）、ざ瘡様皮膚炎 72.7%（8/11 例）、下痢 45.5%（5/11 例）、上気道感染 36.4%（4/11 例）、腹痛、咽頭炎及び発熱各 27.3%（3/11 例）、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及び月経過多各 18.2%（2/11 例）であった[9]。

表 3 中央判定委員会の MRI 画像判定による投与開始 52 週後の標的病変の奏効率#

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

#：MRI 画像で標的病変が消失したものを CR、20%以上の縮小を示したものを PR とした。
a）中止基準に抵触した PR の 1 例は非奏効例として集計
b）Clopper-Pearson 法により算出
c）二項検定、有意水準片側 2.5%

17.1.4 難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした第Ⅲ相非盲検試験

リンパ管腫、リンパ管腫症、カポジ型血管内皮腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形又はクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の患者 13 例[注1)]を対象に、本剤開始用量を 1 日 1 回体重 30kg 以上の場合は錠剤 2mg 又は顆粒剤 1.4 mg、30 kg未満の場合は顆粒剤を月齢に応じて次のとおりとし、血中トラフ濃度を 5～15ng/mL となるよう投与量を適宜調節し 52 週間経口投与した。
3 ヵ月未満:0.02mg/kg/日[注2)]
3 ヵ月以上 6 ヵ月未満:0.04mg/kg/日[注2)]
6 ヵ月以上 12 ヵ月未満:0.06mg/kg/日
1 歳以上:0.08mg/kg/日、ただし 1.4mg/日を超えない。
投与 24 週後の標的病変の奏効率は 53.8%で、その 95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値(5%)を上回った。
副作用は、100%（13/13 例）に発現した。主な副作用は、口内炎 76.9%（10/13 例）、発熱 61.5%（8/13 例）、下痢、ざ瘡、好中球数減少各 23.1%（3/13 例）であった[10]。

表 4 中央判定委員会の MRI 画像判定による投与開始 24 週後の標的病変の奏効率#

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

#：MRI 画像で標的病変が消失したものを CR、20%以上の縮小を示したものを PR とした。
a）Clopper-Pearson 法により算出
b）二項検定、有意水準片側 2.5%
注 1）ゴーハム病及び房状血管腫も試験の対象とされたが、登録なし
注 2）登録なし

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤は、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[26),27),28)]。

18.1.2 本剤は、脈管異常でみられる PI3K/AKT/mTOR 経路の異常活性を抑制することによって、リンパ管内皮細胞の増殖・遊走抑制作用、血管内皮細胞増殖因子の発現抑制及び p70S6 kinase のリン酸化抑制作用を示すと考えられた[29),30)]。

18.2 脈管形成・細胞増殖・遊走の抑制作用

18.2.1 本剤は、in vitro 試験において、LAM 患者から採取した LAM 平滑筋様細胞の増殖を抑制した[26)]。

18.2.2 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胞面積の拡大を抑制した[30)]。

18.2.3 LAM 細胞又は TSC 遺伝子欠損細胞では、VEGF や肺組織破壊、嚢胞形成を促すマトリックスメタロプロテアーゼが増加するが、本剤は LAM 細胞又は TSC 遺伝子欠損細胞における VEGF 及びマトリックスメタロプロテアーゼの増加を抑制した[30),31)]。

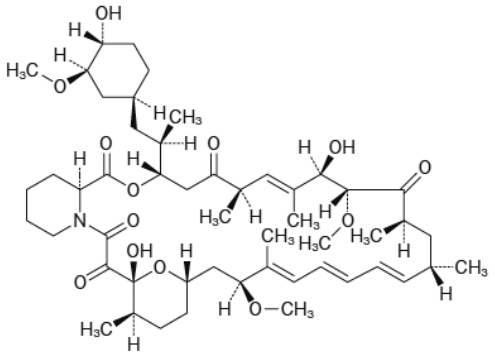
18.2.4 本剤は、in vitro 試験において、ヒト皮膚微小血管内皮細胞の構成細胞であるリンパ管内皮細胞、ヒトリンパ管奇形患者由来のリンパ管内皮細胞及びマウスの血管内皮腫細胞の増殖を濃度依存性に抑制した。また、本剤はヒトリンパ管内皮細胞の遊走を抑制した[29),30),32)]。

18.2.5 本剤は、in vivo 試験において、エマルジョン化した不完全フロイントアジュバント誘発性リンパ管内皮腫瘍、マウス血管内皮腫細胞移植、マウス静脈奇形及びマウス転移性膵臓腫瘍細胞移植の各腫瘍モデルで、本剤を経口もしくは腹腔内投与したとき、これらの動物モデルでみられた腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、本剤はこれらの腫瘍細胞のリンパ管新生や血管新生を抑制した[32),33),34)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:シロリムス（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:$C_{51}H_{79}NO_{13}$
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）

20. 取扱い上の注意

〈顆粒〉

20.1 ボトル包装品は防湿のため調剤後必ず密栓すること。

20.2 ボトル開封後は6箇月以降の安定性は確認されていない。

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈リンパ脈管筋腫症〉

21.2 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。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

21.3 （承認書に従い記載する）

22. 包装

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

23. 主要文献

1) 社内資料：NPC-12T-1 試験 治験総括報告書（202x 年 xx 月 xx 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
2) 社内資料：母集団薬物動態解析（202x 年 xx 月 xx 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
3) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
4) El-Hashemite N, et al.: Cancer Res. 2003; 63(17): 5173-7
5) 社内資料：マウスがん原性試験報告書（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.6.6.5）
6) 社内資料：ラットの 52 週経口投与毒性試験報告書（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.6.6.9）
7) Sanchez CP, et al.: BMC Pediatr. 2009; 9: 3
8) 社内資料：MLSTS 試験 研究総括報告書（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
9) 社内資料：NPC-12T-LM 試験 治験総括報告書（2021 年 9 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
10) 社内資料：NPC-12T-CVA 試験 治験総括報告書（202x 年 xx 月 xx 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
11) 社内資料：高脂肪食の影響（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
12) 社内資料：食事の影響（202x 年 xx 月 xx 日承認、申請資料概要 2.7.1.3）
13) 社内資料：血球中の分布（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
14) Zimmerman JJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2008; 48: 285-92
15) Crowe A and Lemaire M.: Pharm Res. 1998; 15(11): 1666-72
16) 社内資料：代謝（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.5.3.1）
17) 社内資料：排泄（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
18) Zimmerman JJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2005; 45: 1368-72
19) 社内資料：ジルチアゼムとの薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
20) 社内資料：ベラパミルとの薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
21) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
22) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
23) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
24) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
25) McCormack FX, et al.: N Engl J Med. 2011; 364(17): 1595-606
26) Goncharova EA, et al.: J Biol Chem. 2002; 277(34): 30958-67
27) Goncharova EA, et al.: Mol Cell Biol. 2011; 31(12): 2484-98
28) Goncharova EA, et al.: Mol Pharmacol. 2008; 73(3): 778-88
29) Huber S, et al.: Kidney International 2007(71): 771-7
30) Boscolo E, et al.: Angiogenesis. 2015 Apr; 18(2): 151-62.
31) Goncharova EA, et al.: Sci Transl Med. 2012; 4(154): 154ra134.
32) Zheng N, et al.: Current Therapeutic Research (76)2014; 99-103
33) Boscolo E, et al.: J Clin Invest. 2015; 125(9): 3491-504
34) Kobayashi S, et al.: Cancer Sci 2007; 98(5): 726-33

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒104-0033　東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル:0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川 1-17-24

目次

1.8.2 効能又は効果、用法及び用量（案）の設定根拠 2
1.8.2.1 効能又は効果 2
1.8.2.1.1 効能又は効果の設定根拠 2
1.8.2.1.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠 5
1.8.2.2 用法及び用量 7
1.8.2.2.1 用法及び用量の設定根拠 7
1.8.2.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠 13

1.8.2 効能又は効果、用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果

1.8.2.1.1 効能又は効果の設定根拠

添付文書(案)を示す。現行のラパリムス錠 1 mg の添付文書（2023 年 8 月改訂、第 3 版）からの変更を下線にて示した。

4. 効能又は効果 〈ラパリムス錠 1mg〉 ○リンパ脈管筋腫症 ○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 〈ラパリムス顆粒 0.2%〉 ○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

〔設定根拠〕

本申請の効能又は効果は、本剤錠剤（NPC-12T 錠：ラパリムス錠 1 mg）及び顆粒剤（NPC-12K 顆粒：ラパリムス顆粒 0.2%）を用いた「難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対する NPC-12T（顆粒剤・錠剤）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験」（NPC-12T-CVA 試験）＜5.3.5.2-1＞を評価資料、同錠剤及び顆粒剤を用いた「難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験」（SRL-CVA-01 試験）＜5.3.5.4-1 参＞を参考資料とし、国内外の臨床報告も参考として設定した。

NPC-12T-CVA 治験では、2020 年 6 月～2022 年 2 月に、国内 4 医療機関を受診している難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者 14 例を登録し、うち　0歳*　～71 歳の 13 例（男性 6 例、女性 7 例）が本剤錠剤（4 例）又は顆粒剤（9 例）で投与を開始、52 週間観察して本剤の有効性及び安全性を検討した。疾患の内訳は、リンパ管腫 3 例、リンパ管腫症 1 例、カポジ型血管内皮腫 1 例、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 3 例、混合型脈管奇形 2 例、青色ゴムまり様母斑症候群 2 例、静脈奇形 1 例であった。主要評価項目は、中央判定委員会の判定による投与開始 24 週後の標的病変の奏効率とした。

この結果、主要評価項目における奏効率（投与開始 24 週後）は 53.8%（両側 95%CI：25.1～80.8%）であり、事前に定めた閾値（≦5%）との比較の結果、95%CI の下限値が閾値を上回り、本剤の有効性を検証した（表 1.8.2-1）。

剤形別の投与開始 24 週後の奏効率は、錠剤で 50.0%（95%CI：6.8～93.2%）、顆粒剤で 55.6%（95%CI：21.2～86.3%）であった（表 1.8.2-1）。対象疾患のうちリンパ管腫、リンパ管腫症を「リンパ管疾患」、カポジ型血管内皮腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェバー症候群を「血管疾患等」として疾患群別に解

＊新薬承認情報提供時に置換

析した。投与開始 24 週後の奏効率は、「リンパ管疾患」で 25.0%（1/4 例）（95%CI：0.6～80.6%）、「血管疾患等」で 66.7%（6/9 例）（95%CI：29.9～92.5%）であった（表 1.8.2-2）。副次評価項目である投与開始 52 週後の奏効率は、全体で 61.5%（8/13 例、95%CI：31.6～86.1%）であった。剤形別では、錠剤で 75.0%（95%CI：19.4～99.4%）、顆粒剤で 55.6%（95%CI：21.2～86.3%）であった。疾患群別の投与開始 52 週後の奏効率は、「リンパ管疾患」で 25.0%（95%CI：0.6～80.6%）、「血管疾患等」は 77.8%（95%CI：40.0～97.2%）であった。

表 1.8.2-1 標的病変の奏効率（全体、剤形別）（NPC-12T-CVA）

		投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
全体	対象例数 奏効率(%)[95%CI] P 値	13 53.8 [25.1,80.8] <0.001	13 61.5 [31.6,86.1] -
錠剤	対象例数 奏効率(%)[95%CI]	4 50.0 [6.8,93.2]	4 75.0 [19.4,99.4]
顆粒剤	対象例数 奏効率(%)[95%CI]	9 55.6 [21.2,86.3]	9 55.6 [21.2,86.3]

奏効率（CR＋PR）、－：評価せず
*1： 中止例は含めない、*2：帰無仮説「奏効率≦5%」に対する片側検定
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.1_1、表 4.4.2_1）

表 1.8.2-2 標的病変の奏効率（疾患群別）（NPC-12T-CVA）

		投与開始 24 週後	投与開始 52 週後
リンパ管疾患	対象例数 奏効率(%)[95%CI]	4 25.0 [0.6 ～ 80.6]	4 25.0 [0.6 ～ 80.6]
血管疾患等	対象例数 奏効率(%)[95%CI]	9 66.7 [29.9 ～ 92.5]	9 77.8 [40.0 ～ 97.2]

奏効率（CR＋PR）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.1_1、表 4.4.2_1）

NPC-12T-CVA 試験のその他の有効性評価項目において、投与開始時に出血が認められた 5 例のうち、投与開始 24 及び 52 週後にそれぞれ 3 例（60%）及び 4 例（80%）で改善が認められた。血液凝固パラメータでは、投与開始時と比較し、投与開始 24 週後に血小板の増加（P=0.031）、フィブリノゲンの増加（P=0.002）、アンチトロンビン III の増加（P<0.001）が認められた。なお、痛みについては、投与開始時と比較して有意差な変動は認められなかった。PedsQL（25 歳以下）において、錠剤で投与開始前から投与開始 24 週後の「総合得点」及び「感情的機能」の変化量に有意な改善が認められた（P=0.031 及び P=0.042）。また、Karnofsky PS と Lansky play PS を併合した ADL の解析において、投与開始 24 週後のスコアに投与開始前からの変化量で、有意な改善が認められた（P=0.031）。

有害事象は口内炎（10/13 例）、発熱（9/13 例）、下痢（4/13 例）の順で認められた。重篤な有害事象には RS ウイルス感染 2 例の他、気管支炎、細菌感染、肺炎、上気道の炎症、下部消化管出血が各 1 例に認められた。下部消化管出血以外は本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれもすみやかに回復し、良好な忍容性と安全性を示した。

SRL-CVA-01 試験では、2017 年 11 月から 20■年 12 月 31 日をデータカットオフ日として、国内 5 医療機関を受診している重度の障害、難治性の症状を有する難治性血管・リンパ管疾患（脈管腫瘍・脈管奇形）患者（　0歳*　～71 歳）119 例、男性 60 例、女性 59 例を対象に、本剤錠剤及び顆粒剤を 5～1488 日間（約 4 年）投与し、本剤の安全性及び有効性を検討した。なお、本報告は中間報告であり、データカットオフ日以降も試験は進行中である。また、2017 年 11 月から 20■年 3 月 31 日をデータカットオフ日とする 77 例の中間報告を先の難治性リンパ管疾患の承認申請時に提出した。本試験は、先の承認申請時の NPC-12T-LM 試験に加え、NPC-12T-CVA 試験からの継続投与が必要な患者や治験に参加できなかった患者を受け入れて実施しているものである。疾患の内訳は、リンパ管疾患 66 例（リンパ管腫 28 例、リンパ管腫症 28 例、ゴーハム病 7 例、リンパ管拡張症 3 例）、血管性腫瘍 15 例（カポジ型血管内皮腫 11 例、房状血管腫 3 例、血管性腫瘍 1 例）、静脈奇形 13 例（青色ゴムまり様母斑症候群 7 例、静脈奇形 6 例）、混合型脈管奇形 17 例（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 9 例、混合型脈管奇形 8 例）、その他 8 例の計 119 例であった。

有効性は 115 例で検討され、全体の標的病変の奏効率（奏効＝病変縮小率 20%以上）は、投与開始 52 週後で 46.3%、投与開始 76 週後以降の奏効率は 50.0%以上であった。また、投与開始 196 週後までのいずれの時点でも標的病変の PD を認めた被験者はいなかった。剤形別では、投与開始 24 週後の奏効率は、錠剤で 46.9%（95%CI：32.5～61.7%）、顆粒剤で 57.1%（95%CI：34.0～78.2%）、投与開始 52 週後の奏効率は、錠剤で 43.9%（95%CI：28.5～60.3%）、顆粒剤で 53.8%（95%CI：25.1～80.8%）であった。対象疾患のうちリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病及びリンパ管拡張症を「リンパ管疾患」、カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェバー症候群を「血管疾患等」及びそれ以外の疾患を「その他」として疾患群別に解析した。疾患群別の投与開始 24 週後の奏効率は、「リンパ管疾患」では 36.4%（95%CI：20.4～54.9%）、「血管疾患等」では 66.7%（95%CI：47.2～82.7%）、「その他」は 42.9%（95%CI：9.9～81.6%）であった。投与開始 52 週後の奏効率は、「リンパ管疾患」で 35.3%（95%CI：19.7～53.5%）、「血管疾患等」は 64.7%（95%CI：38.3～85.8%）、「その他」で 66.7%（95%CI：9.4～99.2%）であった。

SRL-CVA-01 試験のその他の有効性評価項目において、血小板、フィブリノゲン及びヘモグロビンでは、ともに投与開始前に比し、投与開始 52 週後に有意な増加が認められた（それぞれ P=0.043、P<0.001、P=0.003）。痛み(VAS)では、投与開始 24 週後に投与前からの差の 95%CI が 0 を下回り、減少が認められた。試験開始前に出血が認められた 36 例のうち、18 例(85.7%)において投与開始 52 週後に改善を認めた。PedsQL では、投与開始前から投与開始 52 週後の「総合得点」及び「感情的機能」の変化量に有意な改善が認められた（P=0.048 及び P=0.045）。ADL（Karnofsky PS スコア及び Lansky play PS）も投与開始前に比し投与開始 52 週後に有意な改善が認められた（それぞれ P<0.001 及び P<0.001）。

安全性解析対象集団 119 例中 37 例（31.1%）に有害事象が発現し、34 例（28.6%）に副作用が発現した。死亡を含む重篤な有害事象を発現した被験者は 119 例中 17 例（14.3%）に認められた。死亡は 4 例（いずれも先の承認申請時に報告済み）に認められ、呼吸不全、敗血症、細菌

＊新薬承認情報提供時に置換

性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、心不全を発症し、死亡に至った。うち2例は本剤との因果関係が否定できないとされた。全体的には良好な忍容性を示したと考えられたが、重度の障害、致死的な症状を有する患者を試験対象としたこととも関連し、死亡に至った重篤な有害事象も認められたことから、本剤を使用するにあたっては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるかを見極めることが求められ、また患者の十分な観察のもと慎重に投与する必要があると考えられた。

以上より、本剤錠剤、顆粒剤とも効能又は効果を、既に承認を取得している難治性リンパ管疾患を含めて「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〔リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群〕と設定した。なお、NPC-12T-CVA試験の対象疾患のうち、適応を取得している難治性リンパ管疾患を除き、登録がなかった疾患は「房状血管腫」であった。しかしながら、「房状血管腫」はSRL-CVA-01試験に3例が登録され、いずれも標的病変の奏効が認められた（2.7.3.3.2.1.1）。また、「血管内皮腫」のうち、治験の対象疾患は「カポジ型血管内皮腫」であったが、SRL-CVA-01試験に「Psuedomyogenic hemangioendothelioma；偽性筋原性血管内皮腫」が1例登録され、効果が認められた（2.7.3.3.2.1.1）。さらに、シロリムスが有効であることが海外でも報告されている（2.7.3.2.3.2）。従って、「Psuedomyogenic hemangioendothelioma；偽性筋原性血管内皮腫」を含めて「血管内皮腫」として効能又は効果とすることは妥当と考えた。

1.8.2.1.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

添付文書(案)を示す。現行のラパリムス錠1 mgの添付文書（2023年8月改訂、第3版）からの変更を下線にて示した。

〈リンパ脈管筋腫症〉 5.1 本剤の錠剤を使用すること。本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症lymphangioleiomyomatosis（LAM）診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。 〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉 5.2 本剤の使用にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とすること。 5.3 静脈奇形は、ISSVA分類のcommon venous malformationを対象とすること。 5.4 悪性疾患、高流速型脈管奇形（動静脈奇形等）に対する本剤の有効性は確認されていない。 5.5 静脈奇形又はリンパ管奇形を含まない混合型脈管奇形への投与は推奨されない。

〔設定根拠〕

5.1については、リンパ脈管筋腫症の適応はラパリムス錠に限定されるため、「本剤の錠剤を使用すること」を追加した。

5.2については、先の難治性リンパ管疾患の効能追加時の記載であるが、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形においても同ガイドラインに示されていることから本内容に変更はない。

5.3については、一般に「静脈奇形」として診断されることが多いが、ISSVA分類では、「静脈奇形」としてcommon venous malformation（一般型静脈奇形）の他、家族性皮膚粘膜静脈奇

形、グロムス静脈奇形、疣状静脈奇形など複数の疾患に分類されているため、本剤の効果が確認できた「common venous malformation」であることを明確にするため設定した。

5.4については、難治性脈管腫瘍・脈管奇形には、悪性疾患、高流速型脈管奇形も含まれているが、いずれも本剤の対象外疾患と考えている。動静脈奇形は高流速型脈管奇形に含まれ、有効性があったという症例報告もあるものの特定臨床研究において3例の登録があったがいずれも有効性が認められていないことから「高流速型脈管奇形（動静脈奇形等）」として注意喚起した。

5.5については、混合型脈管奇形は、毛細血管奇形（CM）、静脈奇形（VM）、リンパ管奇形（LM）、動静脈奇形（AVM）のうち、2種類以上の成分が混在した病変を指し、単発病変としては、本薬の有効性の検証が不十分である「毛細血管奇形（CM）」、「動静脈奇形（AVM）」は、投与を推奨しないことから、注意喚起した。

1.8.2.2 用法及び用量

1.8.2.2.1 用法及び用量の設定根拠

添付文書(案)を示す。現行のラパリムス錠 1 mg の添付文書（2023 年 8 月改訂、第 3 版）からの変更を下線にて示した。

〈リンパ脈管筋腫症〉
ラパリムス錠 1mg
通常、成人にはシロリムスとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。
〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉
ラパリムス錠 1mg
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0m^2 以上の場合は 2mg、1.0m^2 未満の場合は 1mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。
ラパリムス顆粒 0.2%
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0m^2 以上の場合は 2mg、0.6m^2 以上 1.0m^2 未満の場合は 1mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。
体表面積が 0.6m^2 未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。

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

〔設定根拠〕

(1) ラパリムス錠 1 mg の有効性

ラパリムス錠 1 mg は「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」のうち「難治性リンパ管疾患」に対する適応を取得しており、当該用法・用量の根拠については、先の承認申請資料（承認番号：22600AMX00763000）に示した。

本申請では「難治性リンパ管疾患」を、混合型疾患を含めた「血管疾患等」と合わせて「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に対象を広げるが、当該疾患に対する用法・用量は、承認済みの「難治性リンパ管疾患」の用法・用量と同一とした。

体表面積が 1.0 m^2 以上の場合に開始用量を 2 mg とした根拠は、NPC-12T-CVA 試験の結果に基づいた。当該試験の開始用量は体重換算で行われ、体重 30 kg 以上で本錠剤 2 mg/日と設定し、定期的に血中トラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL となるように用量を調整した。なお、この設定は、日本人の体重 30 kg での平均身長が男子 133 cm、女子 136 cm であることから、体表面積はそれぞれ 1.06 m^2、1.07 m^2 であり、おおむね体表面積 1.0 m^2 で投与量 2 mg/日に等しい。この結果、本錠剤の「血管疾患等」に対する奏効率は、投与開始 24 週後で 50.0%（2/4 例）、52 週後で 75.0%（3/4 例）であった（表 1.8.2-3 ）。また、同様の用量で行われた SRL-CVA-01 試験では、「血管疾患等」に対する錠剤の奏効率は、投与開始 24 週後で 68.4%（13/19 例）、52 週後で 75.0%（9/12 例）であった(表 1.8.2-4)。

体表面積が 1.0 m^2 未満の場合に開始用量を 1 mg とした根拠は、SRL-CVA-01 試験の結果に基づいた。当該試験の開始用量は体表面積 1.0 m^2 未満の場合は 1 mg/日と設定し、定期的に血中トラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL となるように用量を調整した。この結果、本錠剤 1 mg で投与開始した体表面積 0.5～0.96 m^2 の「血管疾患等」対する奏効率は投与開始 24 週後で 100.0%（4/4 例）、52 週も 100.0%（3/3 例）であった。

以上から、ラパリムス錠 1 mg の「難治性リンパ管疾患」に対する用法・用量は、「血管疾患等」を含む「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に対しても有効な用法・用量であると考えた。

(2) ラパリムス顆粒 0.2%の有効性

ラパリムス顆粒 0.2%の NPC-12T-CVA 試験時の開始用量は、体重 30 kg 以上の患者には 1.4 mg/日と設定した。また、1 歳以上かつ体重 30 kg 未満の患者には、シロリムスとして 0.08 mg/kg/日とし、最大 1.4 mg/日を超えないよう投与した。さらに 1 歳未満では、月齢に応じて、3 ヵ月未満齢、3～6 ヵ月未満齢、6～12 ヵ月未満齢で、それぞれ 0.02 mg/kg/日、0.04 mg/kg/日、0.06 mg/kg/日とした（2.7.2.2.2）。いずれの患者にも定期的に血中トラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL となるように用量を調整した。この結果、顆粒剤投与例の奏効率は、投与開始 24 週後、52 週後でともに 55.6%（5/9 例）であった。疾患別では「リンパ管疾患」に対する顆粒剤の奏効率は、投与開始 24 週後、52 週後でともに 25.0%（1/4 例）、「血管疾患等」に対する奏効率は、投与開始 24 週後、52 週後でともに 80.0%（4/5 例）であった（表 1.8.2-3 ）。また、同様の用量で行われた SRL-CVA-01 試験の結果では、顆粒剤投与例の奏効率は、投与開始 24 週後で 57.1%（12/21 例）、52 週後で 53.8%（7/13 例）であった。疾患別では「リンパ管疾患」に対する顆粒剤の奏効率は、投与開始 24 週後で 42.9%（3/7 例）、52 週後で 50.0%（3/6 例）、「血管疾患等」に対する奏効率は、投与開始 24 週後で 63.3%（7/11 例）、52 週後で 40.0%（2/5 例）であった（表 1.8.2-4 ）。

以上から、ラパリムス顆粒 0.2%で設定した用法・用量は、「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に有効な用法・用量であると考えた。

表 1.8.2-3 剤形別疾患群別の標的病変の奏効率（NPC-12T-CVA）

	投与開始 24 週後				投与開始 52 週後			
	NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
全体	50.0%	(2/4)	55.6%	(5/9)	75.0%	(3/4)	55.6%	(5/9)
リンパ管疾患	-	(0/0)	25.0%	(1/4)	-	(0/0)	25.0%	(1/4)
血管疾患等	50.0%	(2/4)	80.0%	(4/5)	75.0%	(3/4)	80.0%	(4/5)

奏効率（CR＋PR）
Source:＜5.3.5.2-1＞（表 4.4.1_1、表 4.4.2_1）

表 1.8.2-4 剤形別疾患群別の標的病変の奏効率（SRL-CVA-01）

	投与開始 24 週後				投与開始 52 週後			
	NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
全体	46.9%	(23/49)	57.1%	(12/21)	43.9%	(18/41)	53.8%	(7/13)
リンパ管疾患	34.6%	(9/26)	42.9%	(3/ 7)	32.1%	(9/28)	50.0%	(3/ 6)
血管疾患等	68.4%	(13/19)	63.6%	(7/11)	75.0%	(9/12)	40.0%	(2/ 5)
その他	25.0%	(1/ 4)	66.7%	(2/ 3)	0.0%	(0/ 1)	100.0%	(2/ 2)

奏効率（CR＋PR）
Source:＜5.3.5.4-1 参＞（T2_1_1、T2_1_2）

(3) 錠剤と顆粒剤の用量比

本剤錠剤（NPC-12T 錠）と顆粒剤（NPC-12K 顆粒）を用い、健康成人を対象として生物学的同等性試験を実施した結果（2.7.1）、AUC_t、C_{max} ともに生物学的に同等と判定できず、顆粒剤は錠剤に対して、AUC_t で 1.48 倍（幾何平均比）、C_{max} で 2.30 倍（幾何平均比）と高値であった（2.7.1.3.2）。AUC_t の結果から、NPC-12T-CVA 試験、SRL-CVA-01 試験では、錠剤の 1 mg に対して顆粒剤は 0.7 mg（≒1/1.48）と等価とし、両試験での顆粒剤の用量を設定し、実施した。本申請では、健康成人のみならず、小児から成人の患者から得られた試験データを含めたすべての日本人の利用可能な薬物濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を実施し、あらためて錠剤と顆粒剤が等価となる用量比を求めた。この結果、剤形の違いが薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子の一つであることが確認され、顆粒剤は、錠剤に比し 1.23 倍（90%CI：1.09～1.37）血中トラフ濃度が高まることが明らかとなった(2.7.2.3.1)。このことから錠剤と顆粒剤の用量比は、１：0.8（錠剤 1 mg に対して顆粒剤 0.8 mg）で血中トラフ濃度が両製剤でほぼ同レベルになると考えられた。

(4) 剤形の切り替え

NPC-12T-CVA 試験では、錠剤から顆粒剤への切り替えが 1 例、顆粒剤から錠剤の切り替えが 1 例であった。SRL-CVA-01 試験では、6 例の剤形切り替え例があり、錠剤から顆粒剤への切り替えが 5 例、錠剤と顆粒剤の切り替えを複数回行った症例が 1 例であった。これら 8 例の個々の概略を 2.7.4.5.2.3 に記載したとおり、有効性、安全性とも切り替えの影響はほとんどないと考えられた。

(5) 血中トラフ濃度の実測値による目標トラフ濃度の確認

乳幼児から成人までの日本人難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象に行った NPC-12T-CVA 試験 13 例及び SRL-CVA-01 試験 89 例の血中トラフ濃度を確認した。顆粒剤又は錠剤を 1 日 1 回、52 週間以上経口投与し、血中シロリムストラフ濃度が 5～15 ng/mL になるように用量を調節した結果、平均血中シロリムストラフ濃度は、複数観測された時点でおおむね目標トラフ濃度の 5 ng/mL を超え、目標トラフ濃度を維持していた（2.7.2.2.2、2.7.2.2.3）。

(6) 母集団薬物動態シミュレーションによる目標トラフ濃度の確認

最終母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態シミュレーションを行った（2.7.2.3.1）。

シミュレーションでは、0～17 歳及び 18 歳以上を各年齢及び性別ごとにそれぞれ 100 人以上の仮想症例を発生させ、体表面積（BSA）を推定し、シミュレーションを実施した。シミュレーションの結果から、目標トラフ濃度 5～15 ng/mL の範囲で推移する患者の割合を求めた。本剤錠剤を投与する場合、［BSA 1 m^2 未満］の患者に対しては１mg QD（1 日１回）、［BSA１m^2 以上］の患者では 2 mg QD 以上で高い患者の割合を示すと考えられた。一方、本剤顆粒剤においては、

［BSA<0.6 m^2］では1 mg QD、［BSA ≥0.6～<1.0 m^2］では1 mg QD以上、［BSA 1.0～<1.5 m^2］では2 mg QD以上が高い患者の割合が得られた。

同様の方法にて、1歳未満の乳児を含む小児に本剤顆粒剤を体重あたりで投与した場合のシミュレーションを実施した。顆粒剤の用量は、生後3ヵ月未満齢、3～6ヵ月未満齢、6～12ヵ月未満齢、及び1歳以上に、顆粒剤をそれぞれ0.02 mg/kg/日、0.04 mg/kg/日、0.06 mg/kg/日、0.08 mg/kg/日の用量とした。また、1歳以上かつ体表面積0.6 m^2未満に0.08 mg/kg/日を投与した場合も検討した。この結果、血中トラフ濃度は、いずれの月齢区分においても70%以上の患者で目標範囲を推移し、想定した用量が妥当であると考えられた（表 1.8.2-5）。なお、錠剤においては、体表面積が1 m^2未満の小児の開始用量が1 mg/日であり、その最大投与量を4倍量の4 mg/日としたことに準じて、1歳未満においても月齢ごとの開始用量の4倍を超えないこととした。

表 1.8.2-5 NPC-12K顆粒投与時のPPKシミュレーションによる月齢別の目標 $C_{min,ss}$ 達成割合

月齢カテゴリー	曝露量	$C_{min,ss}$（ng/mL）	目標 $C_{min,ss}$ 達成割合(%)
		中央値[90% PI]	(5 -15 ng/mL 目標値)
0 m - <3 m	0.02 mg/kg	7.23 [3.68 - 12.4]	82.2
3 m - <6 m	0.04 mg/kg	10.1 [5.02 - 17.5]	82.8
6 m - <12 m	0.06 mg/kg	10.1 [4.71 - 18.9]	76.1
12 m - <10 y	0.08 mg/kg	9.91 [4.27 - 19.7]	74.2
12 m - <10 y with BSA<0.6 m^2	0.08 mg/kg	9.56 [4.01 - 18.9]	75.2

$C_{min,ss}$=定常状態におけるトラフ濃度; m=月; y=年度; PI=予測区間 ; BSA=体表面積
10歳未満の症例は体重30 kg未満のみを対象とした。
Source: 2.7.2　表2.7.2-19

(7) 安全性

NPC-12T-CVA試験における有害事象の発現率は100.0%（13/13例）であった(2.7.4.2.1.1.1)。最もよくみられた有害事象は口内炎76.9%(10/13例)であり、その他に30%以上に発現した有害事象は、発熱69.2%（9例）及び下痢30.8%（4例）であった。剤形別でみると、本剤錠剤で最もよくみられた有害事象は口内炎100.0%（4/4例）であり、その他2例以上には、頭痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少がみられた。本剤顆粒剤で最もよくみられた有害事象は発熱77.8%（7/9例）であり、その他3例以上には、口内炎、RSウイルス感染、上気道の炎症及び下痢がみられた。

SRL-CVA-01試験における有害事象の発現率は31.1%（37/119例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎10.1%（12/119例）であり、その他に5%以上の発現率には、ざ瘡様皮膚炎6.7%（8例）及び蜂巣炎5.9%（7例）であった。剤形別でみると、錠剤で最もよくみられた有害事象は口内炎9.2%（8/87例）であり、その他2例以上には、ざ瘡様皮膚炎、蜂巣炎及び下痢がみられた。顆粒剤で最もよくみられた有害事象は蜂巣炎及び口内炎で各12.5%（各4/32例）であり、その他2例以上には、軟部組織感染、ざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少がみられた。

NPC-12T-CVA試験において、「リンパ管疾患」では4例全例が顆粒剤であり、有害事象の発現率は100.0%（4/4例）であった（2.7.4.2.1.1.3)。顆粒剤で2例以上に発現した有害事象は口内炎、発熱及びざ瘡であった。「血管疾患等」では有害事象の発現率は、錠剤で100.0%（4/4例)、顆粒剤で100.0%（5/5例）であった。錠剤で2例以上に発現した有害事象は口内炎、頭

痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少であり、顆粒剤で3例以上に発現した有害事象は発熱及び口内炎であった。

SRL-CVA-01試験において、「リンパ管疾患」では有害事象の発現率は、錠剤で29.1%（16/55例）、顆粒剤で63.6%（7/11例）であった。錠剤で2例以上には口内炎及びざ瘡様皮膚炎がみられ、顆粒剤で2例以上には蜂巣炎、軟部組織感染及びざ瘡様皮膚炎がみられた。「血管疾患等」の発現率は、錠剤で18.5%（5/27例）、顆粒剤で27.8%（5/18例）であった。錠剤で2例以上に蜂巣炎であり、顆粒剤で2例以上には口内炎及び蜂巣炎があった。

重篤な有害事象では、剤形間、疾患群間の明らかな違いはなかった。

先の承認申請時の有害事象（NPC-12T-LM試験）のSOC別発現率を今回の試験結果と比較した（表 1.8.2-6、表 1.8.2-7）。NPC-12T-CVA試験とNPC-12T-LM試験との間では、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」、及び「呼吸器、胸郭および縦郭障害」の発現率が両試験で高く、試験間に有害事象の種類に大きな差はみられなかった。なお、NPC-12T-LM試験では「傷害、中毒および処置合併症」（節足動物刺傷、皮膚擦過傷等）と「筋骨格系および結合組織障害」（筋肉痛等）の発現率はNPC-12T-CVA試験より高値を示したが、いずれも重篤なものではなかった。SRL-CVA-01試験では、中間報告1（カットオフ日：20■年3月31日）と中間報告3（カットオフ日：20■年12月31日）で有害事象の種類、頻度に明らかな差は認められなかった。

表 1.8.2-6 SOC別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA、NPC-12T-LM）#

有害事象の種類(SOC)	NPC-12T-CVA*1		NPC-12T-LM*2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13		11	
全ての有害事象	13	100.0	11	100.0
胃腸障害	12	92.3	11	100.0
感染症および寄生虫症	11	84.6	8	72.7
一般・全身障害および投与部位の状態	9	69.2	8	72.7
皮膚および皮下組織障害	7	53.8	10	90.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	46.2	5	45.5
臨床検査	4	30.8	3	27.3
神経系障害	3	23.1	3	27.3
血液およびリンパ系障害	2	15.4	1	9.1
代謝および栄養障害	1	7.7	5	45.5
精神障害	1	7.7	0	
眼障害	1	7.7	0	
腎および尿路障害	1	7.7	1	9.1
傷害、中毒および処置合併症	0		5	45.5
筋骨格系および結合組織障害	0		4	36.4
生殖系および乳房障害	0		3	27.3
免疫系障害	0		1	9.1
血管障害	0		1	9.1
肝胆道系障害	0		1	9.1

#：NPC-12T-CVAは今回の評価資料であり、難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした試験、NPC-12T-LMは先の申請時の評価資料であり、難治性リンパ管疾患を対象とした試験。
*1：MedDRA/J Ver.25.0、*2：MedDRA/J Ver.22.1

表 1.8.2-7 SOC 別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象の種類(SOC)	中間報告 3#、*1		中間報告 1#、*2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119		77	
全ての有害事象	37	31.1	14	18.2
胃腸障害	18	15.1	7	9.1
感染症および寄生虫症	17	14.3	6	7.8
皮膚および皮下組織障害	8	6.7	4	5.2
神経系障害	3	2.5	1	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2.5	1	1.3
代謝および栄養障害	2	1.7	1	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1.7	0	
臨床検査	2	1.7	0	
血液およびリンパ系障害	1	0.8	0	
心臓障害	1	0.8	1	1.3
血管障害	1	0.8	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害	1	0.8	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.8	0	

*1：MedDRA/J Ver.25.0、*2：MedDRA/J Ver.23.0
#：SRL-CVA-01 試験は、NPC-12T-CVA 試験及び NPC-12T-LM 試験（先の申請時の資料）の継続投与例を含む試験であり、現時点も進行中。中間報告 1 のカットオフ日は 20[redacted] 年 3 月 31 日（先の申請時の資料）、中間報告 3 のカットオフ日は 20[redacted] 年 12 月 31 日。

これらの安全性の情報から、症例数が限られるものの、剤形間や疾患群間に有害事象の発現率、種類が異なるという情報は得られず、患者の安全は確保できていたと考えられた。

(8) 開始用量に関する考察

母集団薬物動態解析（CTD2.7.2 図 2.7.2-8～11、表 2.7.2-18）の結果から、本剤顆粒剤を体表面積 1.0 m^2 以上（体重 30 kg 以上に相当）に 2 mg、0.6-1.0 m^2 未満に 1 mg 投与した場合の血中トラフ濃度は、概ね 15 ng/mL 以内で推移していること、本剤は血中トラフ濃度に応じて用量調節する（固定用量ではない）薬剤であり、過剰量が長期間継続投与される懸念は低いことを踏まえ、生物学的同等性が確認されていないものの、医療現場の混乱を避けるために、本剤錠剤と本剤顆粒剤の開始用量を同じとすることとした。一方、体表面積 0.6 m^2 未満に対しては、母集団薬物動態解析の結果からトラフ濃度の中央値が 13.0 ng/mL と高く、90 パーセンタイル上限は 68.7 ng/mL と目標トラフ濃度をはるかに超えるトラフ濃度が予測されたことから、体表面積 0.6 m^2 未満における本剤顆粒剤の開始用量は、1 mgを上限とした体重あたりの投与量（0.08 mg/kg）とした。

(9) 結論

設定した用法・用量の範囲において本剤錠剤、顆粒剤とも有効性が認められ、かつ剤形間や疾患群間にも明らかな差はなく、安全性も許容でき、頻度、種類も両製剤間で大きな相違は認められなかったことから本設定は妥当であると考えた。ただし、本剤の血中濃度は個体間変動が大きかったため、定期的な薬物濃度のモニタリングにより、適宜、用量の調整が必要であると考えられた（2.7.2.3.1、2.7.2.3.3）。

1.8.2.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

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

注1）咳嗽、呼吸困難、発熱等

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

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

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

7.5 本剤の投与開始から1～2週間後に血中トラフ濃度を測定し、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。

7.6 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではない。顆粒剤では、錠剤と比較して定常状態の血中トラフ濃度が1.23倍高かった。剤形の切替えに際しては、血中濃度の変動に注意し、切替えから1～2週間後の血中トラフ濃度を確認すること。［1.4、16.1.3、16.1.4参照］

〔設定根拠〕

7.2～7.4については現行の添付文書のとおりである。

7.1については、顆粒剤の剤形追加に伴い、液剤（国内未承認）の食事の影響を参考にしたため変更した。

7.5については、以下の理由が難治性リンパ管疾患の効能追加時と同様であることから、〈難治性リンパ管疾患〉の効能追加時に設定した7.5を〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉に対する注意に変更した。

- 本剤の投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように用量を増減しNPC-12T-CVA試験を実施し、有効性及び安全性が確認された。

- 本剤の血中濃度は患者間、患者内でもバラツキ（分散）が大きいため、定期的な薬物濃度のモニタリングにより、NPC-12T-CVA 試験で設定した目標血中トラフ濃度（5～15 ng/mL）を目安に本剤の用量の適宜調整が必要であると考えられる。
- 本疾患患者においては、血中トラフ濃度を 5 ng/mL 以上に維持されるように厳密に管理する必要性は低いと考えられる。

7.6 については、錠剤と顆粒剤の生物学的同等性が示されておらず、さらに、母集団薬物動態解析の結果から顆粒剤と錠剤の $C_{min,ss}$ が異なることから注意喚起した（2.7.2.3.1、2.7.2.3.3）。

目次

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠 2
1.8.3.1 警告 2
1.8.3.2 禁忌 2
1.8.3.3 重要な基本的注意 3
1.8.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意 3
1.8.3.4.1 合併症・既往歴等のある患者 3
1.8.3.4.2 肝機能障害患者 4
1.8.3.4.3 生殖能を有する者 4
1.8.3.4.4 妊婦 4
1.8.3.4.5 授乳婦 4
1.8.3.4.6 小児等 5
1.8.3.4.7 高齢者 5
1.8.3.5 相互作用 5
1.8.3.5.1 併用禁忌（使用しないこと） 6
1.8.3.5.2 併用注意（併用に注意すること） 6
1.8.3.6 副作用 8
1.8.3.6.1 重大な副作用 8
1.8.3.6.2 その他の副作用 9
1.8.3.7 過量投与 11
1.8.3.7.1 症状 11
1.8.3.7.2 処置 11
1.8.3.8 適用上の注意 12
1.8.3.9 その他の注意 12

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

本申請に係る最新のラパリムス錠1 mgの添付文書（2023年8月改訂、第3版）からの変更を下線にて示した。

1.8.3.1 警告

本申請において、本剤の顆粒剤を剤形追加した。ただし、本剤錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではなかった。また、本剤の薬物動態は個体内変動及び個体間変動が大きい。このため、特に剤形の切替え後では血中トラフ濃度の変動が大きくなると予想されたため、本項に血中濃度を確認する注意喚起を設けた。その他の項においては、変更を要する新たな情報は得られていない。

1. 警告
〈効能共通〉
1.1 本剤は、本剤及び適応疾患に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
1.2 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、海外においては死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.2、9.1.3、11.1.2参照]
〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉
1.4 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではないため、剤形の切替えに際しては、血中濃度を確認すること。[7.6、16.1.3、16.1.4参照]

1.8.3.2 禁忌

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5参照］
2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

1.8.3.3 重要な基本的注意

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

8. 重要な基本的注意

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

8.1.1 投与開始前

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

8.1.2 投与開始後

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

8.2 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるので、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。［1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2、11.1.5、11.1.6 参照］

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

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

8.5 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（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。［11.1.9、15.2.1 参照］

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

1.8.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.4.1 合併症・既往歴等のある患者

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺に間質性陰影を認める患者

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

9.1.2 感染症を合併している患者

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

9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往歴を有する患者

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

1.8.3.4.2 肝機能障害患者

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

9.3 肝機能障害患者

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

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

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

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.1 参照]

1.8.3.4.3 生殖能を有する者

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

9.4 生殖能を有する者

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

1.8.3.4.4 妊婦

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

9.5 妊婦

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

1.8.3.4.5 授乳婦

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

9.6 授乳婦

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

1.8.3.4.6 小児等

本申請において、「難治性リンパ管疾患」を「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」に変更するとともに、剤形毎に注意喚起を設定した。

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

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

9.7 小児等 〈リンパ脈管筋腫症〉 9.7.1 18 歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉 9.7.2 錠剤を用いて、低出生体重児、新生児、乳児、体表面積が 0.6㎡未満の幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 9.7.3 顆粒剤を用いて、低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

1.8.3.4.7 高齢者

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

9.8 高齢者 一般に生理機能が低下している。

1.8.3.5 相互作用

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

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

1.8.3.5.1 併用禁忌（使用しないこと）

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

1.8.3.5.2 併用注意（併用に注意すること）

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

10.2 併用注意　（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン カルシウム拮抗剤 　ジルチアゼム 　ニカルジピン 　ベラパミル 抗真菌剤 　フルコナゾール 　イトラコナゾール 　ケトコナゾール 　ボリコナゾール等 マクロライド系抗生物質 　エリスロマイシン 　クラリスロマイシン等 メトクロプラミド ブロモクリプチン シメチジン ダナゾール レテルモビル プロテアーゼ阻害剤 　リトナビル等 ［7.4、16.7.1-16.7.4、16.7.6 参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素（CYP3A4 等）が阻害されると考えられる。
ミカファンギンナトリウム ［7.4 参照］	本剤の AUC が 21%上昇したとの報告がある。併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、本剤の副作用発現に注意し必要に応じて本剤の投与量を調節すること。	機序不明
グレープフルーツジュース ［7.4 参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口唇、舌、咽頭の腫脹等）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
リファンピシン リファブチン 抗てんかん剤 　カルバマゼピン 　フェノバルビタール 　フェニトイン ［7.4、16.7.5 参照］	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

ロルラチニブ	本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	ロルラチニブがP-糖蛋白を誘導することによる。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［7.4参照］	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

1.8.3.6 副作用

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

11. 副作用

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

1.8.3.6.1 重大な副作用

本申請において、新たに得られた特に注意喚起すべきと考えられる副作用はない。副作用頻度を更新した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.0%）

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

11.1.2 感染症（62.4%）

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

11.1.3 消化管障害

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

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

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

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.6 BK ウイルス腎症（頻度不明）
［8.2、9.1.2、11.1.2、11.1.5 参照］
11.1.7 体液貯留
末梢性浮腫（9.8%）、胸水（3.0%）、心嚢液貯留（2.3%）、腹水（0.8%）等があらわれることがあるので、頻脈等の異常が認められた場合には、心電図、心エコー、胸部 CT 検査を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1.8 脂質異常症
高コレステロール血症（8.3%）、高トリグリセリド血症（4.5%）、脂質異常症（3.8%）、血中コレステロール増加（3.0%）、高脂血症（2.3%）、脂質異常（0.8%）等を生じる可能性がある。［8.4 参照］
11.1.9 創傷治癒不良
創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、治癒不良（3.0%）及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、瘢痕ヘルニア、吻合部離開（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。［8.5、15.2.1 参照］
11.1.10 腎障害
蛋白尿（8.3%）、ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、血中クレアチニン増加（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。［8.6 参照］
11.1.11 皮膚障害
ざ瘡（26.3%）、ざ瘡様皮膚炎（20.3%）、発疹（19.5%）、剥脱性発疹（3.8%）、そう痒症（3.0%）等があらわれることがある。

1.8.3.6.2 その他の副作用

新たに得られた副作用情報から副作用名を追記及び副作用頻度を更新した。追加した副作用は、RS ウイルス感染、細菌感染、下気道感染、気道感染、好中球減少症、頭部不快感である。

11.2 その他の副作用

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

		斑、皮下出血、皮膚びらん、毛細血管拡張症、爪線状隆起	不全症候群、点状出血、そう痒性皮疹、皮膚潰瘍、爪甲脱落症、手皮膚炎、皮膚腫瘤、皮下血腫	
筋骨格	筋骨格障害、背部痛	関節痛、筋痙縮、肢径部痛	関節腫脹、筋力低下、筋肉痛、四肢痛、顎痛、筋骨格硬直	
腎・尿路		尿生殖器出血	血尿	
生殖器	不規則月経（14.3%）	月経障害、無月経、月経過多、月経困難症、卵巣嚢胞、腟分泌物、性器出血	閉経期症状、不正子宮出血、外陰腟乾燥	無精子症
一般・全身	疼痛（17.3%）、発熱（17.3%）、倦怠感、疲労	胸痛、粘膜の炎症	胸部不快感、異常感、浮腫、圧痛、口渇、限局性浮腫	
傷害・処置		挫傷		
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、ALT増加、AST増加	体重減少、尿蛋白、血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、Al-P増加	CRP増加、白血球百分率数異常、ヘモグロビン減少、LDL増加、体重増加、血小板数増加	

1.8.3.7 過量投与

1.8.3.7.1 症状

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

13.1 症状

外国で 150mg 投与後、心房細動を生じた報告が 1 例ある。

1.8.3.7.2 処置

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

13.2 処置

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

1.8.3.8 適用上の注意

本申請において、顆粒剤を追加することから顆粒剤の分包時の注意を設定した。

14.適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
〈錠〉
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
〈顆粒〉
14.1.2 分包する場合、冷暗所へ保存するよう指導すること。

1.8.3.9 その他の注意

変更を要する新たな情報は得られていないため、新たに設定すべき事項はなかった。

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

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 25 年 8 月 23 日付薬食審査発 0823 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）　:シロリムス

JAN（英名）　:Sirolimus

(2) INN

WHO Drug Information, Vol.8, No.3, 1994.List34 に掲載された。

INN（英名）　:sirolimus

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

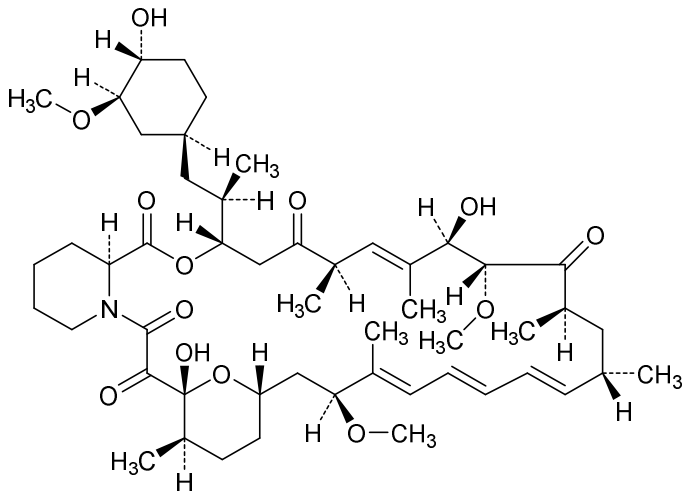
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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



$C_{51}H_{79}NO_{13}$

(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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 34

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–65) and Recommended (1–31) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 8, 1992.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec): Liste 34

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–65) et recommandées (1–31) dans la *Liste récapitulative No. 8, 1992.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 34

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–65) y Recomendadas (1–31) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 8, 1992.*

sirolimusum

sirolimus	(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*,34a*S*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-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]oxaazacyclohen=triacontine-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentone
sirolimus	(7*E*,15*E*,17*E*,19*E*)-(3*S*,6*R*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl]-10,21-diméthoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadécahydro-23,27-époxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaaza=cyclohentriacontène-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentone
sirolimus	(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*,34a*S*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3*H*-pirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciclohentriacontina-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentona
	$C_{51}H_{79}NO_{13}$

somatosalmum

somatosalm	somatotropin (*Oncorhyncus mykiss* clone ptGH-II isoform II reduced)
somatosalm	somatotropine (isoforme II réduite issue du clone de *Oncorhyncus mykiss* ptGH-II)
somatosalm	somatotropina (isoforma II reducida del clon ptGHII de *Oncorhyncus mykiss*)
	$C_{952}H_{1524}N_{266}O_{290}S_8$

spiroglumidum

spiroglumide	(*R*)-γ-(3,5-dichlorobenzamido)-δ-oxo-8-azaspiro[4.5]decane-8-valeric acid
spiroglumide	acide (*R*)-5-(8-azaspiro[4.5]déc-8-yl)-4-[(3,5-dichlorobenzoyl)amino]-5-oxopentanoïque
espiroglumida	ácido (*R*)-γ-(3,5-diclorobenzamido)-δ-oxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-valérico
	$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$

sprodiamidum

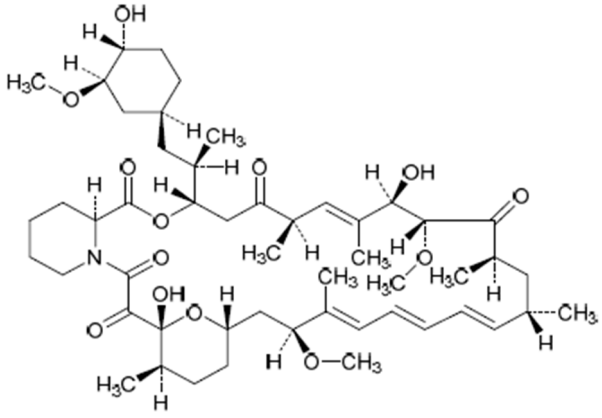
sprodiamide	aqua[*N*,*N*-bis[2-[(carboxymethyl)[(methylcarbamoyl)methyl]amino]ethyl]=glycinato(3-)]dysprosium, hydrate
sprodiamide	aqua[*N*,*N*-bis[2-[(carboxyméthyl)[(méthylamino)carbonyl]méthyl]amino]éthyl]=glycinato(3-)]dysprosium, hydraté
esprodiamida	aquo[*N*,*N*-bis[2-[(carboximetil)[(metilcarbamoil)metil]amino]etil]=glicinato(3-)]disprosio, hidrato
	$C_{16}H_{28}DyN_5O_9.xH_2O$

suritozolum

suritozole	3-(*m*-fluorophenyl)-1,4-dimethyl-Δ^2-1,2,4-triazoline-5-thione
suritozole	5-(3-fluorophényl)-2,4-diméthyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione
suritozol	3-(*m*-fluorofenil)-1,4-dimetil-Δ^2-1,2,4-triazolina-5-tiona
	$C_{10}H_{10}FN_3S$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

化学名・別名	(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
構造式	
効能・効果	○リンパ脈管筋腫症 ○下記の難治性リンパ管疾患 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症
用法・用量	＜リンパ脈管筋腫症＞ 通常、成人にはシロリムスとして2 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回4 mgを超えないこと。 ＜難治性リンパ管疾患＞ 通常、シロリムスとして、体表面積が1.0 m^2以上の場合は2 mg、1.0 m^2未満の場合は1 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調整するが、1日1回4 mgを超えないこと。
劇薬等の指定	劇薬
市販名および有効成分・分量	市販名：ラパリムス錠1 mg 有効成分：1錠中　シロリムス1 mg

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>LD_{50}
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>500、800</td><td>>800（雌雄）</td><td>眼瞼下垂、被毛粗剛、活動低下</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内</td><td>40-250</td><td>>250（雌雄）</td><td>尾の擦傷、壊死、眼瞼下垂、活動低下</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>500、800</td><td>>800（雌雄）</td><td>異常なし</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内</td><td>250</td><td>250 付近（雄）
>250（雌）</td><td>無活動、歩行失調、頻呼吸、活動低下、尾の退色（黒色）</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物</th><th>投与
経路</th><th>投与
期間</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>概略致死量
(mg/kg/日)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>3 ヵ月</td><td>0.5-5</td><td>0.5 未満</td><td>5 以上</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>6 ヵ月</td><td>0.05-0.50</td><td>0.05</td><td>0.50 以上</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>12 ヵ月</td><td>0.20-6.0</td><td>0.20 未満</td><td>6.0 以上</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>経口</td><td>3 ヵ月</td><td>0.5-10</td><td>0.5 未満</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>6 ヵ月</td><td>0.05-0.50</td><td>0.05</td><td>0.50</td></tr>
</table>
幼若ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物</th><th>投与経路</th><th>投与期間</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th></tr>
<tr><td>幼若ラット
(10 日齢)</td><td>経口</td><td>4 週間</td><td>0.1-1.0</td><td>0.1 未満</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>【国際共同治験（MILES 試験）全 89 例における日本人本薬投与 13 例及び国内医師主導治験（MLSTS 試験）における 12 ヵ月中間報告例 63 例、計 76 例の日本人での副作用発現状況】（初回承認時）
副作用発現率　76 例／76 例（100.0%）
副作用の種類　口内炎 65 例、鼻咽頭炎 26 例、下痢 25 例、上気道の炎症 22 例、頭痛 21 例、ざ瘡 21 例、ざ瘡様皮膚炎 18 例、発疹 18 例　など
【国内試験（NPC-12T-LM 試験）における副作用発現状況】（リンパ管疾患の効能追加承認時）
副作用発現率：100%（11／11 例）
発現率が 10%以上であった副作用の種類：
口内炎 9 例、ざ瘡様皮膚炎 8 例、下痢 5 例、上気道感染 4 例、腹痛、咽頭炎及び発熱各 3 例、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及び月経過多各 2 例</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ノーベルファーマ株式会社</td></tr>
</table>

［追加／修正］

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	＜ラパリムス錠１ mg＞ ○リンパ脈管筋腫症 ○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 ＜ラパリムス顆粒 0.2%＞ ○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

<table>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜リンパ脈管筋腫症＞
ラパリムス錠 1 mg
通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
＜難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形＞
ラパリムス錠 1 mg
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m^2 以上の場合は 2 mg、1.0 m^2 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
ラパリムス顆粒 0.2%
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m^2 以上の場合は 2 mg、0.6 m^2 以上 1.0 m^2 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
体表面積が 0.6 m^2 未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。
<table>
<tr><th>月齢</th><th>1 日あたり開始用量
（最大 1 mg まで）</th><th>1 日あたり最大用量
（最大 4 mg まで）</th></tr>
<tr><td>3 ヵ月未満</td><td>0.02 mg/kg</td><td>0.08 mg/kg</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月以上 6 ヵ月未満</td><td>0.04 mg/kg</td><td>0.16 mg/kg</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月以上 12 ヵ月未満</td><td>0.06 mg/kg</td><td>0.24 mg/kg</td></tr>
<tr><td>12 ヵ月以上</td><td>0.08 mg/kg</td><td>0.32 mg/kg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名および有効成分・分量</td><td>【錠剤】市販名：ラパリムス錠 1 mg
有効成分：1 錠中　シロリムス 1 mg
【顆粒】市販名：ラパリムス顆粒 0.2%
有効成分：1 g 中　シロリムス 2 mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>【国際共同治験（MILES 試験）全 89 例における日本人本薬投与 13 例及び国内医師主導治験（MLSTS 試験）における 12 ヵ月中間報告例 63 例、計 76 例の日本人での副作用発現状況】（初回承認時）
副作用発現率　76 例／76 例（100.0%）
副作用の種類　口内炎 65 例、鼻咽頭炎 26 例、下痢 25 例、上気道の炎症 22 例、頭痛 21 例、ざ瘡 21 例、ざ瘡様皮膚炎 18 例、発疹 18 例　など
【国内試験（NPC-12T-LM 試験）における副作用発現状況】（リンパ管疾患の効能追加承認時）</td></tr>
</table>

	副作用発現率：100%（11／11 例） 発現率が 10%以上であった副作用の種類： 口内炎 9 例、ざ瘡様皮膚炎 8 例、下痢 5 例、上気道感染 4 例、腹痛、咽頭炎及び発熱各 3 例、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及び月経過多各 2 例 【国内試験（NPC-12T-CVA 試験）における副作用発現状況】（今回追加） 副作用発現率：100%（13／13 例） 主な副作用の種類： 口内炎 10 例、発熱 8 例、下痢、ざ瘡及び好中球数減少各 3 例
会社	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、[redacted]）

資料番号	表題	著者	評価/参考
	該当なし		

3.2.P 製剤（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）

資料番号		著者	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.1-1	ラパリムス顆粒0.2%の製剤及び処方	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.2-1	ラパリムス顆粒0.2%の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.2-2	試験報告書：NPC-12K顆粒0.2%溶出試験法設定に関する報告書	[redacted]	評価
3.2.P.2-3	最終報告書：NPC-12K顆粒0.2%の溶出プロファイル試験	[redacted]	評価
3.2.P.2-4	最終報告書：NPC-12K顆粒0.2%の溶出プロファイル試験（[redacted]）	[redacted]	評価
3.2.P.3 製造（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3.1 製造者（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3.1-1	ラパリムス顆粒0.2%の製造者	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.3.1-2	医薬品製造業許可証	[redacted]	評価
3.2.P.3.2 製造処方（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3.2-1	ラパリムス顆粒0.2%の製造処方	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロール（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3.3-1	ラパリムス顆粒0.2%の製造工程及びプロセス・コントロール	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3.4-1	ラパリムス顆粒0.2%の重要工程及び重要中間体の管理	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3.5-1	ラパリムス顆粒0.2%のプロセス・バリデーション／プロセス評価	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.4-1	ラパリムス顆粒0.2%の添加剤の管理	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.5 製剤の管理（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.1-1	ラパリムス顆粒0.2%の規格及び試験方法	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.2-1	ラパリムス顆粒0.2%の試験方法（分析方法）	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.3-1	分析法バリデーション実施報告書：NPC-12顆粒0.2%分析法バリデーション／確認試験（UV）	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-2	分析法バリデーション実施報告書：NPC-12顆粒0.2%分析法バリデーション／定量法及び類縁物質1	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-3	分析法バリデーション実施報告書：NPC-12顆粒0.2%分析法バリデーション／類縁物質2	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-4	分析法バリデーション実施報告書：NPC-12顆粒0.2%分析法バリデーション／溶出性	[redacted]	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.4-1	NPC-12K顆粒0.2%治験薬試験成績書（[redacted]）	[redacted]	評価
3.2.P.5.4-2	NPC-12K顆粒0.2%治験薬試験成績書（[redacted]）	[redacted]	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.5-1	ラパリムス顆粒0.2%の不純物の特性	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.6-1	ラパリムス顆粒0.2%の規格及び試験方法の妥当性	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.5.6-2	最終報告書：NPC-12K顆粒0.2%（先行2ロット）の実測値測定	[redacted]	評価
3.2.P.5.6-3	最終報告書：NPC-12K顆粒0.2%（追加1ロット）の実測値測定	[redacted]	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.6-1	ラパリムス顆粒0.2%の標準品又は標準物質	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.7-1	ラパリムス顆粒0.2%の容器及び施栓系	ノーベルファーマ㈱	評価

3.2.P.8 安定性（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8.1-1	ラパリムス顆粒0.2%の安定性のまとめ及び結論	ノーベルファーマ㈱	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（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8.2-1	ラパリムス顆粒0.2%の承認後の安定性試験計画の作成及び実施	ノーベルファーマ㈱	評価
3.2.P.8.3 安定性データ（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8.3-1	12箇月中間報告書：NPC-12K顆粒0.2%（先行2ロット）の長期保存試験	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-2	6箇月中間報告書：NPC-12K顆粒0.2%（追加1ロット）の長期保存試験	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-3	最終報告書：NPC-12K顆粒0.2%（先行2ロット）の加速試験	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-4	最終報告書：NPC-12K顆粒0.2%（追加1ロット）の加速試験	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-5	6箇月中間報告書：NPC-12K顆粒0.2%の中間的試験	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-6	最終報告書：NPC-12K顆粒0.2%の苛酷試験（熱・湿度・光）	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-7	12箇月中間報告書：NPC-12K顆粒0.2%（追加1ロット）の長期保存試験	[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.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（ラパリムス顆粒0.2%、[redacted]）		
	該当なし		
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（ラパリムス顆粒0.2%、顆粒剤、[redacted]）		
	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5部　臨床試験報告書 添付資料一覧

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	評価／参考	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

5.3.3　臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Sirolimus iN JAPANESE SUBJECTS (PPK REPORT 2)	報告書	国内	参考	日本
5.3.3.5-2	PPK追加解析レポート	報告書	国内	参考	日本

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

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.4.1-1	NPC-12の顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（NPC-12T-1）	報告書	国内	評価	日本

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

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	評価／参考	実施場所
5.3.5.2-1	難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対するNPC-12T（顆粒剤・錠剤）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験（NPC-12T-CVA）	報告書	国内	評価	日本

5.3.5.4　その他の試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.4-1	難治性血管・リンパ管疾患に対するシロリムスの安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検非対照試験（SRL-CVA-01）	中間報告3	国内	参考	日本

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	評価／参考	実施場所
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第1回），20[redacted]年12月12日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第2回），20[redacted]年5月22日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-3	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第3回），20[redacted]年12月11日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-4	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第4回），20[redacted]年6月13日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-5	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第5回），20[redacted]年6月8日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-6	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第6回），20[redacted]年6月1日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-7	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第7回），20[redacted]年11月14日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-8	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第8回），20[redacted]年6月4日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-9	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第9回），20[redacted]年11月22日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-10	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第10回），20[redacted]年6月9日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-11	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第11回），20[redacted]年6月10日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-12	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第12回），20[redacted]年6月8日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-13	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE_SIROLIMUS, [redacted]20[redacted]	報告書	国外	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-14	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE_SIROLIMUS, [redacted]20[redacted]	報告書	国外	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-15	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE_SIROLIMUS, [redacted]20[redacted]	報告書	国外	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-16	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第13回），20[redacted]年11月18日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-17	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第14回），20[redacted]年6月8日	報告書	国内	参考	ノーベルファーマ
5.3.6-18	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE_SIROLIMUS, [redacted]20[redacted]	報告書	国外	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

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.7-1	症例一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-2	有害事象一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧	-	国内	評価	日本
5.3.7-4	臨床検査値一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-5	臨床検査値変動図	-	国内	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	評価／参考	実施場所
5.4.1-1	後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン等の一部改正について.薬食審査発0229第10号（平成24年2月29日）	-	-	参考	-
5.4.1-2	健康被験者にシロリムス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	国外	参考	Wyeth-Ayerst
5.4.1-3	健康被験者にシロリムス液剤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 127-US） The Influence of a High-Fat Meal on the Bioavailability of Oral Sirolimus Solution in Healthy Subjects. (Study 127-US)	GMR-27593	国外	参考	Wyeth-Ayerst
5.4.1-4	ヒト全血中シロリムスの定量法バリデーション試験	SR1211V,2013	国内	参考	いであグループ・東和環境科学株式会社
5.4.1-5	個別の試験系の実施（シロリムス）標準操作手順書（医薬_S09-004）における定量下限バリデーション試験	SR1901V, 2019	国内	参考	いであ株式会社
5.4.1-6	Welling PG. Interactions affecting drug absorption.	Clin Pharmacokinet. 1984;9(5):404-34	国外	参考	-
5.4.1-7	Zhi J, Rakhit A, Patel IH. Effects of dietary fat on drug absorption.	Clin Pharmacol Ther. 1995;58(5):487-91	国外	参考	-

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	評価／参考	実施場所
5.4.2-1	Mizuno T, Emoto C, Fukuda T, Hammill AM, Adams DM, Vinks AA. Model-based Precision Dosing of Sirolimus in Pediatric Patients With Vascular Anomalies.	Eur J Pharm Sci. 2017;109S:S124-S131.	-	参考	-
5.4.2-2	Emoto C, Fukuda T, Mizuno T, Schniedewind B, Christians U, Adams DM, Vinks AA. Characterizing the Developmental Trajectory of Sirolimus Clearance in Neonates and Infants.	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016 Aug;5(8):411-7.	-	参考	-
5.4.2-3	難治性リンパ管疾患に対するNPC-12T（シロリムス）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第III相医師主導治験総括報告書（NPC-12T-LM）	報告書	国内	参考	日本
5.4.2-4	Ozeki M, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies.（0403試験）	Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:141	-	参考	-
5.4.2-5	限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（FCDS-01）	報告書	国内	参考	日本
5.4.2-6	限局性皮質異形成II型のてんかん発作に対するシロリムスの安全性に関する臨床研究（FCDS-02）中間総括報告書	報告書	国内	参考	日本
5.4.2-7	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臨床研究―安全性を主要評価項目とした医師主導臨床研究―（MLSTS）	報告書	国内	参考	日本
5.4.2-8	ラパリムス錠1mg 添付文書2023年8月改訂	-	-	参考	-
5.4.2-9	Certara Report Number NOBE-PMX-SIROLIMUS-2292. Population Pharmacokinetic Analysis of Sirolimus in Japanese Pediatric Subjects (30 Sept 2020).	報告書	国内	参考	日本
5.4.2-10	Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults.	J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-2952.	-	参考	-
5.4.2-11	Karlsson MO, Holford N. A tutorial on visual predictive checks. 2008.	https://www.page-meeting.org/?abstract=1434. Accessed 23 June 2022.	-	参考	-
5.4.2-12	Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models.	AAPS J. 2011;13(2):143-51.	-	参考	-
5.4.2-13	日本小児内分泌学会発行，附表１(a) 男子,附表１(b) 女子 平均体重／標準偏差 2000 年	http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo1.pdf (Accessed 22 Oct 2022)	-	参考	-
5.4.2-14	国民健康・栄養調査/平成３０年国民健康・栄養調査 第2部第14表. 2018	https://www.e-stat.go.jp/ (Accessed 22 Oct 2022)	-	参考	-
5.4.2-15	Costeff H. A simple empirical formula for calculating approximate surface area in children.	Arch Dis Child. 1966;41(220): 681-683.	-	参考	-

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	評価／参考	実施場所
5.4.3-1	Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Successful treatment of kaposiform lymphangiomatosis with sirolimus.	Pediatr Blood Cancer. 2015 Jul;62(7):1291-3	-	参考	-
5.4.3-2	Kobayashi S, Kishimoto T, Kamata S, Otsuka M, Miyazaki M, Ishikura H. Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis.	Cancer Sci. 2007 May;98(5):726-33	-	参考	-
5.4.3-3	Boscolo E, Coma S, Luks VL, Greene AK, Klagsbrun M, Warman ML,Bischoff J. AKT hyper-phosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation.	Angiogenesis. 2015 Apr;18(2):151-62.	-	参考	-
5.4.3-4	Boscolo E, Limaye N, Huang L, Kang KT, Soblet J,Uebelhoner M et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects.	J Clin Invest. 2015; 125: 3491-604.	-	参考	-
5.4.3-5	Limaye N, Kangas J, Mendola A, Godfraind C, Schlogel MJ, Helaers R et al. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation.	Am J Hum Genet. 2015 Dec 3;97(6):914-21.	-	参考	-
5.4.3-6	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究	平成24、25年度 総括・分担研究報告書	国内	参考	日本
5.4.3-7	Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies.	Pediatrics 2016 Feb;137(2):e20153257	-	参考	-
5.4.3-8	カサバッハ・メリット症候群	小児慢性特定疾病情報センター	-	参考	-
5.4.3-9	血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017	「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班	-	参考	-
5.4.3-10	巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）	難病情報センター	-	参考	-
5.4.3-11	リンパ管腫症／ゴーハム病	難病情報センター	-	参考	-
5.4.3-12	Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease.	Pediatr Blood Cancer. 2016;63:832-838.	-	参考	-
5.4.3-13	巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）	難病情報センター	-	参考	-
5.4.3-14	青色ゴムまり様母斑症候群	小児慢性特定疾病情報センター	-	参考	-
5.4.3-15	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	難病情報センター	-	参考	-
5.4.3-16	Mizuno T, Emoto C, Fukuda T, Hammill AM, Adams DM, Vinks AA. Model-based precision dosing of sirolimus in pediatric patients with vascular anomalies.	Eur J Pharm Sci. 2017 Nov 15;109S:S124-S131.	-	参考	-
5.4.3-17	Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies.	Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 13;14(1):141.	-	参考	-
5.4.3-18	Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies.	Orphanet J Rare Dis 2018;13:191	-	参考	-

5.4.3-19	Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study.	Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):191.	-	参考	-

5.4.3-20	Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D,et al. Sirolimus (rapamycin) for slow-flow malformations in children: The observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial.	JAMA Dermatol. 2021 Nov1;157(11):1289-98.	-	参考	-
5.4.3-21	Ji Y, Chen S, Yang K, Zhou J, Zhang X, Jiang X, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies.	J Vasc Surg. 2021 Nov;74(5):1673-81.	-	参考	-
5.4.3-22	Zhou J, Zhao Z, Sun T, Liu W, Yu Z, Liu J,et al. Efficacy and safety of sirolimus for blue rubber bleb nevus syndrome: A prospective study.	Am J Gastroenterol. 2021 May 1;116(5):1044-52.	-	参考	-
5.4.3-23	Geeurickx M, Labarque V. A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations.	J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Sep;9(5):1321-33.	-	参考	-
5.4.3-24	Sandbank S, Molho-Pessach V, Farkas A, Barzilai A, Greenberger S. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: A multicentre study and review.	Acta Derm Venereol.2019 Oct 1;99(11):990-6.	-	参考	-
5.4.3-25	ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018	https://www.issva.org/classification, Accessed：15 November 2022	-	参考	-
5.4.3-26	Gabor KM, Sapi Z, Tiszlavicz LG, Fige A, Bereczki C, Bartyik K. Sirolimus therapy in the treatment of pseudomyogenic hemangioendothelioma.	Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2).	-	参考	-
5.4.3-27	Ren J, Wang X, Zhou Y, Yue X, Chen S, Ding X, et al. A novel SERPINE1-FOSB fusion gene in pseudomyogenic hemangioendothelioma results in activation of intact FOSB and the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway and responsiveness to sirolimus.	J Dermatol. 2021 Dec;48(12):1900-6.	-	参考	-
5.4.3-28	Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome.	Pediatr Dermatol. 2013 Nov-Dec;30(6):e194-7.	-	参考	-
5.4.3-29	Griffin TD Jr, Foshee JP, Finney R, Saedi N. Port wine stain treated with a combination of pulsed dye laser and topical rapamycin ointment.	Lasers Surg Med. 2016 Feb;48(2):193-6.	-	参考	-
5.4.3-30	Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagare E et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial.	J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):151-8.	-	参考	-
5.4.3-31	Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sanchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies.	Eur J Pediatr Surg. 2017 Feb;27(1):86-90.	-	参考	-
5.4.3-32	Zhang G, Chen H, Zhen Z, Chen J, Zhang S, Qin Q, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: a retrospective cohort study.	J Am Acad Dermatol 2019 Feb;80(2):556-8.	-	参考	-
5.4.3-33	Govindarajan V, Burks JD, Luther EM, Thompson JW, Starke RM. Medical adjuvants in the treatment of surgically refractory arteriovenous malformations of the head and face: case report and review of literature.	Cerebrovasc Dis. 2021;50(5):493-9.	-	参考	-
5.4.3-34	Riou S, Morelon E, Guibaud L, Chotel F, Dijoud F, Marec-Berard P. Efficacy of rapamycin for refractory hemangioendotheliomas in Maffucci's syndrome.	J Clin Oncol. 2012 Aug 10;30(23):e213-5.	-	参考	-
5.4.3-35	Denorme P, Morren MA, Hollants S, Spaepen M, Suaer K, Zutterman N, et al. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA)-related overgrowth spectrum: A brief report.	Pediatr Dermatol. 2018 May;35(3):e186-8.	-	参考	-
5.4.3-36	Nava FB, Barrial M, Muñoz AJ, Beato MJ, Díaz M, Triana P, et.al.Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: phenotypic variability and response to rapamycin.	Cir Pediatr. 2021 Apr 1;34(2):105-10.	-	参考	-
5.4.3-37	Marsh DJ, Trahair TN, Martin JL, et al. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation.	Nat Clin Pract Oncol. 2008 Jun;5(6):357-61.	-	参考	-
5.4.3-38	Iacobas I, Burrows PE, Adams DM, et al. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation.	Pediatr Blood Cancer. 2011 Aug;57(2):321-3.	-	参考	-
5.4.3-39	難治性リンパ管疾患に対するNPC-12T（シロリムス）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第III相医師主導治験総括報告書（NPC-12T-LM）	報告書	国内	参考	日本
5.4.3-40	Harbers VEM, Zwerink LGJM, Rongen GA, Klein WM, van der Vleuten CJM,et al. Clinical differences in sirolimus treatment with low target levels between children and adults with vascular malformations - A nationwide trial.	Clin Transl Sci. 2023 May;16(5):781-796.	-	参考	-
5.4.3-41	Danforth OM, Tamulonis K, Vavra K, Oh C, Brickman A, Ebersole J, et al. Effective Use of Sirolimus and Zoledronic Acid for Multiosteotic Pseudomyogenic Hemangioendothelioma of the Bone in a Child: Case Report and Review of Literature.	J Pediatr Hematol Oncol. 2019 Jul;41(5):382-387.	-	参考	-

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	評価／参考	実施場所
5.4.4-1	PRESCRIBING INFORMATION, RAPAMUNE (sirolimus) oral solution, RAPAMUNE (sirolimus) tablets, for oral use, August 2022 Revised	報告書	-	参考	-
5.4.4-2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE_SIROLIMUS, [redacted]20[redacted]	報告書	-	参考	-
5.4.4-3	NPC-12T 治験安全性最新報告，20[redacted]年11月11日	報告書	-	参考	-
5.4.4-4	ラパリムス錠1mg添付文書，2023年8月改訂	-	-	参考	-
5.4.4-5	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第14回），20[redacted]年6月8日	報告書	-	参考	-

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	評価／参考	実施場所
5.4.5-1	血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン2022	「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班	－	参考	－
5.4.5-2	平成27年7月1日施行の指定難病（新規・更新）	厚生労働省	－	参考	－
5.4.5-3	小児慢性特定疾病の対象疾病リスト（令和元年7月5日版）	小児慢性特定疾病情報センター	－	参考	－
5.4.5-4	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究	平成24、25年度 総括・分担研究報告書	国内	参考	日本
5.4.5-5	Adams DM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies.	Pediatrics 2016 Feb;137(2):e20153257	－	参考	－
5.4.5-6	Hammer J, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study.	Orphanet Journal of Rare Diseases 2018;13:191	－	参考	－
5.4.5-7	Ozeki M, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies.	Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:141	－	参考	－
5.4.5-8	難治性リンパ管疾患に対するNPC-12T（シロリムス）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第III相医師主導治験総括報告書（NPC-12T-LM）	報告書	国内	参考	日本
5.4.5-9	Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action.	Transplant Proc. 2003;35(3 Suppl):7S-14S	－	参考	－
5.4.5-10	ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©	https://www.issva.org/classification, Accessed：15 November 2022		参考	－
5.4.5-11	カサバッハ・メリット現象（症候群）	小児慢性特定疾病情報センター	－	参考	－
5.4.5-12	青色ゴムまり様母斑症候群	小児慢性特定疾病情報センター	－	参考	－
5.4.5-13	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	難病情報センター	－	参考	－
5.4.5-14	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究	平成21年度 総括研究報告書	国内	参考	日本
5.4.5-15	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班　患者実態調査及び治療法の研究	平成25年度総括・分担研究報告書	国内	参考	日本
5.4.5-16	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症及び関連疾患についての調査研究	平成28年度総括・分担研究報告書 平成26～28年度総合研究報告書	国内	参考	日本
5.4.5-17	小関道夫ら 総説：リンパ管腫症・ゴーハム病	日本臨床；73(10)（平成27年10月号）:1777-1788	－	参考	－
5.4.5-18	巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）	難病情報センター	－	参考	－
5.4.5-19	リンパ管腫症／ゴーハム病	難病情報センター	－	参考	－
5.4.5-20	腸リンパ管拡張症	小児慢性特定疾病情報センター	－	参考	－
5.4.5-21	Drolet BA, Trenor CC, Brandão LR, et al.: Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma.	J Pediatr 163 (1): 285-91, 2013	－	参考	－
5.4.5-22	がん情報サイト ｜ がん情報各論：[医療専門家向け]小児脈管腫瘍の治療	https://cancerinfo.tri-kobe.org/		参考	－
5.4.5-23	巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）（指定難病279）	難病情報センター	－	参考	－
5.4.5-24	Luks VL, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA.	J Pediatr. 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5	－	参考	－
5.4.5-25	Limaye N, et al. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation.	Am J Hum Genet. 2015 Dec 3;97(6):914-21	－	参考	－
5.4.5-26	Hammill AM, et al. Sirolimus for the Treatment of Complicated Vascular Anomalies in Children.	Pediatr Blood Cancer 2011;57:1018-1024	－	参考	－
5.4.5-27	Zheng N, et al. Low Concentration of Rapamycin Inhibits Hemangioma Endothelial Cell Proliferation, Migration, and Vascular Tumor Formation in Mice.	Current Therapeutic Research(76)2014;99-103	－	参考	－

5.4.6 CTD 1.5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	評価／参考	実施場所
5.4.6-1	平成25年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班　患者実態調査及び治療法の研究」研究代表者　三村秀文	報告書	国内	参考	日本
5.4.6-2	血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン2022	「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班	－	参考	－
5.4.6-3	厚生労働省　平成27年7月1日施行の指定難病（新規・更新）	－	－	参考	－
5.4.6-4	小児慢性特定疾病の対象疾病リスト（令和元年7月5日版）	－	－	参考	－
5.4.6-5	Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA.	J Pediatr. 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5.	－	参考	－
5.4.6-6	Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation.	Am J Hum Genet. 2015 Dec 3;97(6):914-21.	－	参考	－
5.4.6-7	Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et at. Sirolimus for the Treatment of Vascular Anomalies in Children.	Pediatr Blood Cancer. 2011 Dec 1;57(6):1018-24.	－	参考	－

5.4.6-8	Zheng N, Ding X, Jahan R. Low concentration of rapamycin inhibits hemangioma endothelial cell proliferation, migration, and vascular tumor formation in mice.	Curr Ther Res Clin Exp. 2014; 76: 99-103.	-	参考	-
5.4.6-9	Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies.	Pediatrics 2016 Feb;137(2):e20153257.	-	参考	-
5.4.6-10	Hammer J, Seront E, Duez S, et.al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study.	Orphanet J Rare Dis 2018;13:191.	-	参考	-
5.4.6-11	Ozeki et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies.	Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:141.	-	参考	-
5.4.6-12	後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン等の一部改正について.薬食審査発0229第10号（平成24年2月 29 日）	-	-	参考	-