

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

効能又は効果、用法及び用量、
使用上の注意等改訂のお知らせ

2024年1月
ノーベルファーマ株式会社

mTOR阻害剤
シロリムス製剤

ラパリムス[®]錠1mg

Rapalimus[®] Tablets 1mg

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ラパリムス[®]顆粒0.2%

Rapalimus[®] Granules 0.2%

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、ラパリムス[®]錠 1mg 及びラパリムス[®]顆粒 0.2%の効能又は効果として「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の承認を2024年1月18日付けで取得したことに伴い、「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」等の改訂を行いましたので、ご案内申し上げます。

改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報 (DSU) No. 324 (2024年3月発行) に掲載される予定です。

今後も本剤の適正使用に関する情報の収集、提供に努めてまいりますので、ご指導賜りますようお願い申し上げます。

謹白

■改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後（ <u>下線部</u> ：変更、追記） （2024年1月改訂、第4版）	改訂前（ <u>下線部</u> ：変更 <u>波線部</u> ：削除） （2023年8月改訂、第3版）
改訂年月 <u>2024年1月改訂（第4版、効能変更、用法用量変更）</u> 2023年8月改訂（第3版）	改訂年月 2023年8月改訂（第3版） <u>2023年1月改訂（第2版）</u>
有効期間 3年（錠剤）、18箇月（顆粒剤）	有効期間 3年
<p>1. 警告</p> <p><u>〈効能共通〉</u> 1.1～1.3（記載文省略）</p> <p><u>〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉</u> 1.4 <u>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</u> <u>えに際しては、血中濃度を確認すること。〔7.6、16.1.3、</u> <u>16.1.4参照〕</u></p>	<p>1. 警告</p> <p>1.1～1.3（記載文省略）</p>
<p>4. 効能又は効果 <u>〈ラパリルス錠1mg〉</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <u>血管内皮腫、房状血管腫</u> 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 <p><u>〈ラパリルス顆粒0.2%〉</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <u>血管内皮腫、房状血管腫</u> 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 	<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈リンパ脈管筋腫症〉</u></p> <p>5.1 <u>本剤の錠剤を使用すること。本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis（LAM）診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。</u></p> <p><u>〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉</u></p> <p>5.2 <u>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。</u></p> <p>5.3 <u>静脈奇形は、ISSVA分類のcommon venous malformationを対象とすること。</u></p> <p>5.4 <u>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。</u></p> <p>5.5 <u>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。</u></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈リンパ脈管筋腫症〉</u></p> <p>5.1 <u>本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis（LAM）診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。</u></p> <p><u>〈難治性リンパ管疾患〉</u></p> <p>5.2 <u>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。</u></p>

■改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後（ <u>下線部</u> ：変更、追記） (2024年1月改訂、第4版)	改訂前（ <u>下線部</u> ：変更 <u>波線部</u> ：削除） (2023年8月改訂、第3版)															
<p>6. 用法及び用量 <リンパ脈管筋腫症> <u>ラパリムス錠1mg</u> （記載文省略）</p> <p><難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形> <u>ラパリムス錠1mg</u> （記載文省略）</p> <p><u>ラパリムス顆粒0.2%</u> 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。</p> <table border="1" data-bbox="165 757 767 972"> <thead> <tr> <th>月齢</th> <th>1日あたり開始用量 (最大1mgまで)</th> <th>1日あたり最大用量 (最大4mgまで)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3ヵ月未満</td> <td>0.02mg/kg</td> <td>0.08mg/kg</td> </tr> <tr> <td>3ヵ月以上6ヵ月未満</td> <td>0.04mg/kg</td> <td>0.16mg/kg</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月以上12ヵ月未満</td> <td>0.06mg/kg</td> <td>0.24mg/kg</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月以上</td> <td>0.08mg/kg</td> <td>0.32mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	月齢	1日あたり開始用量 (最大1mgまで)	1日あたり最大用量 (最大4mgまで)	3ヵ月未満	0.02mg/kg	0.08mg/kg	3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	0.16mg/kg	6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	0.24mg/kg	12ヵ月以上	0.08mg/kg	0.32mg/kg	<p>6. 用法及び用量 <リンパ脈管筋腫症></p> <p>（記載文省略）</p> <p><難治性リンパ管疾患></p> <p>（記載文省略）</p>
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														
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <効能共通></p> <p>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]</p> <p>7.2～7.4（記載文省略）</p> <p><難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形></p> <p>7.5（記載文省略）</p> <p>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]</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <効能共通></p> <p>7.1 高脂肪食の摂取後に本剤を投与した場合、血中濃度が増加するとの報告がある。安定した血中濃度を維持できるよう、本剤の投与時期は、食後又は空腹時のいずれか一定とすること。[16.2参照]</p> <p>7.2～7.4（記載文省略）</p> <p><難治性リンパ管疾患></p> <p>7.5（記載文省略）</p>															
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.6（記載文省略）</p> <p>9.7 小児等 <リンパ脈管筋腫症> 9.7.1（記載文省略） <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。</p> <p>9.8（記載文省略）</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.6（記載文省略）</p> <p>9.7 小児等 <リンパ脈管筋腫症> （記載文省略） <難治性リンパ管疾患> 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。</p> <p>9.8（記載文省略）</p>															

■改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後（ <u>下線部</u> ：変更、追記） （2024年1月改訂、第4版）	改訂前（ <u>下線部</u> ：変更 <u>波線部</u> ：削除） （2023年8月改訂、第3版）																																																		
<p>11. 副作用 （記載文省略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患（<u>3.0%</u>） （記載文省略）</p> <p>11.1.2 感染症（<u>62.4%</u>） 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症〔肺炎（<u>4.5%</u>）、敗血症（頻度不明）、蜂巣炎（<u>1.5%</u>）、尿路感染（<u>0.8%</u>）、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・パール）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（<u>2.3%</u>）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〕</p> <p>11.1.3 消化管障害 口内炎（<u>78.2%</u>）、下痢（<u>44.4%</u>）、悪心（<u>17.3%</u>）、嘔吐（<u>5.3%</u>）等が高頻度で認められている。</p> <p>11.1.4～11.1.6（記載文省略）</p> <p>11.1.7 体液貯留 末梢性浮腫（<u>9.8%</u>）、胸水（<u>3.0%</u>）、心嚢液貯留（<u>2.3%</u>）、腹水（<u>0.8%</u>）等があらわれることがあるので、頰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。</p> <p>11.1.8 脂質異常症 高コレステロール血症（<u>8.3%</u>）、高トリグリセリド血症（<u>4.5%</u>）、脂質異常症（<u>3.8%</u>）、血中コレステロール増加（<u>3.0%</u>）、高脂血症（<u>2.3%</u>）、脂質異常（<u>0.8%</u>）等を生じる可能性がある。〔8.4参照〕</p> <p>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（<u>3.0%</u>）及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。〔8.5、15.2.1参照〕</p> <p>11.1.10 腎障害 （記載文省略）</p> <p>11.1.11 皮膚障害 ざ瘡（<u>26.3%</u>）、ざ瘡様皮膚炎（<u>20.3%</u>）、発疹（<u>19.5%</u>）、剥脱性発疹（<u>3.8%</u>）、そう痒症（<u>3.0%</u>）等があらわれることがある。</p>	<p>11. 副作用 （記載文省略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患（<u>3.3%</u>） （記載文省略）</p> <p>11.1.2 感染症（<u>63.3%</u>） 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症〔肺炎（<u>5.0%</u>）、敗血症（頻度不明）、蜂巣炎（<u>0.8%</u>）、尿路感染（<u>0.8%</u>）、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・パール）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（<u>2.5%</u>）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〕</p> <p>11.1.3 消化管障害 口内炎（<u>78.3%</u>）、下痢（<u>46.7%</u>）、悪心（<u>17.5%</u>）、嘔吐（<u>5.8%</u>）等が高頻度で認められている。</p> <p>11.1.4～11.1.6（記載文省略）</p> <p>11.1.7 体液貯留 末梢性浮腫（<u>10.8%</u>）、胸水（<u>3.3%</u>）、心嚢液貯留（<u>2.5%</u>）、腹水（<u>0.8%</u>）等があらわれることがあるので、頰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。</p> <p>11.1.8 脂質異常症 高コレステロール血症（<u>9.2%</u>）、高トリグリセリド血症（<u>4.2%</u>）、脂質異常症（<u>4.2%</u>）、血中コレステロール増加（<u>3.3%</u>）、高脂血症（<u>2.5%</u>）、脂質異常（<u>0.8%</u>）等を生じる可能性がある。〔8.4参照〕</p> <p>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（<u>3.3%</u>）及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。〔8.5、15.2.1参照〕</p> <p>11.1.10 腎障害 （記載文省略）</p> <p>11.1.11 皮膚障害 ざ瘡（<u>26.7%</u>）、ざ瘡様皮膚炎（<u>22.5%</u>）、発疹（<u>21.7%</u>）、剥脱性発疹（<u>4.2%</u>）、そう痒症（<u>3.3%</u>）等があらわれることがある。</p>																																																		
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="124 1420 772 2056"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>鼻咽頭炎（<u>24.1%</u>）、気管支炎（<u>14.3%</u>）、胃腸炎、咽頭炎</td> <td>上気道感染、皮膚感染、菌周炎、膀胱炎、副鼻腔炎、菌肉炎、口腔ヘルペス、麦粒腫、外耳炎、唾液腺炎、扁桃炎、外陰部腔カンジダ症、細菌尿、感染性腸炎、RSウイルス感染</td> <td>憩室炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、下気道感染、爪囲炎、陰感染、菌肉膿瘍、白癬感染、細菌感染、尿道感染、菌槽骨炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・リンパ</td> <td></td> <td>白血球減少症、リンパ球減少症、貧血</td> <td>好中球減少症</td> <td>低γグロブリン血症</td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養</td> <td>食欲減退</td> <td>低カリウム血症</td> <td>高尿酸血症</td> <td>高血糖</td> </tr> <tr> <td>精神・神経</td> <td>頭痛（<u>21.1%</u>）、浮動性めまい</td> <td>不眠症、気分変化、味覚異常</td> <td>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</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	感染症	鼻咽頭炎（ <u>24.1%</u> ）、気管支炎（ <u>14.3%</u> ）、胃腸炎、咽頭炎	上気道感染、皮膚感染、菌周炎、膀胱炎、副鼻腔炎、菌肉炎、口腔ヘルペス、麦粒腫、外耳炎、唾液腺炎、扁桃炎、外陰部腔カンジダ症、細菌尿、感染性腸炎、RSウイルス感染	憩室炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、下気道感染、爪囲炎、陰感染、菌肉膿瘍、白癬感染、細菌感染、尿道感染、菌槽骨炎		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（ <u>21.1%</u> ）、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		<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="823 1420 1471 2056"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>鼻咽頭炎（<u>25.8%</u>）、気管支炎（<u>15.0%</u>）、胃腸炎、咽頭炎</td> <td>菌周炎、皮膚感染、上気道感染、口腔ヘルペス、菌肉炎、副鼻腔炎、膀胱炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、細菌尿、麦粒腫、扁桃炎、感染性腸炎、唾液腺炎</td> <td>インフルエンザ、憩室炎、菌槽骨炎、菌肉膿瘍、爪囲炎、陰感染、白癬感染、毛包炎、喉頭炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・リンパ</td> <td></td> <td>白血球減少症、リンパ球減少症、貧血</td> <td></td> <td>低γグロブリン血症</td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養</td> <td>食欲減退</td> <td>低カリウム血症</td> <td>高尿酸血症</td> <td>高血糖</td> </tr> <tr> <td>精神・神経</td> <td>頭痛（<u>21.7%</u>）、浮動性めまい</td> <td>不眠症、気分変化、味覚異常</td> <td>感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	感染症	鼻咽頭炎（ <u>25.8%</u> ）、気管支炎（ <u>15.0%</u> ）、胃腸炎、咽頭炎	菌周炎、皮膚感染、上気道感染、口腔ヘルペス、菌肉炎、副鼻腔炎、膀胱炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、細菌尿、麦粒腫、扁桃炎、感染性腸炎、唾液腺炎	インフルエンザ、憩室炎、菌槽骨炎、菌肉膿瘍、爪囲炎、陰感染、白癬感染、毛包炎、喉頭炎		血液・リンパ		白血球減少症、リンパ球減少症、貧血		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（ <u>21.7%</u> ）、浮動性めまい	不眠症、気分変化、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー	
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																															
感染症	鼻咽頭炎（ <u>24.1%</u> ）、気管支炎（ <u>14.3%</u> ）、胃腸炎、咽頭炎	上気道感染、皮膚感染、菌周炎、膀胱炎、副鼻腔炎、菌肉炎、口腔ヘルペス、麦粒腫、外耳炎、唾液腺炎、扁桃炎、外陰部腔カンジダ症、細菌尿、感染性腸炎、RSウイルス感染	憩室炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、下気道感染、爪囲炎、陰感染、菌肉膿瘍、白癬感染、細菌感染、尿道感染、菌槽骨炎																																																
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（ <u>21.1%</u> ）、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																																																
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																															
感染症	鼻咽頭炎（ <u>25.8%</u> ）、気管支炎（ <u>15.0%</u> ）、胃腸炎、咽頭炎	菌周炎、皮膚感染、上気道感染、口腔ヘルペス、菌肉炎、副鼻腔炎、膀胱炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、細菌尿、麦粒腫、扁桃炎、感染性腸炎、唾液腺炎	インフルエンザ、憩室炎、菌槽骨炎、菌肉膿瘍、爪囲炎、陰感染、白癬感染、毛包炎、喉頭炎																																																
血液・リンパ		白血球減少症、リンパ球減少症、貧血		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（ <u>21.7%</u> ）、浮動性めまい	不眠症、気分変化、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー																																																

■改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後（ <u>下線部</u> ：変更、追記） （2024年1月改訂、第4版）					改訂前（ <u>下線部</u> ：変更 <u>波線部</u> ：削除） （2023年8月改訂、第3版）				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼		結膜炎、眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫	霰粒腫		眼		結膜炎、眼乾燥、眼瞼浮腫、眼痛	霰粒腫	
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感		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			心・血管	高血圧	出血、動悸、不整脈		
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、 <u>鼻漏</u> 、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		呼吸器	上気道の炎症（24.2%）、呼吸障害（14.2%）、咳嗽（11.7%）、呼吸困難、口腔咽頭痛	鼻出血、気胸、発声障害、肺出血	気管支痙攣、急性呼吸不全、低酸素症、鼻粘膜障害、鼻閉、 <u>鼻漏</u>	
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		消化器	腹痛（11.7%）、便秘、口唇炎、胃腸障害、 <u>胃炎</u> 、 <u>下腹部痛</u> 、 <u>上腹部痛</u>	消化不良、歯痛、歯周病、腹部不快感、口内乾燥、鼓腸、小腸閉塞、腸炎、腹部膨満	顎下腺腫大、口の錯感覚、歯肉痛、口腔内痛、胃食道逆流性疾患	
肝		肝機能異常	胆嚢炎		肝		肝機能異常	胆嚢炎	
皮膚・皮下組織		湿疹、爪破損、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑、皮下出血、皮膚びらん、毛細血管拡張症、爪線状隆起	脱毛症、貨幣状湿疹、多汗症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、そう痒性皮膚疹、皮膚潰瘍、爪甲脱落症、手皮膚炎、皮膚腫瘍、皮下血腫		皮膚・皮下組織	<u>湿疹</u>	色素沈着障害、爪破損、蕁麻疹、紅斑、爪線状隆起、毛細血管拡張症、皮膚炎、皮下出血、皮膚びらん	貨幣状湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪甲脱落症、そう痒性皮膚疹、多汗症、脱毛症、手皮膚炎、点状出血、皮下血腫、皮膚腫瘍、皮膚潰瘍	
筋骨格	筋骨格障害、背部痛	関節痛、筋痙攣、 <u>鼠径部痛</u>	関節腫脹、筋力低下、筋肉痛、四肢痛、顎痛、筋骨格硬直		筋骨格	筋骨格障害、背部痛	関節痛、筋痙攣、 <u>鼠径部痛</u>	顎痛、関節腫脹、筋骨格硬直、筋力低下、四肢痛、筋肉痛	
腎・尿路		尿生殖器出血	血尿		腎・尿路		尿生殖器出血	血尿	
生殖器	不規則月経（14.3%）	月経障害、無月経、月経過多、月経困難症、卵巣嚢胞、腔分泌物、性器出血	閉経期症状、不正子宮出血、 <u>外陰腔乾燥</u>	無精子症	生殖器	不規則月経（ <u>15.8%</u> ）	月経障害、無月経、月経過多、月経困難症、腔分泌物、卵巣嚢胞、性器出血	外陰腔乾燥、不正子宮出血、閉経期症状	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、口渴、限局性浮腫		一般・全身	疼痛（19.2%）、発熱（12.5%）、疲労、倦怠感、 <u>腹痛</u>	粘膜の炎症	圧痛、異常感、胸部不快感、浮腫、限局性浮腫、口渴	
傷害・処置		挫傷			傷害・処置		挫傷		
臨床検査	白血球数減少、 <u>好中球数減少</u> 、ALT増加、AST増加	<u>体重減少</u> 、尿蛋白、血中ビリルビン増加、 <u>γ-GTP増加</u> 、 <u>AI-P増加</u>	CRP増加、白血球百分率異常、ヘモグロビン減少、LDL増加、体重増加、血小板数増加		臨床検査	白血球数減少、AST増加、ALT増加、 <u>体重減少</u>	<u>好中球数減少</u> 、尿蛋白、AI-P増加、血中ビリルビン増加	血小板数増加、体重増加、白血球百分率異常、ヘモグロビン減少、CRP増加、 <u>γ-GTP増加</u> 、 <u>LDL増加</u>	

■改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後（ <u>下線部</u> ：変更、追記） （2024年1月改訂、第4版）	改訂前（ <u>下線部</u> ：変更 <u>波線部</u> ：削除） （2023年8月改訂、第3版）																																																																																		
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p><u>〈錠〉</u> （記載文省略）</p> <p><u>〈顆粒〉</u></p> <p>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。</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>（記載文省略）</p>																																																																																		
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 定常状態時の薬物動態 （記載文省略）</p> <p>16.1.2 血中トラフ濃度の推移 体表面積0.6m²以上の小児を含む（記載文省略）52週後まで目標血中トラフ濃度を維持した⁹⁾。 （表1省略） 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、30kg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。</p> <p style="text-align: center;">表2 血中トラフ濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤</th> <th>層別</th> <th>1週後</th> <th>2週後</th> <th>4週後</th> <th>12週後</th> <th>24週後</th> <th>52週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>全体</td> <td>5.5±2.4 (13例)</td> <td>5.7±1.7 (13例)</td> <td>5.8±2.0 (13例)</td> <td>6.6±3.0 (13例)</td> <td>6.6±1.5 (12例)</td> <td>7.8±3.6 (13例)</td> </tr> <tr> <td>錠剤</td> <td>30kg以上</td> <td>5.7±1.1 (4例)</td> <td>6.2±1.0 (4例)</td> <td>6.0±1.1 (4例)</td> <td>6.5±1.0 (4例)</td> <td>6.6±1.8 (3例)</td> <td>9.7±5.0 (4例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">顆粒剤</td> <td>30kg以上</td> <td>2.9 (1例)</td> <td>3.4 (1例)</td> <td>4.1 (1例)</td> <td>5.3 (1例)</td> <td>8.8 (1例)</td> <td>7.7 (1例)</td> </tr> <tr> <td>30kg未満かつ体表面積0.6m²以上</td> <td>6.4±4.1 (3例)</td> <td>6.2±2.5 (3例)</td> <td>6.7±2.8 (3例)</td> <td>6.8±4.1 (3例)</td> <td>5.7±0.8 (3例)</td> <td>9.7±2.2 (3例)</td> </tr> <tr> <td>1歳以上かつ体表面積0.6m²未満</td> <td>5.5±2.7 (4例)</td> <td>5.8±1.9 (4例)</td> <td>4.8±2.4 (4例)</td> <td>7.2±4.7 (4例)</td> <td>6.7±1.9 (4例)</td> <td>5.2±1.5 (4例)</td> </tr> <tr> <td>1歳未満</td> <td>5.3 (1例)</td> <td>4.1 (1例)</td> <td>7.7 (1例)</td> <td>5.2 (1例)</td> <td>7.1 (1例)</td> <td>5.1 (1例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 (ng/mL)</p> <p>16.1.3 錠剤と顆粒剤の比較 日本人健康成人に錠剤1mgを2錠又は顆粒剤2mgを、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した結果、AUC_t、C_{max}ともに生物学的同等性の判定基準であるlog₁₀(0.80)~log₁₀(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]</p> <p style="text-align: center;">表3 錠剤及び顆粒剤の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>t_{max}^{a)} (h)</th> <th>AUC_t (ng·h/mL)</th> <th>t_{1/2} (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>錠剤</td> <td>6.9±1.8</td> <td>2.0(1.5, 4.0)</td> <td>111±24</td> <td>46.5±19.9</td> </tr> <tr> <td>顆粒剤</td> <td>16.2±5.5</td> <td>1.8(1.0, 2.0)</td> <td>165±40</td> <td>56.8±19.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 a) 中央値(最小値, 最大値)</p> <p style="text-align: center;">表4 薬物動態パラメータの幾何平均の比^{a)}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメータ</th> <th rowspan="2">幾何平均の比</th> <th colspan="2">90%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t</td> <td>1.48</td> <td>1.22</td> <td>1.80</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>2.30</td> <td>1.90</td> <td>2.78</td> </tr> </tbody> </table> <p>#：顆粒剤/錠剤</p> <p>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]</p> <p>16.2 吸収</p> <p>16.2.1 シロリムス精円錠 健康成人24例にシロリムス精円錠10mg¹³⁾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]</p>	製剤	層別	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	52週後		全体	5.5±2.4 (13例)	5.7±1.7 (13例)	5.8±2.0 (13例)	6.6±3.0 (13例)	6.6±1.5 (12例)	7.8±3.6 (13例)	錠剤	30kg以上	5.7±1.1 (4例)	6.2±1.0 (4例)	6.0±1.1 (4例)	6.5±1.0 (4例)	6.6±1.8 (3例)	9.7±5.0 (4例)	顆粒剤	30kg以上	2.9 (1例)	3.4 (1例)	4.1 (1例)	5.3 (1例)	8.8 (1例)	7.7 (1例)	30kg未満かつ体表面積0.6m ² 以上	6.4±4.1 (3例)	6.2±2.5 (3例)	6.7±2.8 (3例)	6.8±4.1 (3例)	5.7±0.8 (3例)	9.7±2.2 (3例)	1歳以上かつ体表面積0.6m ² 未満	5.5±2.7 (4例)	5.8±1.9 (4例)	4.8±2.4 (4例)	7.2±4.7 (4例)	6.7±1.9 (4例)	5.2±1.5 (4例)	1歳未満	5.3 (1例)	4.1 (1例)	7.7 (1例)	5.2 (1例)	7.1 (1例)	5.1 (1例)	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	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	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 定常状態時の薬物動態 （記載文省略）</p> <p>16.1.2 血中トラフ濃度の推移 体表面積0.6m²以上の小児を含む（記載文省略）52週後まで目標血中トラフ濃度を維持した⁷⁾。 （表1省略）</p>
製剤	層別	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	52週後																																																																												
	全体	5.5±2.4 (13例)	5.7±1.7 (13例)	5.8±2.0 (13例)	6.6±3.0 (13例)	6.6±1.5 (12例)	7.8±3.6 (13例)																																																																												
錠剤	30kg以上	5.7±1.1 (4例)	6.2±1.0 (4例)	6.0±1.1 (4例)	6.5±1.0 (4例)	6.6±1.8 (3例)	9.7±5.0 (4例)																																																																												
顆粒剤	30kg以上	2.9 (1例)	3.4 (1例)	4.1 (1例)	5.3 (1例)	8.8 (1例)	7.7 (1例)																																																																												
	30kg未満かつ体表面積0.6m ² 以上	6.4±4.1 (3例)	6.2±2.5 (3例)	6.7±2.8 (3例)	6.8±4.1 (3例)	5.7±0.8 (3例)	9.7±2.2 (3例)																																																																												
	1歳以上かつ体表面積0.6m ² 未満	5.5±2.7 (4例)	5.8±1.9 (4例)	4.8±2.4 (4例)	7.2±4.7 (4例)	6.7±1.9 (4例)	5.2±1.5 (4例)																																																																												
	1歳未満	5.3 (1例)	4.1 (1例)	7.7 (1例)	5.2 (1例)	7.1 (1例)	5.1 (1例)																																																																												
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																																																																															
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																																																																																
	<p>16.2 吸収</p> <p>健康成人24例に本薬精円錠を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後ではt_{max}、C_{max}及びAUCがそれぞれ32%（19分）、65%及び23%増加した⁸⁾（外国人データ）。[7.1参照]</p>																																																																																		

■改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後（下線部：変更、追記） （2024年1月改訂、第4版）	改訂前（下線部：変更 波線部：削除） （2023年8月改訂、第3版）																											
<p>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^[1]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^[2]（外国人データ）。[7.1参照]</p> <p>16.3～16.7（記載文省略）</p>	<p>16.3～16.7（記載文省略）</p>																											
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈リンパ脈管筋腫症〉 17.1.1～17.1.2（記載文省略） 〈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 （記載文省略） 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パル・トレノネー・ウェーバー症候群の患者13例^[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1.4mg、30kg未満の場合は顆粒剤を月齢に応じて次のとおりとし、血中トラフ濃度を5～15ng/mLとなるよう投与量を適宜調節し52週間経口投与した。 3ヵ月未満：0.02mg/kg/日^[2] 3ヵ月以上6ヵ月未満：0.04mg/kg/日^[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]。</p> <p>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*</p> <table border="1" data-bbox="124 949 767 1184"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対象例数</td> <td>13</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR（完全奏効）</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>PR（部分奏効）</td> <td>7</td> <td>53.8</td> </tr> <tr> <td>SD（安定）</td> <td>4</td> <td>30.8</td> </tr> <tr> <td>PD（進行）</td> <td>2</td> <td>15.4</td> </tr> <tr> <td>奏効率（CR+PR）</td> <td>7</td> <td>53.8</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間^{a)}</td> <td></td> <td>[25.1, 80.8]</td> </tr> <tr> <td>P値^{b)}</td> <td></td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>#：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</p>		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	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈リンパ脈管筋腫症〉 17.1.1～17.1.2（記載文省略） 〈難治性リンパ管疾患〉 17.1.3 第Ⅲ相非盲検試験 （記載文省略）</p>
	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																										
<p>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。</p>	<p>（該当なし）</p>																											
<p>22. 包装 〈ラバリムス錠1mg〉 30錠 [10錠（PTP）×3] 〈ラバリムス顆粒0.2%〉 25g [瓶]（脱酸素剤入り）</p>	<p>22. 包装 30錠 [10錠（PTP）×3]</p>																											
<p>23. 主要文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 社内資料：NPC-12T-1試験 治験総括報告書（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.1） 社内資料：母集団薬物動態解析（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.2.3） 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） El-Hashemite N, et al. : Cancer Res. 2003 ; 63(17): 5173-7 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） 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） Sanchez CP, et al. : BMC Pediatr. 2009 ; 9:3 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） 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） 社内資料：NPC-12T-CVA試験 治験総括報告書（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.2） 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） 社内資料：食事の影響（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.1.3） 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） ～34）（記載文省略） 	<p>23. 主要文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)～3）（記載文省略） 4) 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4.2.3.2-5） 5) Sanchez CP, et al. : BMC Pediatr. 2009 ; 9 : 3 6) 社内資料：MLSTS試験 研究総括報告書 7) 社内資料：NPC-12T-LM試験 治験総括報告書 8) 社内資料：高脂肪食の影響（2014年7月4日承認、申請資料概要5.3.3.1-3） 9) 社内資料：血球中の分布（2014年7月4日承認、申請資料概要5.3.2.3-1） 10)～30）（記載文省略） 																											

■改訂理由

2024年1月18日付けで、ラパリムス[®]錠 1mg 及びラパリムス[®]顆粒 0.2%の効能又は効果として「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の承認を取得したことに伴い、改訂を行いました。

改訂後の添付文書につきましては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) 及び弊社医療関係者向けWEBサイト(<https://nobelpark.jp/>) に掲載されます。また、添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を利用し、GS1 バーコードを読み取ることでご覧いただくこともできます。



(01)04987846108090