2022年6月作成（第7版）

日本標準商品分類番号 874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

結節性硬化症に伴う皮膚病変治療剤（mTOR 阻害剤）

劇薬
処方箋医薬品注）

ラパリムスゲル0.2%

Rapalimus® Gel 0.2%　（シロリムス外用ゲル剤）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	無色透明のゲル剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ゲル1g中シロリムス2mg
一般名	和名：シロリムス（JAN） 洋名：Sirolimus（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年6月6日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9:00～18:00（土、日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト：https://nobelpark.jp

本IFは2022年3月作成の添付文書（第2版）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・

判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．５．臨床成績」や「Ⅻ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

略語表…… 1

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯…… 2
2．製品の治療学的特性…… 3
3．製品の製剤学的特性…… 3
4．適正使用に関して周知すべき特性…… 4
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 4
(1) 承認条件…… 4
(2) 流通・使用上の制限事項…… 4
6．RMPの概要 …… 4

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名…… 5
(1) 和名…… 5
(2) 洋名…… 5
(3) 名称の由来…… 5
2．一般名…… 5
(1) 和名（命名法）…… 5
(2) 洋名（命名法）…… 5
(3) ステム…… 5
3．構造式又は示性式…… 5
4．分子式及び分子量…… 6
5．化学名（命名法）又は本質…… 6
6．慣用名、別名、略号、記号番号…… 6

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質…… 7
(1) 外観・性状…… 7
(2) 溶解性…… 7
(3) 吸湿性…… 7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 7
(5) 酸塩基解離定数…… 7
(6) 分配係数…… 7
(7) その他の主な示性値…… 7
2．有効成分の各種条件下における安定性…… 7
3．有効成分の確認試験法、定量法…… 7

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形…… 8
(1) 剤形の区別…… 8
(2) 製剤の外観及び性状…… 8
(3) 識別コード…… 8
(4) 製剤の物性…… 8
(5) その他…… 8
2．製剤の組成…… 8
(1) 有効成分（活性成分）の含量…… 8
(2) 電解質等の濃度…… 8
(3) 熱量…… 8
3．添付溶解液の組成及び容量…… 8
4．力価…… 8
5．混入する可能性のある夾雑物…… 8
6．製剤の各種条件下における安定性…… 9
7．調製法及び溶解後の安定性…… 9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 9
9．溶出性…… 9
10．容器・包装…… 9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…… 9
(2) 包装…… 9
(3) 予備容量…… 9
(4) 容器の材質…… 9
11．別途提供される資材類…… 9
12．その他…… 9

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果…… 10
2．効能又は効果に関連する注意…… 10
3．用法及び用量…… 10
(1) 用法及び用量の解説…… 10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…… 11
4．用法及び用量に関連する注意…… 12
5．臨床成績…… 13
(1) 臨床データパッケージ…… 13
(2) 臨床薬理試験…… 13
(3) 用量反応探索試験…… 13
(4) 検証的試験…… 23
1) 有効性検証試験…… 23
2) 安全性試験…… 34
(5) 患者・病態別試験…… 49
(6) 治療的使用…… 49
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…… 49
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…… 49
(7) その他…… 49

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…… 50
2．薬理作用…… 50
(1) 作用部位・作用機序…… 50
(2) 薬効を裏付ける試験成績…… 52
(3) 作用発現時間・持続時間…… 52

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移…… 53
(1) 治療上有効な血中濃度…… 53
(2) 臨床試験で確認された血中濃度…… 53
1) 検証試験における薬物動態…… 53
2) 長期試験における薬物動態…… 54
(3) 中毒域…… 55
(4) 食事・併用薬の影響…… 55

2．薬物速度論的パラメータ…… 55
(1) 解析方法…… 55
(2) 吸収速度定数…… 55
(3) 消失速度定数…… 55
(4) クリアランス…… 55
(5) 分布容積…… 55
(6) その他…… 55
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 55
(1) 解析方法…… 55
(2) パラメータ変動要因…… 55
4．吸収…… 55
5．分布…… 55
(1) 血液－脳関門通過性…… 55
(2) 血液－胎盤関門通過性…… 55
(3) 乳汁への移行性…… 56
(4) 髄液への移行性…… 56
(5) その他の組織への移行性…… 56
(6) 血漿蛋白結合率…… 56
6．代謝…… 56
(1) 代謝部位及び代謝経路…… 56
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種…… 56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合…… 56
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率…… 56
7．排泄…… 57
(1) 排泄部位及び経路…… 57
(2) 排泄率…… 57
8．トランスポーターに関する情報…… 57
9．透析等による除去率…… 57
10. 特定の背景を有する患者…… 57
11. その他…… 57

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由…… 58
2．禁忌内容とその理由…… 58
3．効能又は効果に関連する注意とその理由…… 58
4．用法及び用量に関連する注意とその理由…… 58
5．重要な基本的注意とその理由…… 58
6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 58
(1) 合併症・既往歴等のある患者…… 58
(2) 腎機能障害患者…… 58
(3) 肝機能障害患者…… 58
(4) 生殖能を有する者…… 58
(5) 妊婦…… 59
(6) 授乳婦…… 59
(7) 小児等…… 59
(8) 高齢者…… 59
7．相互作用…… 59
(1) 併用禁忌とその理由…… 59
(2) 併用注意とその理由…… 59
8．副作用…… 59
(1) 重大な副作用と初期症状…… 59
(2) その他の副作用…… 60
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 62
10. 過量投与…… 62
11. 適用上の注意…… 62
12. その他の注意…… 62

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験…… 63
(1) 薬効薬理試験…… 63
(2) 安全性薬理試験…… 63
(3) その他の薬理試験…… 63
2．毒性試験…… 63
(1) 単回投与毒性試験…… 63
(2) 反復投与毒性試験…… 63
(3) 遺伝毒性試験…… 64
(4) がん原性試験…… 64
(5) 生殖発生毒性試験…… 64
(6) 局所刺激性試験…… 65
(7) その他の特殊毒性…… 65

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分…… 66
2．有効期間…… 66
3．包装状態での貯法…… 66
4．取扱い上の注意…… 66
5．患者向け資材…… 66
6．同一成分・同効薬…… 66
7．国際誕生年月日…… 66
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 66
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 67
11. 再審査期間…… 67
12. 投薬期間制限に関する情報…… 67
13. 各種コード…… 67
14. 保険給付上の注意…… 67

Ⅺ．文献
1．引用文献…… 68
2．その他の参考文献…… 68

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況…… 69
2．海外における臨床支援情報…… 69

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 70
(1) 粉砕…… 70
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性…… 70
2．その他の関連資料…… 70

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ラパリムスゲル0.2％（以下、本剤）の有効成分であるシロリムス（別名：ラパマイシン）は、イースター島の土壌から分離された放線菌*Streptomyces hygroscopicus*の代謝産物であり、1970年代にマクロライド系抗生物質として見出された。その後、シロリムスは免疫抑制作用を有することが明らかとなり、1999年9月に米国で、2001年3月にヨーロッパで、それぞれ「腎移植患者における臓器拒絶反応の予防」を効能又は効果として承認され、2017年11月現在、米国を含む海外97ヵ国・地域で承認されている。シロリムスは細胞の分裂や増殖、生存などを調節する哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin：mTOR）の作用を阻害することで免疫反応を抑制すると考えられている。また、mTORはリンパ脈管筋腫症（Lymphangioleiomyomatosis：LAM）で恒常的に活性化していることが明らかになっており、本邦では2014年7月にラパリムス錠が「リンパ脈管筋腫症」の効能又は効果で承認されている。LAMについてはその後、米国、ロシア及び韓国においてファイザー社が承認取得している。

結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex：TSC）は、全身の過誤腫（腫瘍と奇形の中間的な性格の病変）を特徴とする常染色体優性遺伝の希少疾患[※1]であり、2015年7月1日付で難病指定（告示番号：158）されている。TSCでは、心横紋筋腫、腎嚢腫、上衣下巨細胞性星細胞腫（脳にできる腫瘍で結節性硬化症の代表的な症状の一つ）、肺LAMなど全身に良性腫瘍を生じるとともに、行動異常や精神発達遅滞、てんかんなどの中枢神経症状を呈する。TSCのほぼすべての症状は、一旦発症すると何らかの治療を行わない限り基本的に症状が継続、進行する。

TSCの原因遺伝子として、9番染色体上の*TSC1*遺伝子及び16番染色体上の*TSC2*遺伝子が同定されている。それぞれの遺伝子によりコードされるtuberin及びhamartinは複合体を形成することでmTORの活性を抑制しているが、TSC遺伝子の変異によりtuberin-hamartin複合体に機能不全が生じ、下流のmTORが恒常的に活性化されている状態となる。その結果、細胞の成長や増殖が亢進し、アポトーシスが抑制されることで、様々な全身の過誤腫が生じると考えられている。

TSCの主な皮膚病変として、顔に生じる血管線維腫と線維性頭部局面（又は前額線維性局面）がある。TSCに伴う皮膚病変に対する現行治療法は、レーザー治療や外科的治療のみである。そこで、mTORの阻害作用を有するシロリムスを外用剤化することによって経口投与で懸念される全身性の副作用を軽減しつつ、TSCに伴う皮膚病変に有用な侵襲性の低い新たな治療選択肢を提供すべく、シロリムスゲルの開発が進められた。

大阪大学医学部附属病院で実施されたTSCに伴う顔面血管線維腫に対する本剤の第Ⅰ/Ⅱ相試験で良好な成績が得られたことを受け、TSCに伴う皮膚病変に対する本剤の有効性の検証を目的とした検証試験及び長期投与時の安全性を検討する長期試験の2試験が実施された。検証試験では主要評価項目である中央写真判定による投与開始12週後の血管線維腫の改善度について、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた。12ヵ月間の長期試験では主要評価項目である有害事象に伴う中止に至らなかった患者の割合は97.9%（95%信頼区間：91.8～99.5%）[※2]であり、忍容性は良好と考えられた。

本剤はTSCに伴う皮膚病変に対して局所投与可能な薬剤であり、医療上の必要性が高い薬剤であると考えられたことから、上記臨床試験の結果を踏まえ、2017年10月に製造販売承認申請を行った。また、本剤は本邦での「先駆け審査指定制度」の対象品目（先駆審査（27薬）

第1号）及び希少疾病用医薬品（（27薬）第369号）として指定され、2018年3月に「結節性硬化症に伴う皮膚病変」の効能又は効果で承認された。

※1　厚生労働省による難治性疾患克服研究事業の神経皮膚症候群に関する調査研究等によると、国内有病率はおよそ10,000 ～ 30,000人に1人[1-2]、国内患者数は約4,000 ～ 12,000人[3] と推定されている。
※2　投与開始から12ヵ月カットオフ日までの追跡期間（最大444日間追跡）

1）Agata T. Gann Monograph on Cancer Research 1999; 46: 27-35
2）Ohno K et al. Gann Monograph on Cancer Research 1999; 46: 53-59
3）難病情報センター 結節性硬化症 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4385

２．製品の治療学的特性

１．本剤は結節性硬化症（TSC）に伴う皮膚病変に対し、非侵襲的に使用できる局所投与の世界初の治療剤である。

２．本剤はTSCで恒常的に活性化しているmTORに阻害作用を示すシロリムスの外用剤である。

３．本剤はTSCに伴う血管線維腫に対する有効性が検証された薬剤である。

検証試験の結果、主要評価項目である中央写真判定による投与開始12週後における血管線維腫の改善度について、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（P<0.001，Wilcoxon順位和検定）。

（27頁）

４．本剤はTSCに伴う線維性頭部局面に対して有効性が示された。

検証試験の結果、中央写真判定による投与開始12週後における線維性頭部局面の改善度について、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（P=0.002，Wilcoxon順位和検定）。

（29頁）

５．12ヵ月間の長期試験において、有害事象に伴う中止に至らなかった患者の割合は97.9%であった（95%信頼区間：91.8 ～ 99.5%）。

（38頁）

６．主な副作用（10%以上）として皮膚乾燥、適用部位刺激感、ざ瘡が報告されています。添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

（59 ～ 61頁）

３．製品の製剤学的特性

該当しない

4．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6．RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	－
最適使用推進ガイドライン	無	－
保険適用上の留意事項通知	無	－

本剤は2018年3月23日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された［指定番号：先駆審査（27薬）第369号］。

5．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6．RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	光線過敏症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
有効性に関する調査･試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ラパリムス®ゲル0.2%

(2) 洋名

Rapalimus® Gel 0.2%

(3) 名称の由来

一般名の「シロリムス（別名：ラパマイシン）」の「ラパ」と「リムス」に由来する。
なお、本化合物はイースター島（ポリネシア語名：ラパ・ヌイ）の土壌から分離された細菌の代謝産物であり、抗生物質として見出されたことから「ラパマイシン」と名付けられている。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

シロリムス（JAN）

(2) 洋名（命名法）

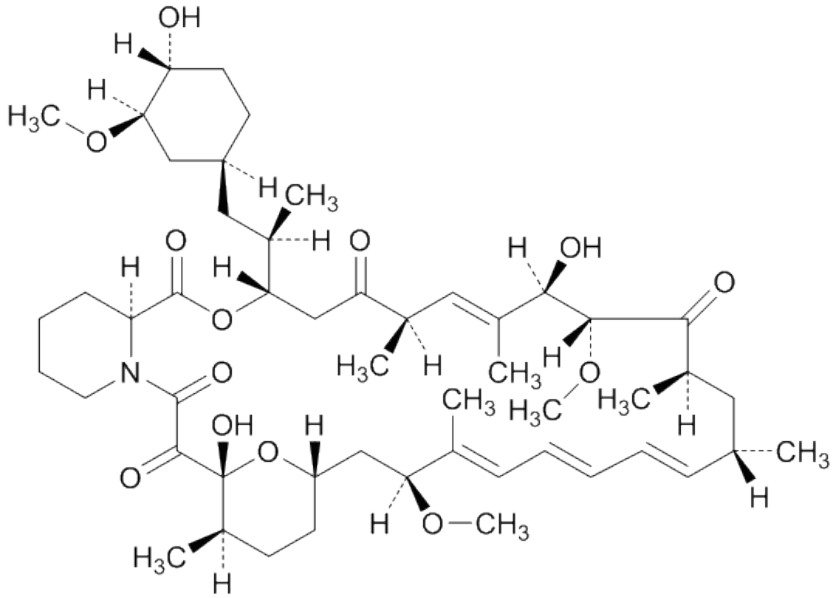
Sirolimus（JAN）、sirolimus（r-INN）

(3) ステム

immunosuppressants, rapamycin derivatives：-rolimus

３．構造式又は示性式

構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{51}H_{79}NO_{13}$

分子量：914.17

５．化学名（命名法）又は本質

(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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

別名：ラパマイシン（Rapamycin）

治験番号：NPC-12G

CAS登録番号：53123-88-9

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は、アセトン、メタノール及びジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：180 ～ 185℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

4.56（*n*-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{20}$：－146 ～－160°（脱水物に換算したもの0.5g、メタノール、50mL、100mm）

２．有効成分の各種条件下における安定性

本品は、気密容器（ポリエチレン二重袋／アルミニウム袋（シリカゲル入り）／ファイバードラム）において、加速条件（25℃／ 60％ RH）で6ヵ月、長期保存条件（5℃）で36ヵ月安定であった。

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

・液体クロマトグラフィー

・赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

定量法

・液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

軟膏剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色透明のゲル剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分：ゲル1g中にシロリムス2mgを含有する

添 加 物：カルボキシビニルポリマー、エタノール、2, 2', 2"－ニトリロトリエタノール

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

セコ-シロリムス（開環した分解物）

6．製剤の各種条件下における安定性

試験		温度	湿度	照度	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	－	－	アルミチューブ	15ヵ月	15ヵ月で規格内
加速試験		25℃	60% RH	－	アルミチューブ	3ヵ月	1ヵ月で明確な品質の変化あり
苛酷試験	熱	40℃	－	－	アルミチューブ	2週間	1週間で明確な品質の変化あり
	光	25℃	－	2000lx（D65ランプ）	透明ガラス瓶密栓（曝光）	総照度60万lx･h（116W･h/m^2）	60万lx･hで明確な品質の変化あり
					透明ガラス瓶密栓（遮光）	総照度90万lx･h（181W･h/m^2）	90万lx･hまで安定
開封後の安定性		5℃	－	－	アルミチューブ（開封後は蓋を閉めた状態で保存）	開封後4週間[注1)]	開封後4週間まで安定

注1）室温にてアルミチューブから試料を抜き取る操作を1日2回繰り返した（祝祭日を除く）。抜取後のアルミチューブは5℃に保存。

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10gチューブ入り　1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ：アルミニウム

キャップ：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

結節性硬化症に伴う皮膚病変

＜解説＞

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する本剤の有効性評価に用いた3試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験、検証試験及び長期試験）における評価対象病変は、血管線維腫、線維性頭部局面及び頭部白斑とした。

(1) 第Ⅰ/Ⅱ相試験

有効性の主要評価項目とした「投与開始12週後における治療開始時からの評価対象腫瘤の縮小度（腫瘤体積の改善度）と紅色調改善度の合成変数（標的3腫瘤の体積改善度及び紅色調の改善度に基づく改善度スコアの合計値）」の頻度分布において、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れていた（0.2％群でP<0.001）。

(2) 検証試験

主要評価項目である「投与開始12週後の血管線維腫の改善度（腫瘤の体積と紅色調の観点からの中央写真判定（以下、「中央写真判定」））」は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れていた（P<0.001）。また、投与開始4、8及び12週後の線維性頭部局面の改善度（中央写真判定）についても、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れていた（いずれもP<0.01）。

(3) 長期試験

頭部白斑の改善率は経時的に上昇し、投与開始52週後時点の改善率は、中央写真判定で76.5％（13/17例）であり、高い割合で改善例が認められた。さらに、シロリムス外用剤による白斑の改善が複数報告されている[4-8]ことから、白斑に対しても本剤の有効性が期待された。

以上の結果から、結節性硬化症に伴う主要病変である血管線維腫、線維性頭部局面等を対象として本剤の効能又は効果を「結節性硬化症に伴う皮膚病変」と設定した。

２．効能又は効果に関連する注意

白斑、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する本剤の有効性は確認されていない。

＜解説＞

白斑の改善にシロリムスが有効であることを示唆する複数の報告[4-8]があり、長期試験の結果から白斑に対する本剤の有効性が期待されるが、第Ⅰ/Ⅱ相試験及び検証試験では対象症例が少なく十分な検討ができなかった。また、シャグリンパッチや爪線維腫に対してもシロリムスが有効であることを示唆する複数の報告[7, 9-10]があるが、シャグリンパッチや爪線維腫を3試験にて有効性評価の対象とはしなかったため、それらに対する本剤の有効性に関するデータは得られていない。

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

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1日2回、患部に適量を塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量は、国内の臨床試験成績をもとに設定した。

(1) 第Ⅰ/Ⅱ相試験

シロリムスゲル製剤の投与濃度として0.05％、0.1％及び0.2％の3群を設定し、1日2回（朝、夕）、12週間塗布した時の本剤の安全性と有効性についてプラセボを対照に検討した。なお、投与量は病変部50cm^{2}あたりシロリムスゲルとして0.125gを目安とした。その結果、成人及び小児のいずれにおいても0.2％ゲルが最も有効であり、1日2回で12週間塗布した際の忍容性についても問題ないと考えられたことから、本剤の推奨投与濃度は成人及び小児のいずれにおいても0.2％であると考えられた。

(2) 検証試験

第Ⅰ/Ⅱ相試験の投与方法に準じて、結節性硬化症に伴う皮膚病変部に対して、本剤0.2％を1日2回（朝、就寝前）、病変部50cm^{2}あたりシロリムスゲルとして0.125gを目安として塗布した。ただし、治験薬の塗布部位は顔面と頭部の皮膚病変部に限定し、1日あたりの塗布上限量（表 検証試験及び長期試験における塗布上限量）を設定した。

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

(3) 長期試験

検証試験と同様の投与方法を設定し、本剤0.2％における安全性について検討した。

本剤の安全性に関しては、投与中止に至った有害事象は2/94例（2.1％）に認められ、内訳は眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎が各1件であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度はすべて軽度であり、治験薬投与中止後にいずれの症状も回復した。休薬（中断）に至った有害事象（一部の病変のみに対する部分休薬を含む）は23/94例（24.5％）に認められたが、大部分の事象は軽度であり、高度の事象は認められなかった。用法及び用量の変更（1日1回への減量）に至った有害事象は、適用部位出血が1例2件、ほてりと適用部位異常感覚が同一症例にて各1件発現し、いずれも因果関係が否定されなかったが、すべて軽度の事象であり、いずれも減量により回復又は軽快した。

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

表　検証試験及び長期試験における塗布上限量

年齢区分	体表面積の目安	1日あたりの塗布上限量	検証試験における処方本数の上限（次回来院まで[a]）	長期試験における処方本数の上限（1ヵ月あたり）
5歳以下	0.8m^{2}未満	0.4g	10gチューブ2本	10gチューブ2本
6～11歳	0.8m^{2}以上 1.3m^{2}未満	0.6g	10gチューブ3本	10gチューブ2本
12歳以上	1.3m^{2}以上	0.8g	10gチューブ4本	10gチューブ3本

a：検証試験の治験薬投与期間における規定来院間隔は一定（4週、許容期間±1週）とした

4．用法及び用量に関連する注意

7.1　1日あたりの最大塗布量については、以下を目安にすること。

年齢（体表面積）区分	1日最大塗布量
5歳以下（0.8m^{2}未満）	0.4g
6 ～ 11歳（0.8m^{2}以上1.3m^{2}未満）	0.6g
12歳以上（1.3m^{2}以上）	0.8g

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

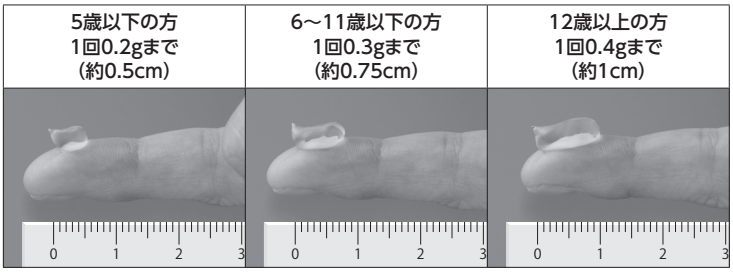
＜解説＞

7.1　1日あたりの最大塗布量については、検証試験及び長期試験を踏まえて、安全性及び有効性の観点から目安として設定した。検証試験及び長期試験における1日投与量と全血中シロリムス濃度との関係から、1日あたりの塗布量が1g増加しても血中シロリムス濃度の増加は約0.2 ～ 0.5ng/mLにとどまった※。すなわち、検証試験及び長期試験で使用された投与量を超えて使用された場合でも、血中シロリムス濃度の上昇は限定的であると考えられた。しかしながら、検証試験及び長期試験の2試験において、1日あたりの平均塗布量が塗布上限量を超えた症例は限られており、塗布上限量を超えて本剤を使用した際の安全性については十分には明確になっていない。従って、当該2試験において設定した年齢又は体表面積に応じた塗布上限量の目安について適切に注意喚起する必要があると考え、上記7.1の用法及び用量に関連する注意を設定した。

7.2　結節性硬化症の病態及び特性から、本剤は長期間使用されることが想定される。本剤を一定期間使用しても症状の改善が期待できない場合には、漫然と投与を継続せず、本剤への不要な曝露を避けるべきと考えられる。検証試験では、投与開始12週後の時点で本剤群のほぼ全例（96.7％、29/30例）で血管線維腫の改善（「やや改善」以上）が認められたことから、本剤を少なくとも12週間投与すれば、効果の有無を判断することが可能であると考えられた。従って、本剤による治療継続の必要性を判定するために必要な期間として12週間を設定し、その期間内に症状の改善が認められない場合には、継続投与の必要性を適切に検討するよう注意喚起する必要があると考え、上記7.2の用法及び用量に関連する注意を設定した。

※ 1日投与量と血中濃度との関係について検討した結果、検証試験においては回帰係数から投与開始4週後、12週後とも投与量1グラムあたり0.2ng/mL、長期試験では投与量1グラムあたりおおむね0.3 ～ 0.5ng/mLの濃度の増加（各投与時期ともP<0.05）が予測された。

＜1回あたりの使用上限量の目安＞



5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験 （実施時期）	区分	目的	対象患者 症例数	試験デザイン	投与量 投与期間
第Ⅰ/Ⅱ相試験[11-12)] 2013年12月～ 2014年7月	評価 資料	安全性の検討 有効用量の探索 薬物動態の検討	TSCに伴う血管線維腫を有する患者 36例（成人18例、小児18例）	プラセボ対照 二重盲検 無作為化	プラセボ 0.05% 0.1% 0.2% 1日2回 12週間
検証試験[13-14)] 2015年12月～ 2016年10月	評価 資料	有効性の検証 安全性の検討	TSCに伴う血管線維腫を有する患者 62例（成人35例、小児27例）	プラセボ対照 二重盲検 層別無作為化	プラセボ 0.2% 1日2回 12週間
長期試験[15)] 2016年2月～ 2018年9月	評価 資料	長期投与時の安全性及び有効性の検討	TSCに伴う血管線維腫、局面、白斑のいずれかを有する患者 94例（成人44例、小児50例）	非盲検 非対照	0.2% 1日2回 52週間以上、最長136週間

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

第Ⅰ/Ⅱ相試験（用量設定試験）[11-12)]

目的	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対するシロリムスゲルの安全性、有効用量及び薬物動態について検討する。
試験デザイン	単施設、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群配置、群増量試験
対象	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変（血管線維腫及び線維性頭部局面、紅斑又は白斑）を有する3歳以上65歳未満の患者36例（成人18例、小児18例）
選択基準	・日本皮膚科学会の結節性硬化症のガイドラインの診断基準により、結節性硬化症と確定診断できた患者 ・顔面に血管線維腫の孤立性丘疹（長径が2mm以上で、紅色調を有するもの）を少なくとも3ヵ所以上認める患者（紅色調を有するとは紅色調の評価値2以上をいう） ・血管線維腫へのレーザー治療及び外科的治療が適応できない患者、あるいは外科的治療を希望しない患者 ・治験責任医師又は治験分担医師の指示に従い、本人もしくは代諾者が患者日誌を記入することができる患者 ・本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人又は代諾者の自由意思による文書同意が得られた患者 ・同意取得時に年齢が3歳以上、65歳未満の患者

除外基準	・計画的な塗布あるいは経過のフォローができない患者 ・病変部に重篤なびらんや潰瘍等の皮膚病変がある患者 ・マクロライド系の抗生物質に対して、アレルギーのある患者 ・症例登録前12ヵ月以内にシロリムス、エベロリムス（mTORC1阻害剤）又はテムシロリムス（mTORC1阻害剤）による治療を受けた患者 ・症例登録前3ヵ月以内にタクロリムスの塗布療法を受けた患者 ・症例登録前6ヵ月以内に、対象部位にレーザー治療や外科的治療を受けた患者 ・重篤な心疾患・肝疾患・肺疾患・血液疾患等、本試験の参加に不適当と考えられる合併症を有する患者 ・アルコール過敏症の患者 ・妊娠中又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 ・治験参加期間中に有効な避妊法を実施することに同意できない患者 ・同意取得日前6ヵ月以内に他の治験に参加した患者 ・本試験に参加することが不適当と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
試験方法	シロリムスゲル（0.05％、0.1％又は0.2％の濃度）又はプラセボを1日2回12週間、対象部位に塗布した。投与量は病変部50cm^{2}あたり約0.125g（ポンプ式のチューブ1プッシュ）を基準とし、病変の大きさに応じて適量を塗布した。 ただし、1回約0.1875g（1.5プッシュ）、1日約0.375g（3プッシュ）を上限とした。
評価項目	(1) 主要評価項目 投与開始12週後における合成変数 （評価対象3腫瘤の体積及び紅色調の改善度スコアの和※） ※ 体積の改善度は3腫瘤の体積の積和を基に、紅色調の改善度は3腫瘤の評価値の和を基に、5段階評価した。5段階の改善度に基づくスコアを「増悪：−1.0」、「不変：0.0」、「軽度改善：0.5」、「中等度改善：1.0」、「著明改善：2.0」とし、体積の改善度と紅色調の改善度のスコアの合計値を合成変数とした。 (2) 副次評価項目 ・投与終了4週後における合成変数 ・腫瘤体積の改善度（評価対象3腫瘤の体積和の変化率に基づく改善度） ・腫瘤紅色調の改善度（評価対象3腫瘤の紅色調評価値和の変化量に基づく改善度） ・線維性頭部局面の改善度（隆起の高さの変化に基づく改善度） ・白斑、紅斑の程度 ・測定部位の組織所見 ・顔面病変の全般改善度 ・患者満足度 (3) 安全性評価項目 ・投与中止又は治験の中止に至った有害事象 ・有害事象 ・皮膚刺激症状 ・臨床検査 ・血中シロリムス濃度

［患者背景］

■人口統計学的特性

成人及び小児の人口統計学的特性は以下の通りであった。

〈成人〉

	シロリムスゲル群合計 (n=12)	0.05%群 (n=4)	0.1%群 (n=4)	0.2%群 (n=4)	プラセボ群 (n=6)
性別, n（%）					
男	3（25.0%）	2（50.0%）	1（25.0%）	0	3（50.0%）
女	9（75.0%）	2（50.0%）	3（75.0%）	4（100.0%）	3（50.0%）
年齢（歳）					
平均値±標準偏差	28.7±9.07	30.8±11.59	27.5±10.02	27.8±7.63	29.0±10.18
中央値	25.5	28.0	24.5	27.5	28.5
（最小値～最大値）	（19～47）	（20～47）	（19～42）	（19～37）	（19～42）
身長（cm）					
平均値±標準偏差	160.91±8.237	163.13±11.375	159.25±9.287	160.35±4.740	160.93±12.008
中央値	161.00	164.25	158.00	160.25	163.50
（最小値～最大値）	（149.0～175.0）	（149.0～175.0）	（151.0～170.0）	（155.1～165.8）	（144.0～175.0）
体重（kg）					
平均値±標準偏差	53.24±11.708	58.60±13.562	50.85±15.743	50.28±3.629	53.90±7.068
中央値	50.50	56.75	54.35	49.75	54.30
（最小値～最大値）	（29.5～75.4）	（45.5～75.4）	（29.5～65.2）	（46.6～55.0）	（41.7～62.0）
合併症, n（%）					
知的能力障害[a)]	4（33.3%）	1（25.0%）	2（50.0%）	1（25.0%）	3（50.0%）
てんかん[b)]	6（50.0%）	2（50.0%）	2（50.0%）	2（50.0%）	3（50.0%）

〈小児〉

	シロリムスゲル群合計 (n=12)	0.05%群 (n=4)	0.1%群 (n=4)	0.2%群 (n=4)	プラセボ群 (n=6)
性別, n（%）					
男	4（33.3%）	0	3（75.0%）	1（25.0%）	3（50.0%）
女	8（66.7%）	4（100.0%）	1（25.0%）	3（75.0%）	3（50.0%）
年齢（歳）					
平均値±標準偏差	11.3±4.77	11.0±6.00	12.5±4.65	10.5±4.80	9.0±2.90
中央値	10.0	10.0	12.5	9.5	8.0
（最小値～最大値）	（6～18）	（6～18）	（8～17）	（6～17）	（6～13）
身長（cm）					
平均値±標準偏差	137.92±18.002	132.95±23.466	148.30±17.775	132.50±10.294	132.92±16.645
中央値	137.00	133.25	147.10	134.40	131.35
（最小値～最大値）	（109.3～166.0）	（109.3～156.0）	（133.0～166.0）	（120.2～141.0）	（115.0～153.0）
体重（kg）					
平均値±標準偏差	36.48±16.722	39.45±20.948	43.45±18.809	26.53±4.901	30.45±13.672
中央値	27.95	33.20	42.60	25.95	26.65
（最小値～最大値）	（21.2～68.0）	（23.4～68.0）	（25.6～63.0）	（21.2～33.0）	（17.8～53.0）
合併症, n（%）					
知的能力障害[a)]	6（50.0%）	3（75.0%）	2（50.0%）	1（25.0%）	3（50.0%）
てんかん[b)]	10（83.3%）	4（100.0%）	3（75.0%）	3（75.0%）	6（100.0%）

a）PT名：「知的能力障害」「自閉症スペクトラム障害」「21トリソミー」
b）PT名：「てんかん」

■評価対象皮膚病変

成人及び小児の評価対象皮膚病変のベースライン値は以下の通りであった。

〈成人〉

	シロリムスゲル群合計（n=12）	0.05%群（n=4）	0.1%群（n=4）	0.2%群（n=4）	プラセボ群（n=6）
腫瘤体積和（mm^3） 平均値±標準偏差 中央値 （最小値～最大値）	83.562±85.4477 55.030 （9.06～316.00）	48.595±19.6834 45.750 （31.38～71.50）	108.230±138.7991 42.210 （32.50～316.00）	93.860±67.3486 104.000 （9.06～158.38）	104.630±90.2161 71.250 （26.28～262.00）
局面の高さ, n（%） 著明隆起 中等度隆起 軽度隆起 隆起なし	 0 3（25.0%） 3（25.0%） 6（50.0%）	 0 1（25.0%） 1（25.0%） 2（50.0%）	 0 1（25.0%） 1（25.0%） 2（50.0%）	 0 1（25.0%） 1（25.0%） 2（50.0%）	 0 3（50.0%） 1（16.7%） 2（33.3%）
紅斑の程度 平均値±標準偏差 中央値 （最小値～最大値）	n=5 13.330±2.2270 14.660 （10.27～15.07）	n=3 13.313±2.6414 14.660 （10.27～15.01）	n=1 15.070 15.070 （15.07～15.07）	n=1 11.640 11.640 （11.64～11.64）	n=4 15.438±1.8248 15.675 （13.00～17.40）

白斑はいずれの群にも認められなかったため未記載

〈小児〉

	シロリムスゲル群合計（n=12）	0.05%群（n=4）	0.1%群（n=4）	0.2%群（n=4）	プラセボ群（n=6）
腫瘤体積和（mm^3） 平均値±標準偏差 中央値 （最小値～最大値）	62.759±70.1389 32.750 （15.66～257.00）	103.283±108.8961 70.065 （16.00～257.00）	58.750±45.7047 47.500 （20.00～120.00）	26.245±10.1047 24.660 （15.66～40.00）	29.132±23.4478 20.750 （9.00～67.50）
局面の高さ, n（%） 著明隆起 中等度隆起 軽度隆起 隆起なし	 0 6（50.0%） 1（8.3%） 5（41.7%）	 0 3（75.0%） 0 1（25.0%）	 0 1（25.0%） 1（25.0%） 2（50.0%）	 0 2（50.0%） 0 2（50.0%）	 0 4（66.7%） 1（16.7%） 1（16.7%）
白斑の程度 平均値±標準偏差 中央値 （最小値～最大値）	n=2 4.210±2.9274 4.210 （2.14～6.28）	n=0 － －	n=1 6.280 6.280 （6.28～6.28）	n=1 2.140 2.140 （2.14～2.14）	n=3 0.370±0.1277 0.340 （0.26～0.51）
紅斑の程度 平均値±標準偏差 中央値 （最小値～最大値）	n=2 11.375±4.2497 11.375 （8.37～14.38）	n=2 11.375±4.2497 11.375 （8.37～14.38）	n=0 － －	n=0 － －	n=2 9.240±4.8790 9.240 （5.79～12.69）

［有効性］

■投与開始12週後における合成変数（主要評価項目）

投与開始12週後における合成変数（評価対象3腫瘤の体積及び紅色調の改善度スコアの和）について、全体（成人＋小児）ではシロリムスゲル群合計、0.05%群及び0.2%群、成人ではシロリムスゲル群合計及び0.2%群、小児ではすべてのシロリムスゲル投与群において、プラセボ群に比べて有意な改善が認められた（有意水準片側5%、Wilcoxon順位和検定）。

投与開始12週後の合成変数の分布（主要評価項目）

〈全体〉

投与群	例数	合成変数値													P値
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	12	1	0	3	0	2	2	1	2	0	1	0	0	0	−
0.05%	8	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	2	0	0	P=0.010
0.1%	8	0	0	0	0	1	1	3	2	1	0	0	0	0	P=0.060
0.2%	8	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	2	0	0	P<0.001
シロリムスゲル合計	24	0	0	0	0	1	2	6	8	3	0	4	0	0	P=0.001

〈成人〉

投与群	例数	合成変数値													P値
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	0	0	2	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	−
0.05%	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	P=0.090
0.1%	4	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	P=0.310
0.2%	4	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	P=0.048
シロリムスゲル合計	12	0	0	0	0	1	2	2	3	3	0	1	0	0	P=0.047

〈小児〉

投与群	例数	合成変数値													P値
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	1	0	1	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	−
0.05%	4	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	P=0.029
0.1%	4	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	P=0.038
0.2%	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	P=0.014
シロリムスゲル合計	12	0	0	0	0	0	0	4	5	0	0	3	0	0	P=0.005

Wilcoxon順位和検定

Shirley-Williamsの多重比較検定では、全体（成人＋小児）では0.05%以上の群、成人では0.2%群、小児では0.05%以上の群において、プラセボ群に比べて有意な改善が認められた。

投与開始12週後の合成変数のShirley-Williams検定（主要評価項目）

〈全体〉

比較	棄却限界値	Z	P値
0.2%	1.739	3.343	P<0.001
0.1%	1.716	1.968	P=0.028
0.05%	1.645	2.297	P=0.011

〈成人〉

比較	棄却限界値	Z	P値
0.2%	1.739	1.942	P=0.031
0.1%	1.716	1.036	P=0.179
0.05%	1.645	1.399	－

〈小児〉

比較	棄却限界値	Z	P値
0.2%	1.739	2.808	P=0.003
0.1%	1.716	1.867	P=0.036
0.05%	1.645	1.931	P=0.027

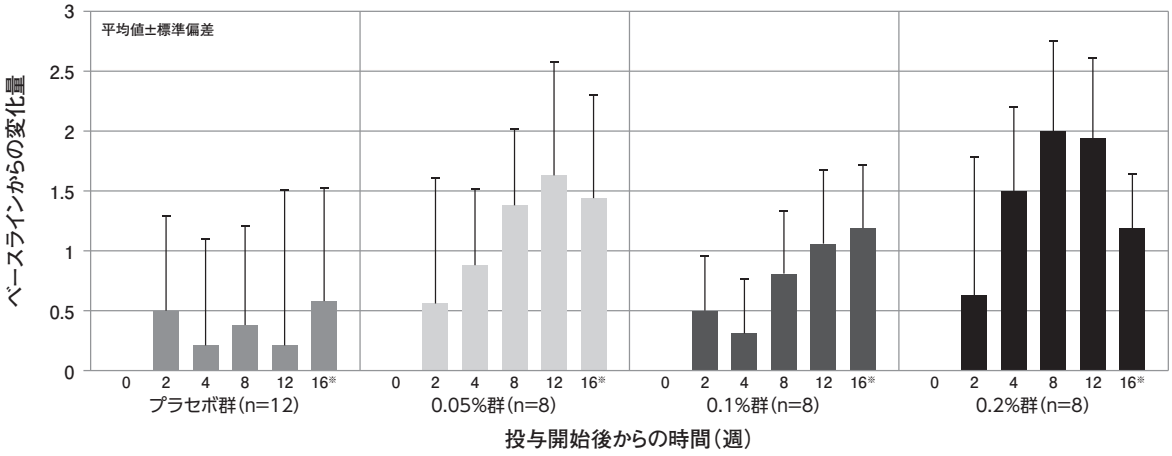
Shirley-Williams検定
－：下降手順のため検定せず

■合成変数の推移（副次評価項目）

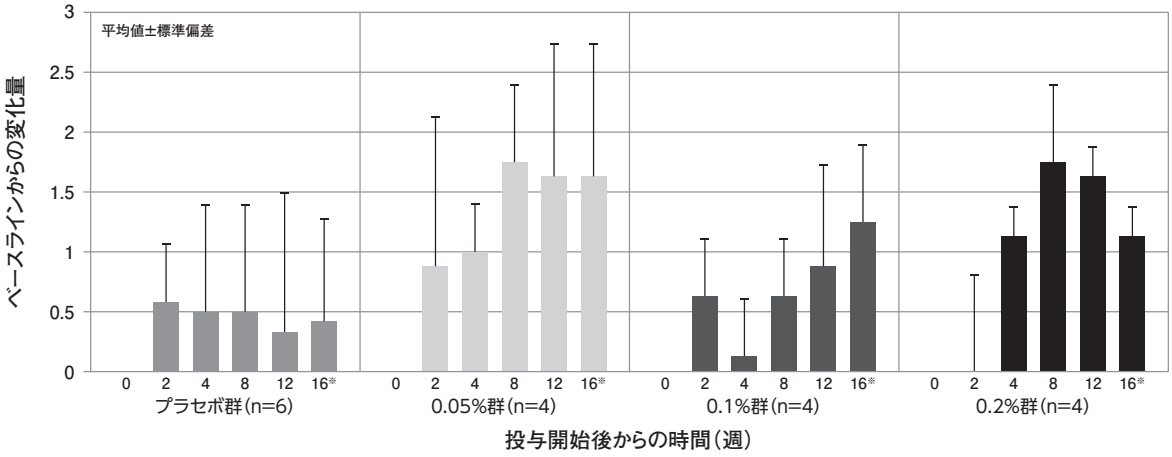
合成変数のベースラインからの変化量の推移は以下の通りであった。

合成変数の変化量の推移

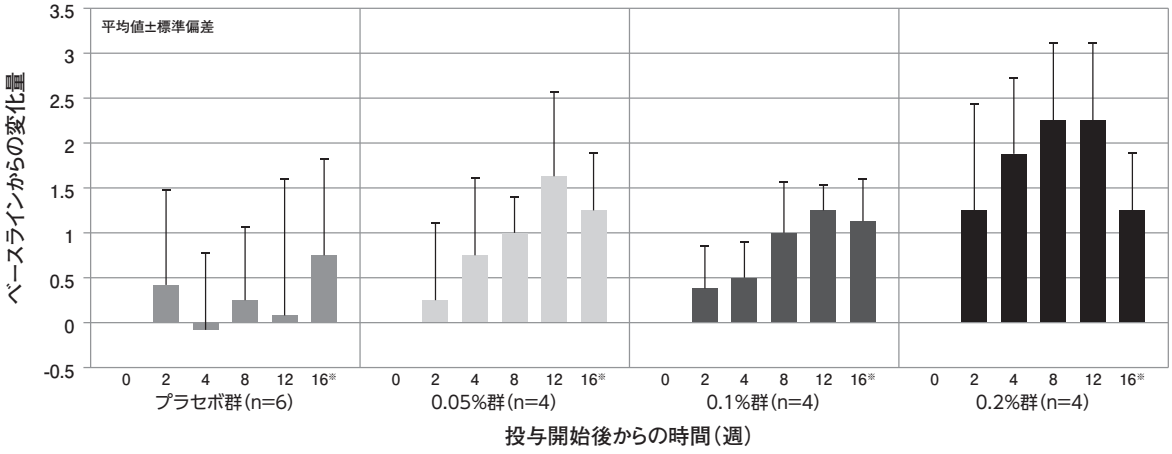
〈全体〉



〈成人〉



〈小児〉



※投与終了4週後

［安全性］

■有害事象及び副作用（副次評価項目）

有害事象の発現率は0.2%群で87.5%（7/8例、25件）、0.1%群で87.5%（7/8例、10件）、0.05%群で75.0%（6/8例、11件）、プラセボ群で58.3%（7/12例、11件）であった。主な有害事象（いずれかのシロリムスゲル群で10%以上）は皮膚乾燥［0.2%群：50.0%（4/8例）、0.1%群：37.5%（3/8例）、0.05%群：37.5%（3/8例）、プラセボ群：8.3%（1/12例）］、ざ瘡様皮膚炎［0.2%群：37.5%（3/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、上咽頭炎［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：25.0%（2/8例）、0.05%群：37.5%（3/8例）、プラセボ群：16.7%（2/12例）］、処置による疼痛［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：12.5%（1/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、皮膚びらん［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：8.3%（1/12例）］、鼻乾燥［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、気胸［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、口腔咽頭痛［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、便秘［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、口内炎［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、嘔吐［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、皮下気腫［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、蕁麻疹［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、乾皮症［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、処置による低血圧［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、適用部位刺激感［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：12.5%（1/8例）、0.05%群：12.5%（1/8例）、プラセボ群：16.7%（2/12例）］、ざ瘡［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：12.5%（1/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、アトピー性皮膚炎［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：12.5%（1/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、口腔ヘルペス［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：12.5%（1/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、アフタ性潰瘍［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：12.5%（1/8例）、プラセボ群：0%（0/8例）］、皮脂欠乏性湿疹［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：12.5%（1/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、筋肉痛［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：12.5%（1/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］であった。

副作用の発現率は0.2%群で87.5%（7/8例、8件）、0.1%群で50.0%（4/8例、5件）、0.05%群で37.5%（3/8例、5件）、プラセボ群で25.0%（3/12例、4件）であった。主な副作用（いずれかのシロリムスゲル群で10%以上）は皮膚乾燥［0.2%群：50.0%（4/8例）、0.1%群：37.5%（3/8例）、0.05%群：37.5%（3/8例）、プラセボ群：8.3%（1/12例）］、ざ瘡様皮膚炎［0.2%群：25.0%（2/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、口内炎［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、乾皮症［0.2%群：12.5%（1/8例）、0.1%群：0%（0/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］、適用部位刺激感［0.2%群：0%（0/8例）、0.1%群：12.5%（1/8例）、0.05%群：12.5%（1/8例）、プラセボ群：16.7%（2/12例）］、ざ瘡［0.2%群：0%（0/8例）、

0.1%群：12.5%（1/8例）、0.05%群：0%（0/8例）、プラセボ群：0%（0/12例）］であった。
投与中止に至った有害事象は認められなかった。
重篤な有害事象は、成人のプラセボ群でてんかんが1例に、成人の0.2%群で気胸が1例（2件）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
重症度が高度の事象は、上記の気胸1例のみであった。
皮膚刺激症状に該当する有害事象は、シロリムスゲル群全体で17/24例、プラセボ群で3/12例に認められた。皮膚乾燥がシロリムスゲル群全体で、ざ瘡様皮膚炎が0.2%群でそれぞれ多く認められたが、いずれも治験期間中に回復した。なお、ざ瘡様皮膚炎はすべて軽度であった。

主な有害事象（いずれかのシロリムスゲル群で10%以上）

	0.2%群 (n=8)	0.1%群 (n=8)	0.05%群 (n=8)	プラセボ群 (n=12)
有害事象あり	**7（87.5%）**	**7（87.5%）**	**6（75.0%）**	**7（58.3%）**
皮膚乾燥	4（50.0%）	3（37.5%）	3（37.5%）	1（8.3%）
ざ瘡様皮膚炎	3（37.5%）	0	0	0
上咽頭炎	1（12.5%）	2（25.0%）	3（37.5%）	2（16.7%）
処置による疼痛	1（12.5%）	1（12.5%）	0	0
皮膚びらん	1（12.5%）	0	0	1（8.3%）
鼻乾燥	1（12.5%）	0	0	0
気胸	1（12.5%）	0	0	0
口腔咽頭痛	1（12.5%）	0	0	0
便秘	1（12.5%）	0	0	0
口内炎	1（12.5%）	0	0	0
嘔吐	1（12.5%）	0	0	0
皮下気腫	1（12.5%）	0	0	0
蕁麻疹	1（12.5%）	0	0	0
乾皮症	1（12.5%）	0	0	0
処置による低血圧	1（12.5%）	0	0	0
適用部位刺激感	0	1（12.5%）	1（12.5%）	2（16.7%）
ざ瘡	0	1（12.5%）	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1（12.5%）	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1（12.5%）	0
アフタ性潰瘍	0	0	1（12.5%）	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1（12.5%）	0
筋肉痛	0	0	1（12.5%）	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

主な副作用（いずれかのシロリムスゲル群で10%以上）

	0.2%群 (n=8)	0.1%群 (n=8)	0.05%群 (n=8)	プラセボ群 (n=12)
副作用あり	**7（87.5%）**	**4（50.0%）**	**3（37.5%）**	**3（25.0%）**
皮膚乾燥	4（50.0%）	3（37.5%）	3（37.5%）	1（8.3%）
ざ瘡様皮膚炎	2（25.0%）	0	0	0
口内炎	1（12.5%）	0	0	0
乾皮症	1（12.5%）	0	0	0
適用部位刺激感	0	1（12.5%）	1（12.5%）	2（16.7%）
ざ瘡	0	1（12.5%）	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象とした検証試験（第Ⅲ相試験）[13-14)]

目的	結節性硬化症に伴う血管線維腫に対するラパリムスゲルの有効性を検証するとともに、他の皮膚病変に対する有効性、安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同（9施設）、プラセボ対照、層別無作為化、二重盲検群間比較試験
対象	結節性硬化症に伴う血管線維腫を有する3歳以上の男女62例（成人35例、小児27例）
選択基準	・同意取得時の年齢が3歳以上の男女 ・結節性硬化症の診断基準（International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012）におけるDefinite diagnosisに該当する患者 ・スクリーニング検査時に顔面に血管線維腫の丘疹（長径2mm以上、紅色調を有するもの）を3ヵ所以上認める患者 ・血管線維腫に対するレーザー治療及び外科的治療（液体窒素療法、光線療法を含む）の適応が困難な患者又はレーザー治療及び外科的治療（液体窒素療法、光線療法を含む）を希望しない患者 ・治験参加にあたり十分な説明を受け、かつ説明内容を十分に理解した上で、患者本人又は代諾者の自由意思に基づく文書同意が得られた患者
除外基準	・本人又は代諾者等による治験薬の計画的な塗布が困難な患者 ・血管線維腫の病変部又はその周辺に、びらん、潰瘍、皮疹等の臨床所見があり、安全性又は有効性の評価に影響を与えると考えられる患者 ・静止指示が守れないなど、病変部の写真を適切に撮影することが困難であると考えられる患者 ・シロリムスに対するアレルギー又はアルコール過敏症の既往・合併がある患者 ・悪性腫瘍、感染症、重篤な心疾患、肝機能障害、腎機能障害、血液疾患を合併している患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード2以上を参考に治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）が判断する） ・管理不良な糖尿病（空腹時血糖値>140mg/dL又は食後血糖値>200mg/dL）、脂質異常症（コレステロール>300mg/dL又は>7.75mmol/L、トリグリセリド>300mg/dL又は>3.42mmol/Lのいずれか）など、本試験の参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者 ・仮登録前12ヵ月以内にmTOR阻害作用を有する薬剤（シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス等）を使用した患者 ・仮登録前3ヵ月以内に、血管線維腫の病変部にタクロリムス外用剤を使用した患者 ・仮登録前6ヵ月以内に、血管線維腫の病変部にレーザー治療や外科的治療（液体窒素療法、光線療法を含む）を受けた患者 ・妊娠中又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 ・治験参加同意日以降、後観察期間又は中止後フォローアップが完了するまで適切に避妊することに同意できない患者 ・仮登録前6ヵ月以内に他の治験に参加し、治験薬を使用した患者 ・その他、治験責任医師等が本試験への参加が不適当と判断した患者

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>ラパリムスゲル又はプラセボを1日2回12週間、顔面又は頭部の病変部に均一に塗布した。血管線維腫病変部に塗布した後に、頭部（首から上）の白斑及び局面に塗布することとした。投与量は病変部50cm^{2}あたり約0.125gを目安とし、1日あたりの投与量と次回規定来院まで（約1ヵ月間）の処方チューブ本数の上限を、年齢区分に応じて以下のように設定した。※1

※1 各年齢区分の標準的な体格（体表面積）から大きく逸脱する患者については、年齢区分ではなく体表面積区分に応じた投与量及び処方本数の上限値を採用した。

<table>
<tr><th>年齢区分</th><th>体表面積の目安</th><th>1日あたりの塗布上限量</th><th>次回規定来院までの処方本数の上限</th></tr>
<tr><td>5歳以下</td><td>0.8m^{2}未満</td><td>0.4g</td><td>10gチューブ2本</td></tr>
<tr><td>6 ～ 11歳</td><td>0.8m^{2}以上1.3m^{2}未満</td><td>0.6g</td><td>10gチューブ3本</td></tr>
<tr><td>12歳以上</td><td>1.3m^{2}以上</td><td>0.8g</td><td>10gチューブ4本</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1) 主要評価項目
投与開始12週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度※2
(2) 副次評価項目
・血管線維腫の改善度※2/改善率（投与開始4、8週後及び投与終了4週後）※3
・血管線維腫の大きさの改善度※2/改善率※3
・血管線維腫の紅色調の改善度※2/改善率※3
・頭部（首から上）の白斑及び線維性頭部局面の改善度※2/改善率※3
・DLQI、CDLQIの合計スコアの変化量
(3) 安全性評価項目
・有害事象、副作用
・臨床検査、バイタルサイン
・血中シロリムス濃度

※2 「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」の6段階で評価
※3 中央写真判定及び治験責任医師等の判定
DLQI：Dermatology Life Quality Index
CDLQI：Children’s Dermatology Life Quality Index</td></tr>
</table>

［患者背景］

■人口統計学的特性

人口統計学的特性の各項目について、ラパリムスゲル群とプラセボ群で有意な差は認められなかった。

	ラパリムスゲル群 （n=30）	プラセボ群 （n=32）	P値[a)]
性別, n（%）			
男	17（56.7%）	11（34.4%）	P=0.125
女	13（43.3%）	21（65.6%）	
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	21.6±11.15	23.3±12.61	P=0.574
中央値（最小値～最大値）	20.5（7～48）	20.0（6～53）	
小児（18歳以下），n（%）	13（43.3%）	14（43.8%）	P=1.000
成人（19歳以上），n（%）	17（56.7%）	18（56.3%）	
身長（cm）			
平均値±標準偏差	156.83±14.652	156.21±14.002	P=0.865
中央値（最小値～最大値）	160.50（120.8～175.8）	158.55（111.9～174.0）	
体重（kg）			
平均値±標準偏差	49.34±14.646	53.67±17.394	P=0.294
中央値（最小値～最大値）	52.15（20.6～79.7）	53.30（22.0～88.8）	
遺伝子診断, n（%）			
診断有り	0	1（3.1%）	P=1.000
*TSC1*変異有り	該当なし	0[b)]	−
*TSC2*変異有り	該当なし	0[b)]	−
合併症, n（%）			
知的能力障害[c)]	14（46.7%）	12（37.5%）	P=0.607
てんかん[d)]	21（70.0%）	16（50.0%）	P=0.128
前治療薬, n（%）			
mTOR阻害剤	7（23.3%）	11（34.4%）	P=0.408
タクロリムス外用剤	0	0	−

a）Fisher直接確率検定又はt検定（α=0.15）
b）n=1（診断有り）
c）PT名：「知的能力障害」「重度精神遅滞」「自閉症スペクトラム障害」
d）PT名：「てんかん」「熱性痙攣」「点頭てんかん」「痙攣発作」「てんかん重積状態」

■結節性硬化症の臨床症状の有無

結節性硬化症の大症状及び小症状を有する患者の割合は以下の通りであった。

項目		ラパリムスゲル群（n=30）	プラセボ群（n=32）	P値[a)]
大症状	低色素性白斑（直径5mm以上が3個以上）	17（56.7%）	22（68.8%）	P=0.431
	顔面血管線維腫（3個以上）あるいは前額線維隆起斑	30（100.0%）	32（100.0%）	−
	爪囲線維腫（2個以上）	14（46.7%）	12（37.5%）	P=0.607
	シャグリンパッチ（粒起革様皮）	19（63.3%）	20（62.5%）	P=1.000
	多発性網膜過誤腫	5（16.7%）	9（28.1%）	P=0.367
	皮質異形成	16（53.3%）	21（65.6%）	P=0.438
	上衣下結節	19（63.3%）	24（75.0%）	P=0.411
	上衣下巨細胞性星細胞腫	4（13.3%）	2（6.3%）	P=0.418
	心横紋筋腫	3（10.0%）	6（18.8%）	P=0.475
	リンパ脈管筋腫症（LAM）	5（16.7%）	7（21.9%）	P=0.751
	血管筋脂肪腫（2個以上）	18（60.0%）	16（50.0%）	P=0.456
小症状	散在性（Confetti）皮膚病変	1（3.3%）	3（9.4%）	P=0.613
	歯エナメル質陥凹（3ヵ所以上）	11（36.7%）	5（15.6%）	P=0.083
	口腔内線維腫（2個以上）	5（16.7%）	3（9.4%）	P=0.467
	網膜無色斑	2（6.7%）	1（3.1%）	P=0.607
	多発性腎嚢胞	6（20.0%）	5（15.6%）	P=0.746
	非腎臓性過誤腫	5（16.7%）	7（21.9%）	P=0.751

a）Fisher直接確率検定

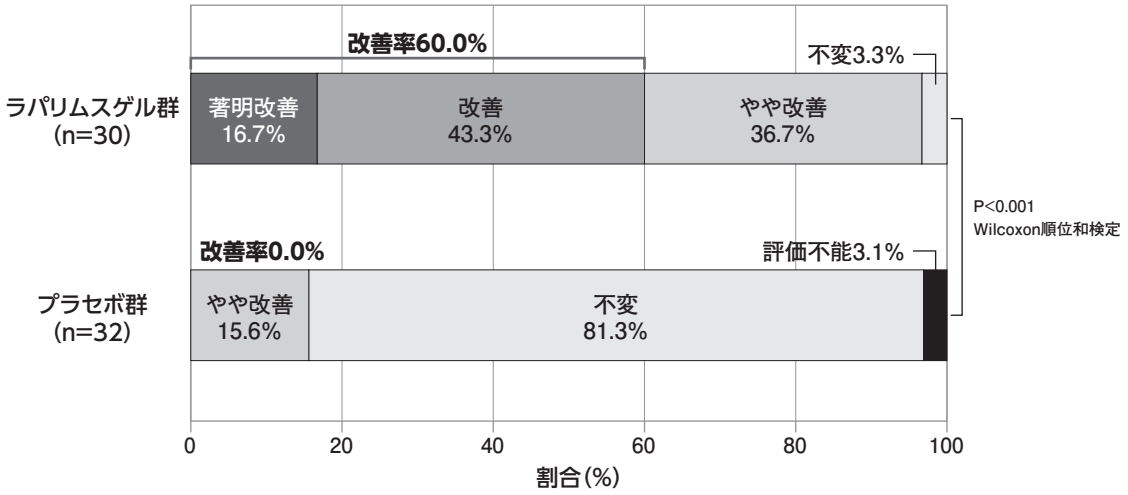
［有効性］

■血管線維腫の改善度及び改善率（中央写真判定、主要・副次評価項目）

主要評価項目である中央写真判定による投与開始12週後における血管線維腫の改善度について、ラパリムスゲル群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（P<0.001, Wilcoxon順位和検定）。

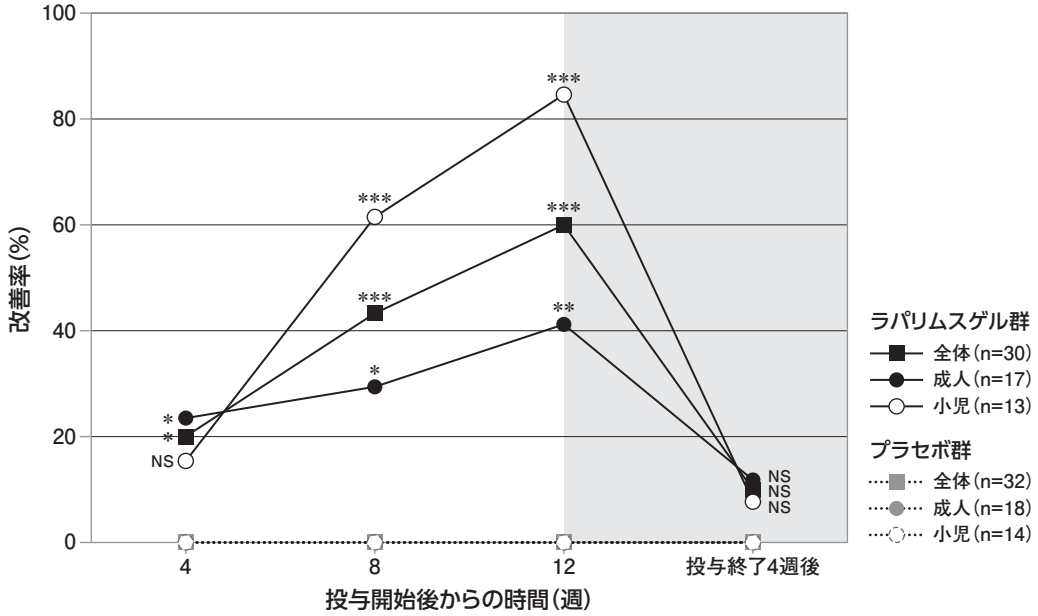
ラパリムスゲル群における投与開始12週後の血管線維腫の改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で60.0%、成人で41.2%、小児で84.6%であった。また、全体及び成人では投与開始4、8及び12週後、小児では投与開始8及び12週後において、ラパリムスゲル群の改善率がプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれの時点もP<0.05, Fisher直接確率検定）。

投与開始12週後の改善度（全体、主要評価項目）



評価不能：写真のフォーカスが合っていないため

改善率の推移

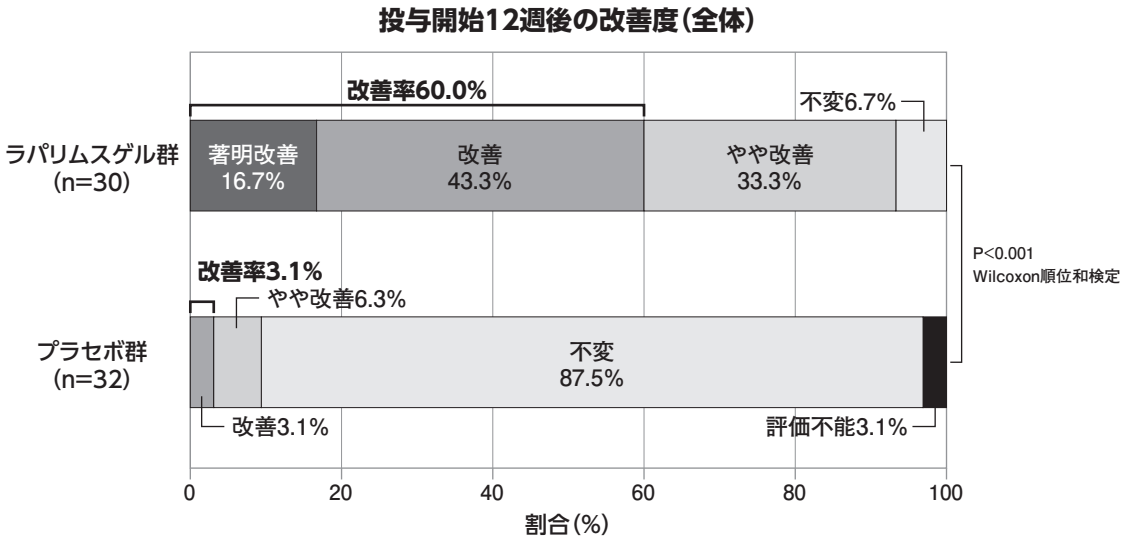


***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05, NS P≧0.05（vs プラセボ群）
Fisher直接確率検定

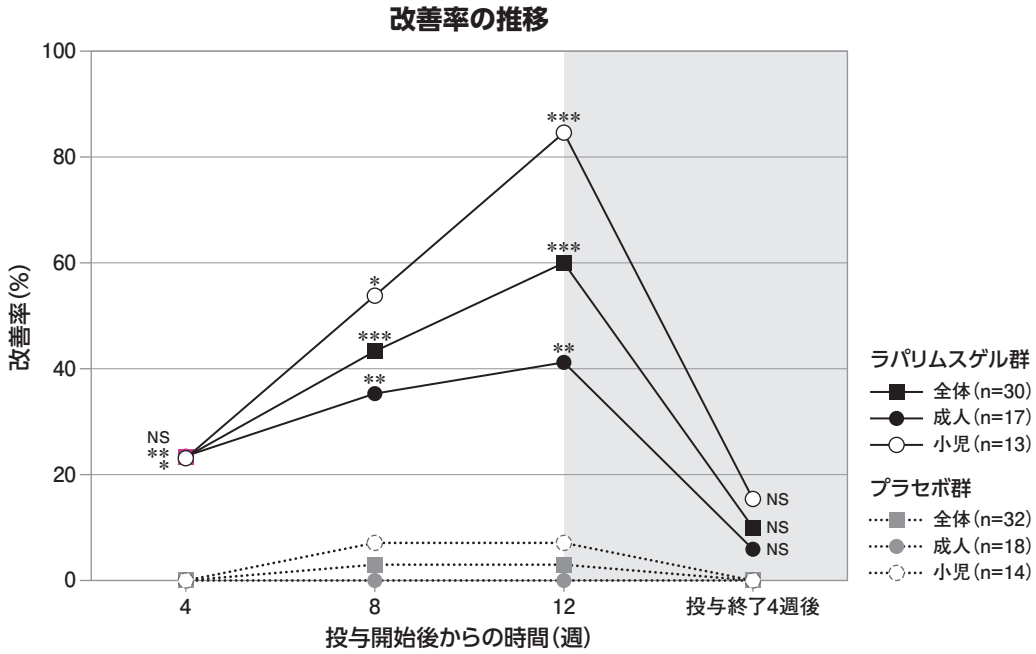
■血管線維腫の大きさの改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

中央写真判定による投与開始12週後における血管線維腫の大きさの改善度について、ラパリムスゲル群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（P<0.001, Wilcoxon順位和検定）。

ラパリムスゲル群における投与開始12週後の血管線維腫の大きさの改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で60.0%、成人で41.2%、小児で84.6%であった。また、全体及び成人では投与開始4、8及び12週後、小児では投与開始8及び12週後において、ラパリムスゲル群の改善率がプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれの時点もP<0.05, Fisher直接確率検定）。



評価不能：写真のフォーカスが合っていないため

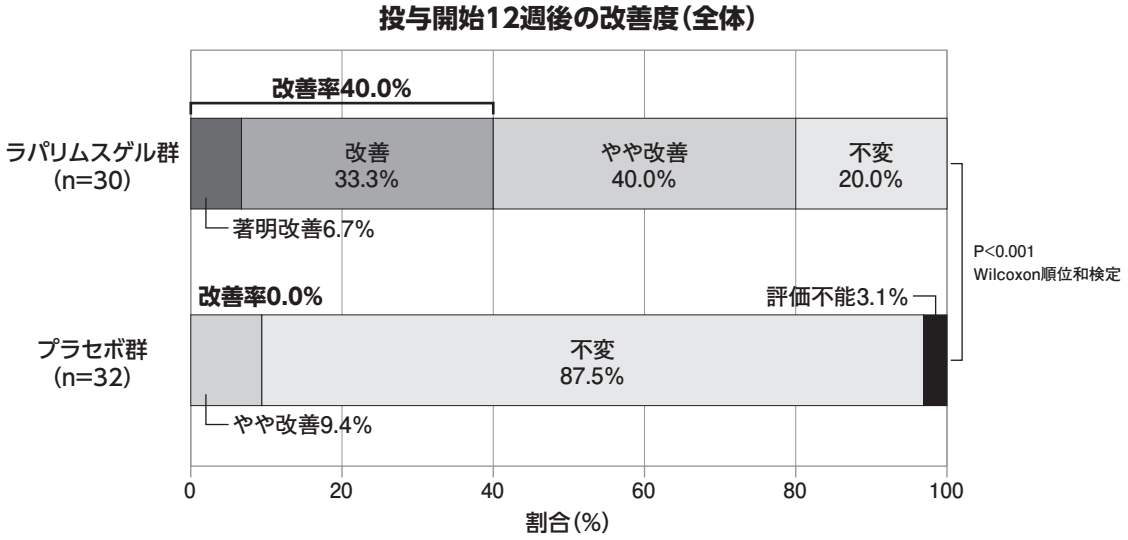


***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05, NS P≧0.05（vs プラセボ群）
Fisher直接確率検定

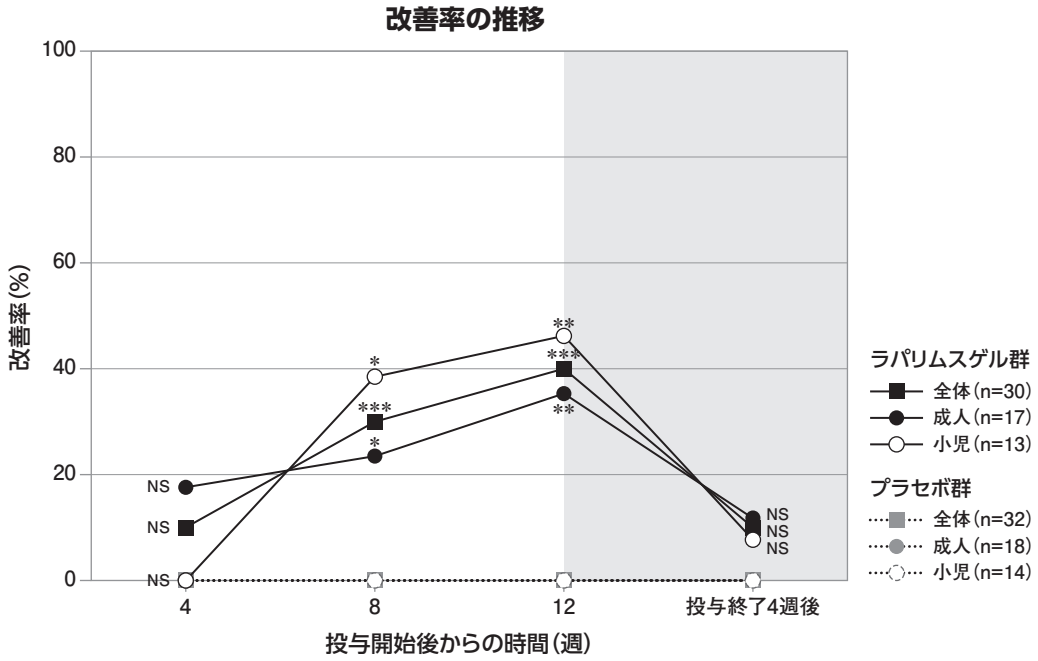
■血管線維腫の紅色調の改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

中央写真判定による投与開始12週後における血管線維腫の紅色調の改善度について、ラパリムスゲル群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（P<0.001, Wilcoxon順位和検定）。

ラパリムスゲル群における投与開始12週後の血管線維腫の紅色調の改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で40.0%、成人で35.3%、小児で46.2%であった。また、全体、成人及び小児のいずれも投与開始8及び12週後において、ラパリムスゲル群の改善率がプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれの時点もP<0.05, Fisher直接確率検定）。



評価不能：写真のフォーカスが合っていないため

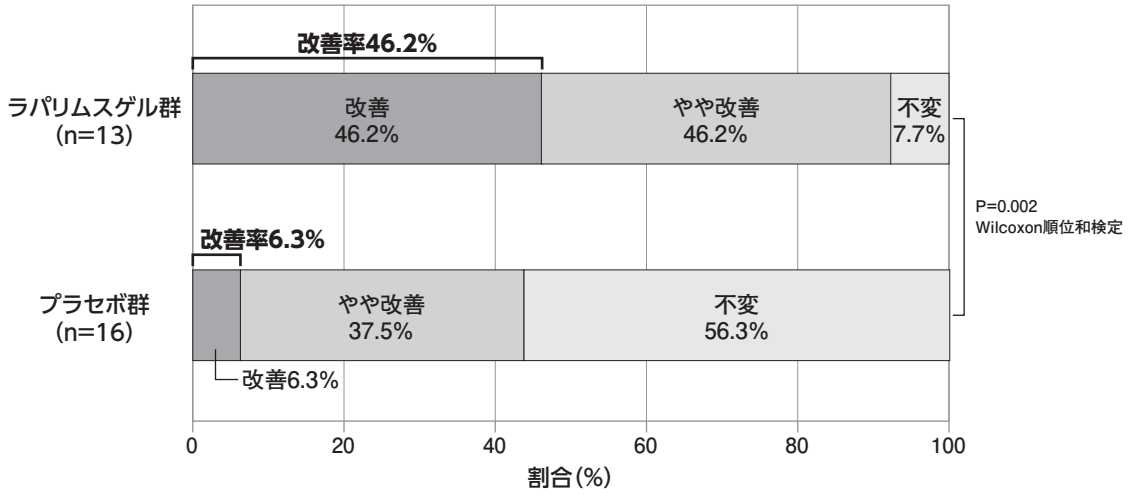


***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05, NS P≧0.05（vs プラセボ群）
Fisher直接確率検定

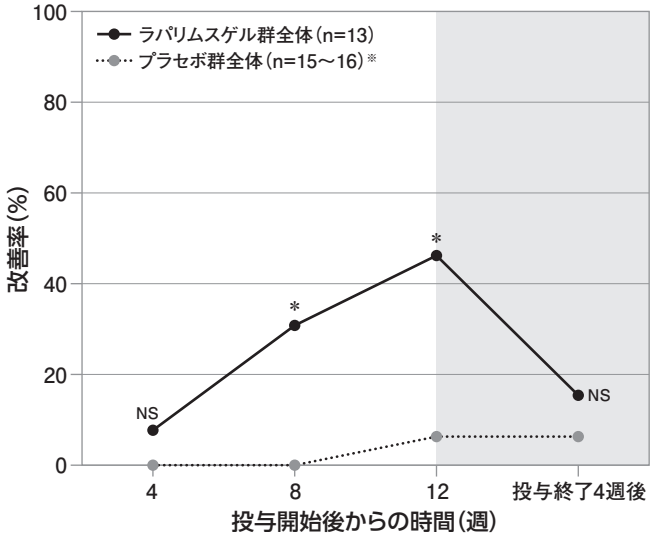
■線維性頭部局面の改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

中央写真判定による投与開始12週後における線維性頭部局面の改善度について、ラパリムスゲル群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（P=0.002, Wilcoxon順位和検定）。ラパリムスゲル群における投与開始12週後の線維性頭部局面の改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で46.2%であった。また、全体では投与開始8及び12週後において、ラパリムスゲル群の改善率がプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれの時点もP<0.05, Fisher直接確率検定）。なお、ラパリムスゲル群の投与開始12週後における「著明改善」＋「改善」の例数は成人で2/5例、小児で4/8例であった。

投与開始12週後の改善度（全体）



改善率の推移（全体）



＊ P<0.05, NS P≧0.05（vs プラセボ群）
Fisher直接確率検定
※投与開始4週後のみn=15
成人、小児は10例未満のため%表記はせず、改善率の推移は全体のみ示した

「著明改善」＋「改善」の例数

ラパリムスゲル群

投与開始後からの時間	全体	成人	小児
4週後	1/13例（7.7%）	0/5例	1/8例
8週後	4/13例（30.8%）	3/5例	1/8例
12週後	6/13例（46.2%）	2/5例	4/8例
投与終了4週後	2/13例（15.4%）	1/5例	1/8例

プラセボ群

投与開始後からの時間	全体	成人	小児
4週後	0/15例（0.0%）	0/7例	0/8例
8週後	0/16例（0.0%）	0/7例	0/9例
12週後	1/16例（6.3%）	0/7例	1/9例
投与終了4週後	1/16例（6.3%）	0/7例	1/9例

■頭部白斑の改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

中央写真判定による頭部白斑の評価が実施された症例はラパリムスゲル群で4例、プラセボ群で5例であった。成人では症例数がラパリムスゲル群の1例のみであったため、プラセボ群との比較ができなかった。

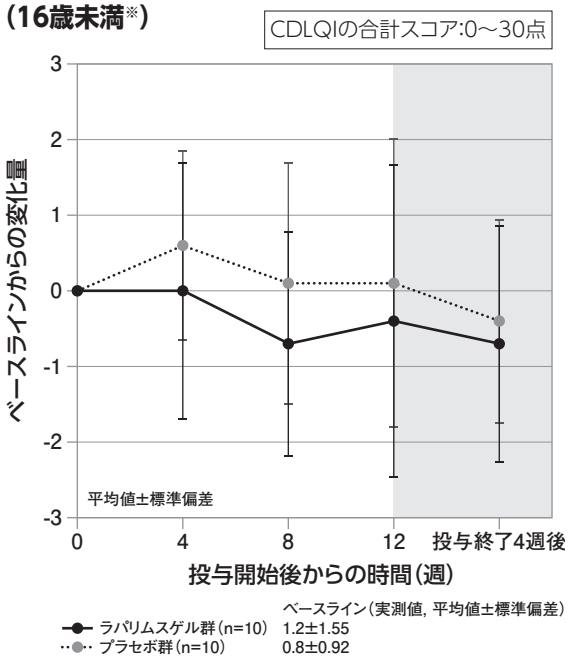
全体（成人＋小児）及び小児における頭部白斑の改善度及び改善率については、いずれの時点においてもラパリムスゲル群とプラセボ群で有意差は認められなかった（いずれもP≧0.05, 改善度：Wilcoxon順位和検定, 改善率：Fisher直接確率検定）。

なお、投与開始12週後に「著明改善」又は「改善」を示した症例はラパリムスゲル群で4例中1例、プラセボ群で5例中2例であった。

■CDLQI及びDLQIの合計スコアの変化量（副次評価項目）

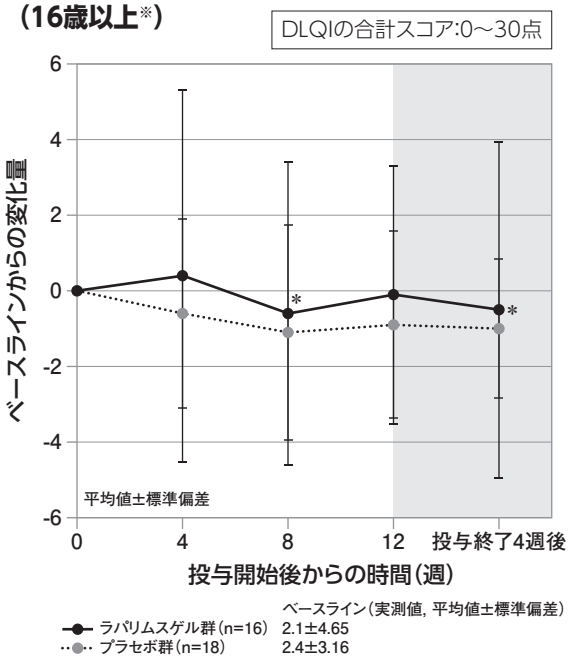
16歳未満の患者を対象に実施したCDLQIの合計スコア及び16歳以上の患者を対象に実施したDLQIの合計スコアのベースラインからの変化量は以下の通りであった。

CDLQIの合計スコアのベースラインからの変化量（16歳未満※）



＊P<0.05（vsプラセボ群） Wilcoxon順位和検定
※第1回来院時の年齢

DLQIの合計スコアのベースラインからの変化量（16歳以上※）



CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI：Dermatology Life Quality Index

［安全性］

■有害事象及び副作用

有害事象の発現率はラパリムスゲル群で90.0%（27/30例、66件）、プラセボ群で68.8%（22/32例、50件）であった。ラパリムスゲル群の主な有害事象（5%以上）は適用部位刺激感（ラパリムスゲル群36.7%、プラセボ群28.1%）、皮膚乾燥（ラパリムスゲル群36.7%、プラセボ群12.5%）、そう痒症（ラパリムスゲル群23.3%、プラセボ群12.5%）、インフルエンザ（ラパリムスゲル群10.0%、プラセボ群0%）、ざ瘡（ラパリムスゲル群6.7%、プラセボ群0%）であった。

副作用の発現率はラパリムスゲル群で73.3%（22/30例、39件）、プラセボ群で46.9%（15/32例、26件）であった。ラパリムスゲル群の主な副作用（5%以上）は適用部位刺激感（ラパリムスゲル群36.7%、プラセボ群28.1%）、皮膚乾燥（ラパリムスゲル群36.7%、プラセボ群12.5%）、そう痒症（ラパリムスゲル群16.7%、プラセボ群12.5%）、ざ瘡（ラパリムスゲル群6.7%、プラセボ群0%）であった。

重篤な有害事象はラパリムスゲル群で1例2件（急性膵炎、胃出血）認められ、胃出血についてはラパリムスゲルとの因果関係が否定されたが、急性膵炎については因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象及び死亡例は両群ともに認められなかった。

主な有害事象（ラパリムスゲル群全体で5%以上）

	ラパリムスゲル群			プラセボ群		
	全体 (n=30)	成人 (n=17)	小児 (n=13)	全体 (n=32)	成人 (n=18)	小児 (n=14)
有害事象あり	**27 (90.0%)**	**17 (100.0%)**	**10 (76.9%)**	**22 (68.8%)**	**12 (66.7%)**	**10 (71.4%)**
適用部位刺激感	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	9 (28.1%)	6 (33.3%)	3 (21.4%)
皮膚乾燥	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)
そう痒症	7 (23.3%)	6 (35.3%)	1 (7.7%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)
インフルエンザ	3 (10.0%)	0	3 (23.1%)	0	0	0
ざ瘡	2 (6.7%)	2 (11.8%)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

主な副作用（ラパリムスゲル群全体で5%以上）

	ラパリムスゲル群			プラセボ群		
	全体 (n=30)	成人 (n=17)	小児 (n=13)	全体 (n=32)	成人 (n=18)	小児 (n=14)
副作用あり	**22 (73.3%)**	**15 (88.2%)**	**7 (53.8%)**	**15 (46.9%)**	**9 (50.0%)**	**6 (42.9%)**
適用部位刺激感	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	9 (28.1%)	6 (33.3%)	3 (21.4%)
皮膚乾燥	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)
そう痒症	5 (16.7%)	4 (23.5%)	1 (7.7%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)
ざ瘡	2 (6.7%)	2 (11.8%)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

皮膚刺激症状に該当する有害事象及び副作用の発現率は、ラパリムスゲル群で80.0%（24/30例、37件）及び70.0%（21/30例、33件）、プラセボ群で46.9%（15/32例、27件）及び46.9%（15/32例、24件）であった。

主な皮膚刺激症状に該当する有害事象（ラパリムスゲル群全体で10%以上）

	ラパリムスゲル群			プラセボ群		
	全体 (n=30)	成人 (n=17)	小児 (n=13)	全体 (n=32)	成人 (n=18)	小児 (n=14)
皮膚刺激症状に該当する有害事象あり	**24 (80.0%)**	**16 (94.1%)**	**8 (61.5%)**	**15 (46.9%)**	**9 (50.0%)**	**6 (42.9%)**
適用部位刺激感	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	9 (28.1%)	6 (33.3%)	3 (21.4%)
皮膚乾燥	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)
そう痒症	7 (23.3%)	6 (35.3%)	1 (7.7%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

主な皮膚刺激症状に該当する副作用（ラパリムスゲル群全体で10%以上）

	ラパリムスゲル群			プラセボ群		
	全体 (n=30)	成人 (n=17)	小児 (n=13)	全体 (n=32)	成人 (n=18)	小児 (n=14)
皮膚刺激症状に該当する副作用あり	**21 (70.0%)**	**14 (82.4%)**	**7 (53.8%)**	**15 (46.9%)**	**9 (50.0%)**	**6 (42.9%)**
適用部位刺激感	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	9 (28.1%)	6 (33.3%)	3 (21.4%)
皮膚乾燥	11 (36.7%)	7 (41.2%)	4 (30.8%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)
そう痒症	5 (16.7%)	4 (23.5%)	1 (7.7%)	4 (12.5%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

■臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインについては、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

2）安全性試験

結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象とした長期投与試験（第Ⅲ相試験）[15)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>結節性硬化症に伴う血管線維腫及び他の皮膚病変に対するラパリムスゲルの長期投与時の安全性及び有効性について検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同（10施設）、非盲検、非対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>結節性硬化症に伴う皮膚病変を有する3歳以上の男女94例（成人44例、小児50例）</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>・同意取得時の年齢が3歳以上の男女
・結節性硬化症の診断基準（International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012）におけるDefinite diagnosisに該当する患者
・スクリーニング又はベースライン時点で頭部（首から上）に結節性硬化症に伴う血管線維腫、白斑、局面のいずれかの病変がある患者
・患者本人又は家族等より本剤の使用又は使用継続の要望がある患者
・治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）により、本剤の使用又は使用継続が妥当と判断された患者
・治験参加にあたり十分な説明を受け、かつ説明内容を十分に理解した上で、患者本人又は代諾者の自由意思に基づく文書同意が得られた患者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>・検証試験を中止の申し出（同意の撤回）により中止した患者
・検証試験において、妥当な理由のない未塗布（塗布忘れ等）の回数が全体の25％超であった患者
・血管線維腫の病変部又はその周辺に、びらん、潰瘍、皮疹等の臨床所見があり、安全性又は有効性の評価に影響を与えると考えられる患者
・シロリムスに対するアレルギー、アルコール過敏症の既往・合併がある患者
・悪性腫瘍、感染症、重篤な心疾患、肝機能障害、腎機能障害、血液疾患を合併している患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード2以上を参考に治験責任医師等が判断する）
・管理不良な糖尿病（空腹時血糖値>140mg/dL又は食後血糖値>200mg/dL）、脂質異常症（コレステロール>300mg/dL又は>7.75mmol/L、トリグリセリド>300mg/dL又は>3.42mmol/Lのいずれか）など、本試験の参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者
・妊娠中又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者
・治験参加同意日以降、治験終了まで又は中止後フォローアップが完了するまで適切に避妊することに同意できない患者
・治験参加同意日の6ヵ月前以降に本剤の検証試験を除く他の治験に参加し、治験薬を使用した患者
・治験責任医師等が、本試験への参加が不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>ラパリムスゲルを1日2回、顔面の血管線維腫、頭部（首から上）の白斑及び局面の各病変部に均一に塗布した。投与量は病変部50cm^{2}あたり約0.125gを目安とし、1日あたりの投与量と1ヵ月あたりの処方チューブ本数の上限を、年齢区分に応じて以下のように設定した。※1

※1 各年齢区分の標準的な体格（体表面積）から大きく逸脱する患者については、年齢区分ではなく体表面積区分に応じた投与量及び処方本数の上限値を採用した。

<table>
<tr><th>年齢区分</th><th>体表面積の目安</th><th>1日あたりの塗布上限量</th><th>1ヵ月あたりの処方本数の上限</th></tr>
<tr><td>5歳以下</td><td>0.8m^{2}未満</td><td>0.4g</td><td>10gチューブ2本</td></tr>
<tr><td>6～11歳</td><td>0.8m^{2}以上1.3m^{2}未満</td><td>0.6g</td><td>10gチューブ2本</td></tr>
<tr><td>12歳以上</td><td>1.3m^{2}以上</td><td>0.8g</td><td>10gチューブ3本</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

評価項目	(1) 主要評価項目（安全性） ・有害事象に伴う中止率 ・中止に至った有害事象 (2) 副次評価項目（安全性） ・有害事象、副作用 ・臨床検査、バイタルサイン ・血中シロリムス濃度 (3) 副次評価項目（有効性） ・血管線維腫の改善度※2/改善率※3 ・血管線維腫の大きさの改善度※2/改善率※3 ・血管線維腫の紅色調の改善度※2/改善率※3 ・頭部（首から上）の白斑及び線維性頭部局面の改善度※2/改善率※3 ・DLQI、CDLQIの合計スコアの変化量 ・患者満足度 ※2 「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」の6段階で評価 ※3 中央写真判定及び治験責任医師等の判定 DLQI：Dermatology Life Quality Index CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index

［患者背景］

■人口統計学的特性

検証試験で併用禁止としていたmTOR阻害剤の併用率は14.9%（14/94例）であった。

	n=94
性別, n（%）	
男	41（43.6%）
女	53（56.4%）
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	21.0±12.45
中央値（最小値～最大値）	17.0（3～53）
小児（18歳以下），n（%）	50（53.2%）
成人（19歳以上），n（%）	44（46.8%）
身長（cm）	
平均値±標準偏差	151.86±17.933
中央値（最小値～最大値）	156.70（95.0～175.7）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	47.55±16.957
中央値（最小値～最大値）	49.00（14.5～90.1）
遺伝子診断, n（%）	
診断有り	4（4.3%）
*TSC1*変異有り	0[a)]
*TSC2*変異有り	1（25.0%）[a)]
合併症, n（%）	
知的能力障害[b)]	44（46.8%）
てんかん[c)]	60（63.8%）
併用薬, n（%）	
mTOR阻害剤	14（14.9%）
タクロリムス外用剤	2（2.1%）
前治療薬, n（%）	
タクロリムス外用剤	3（3.2%）

a）n=4（診断有り）
b）PT名：「知的能力障害」「重度精神遅滞」「21トリソミー」「自閉症スペクトラム障害」
c）PT名：「てんかん」「熱性痙攣」「点頭てんかん」「痙攣発作」「てんかん重積状態」「てんかん性脳症」

■結節性硬化症の臨床症状の有無

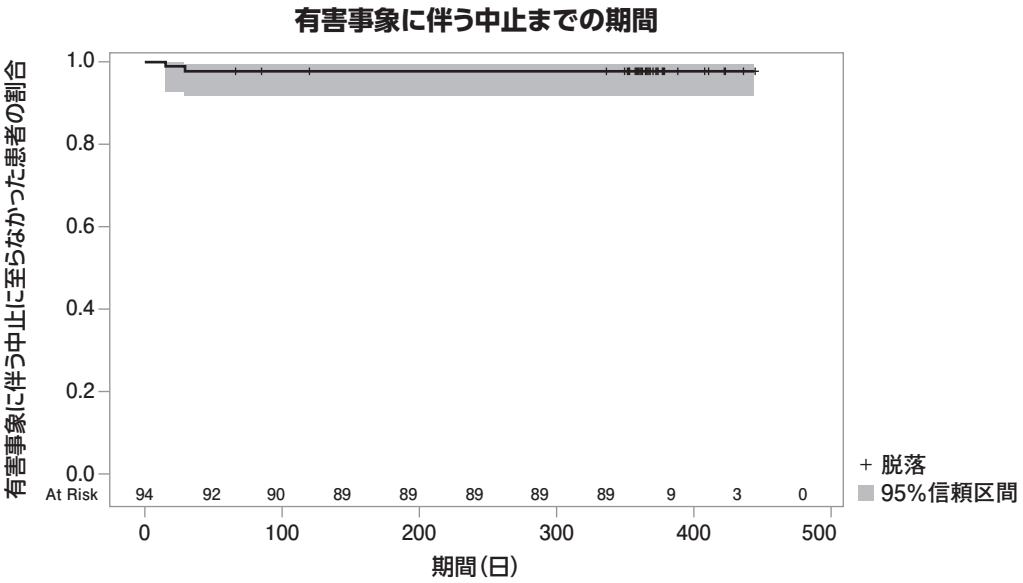
結節性硬化症の大症状及び小症状を有する患者の割合は以下の通りであった。

項目		n=94
大症状	低色素性白斑（直径5mm以上が3個以上）	61（64.9%）
	顔面血管線維腫（3個以上）あるいは前額線維隆起斑	94（100.0%）
	爪囲線維腫（2個以上）	32（34.0%）
	シャグリンパッチ（粒起革様皮）	57（60.6%）
	多発性網膜過誤腫	28（29.8%）
	皮質異形成	57（60.6%）
	上衣下結節	68（72.3%）
	上衣下巨細胞性星細胞腫	10（10.6%）
	心横紋筋腫	19（20.2%）
	リンパ脈管筋腫症（LAM）	16（17.0%）
	血管筋脂肪腫（2個以上）	56（59.6%）
小症状	散在性（Confetti）皮膚病変	6（6.4%）
	歯エナメル質陥凹（3ヵ所以上）	23（24.5%）
	口腔内線維腫（2個以上）	13（13.8%）
	網膜無色斑	3（3.2%）
	多発性腎嚢胞	18（19.1%）
	非腎臓性過誤腫	14（14.9%）

［安全性］

■有害事象に伴う中止率（主要評価項目）

有害事象に伴う中止に至らなかった患者の割合（95%信頼区間）は97.9%（91.8 ～ 99.5%）であった。



■中止に至った有害事象（主要評価項目）

中止に至った有害事象は94例中2例（2.1%）に発現し、成人で1例（1/44例）、小児で1例（1/50例）であった。

2例とも投与開始後1週以内に認められた。

内訳は、成人の1例では眼刺激及び紅斑が各1件、小児の1例では接触皮膚炎が1件であった。

いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。

重症度はいずれも軽度であった。

中止に至った有害事象

	全体 (n=94)	成人 (n=44)	小児 (n=50)
中止に至った有害事象	2（2.1%）	1（2.3%）	1（2.0%）

例数（%）

中止に至った有害事象の内訳

	事象名	重篤度	重症度	治験薬との 因果関係
成人	眼刺激、紅斑	いずれも 非重篤	いずれも 軽度	いずれも 関連あり
小児	接触皮膚炎	非重篤	軽度	関連あり

MedDRA/J Ver.20.1

■有害事象及び副作用（副次評価項目）

有害事象の発現率は全体で96.8%（91/94例、554件）、成人で95.5%（42/44例、253件）、小児で98.0%（49/50例、301件）であった。主な有害事象（全体で10%以上）は上咽頭炎（44.7%）、皮膚乾燥（31.9%）、適用部位刺激感（28.7%）、ざ瘡（23.4%）、インフルエンザ、口内炎、接触皮膚炎及び湿疹（11.7%）であった。

副作用の発現率は全体で72.3%（68/94例、143件）、成人で68.2%（30/44例、72件）、小児で76.0%（38/50例、71件）であった。主な副作用（全体で10%以上）は適用部位刺激感（28.7%）、皮膚乾燥（25.5%）、ざ瘡（12.8%）であった。

主な有害事象（全体で10%以上）

	全体 (n=94)	成人 (n=44)	小児 (n=50)
有害事象あり	**91（96.8%）**	**42（95.5%）**	**49（98.0%）**
上咽頭炎	42（44.7%）	16（36.4%）	26（52.0%）
皮膚乾燥	30（31.9%）	15（34.1%）	15（30.0%）
適用部位刺激感	27（28.7%）	14（31.8%）	13（26.0%）
ざ瘡	22（23.4%）	12（27.3%）	10（20.0%）
インフルエンザ	11（11.7%）	1（2.3%）	10（20.0%）
口内炎	11（11.7%）	5（11.4%）	6（12.0%）
接触皮膚炎	11（11.7%）	6（13.6%）	5（10.0%）
湿疹	11（11.7%）	4（9.1%）	7（14.0%）

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

主な副作用（全体で10%以上）

	全体 (n=94)	成人 (n=44)	小児 (n=50)
副作用あり	**68（72.3%）**	**30（68.2%）**	**38（76.0%）**
適用部位刺激感	27（28.7%）	14（31.8%）	13（26.0%）
皮膚乾燥	24（25.5%）	11（25.0%）	13（26.0%）
ざ瘡	12（12.8%）	6（13.6%）	6（12.0%）

例数(%)
MedDRA/J Ver.20.1

休薬(中断)に至った有害事象(一部の病変に対する部分休薬を含む)の発現率は全体で24.5%(23/94例)、成人で22.7%（10/44例)、小児で26.0%（13/50例)であった。そのうち副作用の発現率は全体で12.8%（12/94例)、成人で11.4%（5/44例)、小児で14.0%（7/50例)であった。
休薬(中断)に至った有害事象のうち、中等度の事象が7例9件(接触皮膚炎が3例3件、皮膚擦過傷が2例2件、湿疹、適用部位刺激感、蕁麻疹、ざ瘡様皮膚炎が各1例1件)に認められたが、いずれも回復した。その他の事象はすべて軽度であり、高度の事象は認められなかった。
重篤な有害事象は7例で8件(脳梁離断が2件、気胸、治療的塞栓術、マイコプラズマ性肺炎、誤った投与経路※、痙攣発作及び脳浮腫が各1件)認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、治験期間中に回復し、治験の継続が可能と判断された。
死亡例は認められなかった。
※合併症であるてんかん発作により塗布時に偶発的な誤飲により生じたものである。

休薬（中断）に至った有害事象及び副作用

	全体 (n=94)	成人 (n=44)	小児 (n=50)
休薬（中断）に至った有害事象	23（24.5%）	10（22.7%）	13（26.0%）
休薬（中断）に至った副作用	12（12.8%）	5（11.4%）	7（14.0%）

例数（%）

用法及び用量の変更(1日1回投与への減量)に至った有害事象は2/94例(2.1%)に認められ、いずれも成人の症例であった。1例ではほてりと適用部位異常感覚が各1件、もう1例では適用部位出血が2件それぞれ発現し、いずれも因果関係が否定されなかったが、すべて軽度の事象であった。

皮膚刺激症状に該当する有害事象及び副作用の発現率は、全体で83.0%（78/94例、189件）及び66.0%（62/94例、112件）、成人で79.5%（35/44例、90件）及び61.4%（27/44例、55件）、小児で86.0%（43/50例、99件）及び70.0%（35/50例、57件）であった。

主な皮膚刺激症状に該当する有害事象（全体で5%以上）

	全体 (n=94)	成人 (n=44)	小児 (n=50)
皮膚刺激症状に該当する有害事象あり	**78（83.0%）**	**35（79.5%）**	**43（86.0%）**
皮膚乾燥	30（31.9%）	15（34.1%）	15（30.0%）
適用部位刺激感	27（28.7%）	14（31.8%）	13（26.0%）
湿疹	10（10.6%）	3（6.8%）	7（14.0%）
ざ瘡様皮膚炎	9（9.6%）	4（9.1%）	5（10.0%）
接触皮膚炎	9（9.6%）	5（11.4%）	4（8.0%）
紅斑	9（9.6%）	5（11.4%）	4（8.0%）
そう痒症	9（9.6%）	6（13.6%）	3（6.0%）
眼刺激	7（7.4%）	3（6.8%）	4（8.0%）
蕁麻疹	6（6.4%）	3（6.8%）	3（6.0%）

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

主な皮膚刺激症状に該当する副作用（全体で5%以上）

	全体 (n=94)	成人 (n=44)	小児 (n=50)
皮膚刺激症状に該当する副作用あり	**62（66.0%）**	**27（61.4%）**	**35（70.0%）**
適用部位刺激感	27（28.7%）	14（31.8%）	13（26.0%）
皮膚乾燥	24（25.5%）	11（25.0%）	13（26.0%）
そう痒症	8（8.5%）	5（11.4%）	3（6.0%）
眼刺激	7（7.4%）	3（6.8%）	4（8.0%）
ざ瘡様皮膚炎	6（6.4%）	2（4.5%）	4（8.0%）
紅斑	6（6.4%）	3（6.8%）	3（6.0%）
接触皮膚炎	5（5.3%）	1（2.3%）	4（8.0%）

例数（%）
MedDRA/J Ver.20.1

■臨床検査及びバイタルサイン（副次評価項目）

臨床検査項目に関する副作用（「血小板数増加」）が1例1件認められたが、軽度の事象であり、治験薬の用法及び用量の変更や何らかの処置を要することなく回復した。

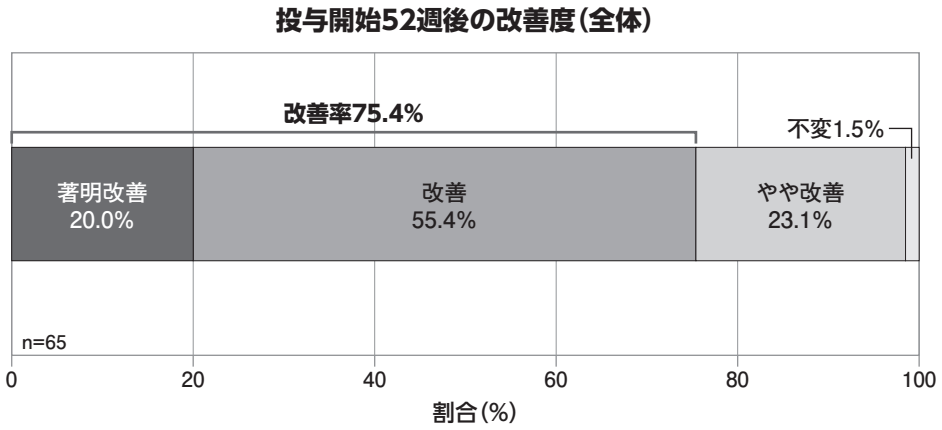
バイタルサイン及び他の観察項目に関する有害事象として、起立性低血圧と体重減少が各1例1件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

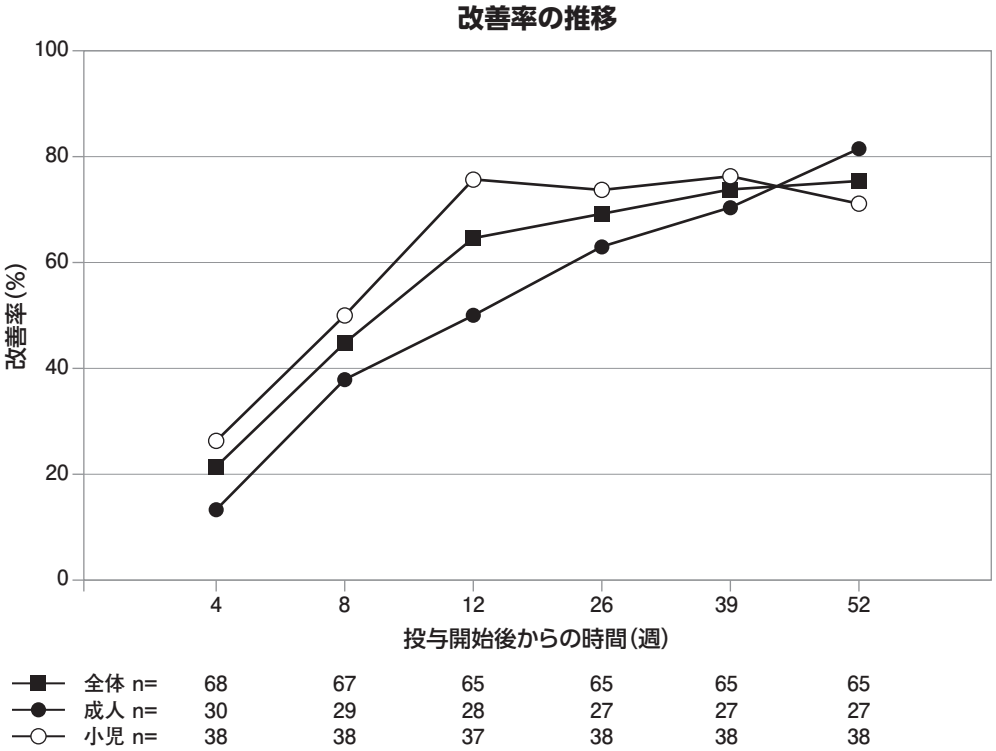
その他、臨床検査やバイタルサイン、他の観察項目について、臨床上問題となる所見は認められなかった。

［有効性］

■血管線維腫の改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

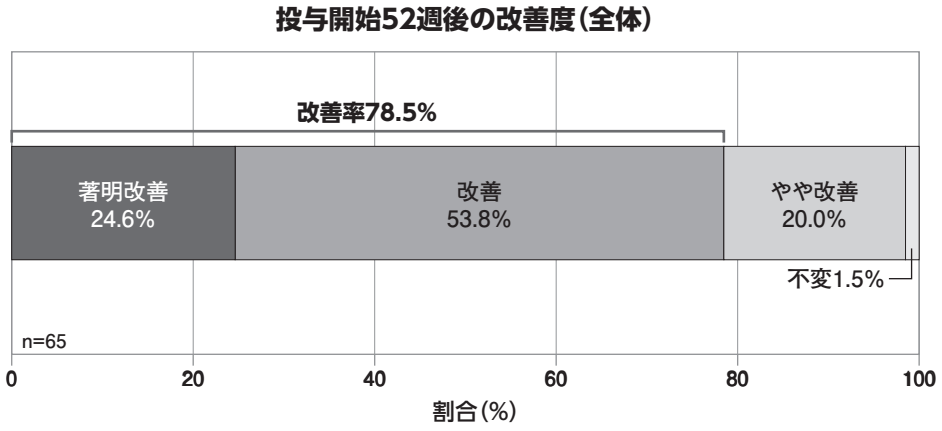
投与開始52週後における血管線維腫の改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で75.4%、成人で81.5%、小児で71.1%であった。

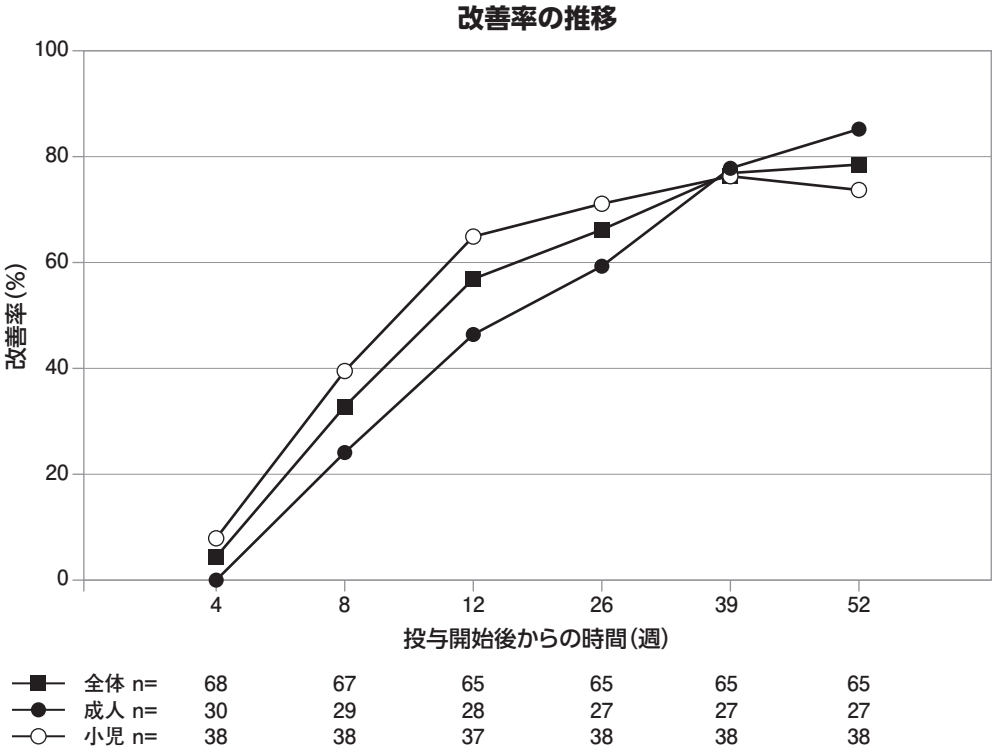




■血管線維腫の大きさの改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

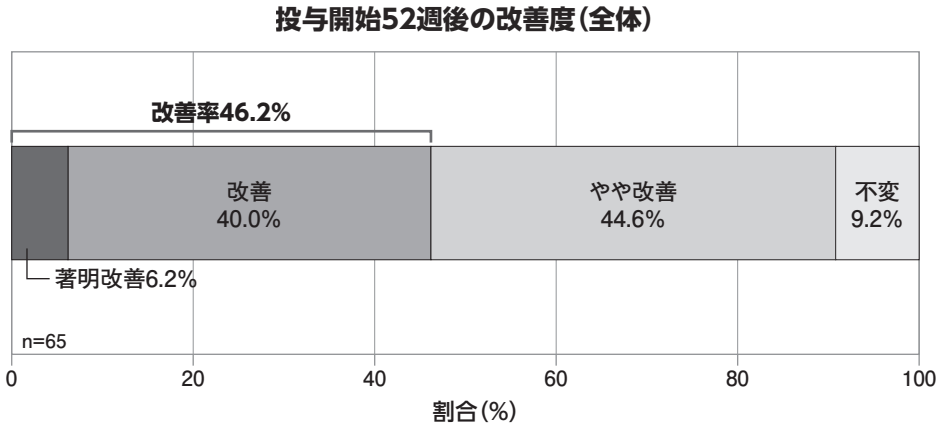
投与開始52週後における血管線維腫の大きさの改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で78.5%、成人で85.2%、小児で73.7%であった。

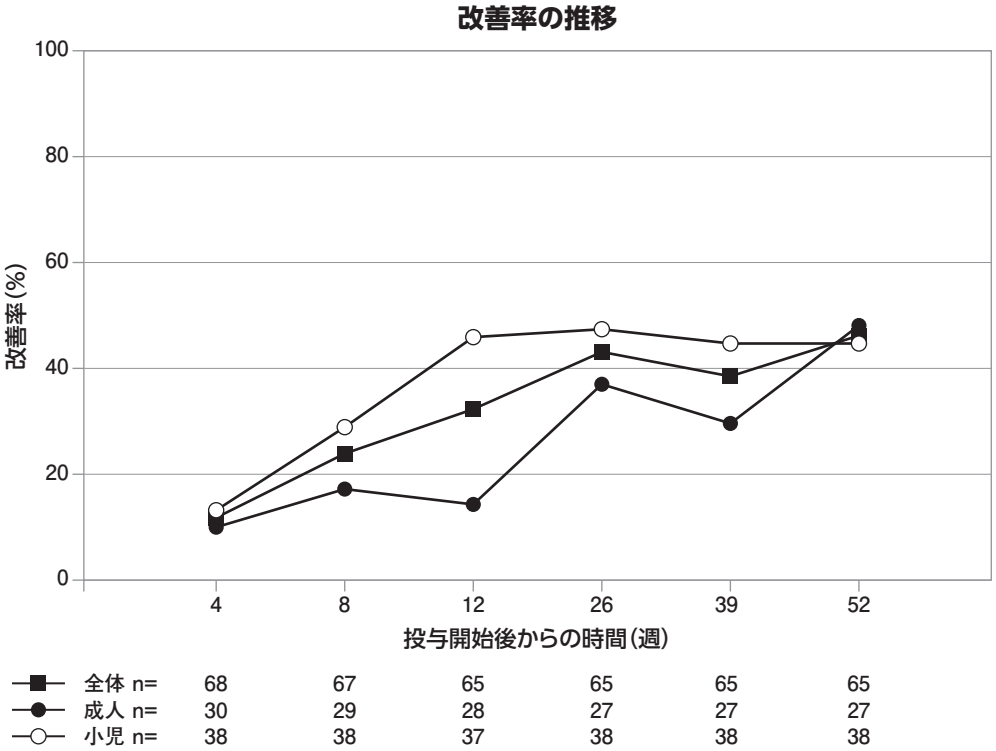




■血管線維腫の紅色調の改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

投与開始52週後における血管線維腫の紅色調の改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で46.2%、成人で48.1%、小児で44.7%であった。

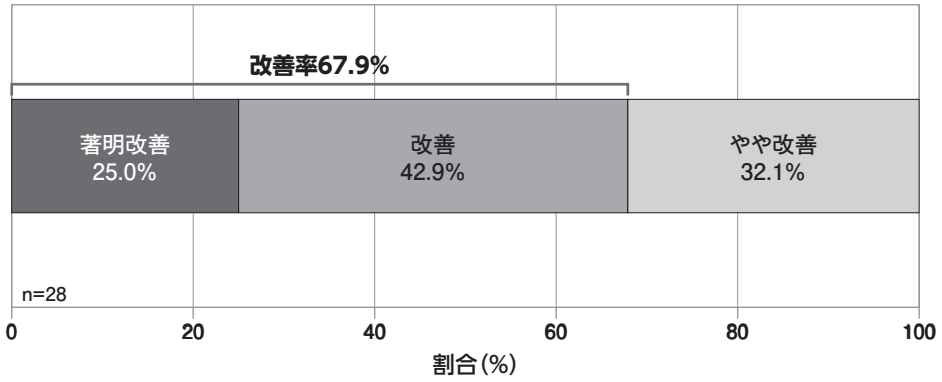




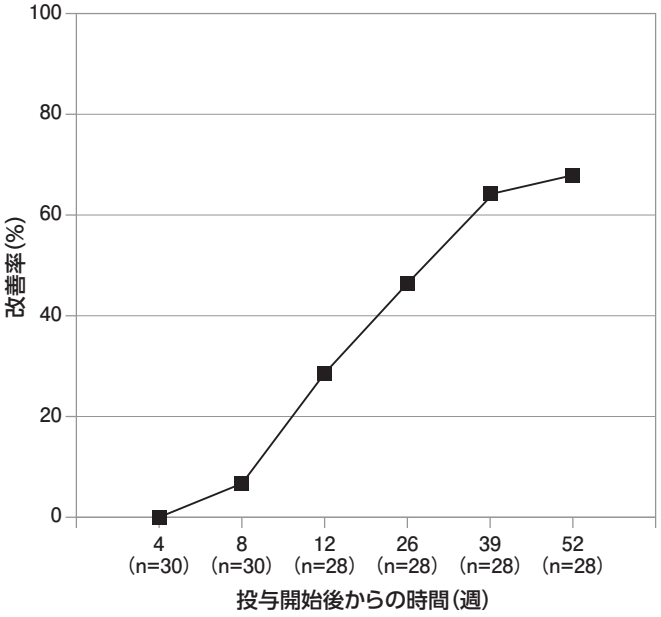
■線維性頭部局面の改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

投与開始52週後における線維性頭部局面の改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は全体（成人＋小児）で67.9%、小児で65.2%であった。なお、投与開始52週後における成人での「著明改善」＋「改善」の例数は4/5例であった。

投与開始52週後の改善度（全体）



改善率の推移（全体）



成人は10例未満のため%表記はせず、改善率の推移は全体のみ示した

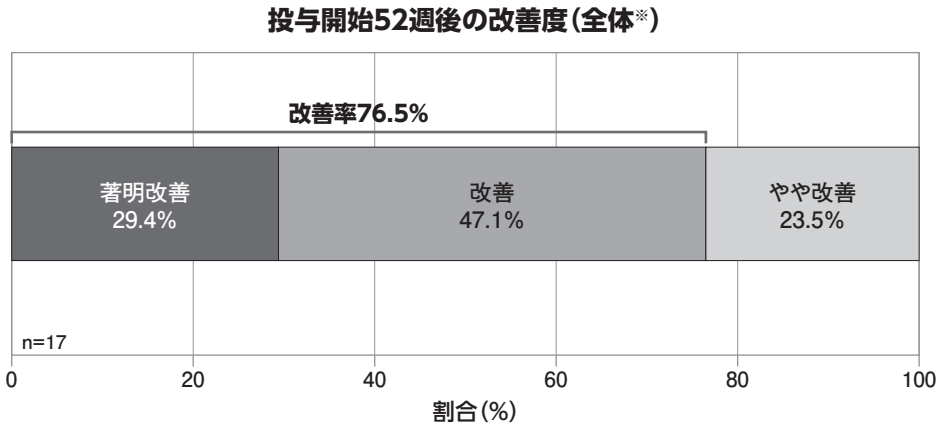
「著明改善」＋「改善」の例数

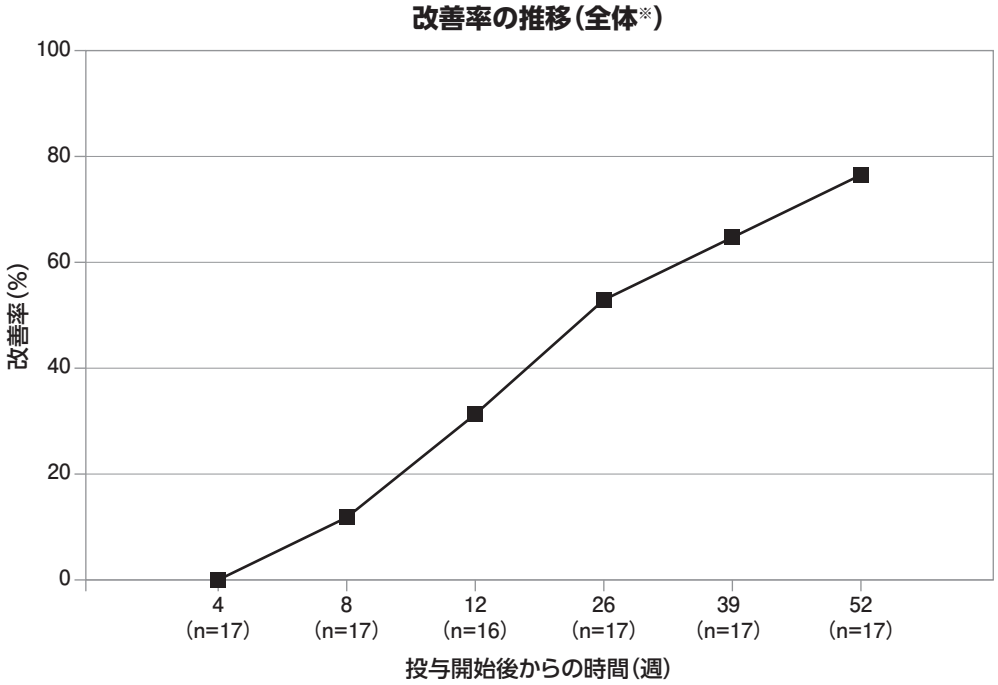
投与開始後からの時間	全体	成人	小児
4週後	0/30例（0.0%）	0/7例	0/23例（0.0%）
8週後	2/30例（6.7%）	0/7例	2/23例（8.7%）
12週後	8/28例（28.6%）	1/6例	7/22例（31.8%）
26週後	13/28例（46.4%）	2/5例	11/23例（47.8%）
39週後	18/28例（64.3%）	3/5例	15/23例（65.2%）
52週後	19/28例（67.9%）	4/5例	15/23例（65.2%）

■頭部白斑の改善度及び改善率（中央写真判定、副次評価項目）

成人では中央写真判定による頭部白斑の解析対象例はなかった。

投与開始52週後における頭部白斑の改善率（「著明改善」＋「改善」の割合）は76.5%であった。

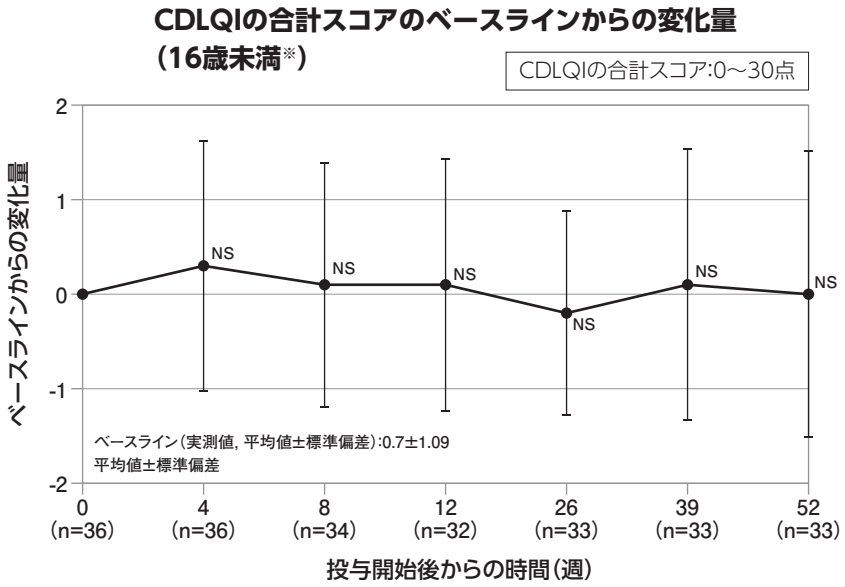


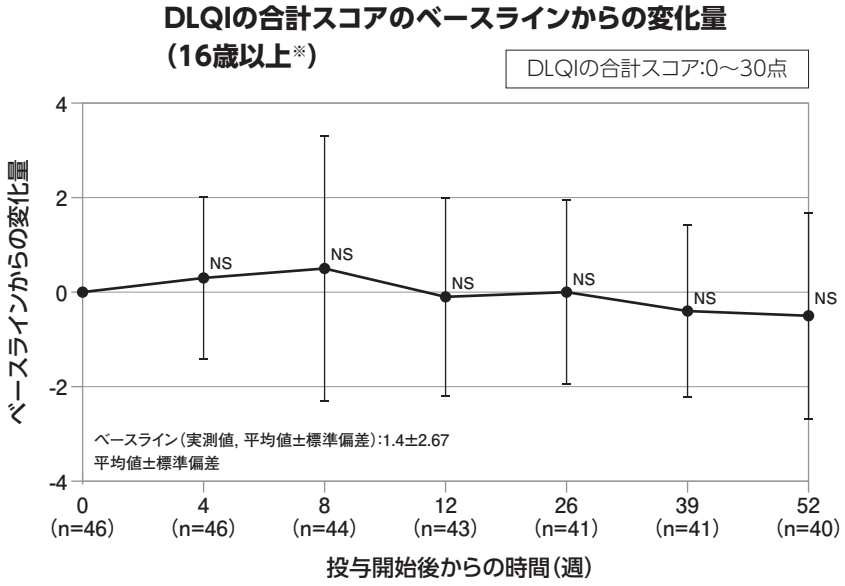


※成人は含まれないため、全体と小児の例数は同じ

■CDLQI及びDLQIの合計スコアの変化量（副次評価項目）

16歳未満の患者を対象に実施したCDLQIの合計スコア及び16歳以上の患者を対象に実施したDLQIの合計スコアの変化量について、投与開始4～52週後のいずれの時点においてもベースラインからの有意な変化は認められなかった（いずれの時点もP≧0.05, 対応のあるt検定）。



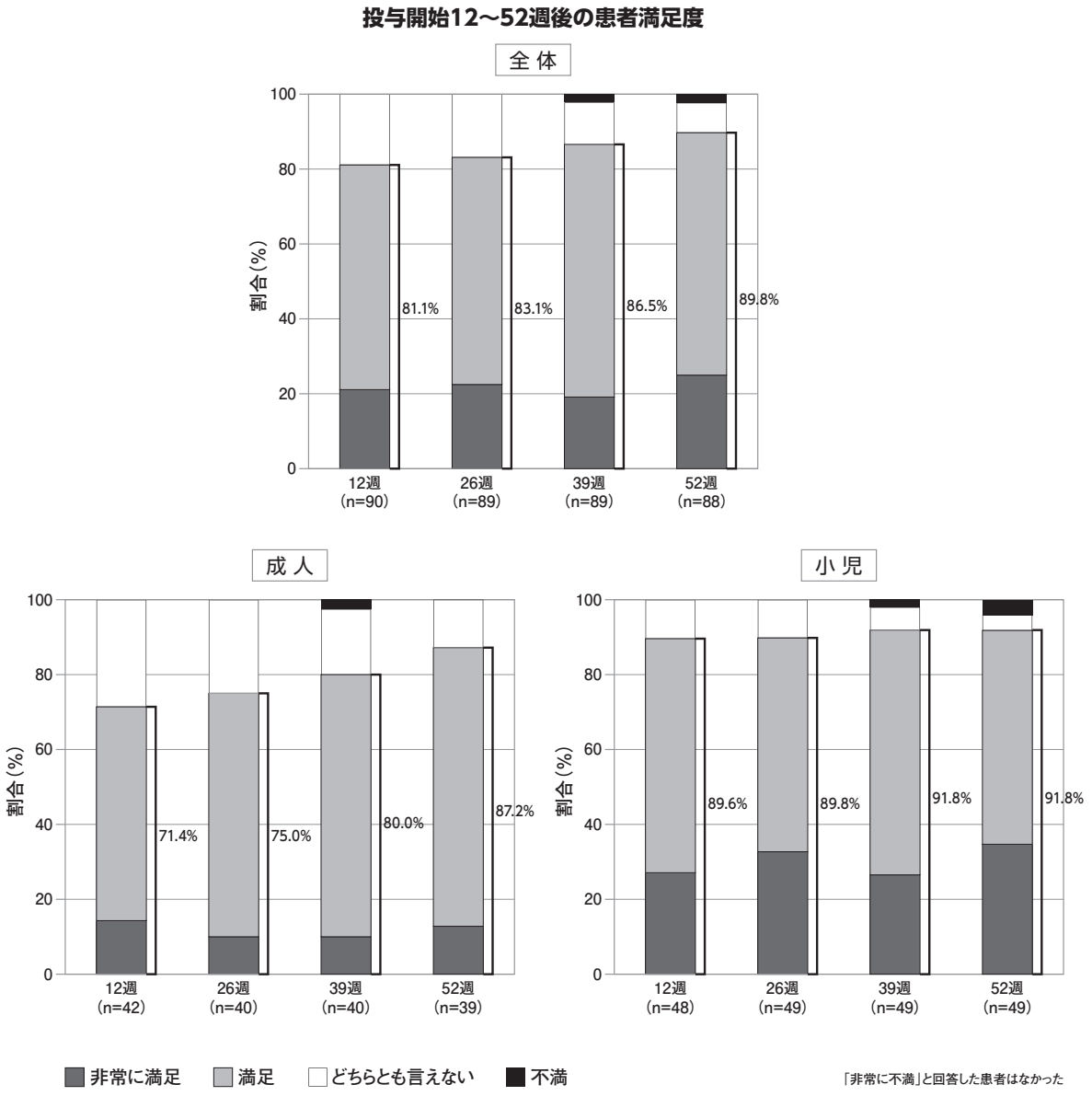


NS P≧0.05（vs ベースライン） 対応のあるt検定
※第1回来院時の年齢

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI：Dermatology Life Quality Index

■患者満足度（副次評価項目）

投与開始12 ～ 52週後の患者満足度について、全体（成人＋小児）及び小児では80%以上、成人では70%以上の患者が「非常に満足」又は「満足」と回答した。なお、「非常に不満」と回答した患者はなかった。



(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（詳細は次項参照）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例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。

実施中の調査（一般使用成績調査）：結節性硬化症を伴う皮膚病変患者に本剤を使用（処方）した全症例を対象として、本剤の安全性及び有効性に関して検討する。

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

mTOR（mammalian target of rapamycin）阻害剤

everolimus（エベロリムス）、temsirolimus（テムシロリムス）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2．薬理作用

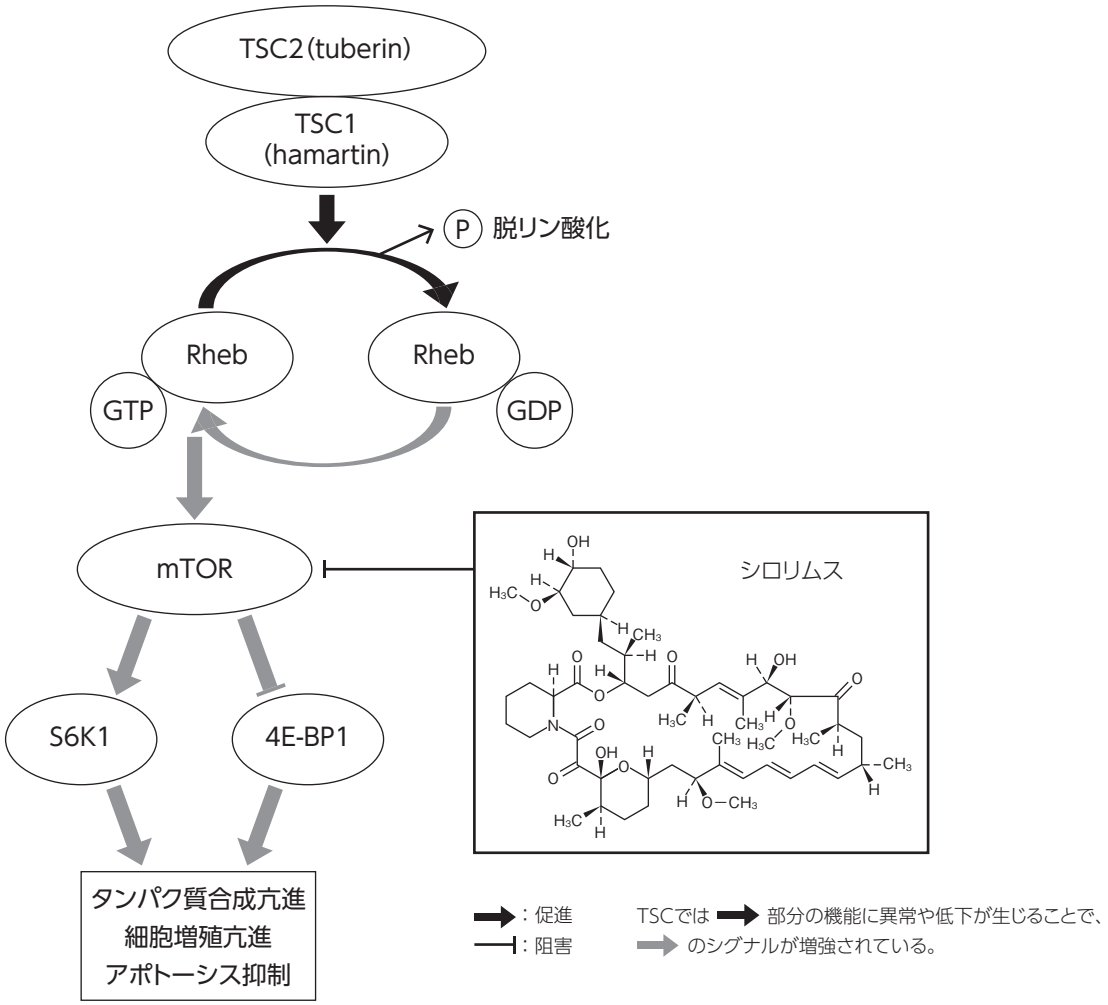
(1) 作用部位・作用機序

結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex：TSC）は*TSC1*又は*TSC2*遺伝子の異常により、mTOR（mammalian target of rapamycin）が活性化することで発症する。

通常、*TSC1*及び*TSC2*遺伝子がコードするタンパク質であるhamartinとtuberinは複合体を形成し、GTP結合タンパク質のRheb（Ras homolog enriched in brain）を脱リン酸化することでmTORを抑制的に制御している。*TSC1*又は*TSC2*遺伝子に異常が生じてhamartin/tuberin複合体の機能が消失すると、mTORが活性化され、その下流のS6K1（S6 kinase 1）や4E-BP1（4E-binding protein 1）のリン酸化を介してタンパク質の合成・細胞増殖が亢進され、またアポトーシスが抑制される。その結果、血管線維腫や線維性頭部局面、シャグリンパッチ、爪線維腫などの腫瘍性皮膚病変を含む全身の過誤腫が生じると考えられている。また、白斑はメラニン形成プロセスに関与するmTOR/S6K1シグナル伝達経路の異常によりメラニン合成が障害されることが原因で生じると考えられている。

シロリムス外用ゲル剤はmTORの活性を阻害することで、*TSC1*又は*TSC2*遺伝子の異常により引き起こされるTSCに伴う皮膚病変に効果を示すと考えられる。

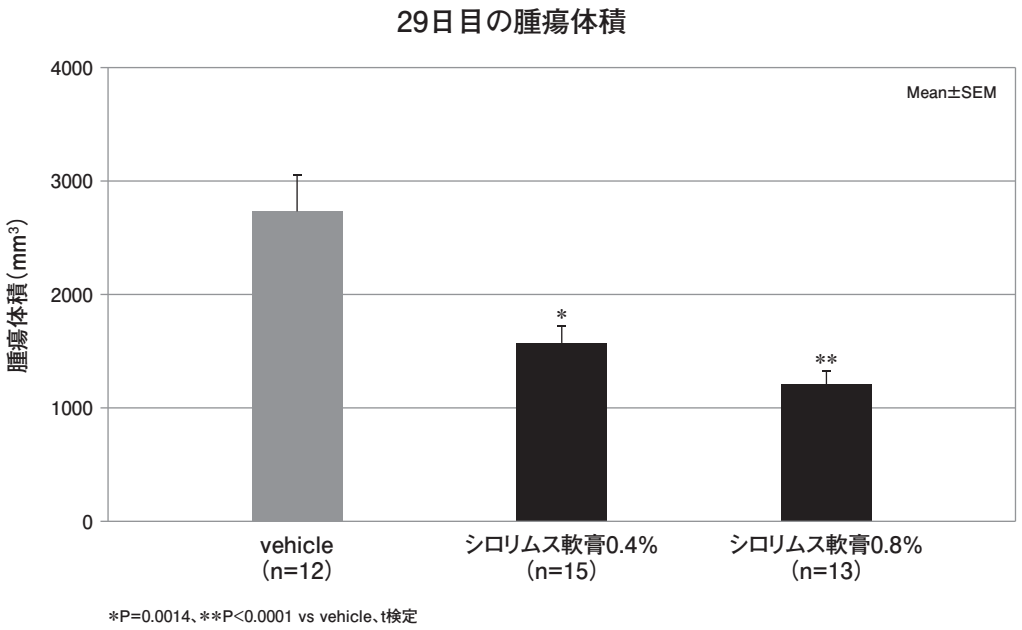
シロリムスの作用部位


TSC2(tuberin)
TSC1
(hamartin)
P 脱リン酸化
Rheb
Rheb
GTP
GDP
mTOR
S6K1
4E-BP1
シロリムス
タンパク質合成亢進
細胞増殖亢進
アポトーシス抑制
：促進
：阻害
TSCでは 部分の機能に異常や低下が生じることで、
のシグナルが増強されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

マウスの結節性硬化症モデルにおけるシロリムス局所適用による腫瘍縮小作用[16-17)]

ヌードマウスの結節性硬化症モデルにシロリムス軟膏（0.4%又は0.8%）を週に3回局所塗布した結果、29日目において、vehicle（基剤のみ）投与に比べて腫瘍体積の増大を有意に抑制した（0.4%：P=0.0014, 0.8%：P<0.0001 vs vehicle投与、t検定）。



方法：6週齢以下のヌードマウス（CD-1nuBR系）脇腹の皮内に2.5×10^6個のNTC/T2null（Tsc2-/-、Trp53-/-）細胞を投与して結節性硬化症モデルを作製した。腫瘍体積が約200mm^3に達してからシロリムス軟膏（0.4%、0.8%）又はvehicle（基剤のみ）を週3回、腫瘍に局所塗布した（シロリムス用量は0.8%軟膏で0.16mg、0.4%軟膏で0.08mgに相当）。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

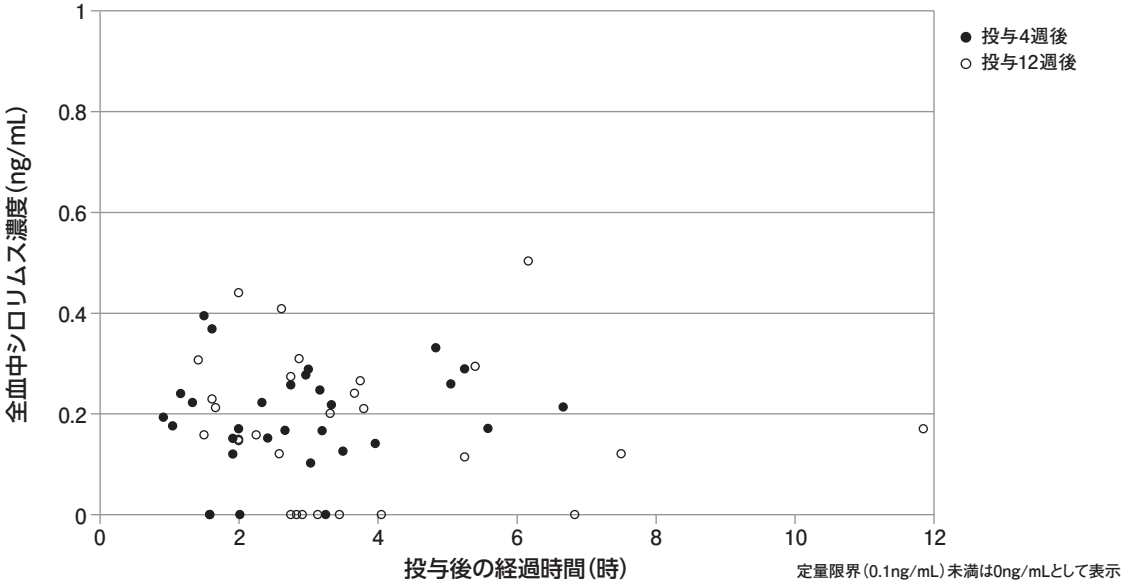
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 検証試験における薬物動態[13-14)]

結節性硬化症患者30例（成人17例、小児13例）に本剤を1日2回12週間塗布したとき※、投与4週後では全体の90.0%、投与12週後では全体の70.0%の患者で定量限界以上の全血中シロリムス濃度が検出され、その平均値（±標準偏差）は投与4週後で0.22±0.08ng/mL、投与12週後で0.24±0.11ng/mLであった。

※ラパリムスゲルを1日2回（朝、就寝前）、1日最大量を5歳以下には0.4g（シロリムス量として0.8mg）、6～11歳には0.6g（同1.2mg）、12歳以上の小児及び成人には0.8g（同1.6mg）として、12週間顔面又は頭部の皮膚病変に塗布

検証試験における全血中シロリムス濃度の分布



検証試験における全血中シロリムス濃度

測定時期	対象集団	検出例数（%）	全血中シロリムス濃度（ng/mL）
投与前	全体（n=30）	0	−
	成人（n=17）	0	−
	小児（n=13）	0	−
4週後	全体（n=30）	27（90.0%）	0.22±0.08
	成人（n=17）	15（88.2%）	0.24±0.08
	小児（n=13）	12（92.3%）	0.19±0.07
12週後	全体（n=30）	21（70.0%）	0.24±0.11
	成人（n=17）	11（64.7%）	0.27±0.12
	小児（n=13）	10（76.9%）	0.21±0.09

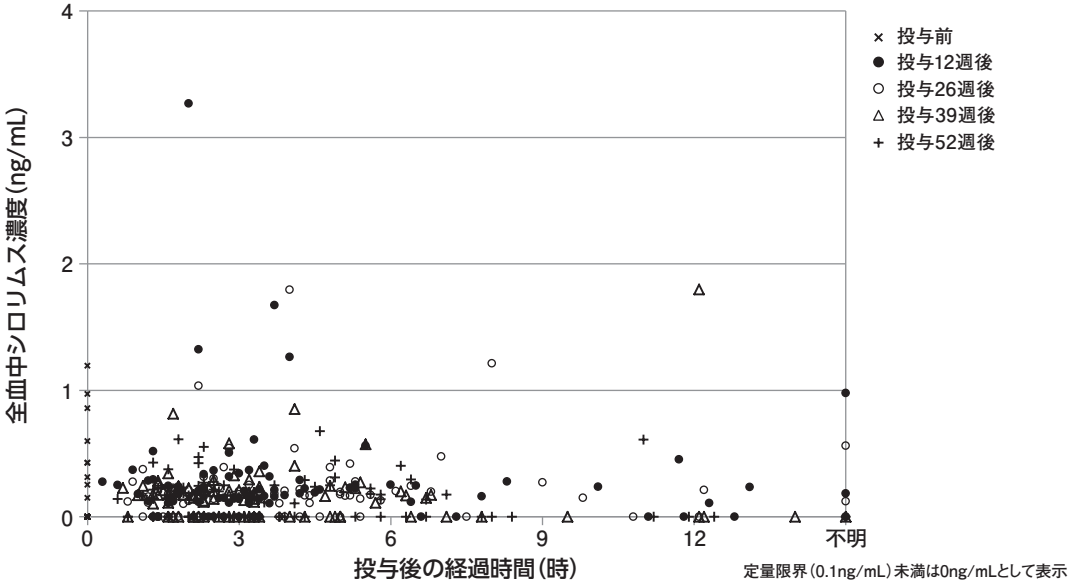
平均値±標準偏差（定量限界（0.1ng/mL）以上の検出例で算出）

2）長期試験における薬物動態[15)]

結節性硬化症患者94例（成人44例、小児50例）に本剤を1日2回52週間塗布したとき※、投与12週後では全体の77.5%、投与26週後では全体の72.7%、投与39週後では全体の67.4%、投与52週後では全体の52.3%の患者で定量限界以上の全血中シロリムス濃度が検出され、その平均値（±標準偏差）は投与12週後で0.34±0.46ng/mL、投与26週後で0.28±0.27ng/mL、投与39週後で0.26±0.25ng/mL、投与52週後で0.27±0.14ng/mLであった。

※ラパリムスゲルを1日2回（朝、就寝前）、1日最大量を5歳以下には0.4g（シロリムス量として0.8mg）、6～11歳には0.6g（同1.2mg）、12歳以上の小児及び成人には0.8g（同1.6mg）として、顔面又は頭部の血管線維腫、白斑及び局面の各病変部に均一に塗布

長期試験における全血中シロリムス濃度の分布



投与前で定量限界以上の濃度が検出された症例が94例中9例に認められた。これらの9例では、1例を除いて前治療薬又は併用薬としてシロリムス（経口剤または外用剤）が使用された情報はなく、残る8例において定量限界以上の濃度が検出された理由は不明であった。

長期試験における全血中シロリムス濃度

測定時期	対象集団	検出例数（%）	全血中シロリムス濃度（ng/mL）
投与前	全体（n=94）	9（9.6%）	0.58±0.36
	成人（n=44）	3（6.8%）	0.57±0.35
	小児（n=50）	6（12.0%）	0.58±0.39
12週後	全体（n=89）	69（77.5%）	0.34±0.46
	成人（n=41）	32（78.0%）	0.43±0.63
	小児（n=48）	37（77.1%）	0.27±0.21
26週後	全体（n=88）	64（72.7%）	0.28±0.27
	成人（n=39）	29（74.4%）	0.28±0.26
	小児（n=49）	35（71.4%）	0.28±0.29
39週後	全体（n=89）	60（67.4%）	0.26±0.25
	成人（n=40）	25（62.5%）	0.24±0.16
	小児（n=49）	35（71.4%）	0.28±0.30
52週後	全体（n=88）	46（52.3%）	0.27±0.14
	成人（n=39）	17（43.6%）	0.29±0.15
	小児（n=49）	29（59.2%）	0.25±0.14

平均値±標準偏差（定量限界（0.1ng/mL）以上の検出例で算出）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉*in vitro*ヒト皮膚透過性試験[18)]

Franz型水平静止セルの透過セルにヒト皮膚を装着し、シロリムスゲル0.0025g/cm^{2}を適用したときのシロリムス透過量及び皮膚中存在量を測定した。その結果、適用後24時間までレセプター液中にシロリムスは検出されず、シロリムスの皮膚透過性は低いことが示された。また、角質層には適用量の2.80%、角層下皮膚には適用量の0.42%が検出され、シロリムスは角質バリアを透過することが示された。

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

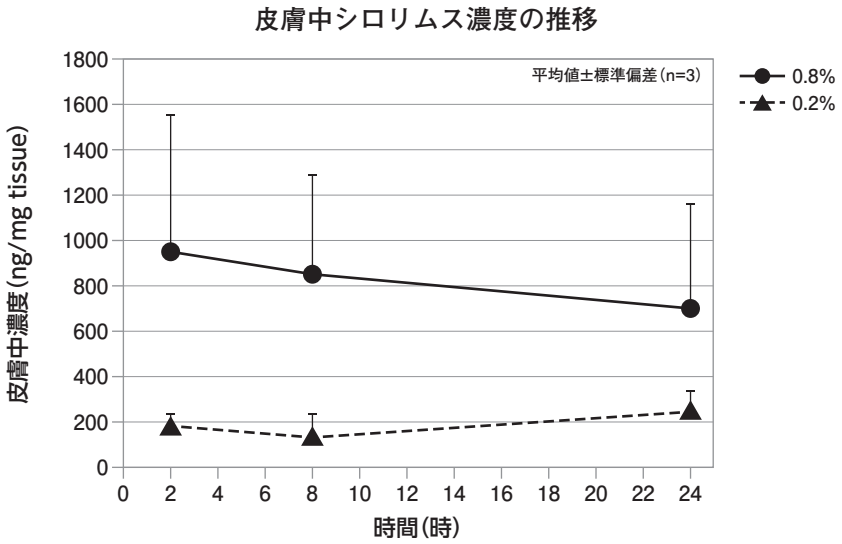
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉4週間反復投与における皮膚中濃度（マウス）[19)]

雌マウスの背部にシロリムスゲル剤（0.2%又は0.8%）を1日1回、4週間反復経皮投与したときの皮膚中シロリムス濃度は以下の通りであった。



6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

設定されていない

2．禁忌内容とその理由

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞
本項は、過敏症に対する一般的な注意事項として記載した。
本剤の成分及びシロリムス誘導体に対して過敏症のある患者に本剤を使用した場合、重篤な過敏症症状が発現するおそれがある。本剤の使用に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分及びシロリムス誘導体に対して過敏症の既往歴を有することが判明した場合には、本剤を使用しないこと。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照

5．重要な基本的注意とその理由

8．重要な基本的注意
光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤の使用時は、日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。［10.2、15.2参照］

＜解説＞
光線過敏を誘発する作用がモルモットで認められたこと、及び国内臨床試験時には直射日光回避のための対策[注)]を講じたために光感作性あるいは光線過敏を強く疑わせる有害事象が認められなかった可能性を踏まえて、設定した。

注）塗布部位及びその周辺への日焼け止めの使用、帽子の着用、日傘の使用、衣服等での遮光、可能な範囲での戸外活動の回避など

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

＜解説＞

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

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7　小児等

3歳未満の幼児等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。

＜解説＞

国内臨床試験において幼児（3歳未満）に対する使用実績がないため、設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
PUVA療法等の紫外線療法［8参照］	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。

＜解説＞

重要な基本的注意への記載に加え、一部の患者にはPUVA（psoralen ultraviolet A）療法等の紫外線療法が併用される可能性があることを踏まえ、他の外用剤の添付文書を参考に、設定した。

8．副作用

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) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(2) その他の副作用

11.2　その他の副作用

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

＜解説＞

「その他の副作用」の発現頻度は、第Ⅰ/Ⅱ相試験、検証試験及び長期試験の本剤投与群で発現した副作用を記載した。

（参考）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

試験	第Ⅰ/Ⅱ相試験			検証試験	長期試験
投与群	0.05%群	0.1%群	0.2%群	本剤群	本剤群
対象例数	8	8	8	30	94
発現例数（%）	3（37.5）	4（50.0）	7（87.5）	22（73.3）	68（72.3）

副作用	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
感染症および寄生虫症	**1（12.5）**	**0**	**0**	**0**	**4（4.3）**
結膜炎	0	0	0	0	1（1.1）
毛包炎	0	0	0	0	3（3.2）
せつ	0	0	0	0	1（1.1）
副鼻腔炎	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1（12.5）	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1（1.1）**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1（1.1）
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1（1.1）**
錯感覚	0	0	0	0	1（1.1）
眼障害	**0**	**0**	**0**	**2（6.7）**	**7（7.4）**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	1（1.1）
眼刺激	0	0	0	1（3.3）	7（7.4）
眼充血	0	0	0	1（3.3）	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1（1.1）**
ほてり	0	0	0	0	1（1.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1（1.1）**
鼻部不快感	0	0	0	0	1（1.1）
胃腸障害	**0**	**0**	**1（12.5）**	**1（3.3）**	**1（1.1）**
急性膵炎	0	0	0	1（3.3）	0
口内炎	0	0	1（12.5）	0	1（1.1）
皮膚および皮下組織障害	**3（37.5）**	**3（37.5）**	**7（87.5）**	**16（53.3）**	**56（59.6）**
ざ瘡	0	1（12.5）	0	2（6.7）	12（12.8）
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1（1.1）
皮膚炎	0	0	0	0	1（1.1）
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2（25.0）	1（3.3）	6（6.4）
接触皮膚炎	0	0	0	0	5（5.3）
皮膚乾燥	3（37.5）	3（37.5）	4（50.0）	11（36.7）	24（25.5）
湿疹	0	0	0	0	1（1.1）
紅斑	0	0	0	0	6（6.4）
そう痒症	0	0	0	5（16.7）	8（8.5）
発疹	0	0	0	0	1（1.1）
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1（1.1）
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1（1.1）
皮膚刺激	0	0	0	1（3.3）	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1（1.1）
乾皮症	0	0	1（12.5）	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	1（3.3）	0
皮膚出血	0	0	0	1（3.3）	1（1.1）
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1（3.3）**	**0**
蛋白尿	0	0	0	1（3.3）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1（12.5）**	**1（12.5）**	**0**	**11（36.7）**	**31（33.0）**
適用部位刺激感	1（12.5）	1（12.5）	0	11（36.7）	27（28.7）
異常感	0	0	0	0	1（1.1）
適用部位異常感覚	0	0	0	0	1（1.1）
適用部位腫脹	0	0	0	0	1（1.1）
適用部位出血	0	0	0	0	3（3.2）
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**1（1.1）**
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1（1.1）
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**2（2.1）**
皮膚擦過傷	0	0	0	0	2（2.1）

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

9．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1　薬剤交付時の注意

14.1.1　皮膚以外の部位（粘膜等）には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。

14.1.2　創傷、皮膚感染症又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて塗布すること。

＜解説＞

皮膚以外への使用実績がないこと、また添加物としてエタノールを含有することを考慮して、一般的な注意として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2　非臨床試験に基づく情報

モルモットの皮膚光感作性試験において、光線過敏様皮膚反応を示すとの報告がある[20]。［8参照］

＜解説＞

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[21)]

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
SDラット	経皮 2回/日	0、0.1、0.5、 2.0、8.0	概略の致死量：雌雄≧8.0 異常なし

(2) 反復投与毒性試験[22)]

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
SDラット	経皮 13週 (4週間回復群を含む)	0、0.1、0.5、 2.0、8.0	≧0.5：体重↓(雄) ≧2.0：肺胞マクロファージの集簇(雄) 8.0：肺の絶対重量↑(雌)、肺の相対重量↑、肺胞マクロファージの集簇(雌) 無毒性量：雄 0.1mg/kg/日、雌 2.0mg/kg/日
HWYラット	経皮 13週 (7週間回復群を含む)	0、0.5、2.0、 8.0	0.5：好中球数↑(雄)、好酸球比↓(雄) ≧0.5：ALT↑(雄)、肺の相対重量↑(雄) 2.0：リンパ球比↓(雌) ≧2.0：体重↓、摂餌量↓(雄)、好中球数・好中球比↑、リンパ球比↓(雄)、好酸球数・好酸球比↓(雄)、網赤血球数↑(雌)、血小板数↑、ALB・A/G↓(雌)、肺の相対重量↑(雌)、副腎の相対重量↑ 8.0：背部皮膚の被覆材周辺の創傷、全身の蒼白(雄2例)、暗赤褐色便(雄2例)、摂餌量↓(雌)、好酸球数・好酸球比↓(雌)、網赤血球数↑(雄)、APTT延長、ALB・A/G↓(雄)、AST↑(雌)、LD・CK・UN↑、CRE↓(雌)、Ca・TP↓、胸腺の相対重量↓(雄)、卵巣重量↓(雌)、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節での泡沫状マクロファージ↑、肺胞マクロファージの集簇、顎下リンパ節でのラッセル小体↑、胸腺でのマクロファージ↑、副腎の球状帯の微細空胞 無毒性量：雌雄 0.5mg/kg/日未満
サル	経皮 13週 (4週間回復群を含む)	0、0.05、0.25、 1.0、4.0	異常なし 無毒性量：雌雄 4.0mg/kg/日

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
サル	経皮 39週	0、0.25、1.0、4.0	1.0：瀕死期屠殺(雌1例)〔軟便/下痢、体重↓、摂餌量↓、自発運動↓、横臥位、刺激に対する反応性↓、体温↓、盲腸炎/直腸炎/結腸炎、盲腸及び結腸のガス貯留・拡張と消化管の変化(うっ血、線維素様血栓、出血、粘膜上皮の単細胞壊死及び剥離など)、胸腺・副腎・腎臓・骨髄・リンパ節・骨格筋などの二次的変化〕、軟便(雄1例)、近位尿細管上皮の好酸性/褐色顆粒(雌) 4.0：瀕死期屠殺(雄1例)〔軟便/下痢、体重↓、摂餌量↓、自発運動↓、横臥位、刺激に対する反応性↓、体温↓、盲腸炎/直腸炎/結腸炎、胸腺・副腎・腎臓・骨髄・リンパ節・骨格筋などの二次的変化、血小板数・好中球数↑、リンパ球数↓、APTT延長、AST・CK・GLU・UN・CRE↑、Ca・Na・K・Cl↓〕、軟便(雌1例)、尿蛋白↑(雄1例)、プロトロンビン時間↓(雌1例)、近位尿細管上皮の好酸性/褐色顆粒 無毒性量：雌雄 0.25mg/kg/日

↑：上昇、↓：低下

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験[23)]

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量又は濃度	結果
がん原性	マウス	経皮 19週	0、0.2、0.8%を15mg/日	陰性

(5) 生殖発生毒性試験（新生児毒性試験）[24)]

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
幼若SD ラット (22日齢)	経皮 4週	0、0.1、0.5、2.0、8.0	≧2.0：Hb・Ht↑(雌)、AST・ALT↑、肺重量↑(雌)、肺胞マクロファージの集簇 8.0：Ht↑(雄)、血小板数↓、好中球比↑(雌)、リンパ球比↓(雌)、胸腺重量↓、胸腺での染色性マクロファージ↑(雄) 無毒性量：雌雄 0.5mg/kg/日
幼若HWY ラット (22日齢)	経皮 7週	0、0.5、2.0、8.0	0.5：投与部位周辺(腰部又は側腹部)の創傷(雌)、体重↓(雌) ≧0.5：胸腺のマクロファージ↑(雌)、腸間膜リンパ節のマクロファージ↑、脾臓の髄外造血亢進、副腎球状帯の微細空胞化 ≧2.0：投与部位周辺(腰部又は側腹部)の創傷、体重↓、摂餌量↓、血小板数↑、白血球分類での数/比率の変動、APTT延長、ALB・A/G↓、胸腺のマクロファージ↑(雄)、腸間膜リンパ節皮質でのリンパ球↓(雄) 8.0：膣開口の遅れ(雌)、網赤血球↑、CRE↓、CHO↑、PL↑(雄)、AST・ALT・ALP・CK↑(雌)、IP・Ca↓(雌)、TP↓、胸腺皮質でのリンパ球↓及びリンパ球壊死(雌)、顎下リンパ節でのマクロファージ↑、顎下リンパ節皮質でのリンパ球↓(雄)、腸間膜リンパ節皮質でのリンパ球↓(雌) 無毒性量：雄 0.5mg/kg/日、雌 0.5mg/kg/日未満

↑：上昇、↓：低下

(6) 局所刺激性試験[25)]

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量又は濃度	結果
皮膚刺激性	ウサギ	塗布 1回	0、0.01、0.05、0.2%を0.5g	陰性
眼刺激性	ウサギ	点眼 1回	0、0.01、0.05、0.2%を0.1g	中程度の眼刺激性がみられたが、基剤によるものであった
皮膚刺激性 （最終製剤）	ウサギ	塗布 1回	0、0.2%最終製剤、0.2%劣化品を0.5g	陰性

(7) その他の特殊毒性[26-28)]

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量又は濃度	結果
光毒性	3T3細胞	*in vitro*	0、3.125～175 μg/mL	陰性
皮膚感作性	モルモット	塗布 Adjuvant & Patch Test法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.05、0.2、0.8%	陰性
皮膚光感作性	モルモット	塗布 Adjuvant & Strip法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.05、0.2%	基剤及び本剤の惹起ともUVA照射部位に紅斑がみられた
皮膚光感作性 （補足）	モルモット	塗布 Kochever法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.05、0.2%	アジュバントを使用しない本法でも、基剤及び本剤の惹起でUVA照射部位に紅斑がみられ、本剤の光線過敏様皮膚反応が示唆された
皮膚光感作性 （最終製剤）	モルモット	塗布 Kochever法	感作：0、0.8% 惹起：0、0.2%最終製剤	基剤及び本剤の惹起ともUVA照射部位に紅斑がみられ、上記の皮膚光感作性試験（補足）と同様の結果であった
不純物の変異原性	*in silico*		不純物10物質	警告構造なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

［製剤］

ラパリムスゲル0.2％：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

［有効成分］

シロリムス：劇薬

２．有効期間

有効期間：15箇月

３．包装状態での貯法

貯法：密封容器・2～8℃保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 火気に近づけないこと。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

６．同一成分・同効薬

同一成分：ラパリムス錠1mg

同効薬：なし

７．国際誕生年月日

1999年9月

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018年3月23日

承認番号：23000AMX00464000

薬価基準収載年月日：2018年5月22日

販売開始年月日：2018年6月6日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2018年3月23日～ 2028年3月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	包装	HOT（9桁）番号	RSS販売包装コード	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算処理システムコード
ラパリムスゲル0.2%	10gチューブ入り　1本	126251301	14987846111011	4291700Q1028	622625101

14. 保険給付上の注意

保険上、難病指定に伴い公費負担の対象疾患である。公費負担の対象となるには認定基準がある。

Ⅺ. 文献

1．引用文献

1）Agata T. Gann Monograph on Cancer Research 1999; 46: 27-35
2）Ohno K et al. Gann Monograph on Cancer Research 1999; 46: 53-59
3）難病情報センター 結節性硬化症 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4385
4）Wataya-Kaneda M et al. JAMA Dermatol 2015; 151 (7) : 722-730（PMID: 25692384）
5）Wataya-Kaneda M et al. Arch Dermatol 2012; 148 (1) : 138-139（PMID: 22250258）
6）Knöpfel N et al. Actas Dermosifiliogr 2014; 105 (8) : 802-803（PMID: 24355193）
7）Tarasewicz A et al. Transplant Proc 2009; 41 (9) : 3677-3682（PMID: 19917366）
8）Micozkadioglu H et al. Ren Fail 2010; 32 (10) : 1233-1236（PMID: 20954988）
9）Muzic JG et al. JAMA Dermatol 2014; 150 (9) : 1024-1025（PMID: 24919623）
10）Nathan N et al. J Am Acad Dermatol 2015; 73 (5) : 802-808（PMID: 26365597）
11）社内資料：第Ⅰ/Ⅱ相試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
12）Wataya-Kaneda M et al. JAMA Dermatol 2017; 153 (1) : 39-48（PMID: 27837201）
13）社内資料：国内検証試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
14）Wataya-Kaneda M et al. JAMA Dermatol 2018; 154 (7) : 781-788（PMID: 29800026）
15）社内資料：国内長期投与試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
16）社内資料：マウスの結節性硬化症モデルにおけるシロリムス局所適用による腫瘍縮小作用（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1）
17）Rauktys A et al. BMC Dermatol. 2008; 8: 1（PMID: 18226258）
18）社内資料：*in vitro*ヒト皮膚透過性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.4.3.1）
19）社内資料：マウス4週間反復投与トキシコキネティクス（皮膚中濃度）（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.4.4.1）
20）社内資料：シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.8.7）
21）社内資料：単回投与毒性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.2）
22）社内資料：反復投与毒性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.3）
23）社内資料：がん原性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.5）
24）社内資料：新生児の試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.6.4）
25）社内資料：局所刺激性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.7）
26）社内資料：光毒性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.8.1）
27）社内資料：皮膚感作性試験（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.8）
28）社内資料：不純物の変異原性の検討（2018年03月23日承認、申請資料概要 2.6.6.1）

2．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1．主な外国での発売状況

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

2．海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2．その他の関連資料

該当資料なし

Nobelpharma
ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1－17－24

RPA-G-001-CBD
2022年6月改訂