

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

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)

承認番号	23000AMX00464000
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年6月
国際誕生	1999年9月

貯 法：密封容器・2～8℃保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
注 意：火気に近づけないこと

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

※※【組成・性状】

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

【効能・効果】

結節性硬化症に伴う皮膚病変

《効能・効果に関連する使用上の注意》

白斑、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する本剤の有効性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、1日2回、患部に適量を塗布する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 1日あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にすること。

年齢（体表面積）区分	1日最大塗布量
5歳以下（0.8m ² 未満）	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

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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

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

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法等の紫外線療法	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。

3. 副作用

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

(1) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊婦に対する安全性は確立していない]

5. 小児等への投与

3歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

6. 適用上の注意

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

7. その他の注意

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

【薬物動態】

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

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

*：定量限界（0.1ng/mL）未満の症例は集計から除外した。

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

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

*：定量限界（0.1ng/mL）未満の症例は集計から除外した。

【臨床成績】²⁾

日本人結節性硬化症患者62例（成人35例、小児27例）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（国内検証試験）において、本剤又はプラセボを1日2回、12週間塗布した。なお、投与量は病変部50cm²（両頬の面積に相当）あたり0.125gを目安とし、年齢に応じて1日あたりの上限（5歳以下0.4g、6～11歳0.6g、12歳以上0.8g）が規定された。また、各年齢区分の標準的な体格（体表面積）から大きく逸脱する場合は、体表面積に応じた塗布上限（体表面積0.8m²未満0.4g、0.8m²以上1.3m²未満0.6g、1.3m²以上0.8g）とされた。主要評価項目である12週後の血管線維腫の改善度（中央写真判定）の分布は表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた（Wilcoxon順位検定p<0.001）。

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

【薬効薬理】

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

【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：シロリムス

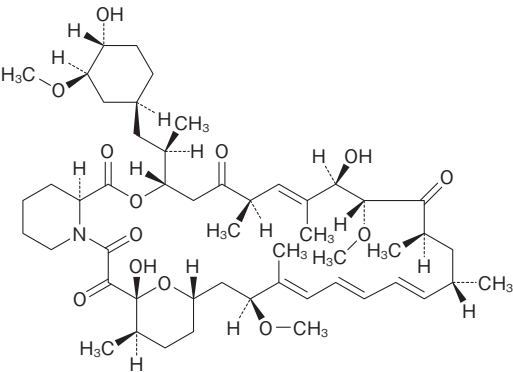
英 名：Sirolimus

化学名：(1*R*, 9*S*, 12*S*, 15*R*, 16*E*, 18*R*, 19*R*, 21*R*, 23*S*, 24*E*, 26*E*, 28*E*, 30*S*, 32*S*, 35*R*)-1, 18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*, 3*R*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30. 3. 1. 0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン

分子式：C₅₁H₇₉NO₁₃

分子量：914.17

構造式：



性 状：白色～灰白色の粉末

融 点：180～185℃（分解）

【承認条件】

1. 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. 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。

【包装】

10gチューブ入り 1本

【主要文献】

- 1) 社内資料：シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験
- ※2) Wataya-Kaneda M. et al. : JAMA Dermatol. 2018, 154 : 781
- 3) 社内資料：国内長期投与試験
- 4) Rauktys A. et al. : BMC Dermatology 2008, 8 : 1

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

※製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24