

DIレター

NO.1
2021年8月

■ 医薬品適正使用情報

ラツード錠20mg, 40mg, 60mg, 80mg	2
ラパリムス錠1mg	9

医薬品適正使用情報

令和2年5月20日薬価収載

薬効分類番号	1179	規制区分	劇・処方箋	社名	大日本住友
商品名	成分・含量		識別コード（本体）	薬価¥	最小包装単位
ラツーダ錠20mg	ルラシドン塩酸塩20mg		—	178.70	10錠（PTP）×10
ラツーダ錠40mg	ルラシドン塩酸塩40mg		—	328.90	10錠（PTP）×10
ラツーダ錠60mg	ルラシドン塩酸塩60mg		—	469.90	10錠（PTP）×10
ラツーダ錠80mg	ルラシドン塩酸塩80mg		—	482.40	10錠（PTP）×10
厚生労働省コード	20mg錠：1179061F1022, 40mg錠：1179061F2029 60mg錠：1179061F3025, 80mg錠：1179061F4021				

概 要

【製剤情報】

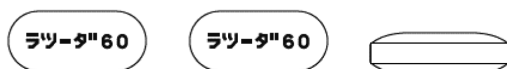
ラツーダ錠 20mg



ラツーダ錠 40mg



ラツーダ錠 60mg



ラツーダ錠 80mg



剤 形	フィルムコーティング錠 コーティングの理由：非開示				
色	20mg錠, 40mg錠：白色～帯黄白色，円形の割線入り 60mg錠：白色～帯黄白色，楕円形 80mg錠：白色～帯黄白色，楕円形の割線入り				
外 形		直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	
	20mg	約6.1	約2.9	約82	
	40mg	約8.1	約3.3	約163	
		長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）
	60mg	約13.3	約5.7	約3.8	約243
	80mg	約12.2	約6.9	約5.2	約324
貯 法	室温保存				
有効期間	3年				
一 包 化	無包装状態の安定性 温度：50℃，褐色ガラス瓶（密栓），3ヵ月保存した結果， 20mg, 60mg, 80mg：変化なし，40mg：1ヵ月で硬度上昇（規格内^{a)}） 湿度：25℃，75%RH，褐色ガラス瓶（開栓），3ヵ月保存した結果， 20mg：1ヵ月で硬度低下（規格内^{a)}），40mg, 60mg, 80mg変化なし 光：25℃，3000lx（D65 ランプ）無色透明ガラスシャーレ^{b)} 120万lx・hr^{c)} 変化なし 試験項目：性状，確認試験，溶出性，含量，類縁物質，硬度 a) 硬度変化が30%以上で，硬度が2.0kg重以上 b) 20mg, 60mgは外蓋（ポリ塩化ビニリデンフィルム）あり c) 総照度120万lx・hr以上，総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上を照射				

インタビューフォームより

粉 砕	推奨しない <参考> ・25℃, 75%RH褐色ガラス瓶（開栓）、3ヵ月保存した結果、20mg, 40mg：性状、含量変化なし。 ・25℃, 500lx, ガラスシャーレ45日保存した結果、20mg：性状変化なし、含量低下。80mg：性状変化なし、含量低下。 メーカー聞き取り
経管投与	推奨しない <参考> 温湯（55℃）に5分間入れ、混和したところ、崩壊した。 その懸濁液は、8Fr.のチューブを通過した。 メーカー聞き取り

【薬理作用】

ルラシドンは、ドパミンD₂受容体アンタゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用、5-HT₇受容体アンタゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用を併せ持ち、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられる（*in vitro*）。

*同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：パリエリドン（インヴェガ®錠）、アリピプラゾール（エビリファイ® 他）、オランザピン（ジプレキサ® 他）、ブレクスピプラゾール（レキサルティ®錠）、クエチアピンフマル酸塩（セロクエル® 他）、アセナピンマレイン酸塩（シクレスト®舌下錠）、プロナンセリン（ロナセン® 他）、ペロスピロン塩酸塩（ルーラン®錠）、リスベリドン（リスパダール® 他）

【効能又は効果】

○統合失調症

○双極性障害におけるうつ症状の改善

【脳内の神経伝達物質（ドパミン、セロトニンなど）のバランスを整えることにより、強い不安や緊張感、意欲の低下、気分の落ち込みなどの症状をやわらげます。通常、統合失調症や双極性障害におけるうつ症状の改善に用いられます。（「くすりのしおり」より）】

【効能又は効果に関する解説】

- ・本剤は、ドパミンD₂受容体、セロトニン5-HT_{2A}受容体及び5-HT₇受容体に対してはアンタゴニスト、5-HT_{1A}受容体に対してはパーシャルアゴニストとして作用する非定型抗精神病薬である。
- ・本剤は、統合失調症の陽性症状の指標と考えられているラットメタンフェタミン誘発運動過多を抑制し、認知機能障害の指標と考えられているスコボラミン/MK-801誘発性の受動的回避試験におけるステップスルー潜時の短縮を改善し、ラットマイクロダイアリシスにおいて、認知機能や陰性症状に対する改善作用及び抗うつ作用発現との関連が示唆されている前頭前皮質でのドパミン遊離量を増加させた（*in vivo*）。
- ・本剤は、ラット恐怖条件付けすくみ行動評価、ラットフォーゲル型水飲みコンフリクト試験、ラット電撃プローブ埋め隠し試験及びラット社会相互行動評価でうつ・不安症状の指標とされる行動変化を抑制又は改善した（*in vivo*）。
- ・急性期の統合失調症患者483例（日本人患者107例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤40mg又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与したとき、本剤40mg群のベースラインからのPANSS^{*1}合計スコアは投与6週後でプラセボと比較して有意に改善した。
- ・大うつ病エピソードを有する双極I型障害患者525例（日本人患者179例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤20～60mg、80～120mg又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与したとき、ベースラインから投与6週後のMADRS^{*2}合計スコア変化量は本剤20～60mg群でプラセボ群と比較して有意に大きかった。

※1：Positive and Negative Syndrome Scale；陽性・陰性症状評価尺度

※2：Montgomery-Asberg Depression Rating Scale；モンゴメリー・アスバーグうつ病評価尺度

【用法及び用量】

〈統合失調症〉

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として40mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は80mgを超えないこと。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として20～60mgを1日1回食後経口投与する。なお、開始用量は20mg、増量幅は1日量として20mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は60mgを超えないこと。

〔飲み忘れへの注意：飲み忘れた場合は、気がついた時点で食後または軽食をとった後に1回分を飲んでください。ただし、次に飲む時間が近い場合は服用しないで、その後は指示された時間から飲んでください。絶対に2回分を一度に飲んではいけません。〔「くすりのしおり」より〕〕

【用法及び用量に関連する注意】

〈統合失調症〉

- ・ 忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- ・ 中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。

	血清クレアチニン Cr* (mg/dL)	クレアチニン クリアランス (CLcr, mL/min)	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の 腎機能障害	男性：1.4 < Cr ≤ 2.4 女性：1.2 < Cr ≤ 2.0	30 ≤ CLcr < 50	20mg	10mg	40mg	60mg
重度の 腎機能障害	男性：Cr > 2.4 女性：Cr > 2.0	CLcr < 30	20mg	10mg	20mg	60mg

※ CLcrに相当する換算値（年齢60歳，体重65kg）

- ・ 中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。

	Child-Pugh 分類	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の 肝機能障害	B	20mg	10mg	40mg	60mg
重度の 肝機能障害	C	20mg	10mg	20mg	30mg

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

- ・ 中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。

	血清クレアチニン Cr* (mg/dL)	クレアチニン クリアランス (CLcr, mL/min)	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の 腎機能障害	男性：1.4 < Cr ≤ 2.4 女性：1.2 < Cr ≤ 2.0	30 ≤ CLcr < 50	10mg	10mg	—	60mg
重度の 腎機能障害	男性：Cr > 2.4 女性：Cr > 2.0	CLcr < 30	10mg	10mg	—	60mg

※ CLcrに相当する換算値（年齢60歳，体重65kg），—：設定なし

- ・中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。

	Child-Pugh 分類	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の肝機能障害	B	10mg	10mg	—	60mg
重度の肝機能障害	C	10mg	10mg	—	30mg

—：設定なし

【用法及び用量に関する解説】

〈統合失調症〉

- ・P2-J001試験において、20mg/日は有効性が確認されず、投与初期及び試験全体の原疾患の悪化による中止割合が他の用量群より高かったこと、一方、80mg/日で投与を開始すると、投与初期の有害事象による中止割合が他の用量群よりも高かったことから、40mg/日を開始用量として設定された。
- ・P3-J066試験において、40mg/日はプラセボに対する優越性が検証されていること、これまでの国内試験及び海外試験で安全性上大きな問題はみられず、各用量投与時の安全性に大きな違いはなかった一方、錐体外路症状の発現割合は、本剤の用量増加に伴って高くなる傾向がみられたことから、維持用量は40mg/日とされた。
- ・P3-J056試験において、事前に規定された解析対象集団であるmITT集団^{*3}では40及び80mg/日の有効性は検証されなかったものの、無作為化の群間比較の観点から妥当と考えられるITT集団^{*4}を対象とした事後解析では両用量での有効性が確認された。また、本剤は、40mg/日から80mg/日に増量することによって、BPRS^{*5}又はPANSS合計スコア変化量が大きくなる傾向が認められており、80mg/日への増量効果があると考えられたことから、最大用量は80mg/日とされた。

※3：主要な解析集団。試験計画時に、有効性評価への影響を考慮して、ロラゼパム又は他の睡眠導入剤を服用後12時間以内のデータを除外する規定とした。

※4：盲検解除後に追加した解析集団。mITT集団で除外したデータを含めた。

※5：Brief Psychiatric Rating Scale；簡易精神症状評価尺度

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

- ・BP-P3-J001試験において、本剤が有効性を示す最低用量は20mg/日であり、忍容性も問題ないことが確認された一方、アカシジアは20～60mg/日群より80～120mg/日群で多く発現した。また、BPP3-J002試験での投与開始7日以内のアカシジアの発現割合は20mg/日から漸増した患者より60mg/日で投与を開始した患者で大きかったことから、開始用量は20mg/日とした。
- ・BP-P3-J001試験で、20～60mg/日群はプラセボ群に比べて、MADRS合計スコアを有意に改善し、有効性が検証されている一方、80～120mg/日群では有効性が検証されなかったことから、最大用量は60mg/日とした。増量幅はBP-P3-J001試験の結果に基づき20mg/日とした。
- ・パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者への投与：錐体外路症状が悪化するおそれがある。
- ・てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者への投与：痙攣閾値を低下させるおそれがある。
- ・脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者への投与：悪性症候群が起りやすい。
- ・自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者への投与：自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。
- ・糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者への投与：血糖値が上昇することがある。
- ・不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者への投与：QTが延長する可能性がある。
- ・心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者への投与：一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。
- ・不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者への投与：肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。
- ・中等度以上の腎機能障害患者への投与：血中濃度が上昇するおそれがある。

外国で実施した臨床試験にて腎機能障害のある患者に本剤を単回経口投与したとき、中等度以上の腎機能障害のある患者では健康成人に比べてAUC及びC_{max}の上昇が認められた。

- ・中等度以上の肝機能障害患者への投与：血中濃度が上昇するおそれがある。

外国で実施した臨床試験にて肝機能障害のある患者に本剤を単回経口投与したとき、中等度以上の肝機能障害のある患者では健康成人に比べてAUCの上昇が認められた。

- ・妊婦への投与：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。
- ・授乳婦への投与：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。
- ・過量投与：外国において、過量投与例で錐体外路症状、昏睡、呼吸抑制、不整脈、低血圧等があらわれたとの報告がある。

【禁忌】

- ・昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- ・バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- ・CYP3A4を強く阻害する薬剤（アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール（イトリゾール[®]）、ボリコナゾール（ブイフェンド[®]）、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリード[®]、オラビ[®]）、フルコナゾール（ジフルカン[®]）、ホスフルコナゾール（プロジフ[®]）、ボサコナゾール（ノクサフィル[®]）、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル（ノービア[®]）、ロピナビル・リトナビル配合剤（カレトラ[®]）、ネルフィナビル（ビラセプト）、ダルナビル（プリジスタ[®]）、アタザナビル（レイアタツツ[®]）、ホスアンブレナビル（レクシヴァ[®]）、コピシスタットを含む製剤（スタリビルド[®]、ゲンボイヤ[®]、プレジコビックス[®]、シムツーザ[®]）、クラリスロマイシン（クラリシッド[®]）を投与中の患者
- ・CYP3A4を強く誘導する薬剤（リファンピシン、フェニトイン）を投与中の患者
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）

【副作用】 *は重大な副作用

悪性症候群*（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

遅発性ジスキネジア*（1%未満）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

痙攣*（頻度不明）

痙攣（強直間代性、部分発作及びミオクローヌス発作等）があらわれることがある。

高血糖*（1%未満）、糖尿病性ケトアシドーシス*、糖尿病性昏睡*（いずれも頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

肺塞栓症*、深部静脈血栓症*（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

横紋筋融解症*（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

無顆粒球症*（頻度不明）、白血球減少*（1%未満）

抗精神病薬の投与による白血球減少が報告されており、一部無顆粒球症に至った症例も報告されている。承認時までに実施した国内臨床試験では無顆粒球症及び白血球減少に関連した重篤な副作用は報告されていないが、無顆粒球症は発現した場合には致命的な転帰をたどることがあり、適切な処置を行う必要があることから、他の抗精神病薬と同様に注意喚起されている。

動悸0.5%（4/876）

悪心4.3%（38/876）、嘔吐2.3%（20/876）、便秘2.2%（19/876）、腹部不快感1.0%（9/876）、口内乾燥0.7%（6/876）、上腹部痛0.5%（4/876）、流涎過多0.5%（4/876）

無力症0.6%（5/876）、口渇0.6%（5/876）

食欲減退0.8%（7/876）、食欲亢進0.6%（5/876）

筋固縮1.0%（9/876）

アカシジア8.3%（73/876）、傾眠3.1%（27/876）、頭痛2.7%（24/876）、振戦1.9%（17/876）、パーキンソニズム1.4%（12/876）、ジストニア1.3%（11/876）、浮動性めまい1.1%（10/876）、ジスキネジア0.9%（8/876）、運動緩慢0.7%（6/876）

統合失調症3.0%（26/876）、不眠症2.7%（24/876）、不安1.9%（17/876）、精神病性障害0.7%（6/876）、激越0.5%（4/876）、易刺激性0.5%（4/876）

そう痒症1.0%（9/876）、多汗症0.7%（6/876）、蕁麻疹0.6%（5/876）

臨床検査値異常：血中プロラクチン増加1.1%（10/876）、体重増加1.0%（9/876）、体重減少0.8%（7/876）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加0.6%（5/876）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加0.6%（5/876）、心電図QT延長0.6%（5/876）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加0.5%（4/876）、血中ブドウ糖増加0.3%（3/876）、尿中蛋白陽性0.2%（2/876）

【相互作用】

併用禁忌

○本剤の作用増強のおそれ：

- ・CYP3A4を強く阻害する薬剤：（アゾール系抗真菌剤：イトラコナゾール（イトリゾール[®]）、ボリコナゾール（ブイフェンド[®]）、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリード[®]、オラビ[®]）、フルコナゾール（ジフルカン[®]）、ホスフルコナゾール（プロジフ[®]）、ボサコナゾール（ノクサフィル[®]）
- ・HIVプロテアーゼ阻害剤：リトナビル（ノービア[®]）、ロピナビル・リトナビル配合剤（カレトラ[®]）、ネルフィナビル（ビラセプト[®]）、ダルナビル（プリジスタ[®]）、アタザナビル（レイアタツ[®]）、ホスアンブレナビル（レクシヴェア[®]）、コビススタットを含む製剤（スタリビルド[®]、ゲンボイヤ[®]、プレジコビックス[®]、シムツォザ[®]）
- ・クラリスロマイシン（クラリシッド[®]）

○本剤の作用減弱のおそれ：CYP3A4を強く誘導する薬剤（リファンピシン（リファジン[®]）、フェニトイン（アレピアチン[®]））

○重篤な血圧降下を起こす可能性：アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）（ボスミン[®]）

アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

併用注意

○相互に中枢神経抑制作用増強のおそれ：中枢神経抑制剤、アルコール

○相互に作用減弱のおそれ：ドパミン作動薬（レボドパ製剤、プロモクリプチン等）

○本剤の作用増強のおそれ：CYP3A4を阻害する薬剤（ジルチアゼム、エリスロマイシン、ペラパミル等）

ジルチアゼムとの併用により、本剤のAUC及びC_{max}がそれぞれ2.2倍及び2.1倍に増加した。

○本剤の血中濃度が上昇し、作用増強のおそれ：グレープフルーツ含有食品

○本剤の作用減弱のおそれ：CYP3A4を誘導する薬剤（カルバマゼピン、バルビツール酸誘導体、ボセンタン、エファピレンツ、エトラピリン、モダフィニル、セント・ジョーンズ・ワート含有食品等）

【薬物動態】

- ・ T_{max} ：1.5 (h)， $t_{1/2}$ ：22.4 (h)（本剤40mg，健康成人11例，食後単回経口投与）
- ・ 食事の影響を受けやすい。血清中ルラシドンの C_{max} ， AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$ は，空腹時投与に比べて食後投与では2.4倍，1.7倍及び1.7倍に増加した。
- ・ 本剤は，主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。
- ・ 本剤は，主に代謝により体内から消失し，健康成人男性11例に ^{14}C 標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与したとき，尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の9.19～19.1%及び67.2～80.1%であった。
- ・ Caco-2細胞又はトランスポーター発現系細胞を用いた検討で，P糖蛋白，BCRP，OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示された (*in vitro*)。
- ・ ヒト新鮮肝細胞を用いた検討で，CYP 酵素 (CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4) に対する誘導能をほとんど示さなかった。
- ・ ヒト肝ミクロソームを用いた検討でCYP1A2，CYP2B6，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4に対して顕著な阻害能を示さなかった。CYP2C8，CYP2C9及びCYP2C19に対しては阻害作用 (IC_{50} は5.9～7.4 μ mol/L) を示した (*in vitro*) が，臨床用量では上記CYP 酵素を阻害しないと考えられた。
- ・ 吸収率について，健康成人男性に ^{14}C 標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与したときの尿中放射能排泄率から，経口投与後9.19～19.1%が吸収されていると考えられた。
- ・ 蛋白結合率は，99.8%以上 (*in vitro*，ヒト血清，100ng/mL～1 μ g/mL，平衡透析法)。

その他の注意

〈統合失調症，双極性障害におけるうつ症状の改善〉

- (1) 本剤による治療中，原因不明の突然死が報告されている。
- (2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において，類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお，本剤との関連性については検討されておらず，明確ではない。また，外国での疫学調査において，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

- (1) 外国で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした，複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において，24歳以下の患者では，自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお，25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず，65歳以上においてはそのリスクが減少した。

医薬品適正使用情報

平成26年9月2日薬価収載

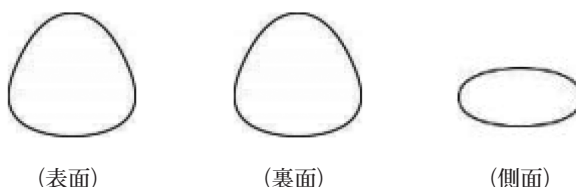
薬効分類番号	4291	規制区分	劇・処方箋	社名	ノーベルファーマ	
商品名		成分・含量		識別コード（本体）	薬価¥	最小包装単位
ラパリムス錠 1 mg		シロリムス 1 mg		－	1308.80	PTP30錠 (10錠×3)
厚生労働省コード	4291035F1023					

* 希少疾病用医薬品

概 要

【製剤情報】

ラパリムス錠 1mg



剤 形	糖衣錠 コーティングの理由：原薬が光に対して不安定であるため。
色	白色
外 形	直径（高さ）約9.8mm，厚さ約4.7mm，質量約360mg
貯 法	室温保存
使用期限	3年
一 包 化	有効成分の安定性 光：25℃，60%RH，照度約5000lx（昼光色蛍光ランプ）／フリントガラス容器（シリカゲル無）／3ヵ月／類縁物質の増加 含量低下 長期保存試験 25℃±2℃／60%RH±5%RH／PTP包装／36ヵ月／規格内 加速試験 40℃±2℃／75%RH±5%RH／PTP包装／6ヵ月／規格内 苛酷試験 光／120万lx・h200W・h/m ² ／PTP包装／規格内
粉 碎	安全性及び有効性は確立していないため，推奨しない。
経管投与	経管投与試験を行っていない。

【薬理作用】

リンパ脈管筋腫症（lymphangioliomyomatosis：LAM）患者では，肺のLAM病変を形成する細胞でmammalian target of rapamycin（mTOR）系が活性化していること，mTOR阻害剤であるシロリムスがLAM患者の平滑筋様細胞における過剰リン酸化とDNA合成を阻害することが明らかとなっている。シロリムスは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LAM細胞の増殖を妨げ，また血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF）やマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）の産生を抑制させることで，LAMの病態進行を抑制すると考えられる。

* 同種同効薬

同一成分：ラパリムス®ゲル

同 効 薬：該当しない

【効能又は効果】

○リンパ脈管筋腫症

〔リンパ脈管筋腫症で活性化しているmTORを阻害することで，過剰な細胞増殖を抑えます。通常，リンパ脈管筋腫症の治療に用いられます。（「くすりのしおり」より）〕

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- ・本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。

LAMの臨床像は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) やリンパ球性間質性肺炎、アミロイドーシス (嚢胞性肺病変を呈する場合) 等の多くの呼吸器疾患に類似している。また、LAMの肺病変の有無は胸部単純性X線写真では検出感度が低く、軽症の症例では見逃されやすいため高分解能CT撮影が必要である。2008年、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によりLAMの診断基準が定められ、日本呼吸器学会誌に掲載されたので、参照するよう注意喚起された。

【効能又は効果に関する解説】

- ・本剤は、腎移植後の臓器拒絶反応の予防を適応とする免疫抑制剤として、1999年9月に米国で初めて承認を受けた。その後、同様の免疫抑制剤として、米国を含め97ヵ国以上で承認されておりRapamune®の商品名で販売されている。
- ・LAMは妊娠可能な女性に好発する希少疾患であり、遺伝性のない孤発性LAMと遺伝性の結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex : TSC) に合併するLAMの2種類がある。米国第I / II相試験 (CAST試験 : 本剤投与を12ヵ月間、さらに本剤無投与で12ヵ月間観察) はLAMやTSCの肺外病変である血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma : AML) の患者を対象に実施され、LAM患者における肺機能の改善やAMLの縮小が認められた。
- ・LAM患者のみを対象とした国際多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験 (MILES試験) が2006年に開始され、本剤の肺機能等の改善効果と安全性プロファイルが確認された。
本剤はLAM患者の1秒量 (Forced Expiratory Volume in 1 second : FEV₁) 及び努力肺活量 (Forced Vital Capacity : FVC) を維持する。MILES試験において、LAM患者のFEV₁及びFVCが本剤投与期間中 (12ヵ月) 安定することが報告された。
- ・日本人に対する本剤の安全性情報をさらに集積することを主目的に、国内医師主導治験 (MLSTS試験) が行われた。本剤を2年間投与したときの安全性を主要評価項目、有効性及び薬物動態を副次評価項目とし、MILES試験と同様に、すべての患者で本剤を2 mg/日投与で開始し、全血中薬物トラフ濃度を5～15 ng/mLの範囲となるよう投与量を調節した。本剤の12ヵ月間投与の中間報告により、MILES試験と同様の安全性が確認され、有効性についてもMILES試験と同程度に呼吸機能 (FEV₁及びFVC) を安定させることが確認された。以上の結果から本剤は、LAMの主症状である呼吸機能を安定させることが確認されたことから、効能・効果として「リンパ脈管筋腫症」が設定された。
- ・乳び滲出液に対する効果 : 乳び滲出液が認められた12例で、本剤の投与により9例で完全に消失し、2例で部分的消失が認められた。

【用法及び用量】

通常、成人にはシロリムスとして2 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回4 mgを超えないこと。

〔飲み忘れへの注意 : 飲み忘れた場合は医師または薬剤師に相談してください。絶対に2回分を一度に飲まないでください。 (「くすりのしおり」より)〕

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 高脂肪食の摂取後に本剤を投与した場合、血中濃度が増加するとの報告がある。安定した血中濃度を維持できるように、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。

高脂肪食摂取後に本剤を単回経口投与すると、空腹時に比べて、 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} がそれぞれ32% (19分)、65%、23%及び23%増加したが、 $t_{1/2}$ は食事の影響を受けなかった。また、食後に本剤を投与すると被験者間及び被験者内の変動が大きくなった。 t_{max} 及び C_{max} は食事で影響されたが、 $t_{1/2}$ は影響されず、高脂肪食ではバイオアベイラビリティが増加することが示された。以上のことから本剤は特に高脂肪食とともに摂取すると薬物動態に影響を受けやすいこと、また、本剤のトラフ濃度を一定に保つために食事とのタイミングを一定に保つことが重要であると考えられた。

2. 本剤のトラフ濃度や投与量の増加に伴い、間質性肺疾患の発現リスクが増加する可能性がある。間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮し、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続
軽度の臨床症状 ^{注1} を認める (日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬し、症状の改善を認めた場合には投与再開可能とする。
重度の臨床症状 ^{注1} を認める (日常生活に支障があり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性をうわまわると判断された場合のみ、投与中止前の半量からの投与再開可能とする。
生命を脅かす：緊急処置を要する (挿管・人工呼吸管理を要する)	投与中止

注1：咳嗽、呼吸困難、発熱等

日本人LAM患者（MLSTS試験）において2例の間質性肺疾患が認められた。このうち、1例は臨床症状を認め入院治療を要し、本剤の投与を中止した。他の1例は無症状であったが、本剤の投与を中断した。画像所見の改善後に本剤の投与を再開し、その後同疾患の再発はなく、投与を継続できた。間質性肺疾患が発現した場合には、その程度により、本剤の継続、休薬又は中止を検討する必要がある。

3. 増量時、副作用の発現が疑われる場合、肝機能障害がある患者に投与する場合あるいはCYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合等、本剤の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される場合には、本剤の全血中トラフ濃度を測定し、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。

肝機能障害がある患者には本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合は、本剤の血中濃度に影響を及ぼすおそれがある。なお、MILES試験及びMLSTS試験のいずれにおいても、トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲になるように投与量が調節され、この範囲においては良好な忍容性が示されていることから、15ng/mL以内を目安として投与量を調節する必要がある。

4. 中等度から重度の肝機能障害がある患者では、投与量を半量から開始すること。

【用法及び用量に関する解説】

- ・ CAST試験の結果を受けて本剤のLAM患者の呼吸機能に対する効果を検証するために、米国、カナダ及び日本の3ヵ国による医師主導の国際多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験が行われた。本剤の初期用量は2mg/日とし、その後、全血中薬物トラフ濃度を5～15ng/mLに維持するよう用量の調節が行われた。観察期間は、治療期12ヵ月間と後観察期12ヵ月間であった。その結果から、LAM患者に対して本剤は、呼吸機能（FEV₁及びFVC）を安定させ、血清VEGF-D値を低下させ、症状の低減とQOLを改善させたことからLAMの治療に有用な薬剤であると考えられた。
- ・ AML量の減少効果（10%以上）を指標に、初期投与量を0.25mg/m²（0.5～1mg：目標トラフ濃度1～5ng/mL）で開始し、投与量を目標トラフ濃度10～15ng/mLになるまで2ヵ月ごとに増量した。その結果、2mg/日投与によりトラフ濃度が5～10.1ng/mLを示し、この濃度がおおむね呼吸機能（FEV₁）の改善と非改善を分ける変曲点の濃度であったことが明らかとなった。（CAST試験）
- ・ CAST試験の結果を踏まえて、初期投与量を2mg/日に設定し、トラフ濃度により治療域を5～15ng/mLとなるよう投与量が調整された。その結果、投与量の平均は1.8～2.0mg/日で、平均トラフ濃度（＝トラフ濃度曲線によるAUCを測定期間で除した値）は全体平均（±SD）で7.1±2.3ng/mL、外国人、日本人ではそれぞれ7.0±2.6ng/mL、7.3±1.5ng/mLと人種差は認められなかった（一般線形モデル：p=0.1402）。（MILES試験）
- ・ 日本人LAM患者を対象に安全性を主目的としたMLSTS試験では、MILES試験の投与方法に準じ、初期投与量を2mg/日で開始し、全血中トラフ濃度の治療域を5～15ng/mLと設定し、この範囲に入るよう投与量を調節した。12ヵ月中間報告では、22例（34.9%）が投与後1週時点で5ng/mL未満、41例（65.1%）が目標の5～15ng/mLの範囲内にあった。安全性については、トラフ濃度の5～15ng/mLの範囲では良好な忍容性を示し、有害事象とトラフ濃度との明らかな関係はみられなかった。また、中止・休薬・減量例とその他の例で有害事象発現時のトラフ濃度の分布の違いも認められなかった。以上のように設定した投与量に基づいて、本剤の安全性が確認され、MILES試験と同様の効果が得られた。
- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。動物試験（ラット）で胚・胎児毒性が認められ

ている。

米国の添付文書において、本剤は妊娠カテゴリーCに分類されている。妊娠する可能性のある女性には、妊娠中の潜在的危険性を知らせ、本剤の治療中及び治療中止後12週間は有効な避妊法を用いるように推奨している。これらを踏まえて、妊婦及び胎児に対する安全性の確保のために記載された。

- ・本剤投与中は授乳を避けさせること。動物試験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。
- ・高齢者への投与：一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- ・小児等への投与：18歳未満の患者における安全性は確立していない。
- ・肺に間質性陰影を認める患者（慎重投与）

本剤と同じmTOR阻害剤である類薬の添付文書に準じて記載された。

mTOR阻害剤の投与による間質性肺疾患の悪化又は発現が認められていることから、本剤の投与を開始する際の胸部画像検査で肺に間質性陰影を認める患者では、間質性肺疾患の重症化を防ぐために慎重な投与が必要である。

- ・感染症を合併している患者（慎重投与）

本剤は免疫抑制作用を有しているため、本剤を投与された患者は感染に対する感受性が高まり、日和見感染等に罹患しやすくなる可能性がある。また、本剤の免疫抑制作用により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるため本剤投与前に適切な処置をしておくことが必要とされた。感染症を合併している患者では、本剤の免疫抑制作用により、感染症が悪化するおそれがあるために慎重な投与が必要である。

副作用として感染症が高率（MILES試験41.3%及びMLSTS試験74.6%）にみられた。

- ・肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往歴を有する患者：再活性化するおそれがあるため慎重投与。本剤投与前に適切な処置をしておくこと。
- ・肝機能障害がある患者：血中濃度が上昇するおそれがあるため慎重投与。
- ・中等度から重度の肝機能障害がある患者では、投与量を半量から開始すること。

軽度、中等度、重度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較してAUC_∞はそれぞれ48%、96%、210%増大し、見かけのクリアランス（CL/F）はそれぞれ32%、36%、67%減少し、t_{1/2}はそれぞれ25%、89%、168%延長した。この結果から、中等度から重度の肝障害がある場合は投与量を50%減量することを考慮する必要がある。

- ・悪性リンパ腫、悪性腫瘍（特に皮膚）を発現する可能性があるため、悪性腫瘍等の発現には注意すること。

外国において、本剤の投与により悪性リンパ腫、その他の悪性腫瘍（特に、皮膚）が発現することが報告されている。

【警告】

1. 本剤は、本剤及びリンパ脈管筋腫症に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、海外においては死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

CCDS*及び外国の添付文書において致死的な間質性肺疾患について記載されている。

本剤承認時までに、計4例（3.7%）に間質性肺疾患がみられたが、いずれも回復又は軽快であった。また、本剤と同じmTOR阻害剤であるエベロリムス（アフィニートール®錠）及びテムシロリムス（トーリセル®点滴静注液）では間質性肺疾患がそれぞれに15.0%、17.1%みられている。したがって、本剤においてもその発現リスクは小さくないと考えられる。

※CCDS（Core Data Sheet）：企業中核データシート

3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再

活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

【禁忌】

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

本剤は、動物試験（ラット）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められている。妊婦に対する影響を検討するための臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

【副作用】 *は重大な副作用

間質性肺疾患*（3.7%）

感染症*（63.3%）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症〔肺炎（4.6%）、敗血症（頻度不明）、尿路感染（0.9%）、腎盂腎炎、結核を含むマイコバクテリア感染、EB（エプスタイン・バー）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）、带状疱疹（2.8%）等〕が発現又は悪化することがある。

消化管障害*

高頻度の口内炎、下痢、悪心、嘔吐等が本剤の承認時までに見られた。特に口内炎及び下痢は、投与初期に多く発現し、投与開始から7日までに、口内炎21例（19.3%）及び下痢11例（10.1%）の発現がみられた。

アナフィラキシー*（頻度不明）

進行性多巣性白質脳症（PML）*（頻度不明）

治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

BKウイルス腎症*（頻度不明）

体液貯留*

心嚢液貯留（2.8%）、末梢性浮腫（11.9%）、胸水（3.7%）、腹水（0.9%）等があらわれることがあるので、頻脈等に注意するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、心電図、心エコー、胸部CT検査を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

脂質異常症*

MILES試験では高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症が合わせて21.7%、MLSTS試験では血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常、脂質異常症及び高脂血症が合わせて19.0%みられた。臓器移植患者において治療を要する高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等が報告されている。

創傷治癒不良*

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、治癒不良（3.7%）及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開（いずれも頻度不明）等があらわれることがあるので、創傷治癒不良が認められた場合には創傷が治癒するまで投与を中止し、適切な処置を行うこと。

外国で肺移植患者における気管支吻合部離開例（致命的）が報告されていることから、手術時において、手術の前後それぞれに適切な休薬期間を設けるなど注意が必要である。

腎障害*

腎移植患者を対象としてカルシニューリン阻害剤から本剤へ切替え後に尿中への蛋白排泄量が増加し、さらに、ネフローゼ症候群が発現した。腎機能障害の重症化を回避するためには、本剤投与開始後は定期的な尿蛋白の定量モニタリングを実施し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

皮膚障害*

シロリムス等のmTOR阻害剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害することが*in vitro*で明らかにされている。

口内炎78% (85/109)、下痢46.8% (51/109)、悪心19.3% (21/109)、口唇炎11% (12/109)、便秘8.3% (9/109)、腹痛8.3% (9/109)、胃腸障害7.3% (8/109)、嘔吐6.4% (7/109)、下腹部痛5.5% (6/109)、胃炎5.5% (6/109)、上腹部痛5.5% (6/109)、歯痛3.7% (4/109)、消化不良3.7% (4/109)、腹部不快感3.7% (4/109)、疼痛19.3% (21/109)、末梢性浮腫11.9% (13/109)、発熱11.0% (12/109)、疲労7.3% (8/109)、胸痛5.5% (6/109)、倦怠感5.5% (6/109)、鼻咽頭炎28.4% (31/109)、感染17.4% (19/109)、気管支炎13.8% (15/109)、胃腸炎5.5% (6/109)、歯周炎4.6% (5/109)、肺炎4.6% (5/109)、咽頭炎3.7% (4/109)、肝機能異常3.7% (4/109)、筋骨格障害8.3% (9/109)、背部痛6.4% (7/109)、関節痛3.7% (4/109)、白血球減少症3.7% (4/109)、高血圧10.1% (11/109)、上気道の炎症26.6% (29/109)、呼吸障害15.6% (17/109)、咳嗽11.0% (12/109)、呼吸困難9.2% (10/109)、口腔咽頭痛6.4% (7/109)、アレルギー性鼻炎5.5% (6/109)、鼻出血3.7% (4/109)、胸水3.7% (4/109)、頭痛22.9% (25/109)、浮動性めまい8.3% (9/109)、蛋白尿8.3% (9/109)、不規則月経16.5% (18/109)、月経障害4.6% (5/109)、無月経3.7% (4/109)、不眠症4.6% (5/109)、高コレステロール血症10.1% (11/109)、食欲減退5.5% (6/109)、高トリグリセリド血症4.6% (5/109)、脂質異常症4.6% (5/109)、ざ瘡29.4% (32/109)、発疹23.9% (26/109)、ざ瘡様皮膚炎17.4% (19/109)、皮膚障害11.9% (13/109)、湿疹4.6% (5/109)、色素沈着障害4.6% (5/109)、爪破損4.6% (5/109)、剥脱性発疹4.6% (5/109)、そう痒症3.7% (4/109)、臨床検査値異常：白血球数減少8.3% (9/109)、臨床検査異常8.3% (9/109)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6.4% (7/109)、体重減少5.5% (6/109)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4.6% (5/109)、好中球数減少4.6% (5/109)、尿蛋白3.7% (4/109)

【相互作用】

併用禁忌

○発症のおそれあり：生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）

免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

併用注意

○本剤の作用増強のおそれ

- ・シクロスポリン、カルシウム拮抗剤（ジルチアゼム、ニカルジピン、ベラパミル）、抗真菌剤（フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポリコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、メトクロプラミド、プロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール、プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インジナビル、テラプレビル等）：本剤の代謝酵素（CYP3A4等）が阻害され本剤の血中濃度が上昇するおそれがあると考えられる。
- ・グレープフルーツジュース：本剤服用時は飲食を避けること。グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
- ・オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル

本剤のAUCが38倍、 C_{max} が6.4倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。リトナビルのCYP3A4阻害作用による。

- ・ミカファンギンナトリウム：機序不明

本剤のAUCが21%上昇したとの報告がある。併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、本剤の副作用発現に注意し必要に応じて本剤の投与量を調節すること。

○本剤の作用減弱のおそれ

- ・リファンピシン、リファブチン、抗てんかん剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン）：本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されと考えられる。
- ・セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品：代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されと考えられる。
- ・アンジオテンシン変換酵素阻害剤等：機序不明
血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口唇、舌、咽頭の腫脹等）を発症するリスクが高まるおそれがある。

本剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤は、血管浮腫を誘発しうる薬剤として知られている。本剤とラミプリル（国内未承認）併用による舌浮腫、エナラプリル併用による知覚異常及び呼吸困難とともに顔面、眼瞼及び口唇浮腫等の報告に基づいて注意喚起された。

【薬物動態】

- ・ t_{max} ：2.75±0.73（h）、 $t_{1/2}$ ：47.7±41.0（h）（本剤2mg、日本人患者10例、食後単回経口投与）。
- ・食事の影響（外国人のデータ）：健康成人24例にシロリムス10mg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。
- ・血漿蛋白結合率（*in vitro*）：シロリムスのヒト血漿中蛋白結合率は約60%であり、LDL、HDL及びVLDLに対する結合率（平均値）は各々20.5%、19.5%、及び1.2%であった。ヒト血漿中のシロリムスの2.5%が遊離状態で存在した。また、全血中の遊離シロリムスの割合は、全体の0.1%未満と算出された。
- ・代謝部位及び代謝経路（外国人データ）：シロリムスはCYP3A4により広範に代謝され、またP-糖蛋白の基質である。ヒト肝ミクロソームにおいて検討したシロリムスの主要な代謝経路は、主にCYP3A4の触媒によるO-脱メチル化した代謝物と、水酸化による様々な代謝物であった。
- ・排泄部位及び経路：主として、糞中に排泄される。健康成人男性6例に $[^{14}C]$ 標識シロリムスを単回投与したときの尿中及び糞中への排泄率（平均値±標準偏差）は、それぞれ2.2±0.9%、91.0±8.0%であった。
- ・代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：代謝に関与するヒト肝チトクロームP450分子種（*in vitro*）ヒト肝チトクロームP450の様々な分子種のプローブ基質を用いた検討により、シロリムスの全代謝（酵素依存+非酵素依存の代謝）の割合及び酵素を介した代謝の割合はCYP3A4活性と強く相関しており、各々の相関係数は0.83及び0.87であった。
- ・代謝に及ぼすCYP3A4阻害薬の影響（*in vitro*）：ケトコナゾール（5及び50 μ M）、シクロスポリン（50及び250 μ M）、ニカルジピン（50及び250 μ M）及びメチルプレドニゾロン（50及び250 μ M）によるシロリムスのヒト肝ミクロソーム代謝への影響を検討した結果、ケトコナゾール、シクロスポリン及びニカルジピンはいずれの濃度においてもシロリムスの代謝を阻害した。メチルプレドニゾロンによるシロリムスの代謝阻害はみられなかった。
- ・初回通過効果の有無及びその割合バイオアベイラビリティが低い（液剤：15.2%、楕円錠：19.3%）ことから、初回通過効果が高いことが示唆されている。
- ・代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率該当資料なし。
〈参考〉代謝物による胸腺細胞の免疫抑制活性（*in vitro*）ラット胸腺細胞の増殖を指標として代謝物の免疫抑制活性を検討した結果、Hydroxylsirolimusの IC_{50} はシロリムス未変化体の5%であり、他の代謝物の IC_{50} はシロリムス未変化体の1%未満であった。
- ・トランスポーター基質：シロリムスはP-糖蛋白の基質である。

その他の注意

- ・過量投与（外国人のデータ）：外国で150mg投与後、心房細動を生じた（1例）
処置：心房細動を生じた1例の予後不明であるが、一般的な対症療法を行うこと。本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかなと考えられる。

