

4. Q&A

1) 投与開始前に関するQ&A

Q1

間質性肺疾患の患者には、どのように投与すればよいですか？

A1

肺に間質性陰影を認める患者では間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがあるため、慎重に投与してください。本剤の投与により、肺臓炎、薬剤性肺障害、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症等の症例が生じており、海外においては死亡に至った例が報告されています。また、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ります。

投与開始前に胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断してください。投与開始後は定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察してください。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力（DLco）、酸素飽和度、動脈血液ガス分析等）及び追加の画像検査を実施してください。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行ってください。

（間質性肺疾患が発現した場合の休薬・中止の目安については19頁をご参照ください。）

Q2

感染症を合併している患者、肝炎ウイルスや結核等の感染又は既往歴を有する患者に投与した場合、どのようなリスクがありますか？

A2

本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があります。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ります。

本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行った上で慎重に投与してください。本剤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等、肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現、増悪に十分注意してください。

B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者（HBs抗原陰性でHBc抗体陽性又はHBs抗体陽性の患者）で肝炎ウイルスマーカーや肝機能に異常が認められた場合は、肝臓専門医にご相談ください。

Q3

肝機能障害の患者には、どのように投与すればよいですか？

A3

肝機能障害患者に本剤を投与する場合、肝機能正常患者に比べて血中濃度が上昇する可能性があります。肝機能障害の重症度分類であるChild-Pugh分類のGradeの上昇に伴い、 $t_{1/2}$ の延長、AUCの増大及びCL/Fの減少が認められています*。そのため、中等度から重度の肝機能障害のある患者では投与量を半量から開始してください。また、投与開始後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してください。

*軽度肝機能障害患者13例、中等度肝機能障害患者5例、重度肝機能障害患者9例、肝機能正常患者を対象に、本薬液剤15mgを単回投与したとき、軽度、中等度、重度肝機能障害患者では、肝機能正常患者と比較してAUC₀₋₂₄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%延長しました。（外国人データ）

Q4**腎機能障害の患者に本剤を投与する場合、投与量の調節は必要ですか？****A4**

腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験は実施していませんが、本薬液剤及びその代謝物の腎排泄は2.2%と非常に低いため、腎機能障害の程度に基づく投与量調整は必要ないと考えられました。

ただし、本剤の副作用としてネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、蛋白尿、血中クレアチニン増加等の腎障害があらわれることがあるため、腎機能障害の重症化を回避するために、本剤投与開始後は定期的な蛋白尿の定量モニタリング等が必要です。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

Q5**手術と本剤投与の間には、どの程度の期間(間隔)をあける必要がありますか？****A5**

本剤の投与により創傷治癒不良のおそれがあり、副作用として治癒不良及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、瘢痕ヘルニア、吻合部離開等があらわれることがあります。また、海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例(致死的)が報告されていますので、肺移植登録済みで本剤を投与している患者では、移植を受ける前には本剤の投与を中止し、2週間以上の十分な休薬期間を確保してください。その他の手術時においても、創傷治癒不良の影響を考慮し、手術前の休薬期間を設ける等注意が必要です。

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、適切な処置を行ってください。

Q6**本剤と併用できない薬剤はありますか？****A6**

本剤投与期間中には生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)の使用を避けてください。本剤は、免疫抑制作用を有しており、生ワクチンを免疫抑制下で接種すると病原体が増殖し、病原性があらわれる可能性があります。

Q7**CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤と併用してもよいですか？****A7**

CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤(2. ラパリムス錠投与にあたって 3)併用薬剤の確認(13頁参照)との併用は、本剤の薬物動態に影響を及ぼすため、CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、併用は可能な限り避けてください。併用する場合には、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してください。

2)用法・用量に関するQ&A

Q8 呼吸機能の低下が続く等効果が認められない場合、増量してもよいですか？

A8 1日1回4mgを超えない範囲であれば増量は可能ですが、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してください。また、本剤の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される場合*も同様です。

※：・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
(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してください。)
・CYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合

Q9 1日1回投与ですが、いつ投与したらよいですか？

A9 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ため*、安定した血中濃度を維持できるよう、本剤の投与時期は、食後又は空腹時のいずれか一定とするようにしてください。

※健康成人24例に本薬精円錠を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後では t_{max} 、 C_{max} 及びAUCがそれぞれ32%(19分)、65%及び23%増加しました。(外国人データ)

Q10 本剤を1日2～3回に分けて投与してもよいですか？

A10 1日2～3回に分けて投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。1日2～3回に分けての投与は推奨できません。

Q11 本剤を飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

A11 飲み忘れた場合、いつもの投与時間より6時間以内であれば、すぐに投与してください。ただし、6時間以上経過している場合は、次の日の投与時間に1回分だけ投与してください。

Q12 水、ぬるま湯以外で投与してもよいですか？

A12 水又はぬるま湯以外での投与は推奨できません。特にグレープフルーツジュースで投与することは避けてください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現につながる可能性があります。

Q13 本剤を砕いて投与してもよいですか？

A13 本剤を粉砕したり、割って投与した場合の安全性及び有効性は確立していないため、推奨できません。

Q14 副作用が発現して減量していましたが、回復したので再増量してもよいですか？

A14 再増量する場合は、より頻回の検査を実施する等患者の状態を十分に観察し、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して、慎重に行ってください。

3) 投与開始後(副作用、検査等)に関するQ&A

Q15 主な副作用は、いつ頃発現しますか？

A15 発現頻度の高い副作用についてその発現時期別の集計を行ったところ、下痢及び口内炎については、服薬後3ヵ月以内の発現率が高く、その後は低率となったことから、治療開始後の比較的初期に発現しやすい傾向がみられました。また、咳嗽、呼吸困難、呼吸障害及び上気道の炎症といった呼吸器関連の副作用、感染及び鼻咽頭炎、皮膚障害については、治療開始から長期間経過後まで発現する傾向がみられました。

Q16 主な副作用の発現頻度はどれくらいですか？

A16 リンパ脈管筋腫症患者を対象とした国内医師主導治験(MLSTS試験)では、本剤が投与された63例中63例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主なものは、口内炎56例(88.9%)、鼻咽頭炎31例(49.2%)、上気道の炎症29例(46.0%)、発疹26例(41.3%)、下痢25例(39.7%)、頭痛25例(39.7%)、ざ瘡様皮膚炎19例(30.2%)、不規則月経18例(28.6%)、気管支炎16例(25.4%)、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合わせて14例(22.2%)、ざ瘡12例(19.0%)、口唇炎11例(17.5%)、腹痛11例(17.5%)、白血球数減少9例(14.3%)、発熱8例(12.7%)、悪心8例(12.7%)、胃腸炎8例(12.7%)、高血圧8例(12.7%)、背部痛7例(11.1%)、便秘7例(11.1%)、口腔咽頭痛7例(11.1%)等でした。

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした臨床試験(MILES試験)では、本剤が投与された46例(日本人13例を含む)中45例(97.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主なものは、口内炎29例(63.0%)、下痢26例(56.5%)、ざ瘡20例(43.5%)、疼痛20例(43.5%)、感染19例(41.3%)、呼吸障害17例(37.0%)、悪心13例(28.3%)、皮膚障害13例(28.3%)、咳嗽11例(23.9%)、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症10例(21.7%)、臨床検査異常9例(19.6%)、筋骨格障害9例(19.6%)、末梢性浮腫9例(19.6%)、疲労8例(17.4%)、胃腸障害8例(17.4%)、浮動性めまい7例(15.2%)、呼吸困難7例(15.2%)、AST(GOT)増加6例(13.0%)等でした。

副作用の発現率の詳細については、3.重大な副作用とその対策(18頁)及び6.参考資料 3)MILES試験及びMLSTS試験における項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(37頁)をご参照ください。

Q17 間質性肺疾患の発現頻度は？

A17 MILES試験における肺臓炎1例及びMLSTS試験における肺障害3例の計4例(3.7%)に間質性肺疾患がみられましたが、いずれも回復又は軽快しました。また、本剤と同じmTOR阻害剤であるエベロリムス(アフィニール錠)^{※1}及びテムシロリムス(トーリセル点滴静注液)^{※2}では間質性肺疾患がそれぞれに15.0%、17.1%みられています。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ました。そのため、患者に対しては、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう指導してください。

※1：エベロリムスの添付文書「アフィニール錠2014年3月改訂第8版」

※2：テムシロリムスの添付文書「トーリセル点滴静注液2014年1月改訂第3版」

Q18

間質性肺疾患について、「定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること」とありますが、どれくらいの頻度で胸部CT検査を行うのがよいでしょうか？

A18

定期的な胸部画像検査(単純レントゲン及びCT検査)の実施により、無症状又はごく軽度な症状の段階において間質性肺疾患の発見が期待されます。そのため、本剤の投与開始前及び投与開始後の定期的な胸部画像検査の実施をお願いいたします。

- 本剤投与開始前に胸部単純レントゲン及びCT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断してください。
- 投与開始後は、定期的に胸部画像検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察してください。検査を行う頻度としては、MLSTS試験の検査スケジュール(胸部単純レントゲンは3ヵ月毎に撮影、胸部CTは内服開始後6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月で撮影)を参照し、患者の状況に応じて実施してください。

Q19

間質性肺疾患について、投与再開が行われた症例はありますか？

A19

MLSTS試験の間質性肺疾患3症例のうち、2例は投与を再開されました。間質性肺疾患における投与再開に関する安全性は確認されていないため、「リスク」と「ベネフィット」を十分考慮して投与再開を検討してください。投与を再開する場合は、より厳重な経過観察(臨床症状の有無の確認、パルスオキシメトリーによる酸素飽和度測定、胸部画像検査等)を行ってください。

5. 情報提供サイト

ラパリムス錠及びリンパ脈管筋腫症に関する医療従事者への情報提供、そして疾患啓発を目的とした患者さんへの情報サイトを公開しています。

- 製品サイト(<http://rapalimus.jp/>)：ラパリムス錠に関する詳細な製品情報のほか、リンパ脈管筋腫症に関する疾患情報を掲載しています。医療従事者用への専門情報とともに、患者・一般の方に分かりやすい情報を提供しています。
- また、本剤を初めて処方される方のために、リンパ脈管筋腫症及び本剤に関するe-learningを提供しています。十分な知識をもって本剤を適正に使用いただきますよう、e-learningを受講してください。