

### 3. 重大な副作用とその対策

#### 1) 間質性肺疾患

本剤の投与により間質性肺疾患(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)の副作用が生じており、海外で死亡に至った例が報告されています。

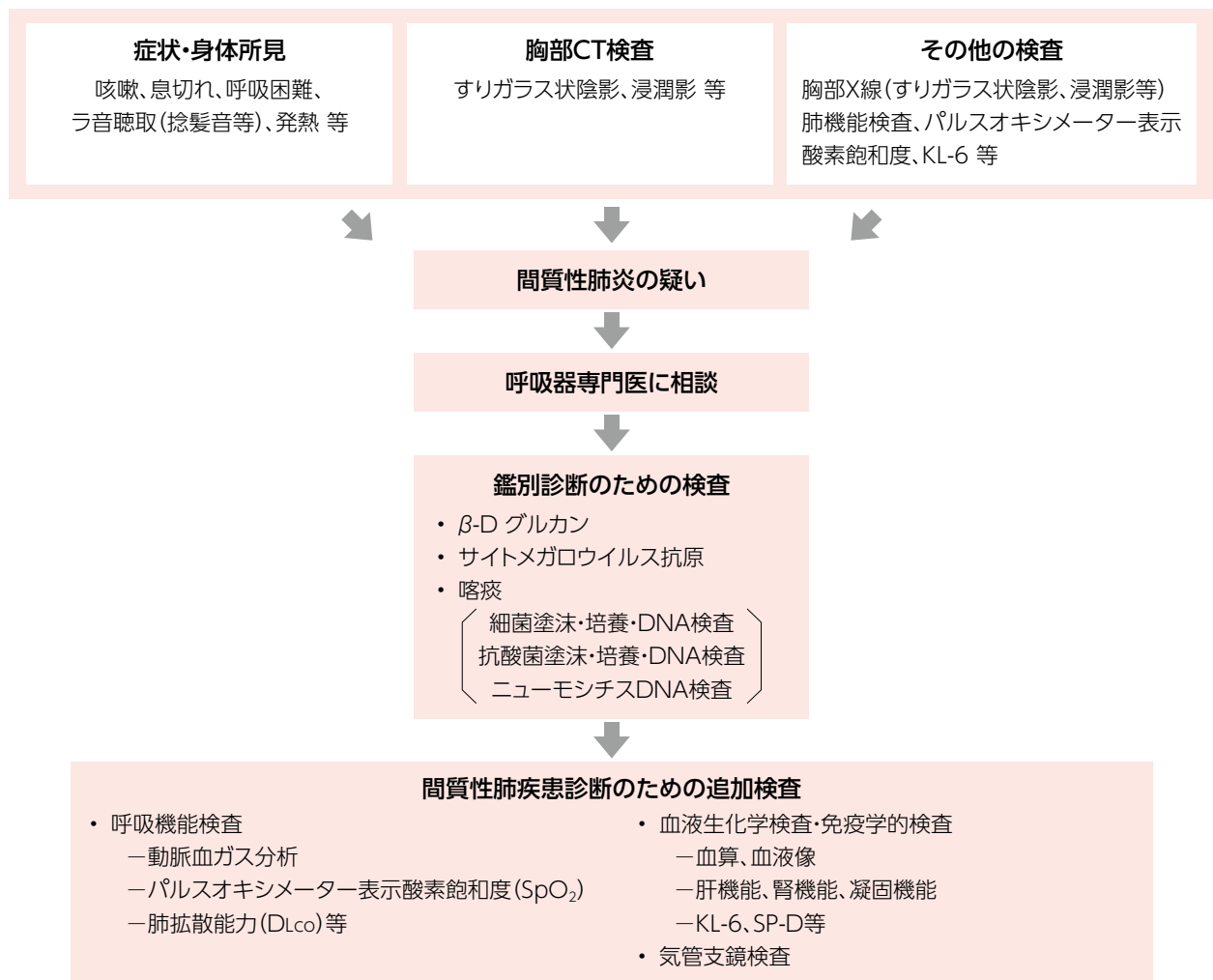
##### 《本剤投与開始前》

- 胸部CT検査を実施し、間質性肺疾患の陰影(すりガラス陰影等)の有無について確認してください。
- 間質性陰影を認める場合は、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて慎重に投与の可否を検討してください。

##### 《本剤投与開始後》

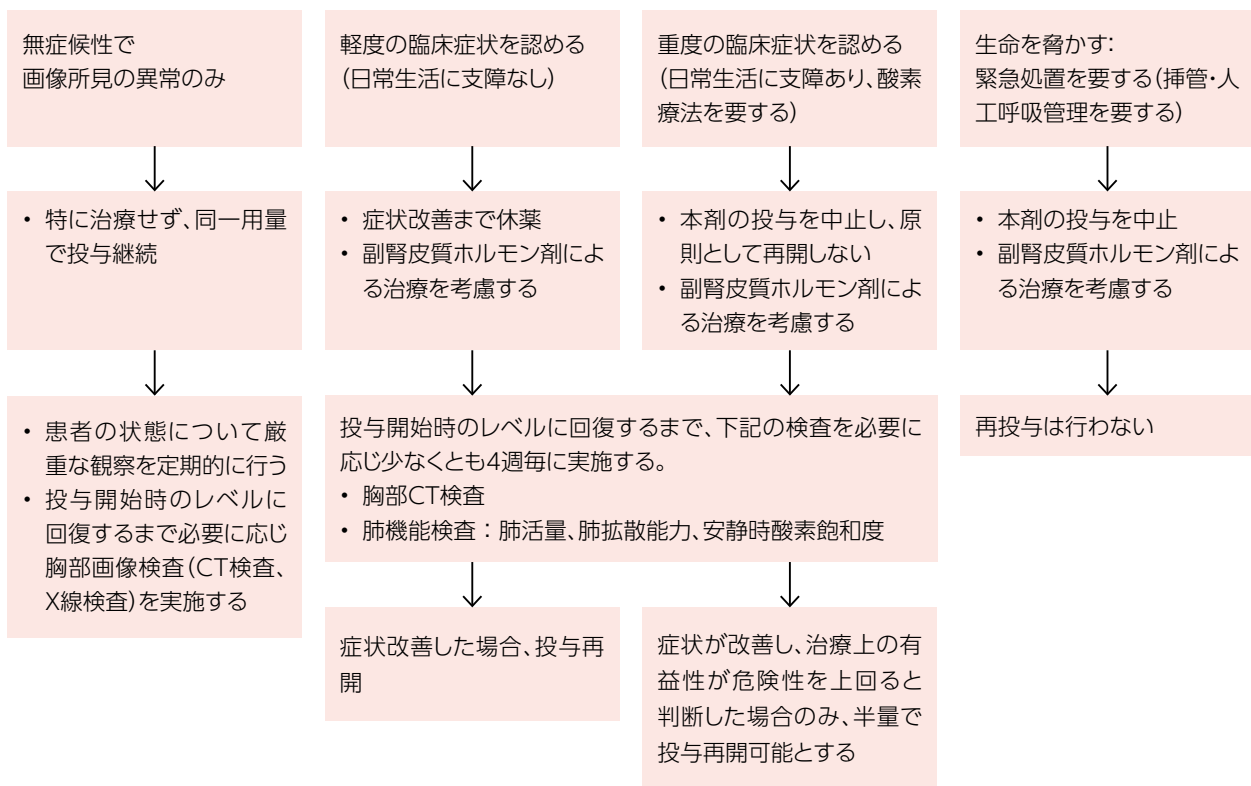
- 咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状が認められた場合、速やかに担当医に連絡するように患者にご指導ください。
- 定期的に胸部レントゲン、胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察してください。
- 異常が認められた場合、適切な検査で感染、腫瘍及びその他の医学的原因に起因する症状や疾患と鑑別してください。
- 上記原因が除外された場合、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査(肺拡散能力(DLco)、パルスオキシメーター表示酸素飽和度等)、間質性肺炎マーカー(KL-6、SP-D等)及び追加の画像検査を実施してください。
- 間質性肺疾患が発現した場合は、「②減量・休薬基準、治療の進め方」に従い、休薬又は減量等の適切な処置を行ってください。

#### ① 間質性肺疾患診断のためのフローチャート



間質性肺疾患の診断のためには発症前の画像所見、血液所見(KL-6、SP-D等)との比較が有用です。

## ② 減量・休薬基準、治療の進め方



## ③ 発現状況

### A) MILES試験及びMLSTS試験における間質性肺疾患の発生頻度

間質性肺疾患の発生頻度(副作用)は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における間質性肺疾患の発生頻度(副作用)

試験 Grade 副作用	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上
肺障害				3(4.8)	1(1.6)		3(2.8)	1(0.9)	
肺臓炎	1(2.2)	1(2.2)					1(0.9)	1(0.9)	

例数(%)

MedDRA/J version 15.1に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を1例とカウントした。

表示は、発現例数(発現率%:発現例数/対象例数)

Grade1:軽度 Grade2:中等度 Grade3:高度 Grade4:生命を脅かす高度 Grade5:死亡

## B) 間質性肺疾患の症例概要

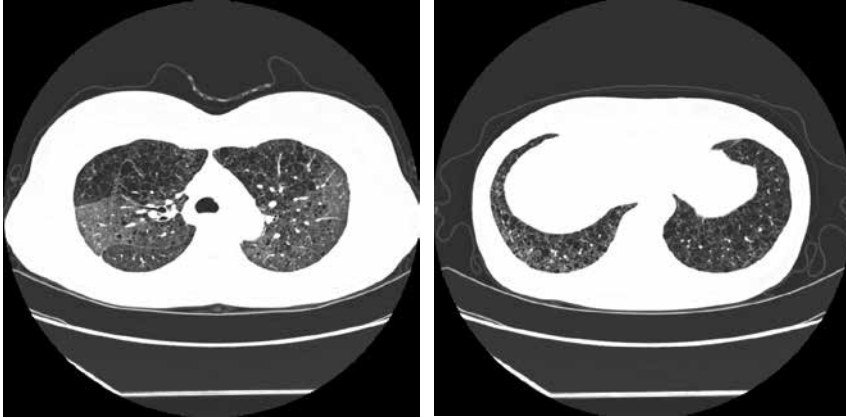
### 《間質性肺疾患(肺臓炎、肺障害)の症例概要》

性別 年齢	投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
女性、 50代	不明	肺臓炎 投与開始から569日後と718日後の2度報告されたが、いずれも本剤の12カ月の投与を終了して半年以上経過後の発症であった。最初の発症前後1週間には、疼痛及び低酸素症が、2度目の発症時には感染が認められた以外、鑑別診断や他の検査所見、処置等の情報は明らかではなかった。いずれの症状も回復又は軽快した。	MILES試験 の外国症例
女性、 40代 <sup>*1</sup>	2mg/日で開始 投与14日目に、 3mg/日に増量*	肺障害(医師表現：薬剤性肺障害) 投与46日：発熱。ロキソニン内服。 投与49日：胸部X線・HRCTにて両肺野にすりガラス陰影を認め、KL-6値も高値(581U/mL)を示し、薬剤性肺炎を疑った。本剤中止。 投与中止2日後：入院。持続的酸素療法開始。 投与中止3日後：種々の鑑別診断を経て薬剤性肺炎と診断され、ステロイドパルス療法開始。 投与中止9日後：軽快し、本人の希望で退院。外来にて経過観察となった。 投与中止107日後：回復。胸部HRCTに新しい陰影なし。	MLSTS試験 の国内症例
女性、 30代 <sup>*2</sup>	2mg/日	肺障害(医師表現：薬剤性肺障害) 投与189日：前日より入院し、PK試験を実施。CT検査にて、両側下肺野にすりガラス陰影あり。感染症疑いでクラビットを開始した。 投与190日：PK試験が終了し退院。 投与196日：CT検査にて、両側下肺野にすりガラス陰影持続。本剤による薬剤性肺障害を疑い、本剤中止。自覚症状はなかった。 投与中止35日後：無処置にて軽快。 投与中止84日後：CT検査にて回復を確認。 投与中止93日後：本剤の服薬再開。	MLSTS試験 の国内症例
女性、 30代	2mg/日で開始 投与100日目に、 3mg/日に増量*	肺障害(医師表現：薬剤性肺障害) 投与331日：326日目より息切れが続いたため来院。胸部XP線で両肺野にびまん性に網状影を認めたが、CT検査では嚢胞以外の肺野濃度の上昇があるものの、局所的な異常陰影はなかった。CRPでは感染徴候はなく(0.3mg/dL)、LDが以前より上昇(237IU/lから308IU/l)しており、周囲からの感染も考えにくいことなどから、薬剤性肺障害を疑った。 投与332日：本剤中止。 投与中止34日後：自覚症状はほぼ改善。LD、KL-6値、CT検査でも改善が認められた。薬剤性肺障害のため、麦門冬湯エキス、コデインリン酸を投与。 投与中止45日後：回復を確認。1mg/日で本剤の服薬再開。	MLSTS試験 の国内症例

\* シロリムストラフ濃度が5ng/mL未満であったため、増量した。

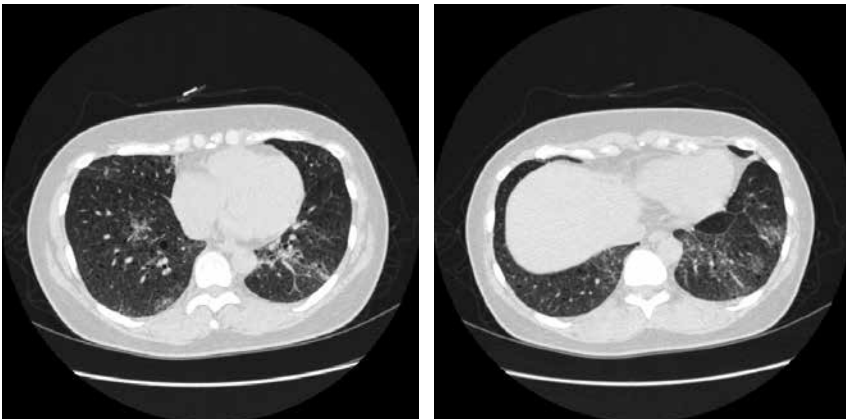
※1 女性、40代

両肺野にびまん性・非区域性のすりガラス陰影を認めた。



※2 女性、30代

両側下肺野を中心に斑状のすりガラス陰影を認めた。粒状影も伴っていた。



## 2) 感染症

● 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を発症する可能性、また感染症を合併している患者では症状が悪化する可能性があります。また、本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、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てください。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置（投与中止、抗菌剤投与等）を行ってください。

● B型肝炎ウイルスキャリア（HBs抗原陽性）又はB型肝炎既往感染者（HBs抗原陰性かつ、HBc抗体又はHBs抗体陽性）と診断される患者についてはB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれ、肝不全から死亡に至る可能性があります。

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等、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください（6.参考資料5）「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（42頁）をご参照ください。

### ① 減量・休薬基準、治療の進め方

肺炎、腎盂腎炎又は敗血症といったあらゆる深部感染、及び発熱を伴う感染症については、感染が消退するまで本剤の投与を中断してください。

再開する場合は、医師の判断で中断前の用量から開始してください。

### ② 発現状況

#### ● MILES試験及びMLSTS試験における感染症の発生頻度

感染症の発生頻度（副作用）は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における感染症の発生頻度（発現率1%以上の副作用）

試験	Grade	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
		全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上
副作用										
鼻咽頭炎					31 (49.2)			31 (28.4)		
感染		19 (41.3)	2 (4.3)					19 (17.4)	2 (1.8)	
気管支炎					15 (23.8)	1 (1.6)		15 (13.8)	1 (0.9)	
胃腸炎					6 (9.5)			6 (5.5)		
歯周炎					5 (7.9)			5 (4.6)		
肺炎					5 (7.9)	1 (1.6)		5 (4.6)	1 (0.9)	
咽頭炎					4 (6.3)			4 (3.7)		
口腔ヘルペス					3 (4.8)			3 (2.8)		
歯肉炎					3 (4.8)			3 (2.8)		
帯状疱疹					3 (4.8)			3 (2.8)		
膀胱炎					3 (4.8)			3 (2.8)		
外陰部腔カンジダ症					2 (3.2)			2 (1.8)		
外耳炎					2 (3.2)			2 (1.8)		
麦粒腫					2 (3.2)			2 (1.8)		
副鼻腔炎					2 (3.2)			2 (1.8)		
無症候性細菌尿					2 (3.2)			2 (1.8)		
扁桃炎					2 (3.2)			2 (1.8)		

例数 (%)

MedDRA/J version 15.1に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を1例とカウントした。

表示は、発現例数（発現率 %：発現例数／対象例数）

Grade1：軽度 Grade2：中等度 Grade3：高度 Grade4：生命を脅かす高度 Grade5：死亡

### ③ 予防法

- 投与開始前に、感染源となり得る病巣(う歯、歯槽疾患、痔疾、皮膚病変等)をあらかじめ治療しておきます。
- 感染予防に関して患者に十分な説明を行い、清潔を保つように指導します。口腔内、肺、気管支、血管内カテーテル挿入部、肛門等は感染巣となる可能性があります。
- 手洗い、うがい、食後の歯磨き、排便後のシャワートイレの使用、外出時のマスク着用、加熱処理食品の摂取等の対策を指導します。

田村和夫編集：がん治療副作用対策マニュアル改訂第3版(南江堂) 103-115  
照井康仁：臨床外科2012; 67(7): 878-881

### 3) 消化管障害

- 本剤の投与により高頻度に口内炎、下痢、悪心、口唇炎、嘔吐等があらわれます。
- 異常が認められた場合には適切な処置を行い、必要に応じて休薬又は減量してください。

#### ① 口内炎における減量・休薬基準、治療の進め方

- 軽微な口腔内疼痛症状が発現した場合には、含嗽剤を処方してください。
- 2週間以上口内炎による疼痛症状が軽快しない場合は、主治医の判断で、本剤の投与量を1mgに減量してください。
- 1mg投与としても口内疼痛が重度又は著しく飲食に支障をきたす場合には、本剤の投与を中断してください。
- 改善後、本剤の投与を再開するかどうかは個々の病態に応じて総合的に判断してください。

#### ② 発現状況

##### ● MILES試験及びMLSTS試験における消化管障害の発生頻度

消化管障害の発生頻度(副作用)は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における消化管障害の発生頻度(発現率5%以上の副作用)

試験 副作用	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上
口内炎	29(63.0)	1(2.2)		56(88.9)	2(3.2)		85(78.0)	3(2.8)	
下痢	26(56.5)	1(2.2)		25(39.7)			51(46.8)	1(0.9)	
悪心	13(28.3)			8(12.7)			21(19.3)		
口唇炎	1(2.2)			11(17.5)			12(11.0)		
腹痛				9(14.3)	1(1.6)		9(8.3)	1(0.9)	
便秘	2(4.3)			7(11.1)			9(8.3)		
胃腸障害	8(17.4)						8(7.3)		
嘔吐	2(4.3)			5(7.9)			7(6.4)		
下腹部痛				6(9.5)			6(5.5)		
上腹部痛				6(9.5)			6(5.5)		
胃炎	1(2.2)			5(7.9)			6(5.5)		

例数(%)

MedDRA/J version 15.1に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を1例とカウントした。

表示は、発現例数(発現率%：発現例数/対象例数)

Grade1：軽度 Grade2：中等度 Grade3：高度 Grade4：生命を脅かす高度 Grade5：死亡

#### ③ 口内炎の予防法・対処法

- 治療前から口腔内の清潔を保ち、口腔内の局所感染を防止することが重要です。感染源となり得る歯、歯槽膿漏の処置や義歯の調整、清潔ケアや歯のブラッシング指導を行います。
- 生理食塩水又はアルコールやメントールが含まれていないうがい薬でうがいをする。口の中が乾燥しないよう、こまめに水分を補給するように指導してください。
- 熱い食事や硬い食べ物、刺激の強い食べ物は避けるように指導してください。
- 口内炎による疼痛が重度となり、それにより著しく飲食等に支障をきたす場合には、局所鎮痛薬の口腔内投与、口腔粘膜用の外用ステロイド製剤(軟膏や貼付剤等)や、鎮痛薬の内服等の使用を判断してください。

遠藤一司監修：がん薬物療法の支持療法マニュアル 症状の見分け方から治療まで(南江堂) 34-44

岡元るみ子、佐々木常雄編集：がん化学療法 副作用対策ハンドブック 副作用の予防・治療から、抗がん剤の減量・休薬の基準、外来での注意点まで(羊土社) 63-65  
より引用・一部改変

## 4) 皮膚障害

- 本剤の投与によりざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、発疹等の皮膚障害があらわれることがあります。
- 異常が認められた場合には症状に応じて休薬又は減量する等適切な処置を行ってください。

### ① 減量・休薬基準、治療の進め方

- ・ 皮膚障害の程度に応じて、症状がみられなくなるまで休薬し、患者の許容度に応じて休薬前の用量、又は本剤を1mgに減量して投与を再開してください。
- ・ 全身性の皮膚炎等があらわれた場合は、本剤の投与を中止してください。

### ② 発現状況

#### ● MILES試験及びMLSTS試験における皮膚障害の発生頻度

皮膚障害の発生頻度(副作用)は以下の通りです。

MILES試験及びMLSTS試験における皮膚障害の発生頻度(発現率5%以上の副作用)

試験 副作用	MILES試験 (n=46)			MLSTS試験 (n=63)			MILES試験及びMLSTS試験の合計 (n=109)		
	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上	全Grade	Grade3	Grade4 以上
ざ瘡	20(43.5)			12(19.0)			32(29.4)		
ざ瘡様皮膚炎				19(30.2)			19(17.4)		
発疹				26(41.3)			26(23.9)		
皮膚障害	13(28.3)						13(11.9)		

例数(%)

MedDRA/J version 15.1に準拠

発現例数は、同一症例の同一副作用を1例とカウントした。

表示は、発現例数(発現率%：発現例数/対象例数)

Grade1：軽度 Grade2：中等度 Grade3：高度 Grade4：生命を脅かす高度 Grade5：死亡

### ③ 対処法

軽度のものでは抗ヒスタミン薬の投与により一過性に消退します。また乾燥性の場合には、保湿作用の強い軟膏類の外用や、掻破による慢性湿疹化を防ぐため、ステロイド軟膏外用、止痒薬投与が行われます。

吉田清一監修：がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版(先端医学社) 274-285より引用・一部改変



## 5) その他の重大な副作用

副作用	発現状況	処置等
アナフィラキシー	アナフィラキシー、血管浮腫、過敏性血管炎等の過敏症反応があらわれることがあります。	本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。
進行性多巣性白質脳症 (PML)	進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあります。	本剤の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、適切な処置を行ってください。
BKウイルス腎症	BKウイルス腎症があらわれることがあります。	BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。
体液貯留	心嚢液貯留の他、末梢性浮腫、胸水、腹水等があらわれることがあります。	本剤投与中は頻脈等に注意し、また、心電図、心エコー、胸部CT検査を行う等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には体液貯留に対する適切な処置を行ってください。
脂質異常症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、脂質異常、高脂血症、血中コレステロール増加等を生じる可能性があります。	本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施し、脂質異常がみられた場合は、適切な食事指導、運動指導を実施し、必要に応じて高脂血症用剤を投与、休薬又は減量する等適切な処置を行ってください。
創傷治癒不良	治癒不良、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、吻合部離開があらわれることがあります。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。	肺移植登録患者では本剤の投与を中止し、移植までに十分な休薬期間を確保してください。また、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ことが望ましいです。創傷時には観察を十分に行い、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。
腎障害	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があらわれることがあります。	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し、適切な処置を行ってください。

## 6) その他の重要な基本的注意

副作用	発現状況	処置等
悪性腫瘍	悪性リンパ腫、悪性腫瘍(特に皮膚)が発現する可能性があります。	本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### リンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現率

事象名	MILES試験		MLSTS試験	臓器移植患者対象試験		
	ラパリムス群 (46例)	プラセボ群 (43例)	ラパリムス群 (63例)	ラパリムス群 <sup>a)</sup> (3272例)	プラセボ群 <sup>a)</sup> (284例)	対照薬群 <sup>b)</sup> (668例)
基底細胞癌				80(2.4)	9(3.2)	23(3.4)
扁平上皮癌				48(1.5)	5(1.8)	29(4.3)
皮膚有棘細胞癌				25(0.8)	3(1.1)	7(1.0)
皮膚癌				13(0.4)	2(0.7)	5(0.7)
リンパ腫				10(0.3)	1(0.4)	
前立腺癌				10(0.3)		3(0.4)
腎細胞癌				8(0.2)		
偽リンパ腫				6(0.2)		
基底扁平上皮癌				4(0.1)		3(0.4)
結腸癌				4(0.1)		2(0.3)

例数(%)

a) ラパリムス群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン