

## 6. 参考資料

### 1) 投与前チェックリスト

本剤の投与にあたり本チェックリストをご確認の上、投与をご検討いただきますようお願いいたします。

#### 【効能・効果】

項目	確認	
リンパ脈管筋腫症	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

#### 【禁忌】

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合は、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

項目	確認	
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がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊娠又は妊娠している可能性のある婦人である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

#### 【慎重投与】

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合には、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

項目	確認	
肺に間質性陰影を認める患者 〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがあります。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
感染症を合併している患者 〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがあります。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
肝機能障害のある患者 〔血中濃度が上昇するおそれがあります。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
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ります。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
高齢者 〔生理機能が低下していることが多いため、注意が必要です。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

#### 【その他投与に関して注意が必要な患者】

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合には、投与に際して注意が必要です。

項目	確認		
妊娠可能な婦人である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤投与期間中、及び投与終了から最低12週間は、適切な避妊法を用いるよう指導してください。
授乳中の婦人である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤投与中は授乳を避けるよう指導してください。
小児である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	18歳未満の使用経験はなく、安全性は確立していません。

### 【投与前に確認する項目】

以下の項目について確認いただき、本剤の投与についてご検討をお願いいたします。

項目	確認	
胸部CT検査を実施し、間質性肺疾患の陰影の有無について確認してください。	<input type="checkbox"/>	間質性陰影を認める場合は、臨床症状の有無と合わせて投与の可否を検討してください。
肝炎ウイルスの感染又は既往の有無、結核等の感染の有無を確認してください。	<input type="checkbox"/>	B型肝炎の対策については、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」を参照してください。
肺移植手術の予定、その他手術(体腔内の手術あるいは3針以上の縫合を要する)予定の有無を確認してください。	<input type="checkbox"/>	肺移植登録患者では移植手術前に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。
肝機能障害の有無を確認してください。	<input type="checkbox"/>	中等度から重度の肝機能障害がある場合、投与量を半量から開始してください。

### 【併用薬剤】

(1)以下の薬剤とは併用禁忌となります。

項目	確認
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)	<input type="checkbox"/>

(2)下記に該当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、可能な限り併用は避けてください。

項目	確認	
CYP3A4又はP-糖蛋白を阻害する等、本剤の代謝を阻害する薬剤や食品(例えば、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、ボリコナゾール等)、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)、メトロプロラミド、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)、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、ミカファンギンナトリウム、グレープフルーツジュース等)	<input type="checkbox"/>	併用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。 併用する場合は、本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調整してください。
CYP3A4又はP-糖蛋白を誘導する等、本剤の代謝を促進する薬剤や食品(例えば、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)、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)含有食品等)	<input type="checkbox"/>	併用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。 併用する場合は、本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調整してください。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	<input type="checkbox"/>	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ります。

## 2) 検査スケジュール

臨床試験で実施された検査スケジュールを提示します。本スケジュール・検査項目を全て遵守する必要はありませんが、診察時のご参考にしてください。

### MILES試験における主な検査スケジュール

検査項目	投与前	1週目	3週後	13週後	26週後	39・52・78・104週後
血液学的検査/血液生化学検査		○*	○	○	○	○
尿検査		○*	○	○	○	○
尿妊娠検査		○*	○	○	○	○
肺機能検査	○	○		○	○	52週後、78週後、 104週後
胸部X線		○*				104週後
肺HRCT		○*				52週後、104週後

\*ベースラインとして投与前あるいは1週間以内に実施されています。

### MLSTS試験における主な検査スケジュール

検査項目	投与前	1週後	3週後	13週後	26週後	以後13週ごと
HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、 HCV抗体検査	○					
血液学的検査/血液生化学検査	○		○	○	○	○
尿検査	○		○	○	○	○
尿妊娠検査	○		○	○	○	○
肺機能検査	○*			○	○	○
骨塩量測定	○					52週後、78週後、 104週後
胸部X線	○			○	○	○
肺HRCT	○				○	52週後、104週後
エストロゲン、プロゲステロン、 テストステロン測定	○					52週後、78週後、 104週後

\*投与前のみ精密呼吸機能検査

### 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

試験	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上	全Grade	Grade3	Grade4以上
対象例数	46			63			109		
発現例数(%)	45(97.8)	7(15.2)	1(2.2)	63(100.0)	13(20.6)		108(99.1)	20(18.3)	1(0.9)
副作用	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
<b>胃腸障害</b>	<b>40(87.0)</b>	<b>2(4.3)</b>		<b>61(96.8)</b>	<b>6(9.5)</b>		<b>101(92.7)</b>	<b>8(7.3)</b>	
イレウス				1(1.6)	1(1.6)		1(0.9)	1(0.9)	
悪心	13(28.3)			8(12.7)			21(19.3)		
胃炎	1(2.2)			5(7.9)			6(5.5)		
胃腸障害	8(17.4)						8(7.3)		
下腹部痛				6(9.5)			6(5.5)		
下痢	26(56.5)	1(2.2)		25(39.7)			51(46.8)	1(0.9)	
顎下腺腫大				1(1.6)			1(0.9)		
血便排泄				1(1.6)			1(0.9)		
口の錯感覚				1(1.6)			1(0.9)		
口唇炎	1(2.2)			11(17.5)			12(11.0)		
口内炎	29(63.0)	1(2.2)		56(88.9)	2(3.2)		85(78.0)	3(2.8)	
口内乾燥	2(4.3)						2(1.8)		
歯の障害	1(2.2)						1(0.9)		
歯周病				2(3.2)			2(1.8)		
歯痛				4(6.3)			4(3.7)		
歯肉痛				1(1.6)			1(0.9)		
小腸閉塞				1(1.6)	1(1.6)		1(0.9)	1(0.9)	
消化不良	3(6.5)			1(1.6)			4(3.7)		
上腹部痛				6(9.5)			6(5.5)		
腸炎				2(3.2)	1(1.6)		2(1.8)	1(0.9)	
腹水				1(1.6)			1(0.9)		
腹痛				9(14.3)	1(1.6)		9(8.3)	1(0.9)	
腹部圧痛				2(3.2)			2(1.8)		
腹部不快感				4(6.3)			4(3.7)		
腹部膨満				1(1.6)			1(0.9)		
便秘	2(4.3)			7(11.1)			9(8.3)		
裂孔ヘルニア				1(1.6)			1(0.9)		
嘔吐	2(4.3)			5(7.9)			7(6.4)		
肛門直腸障害				1(1.6)			1(0.9)		
臍ヘルニア				1(1.6)			1(0.9)		
峯径ヘルニア				1(1.6)			1(0.9)		
齲歯				3(4.8)			3(2.8)		
鼓腸	2(4.3)						2(1.8)		
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>25(54.3)</b>			<b>28(44.4)</b>			<b>53(48.6)</b>		
圧痛				1(1.6)			1(0.9)		
異常感				1(1.6)			1(0.9)		
胸痛				6(9.5)			6(5.5)		
胸部不快感				1(1.6)			1(0.9)		
倦怠感				6(9.5)			6(5.5)		
限局性浮腫	1(2.2)						1(0.9)		
口渴				1(1.6)			1(0.9)		
治癒不良				3(4.8)			3(2.8)		
全身症状	1(2.2)						1(0.9)		
粘膜の炎症				2(3.2)			2(1.8)		
発熱	4(8.7)			8(12.7)			12(11.0)		
疲労	8(17.4)						8(7.3)		
末梢性浮腫	9(19.6)			4(6.3)			13(11.9)		
疼痛	20(43.5)			1(1.6)			21(19.3)		
<b>外科および内科処置</b>				<b>1(1.6)</b>			<b>1(0.9)</b>		
人工流産				1(1.6)			1(0.9)		
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>19(41.3)</b>	<b>2(4.3)</b>		<b>50(79.4)</b>	<b>3(4.8)</b>		<b>69(63.3)</b>	<b>5(4.6)</b>	
せつ				1(1.6)			1(0.9)		
インフルエンザ				1(1.6)			1(0.9)		
ウイルス性胃腸炎				1(1.6)			1(0.9)		
マイコプラズマ性気管気管炎				1(1.6)			1(0.9)		
胃腸炎				6(9.5)			6(5.5)		
咽頭炎				4(6.3)			4(3.7)		
外陰部腫カンジダ症				2(3.2)			2(1.8)		
外耳炎				2(3.2)			2(1.8)		
感染	19(41.3)	2(4.3)					19(17.4)	2(1.8)	
感染性腸炎				1(1.6)			1(0.9)		
気管支炎				15(23.8)	1(1.6)		15(13.8)	1(0.9)	
憩室炎				1(1.6)			1(0.9)		

試験	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
	全Grade 例数(%)	Grade3 例数(%)	Grade4以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade3 例数(%)	Grade4以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade3 例数(%)	Grade4以上 例数(%)
副作用									
口腔ヘルペス				3(4.8)			3(2.8)		
細菌性胃腸炎				1(1.6)			1(0.9)		
歯周炎				5(7.9)			5(4.6)		
歯槽骨炎				1(1.6)	1(1.6)		1(0.9)	1(0.9)	
歯肉炎				3(4.8)			3(2.8)		
歯肉膿瘍				1(1.6)			1(0.9)		
唾液腺炎				1(1.6)			1(0.9)		
帯状疱疹				3(4.8)			3(2.8)		
爪囲炎				1(1.6)			1(0.9)		
尿路感染				1(1.6)			1(0.9)		
肺炎				5(7.9)	1(1.6)		5(4.6)	1(0.9)	
白癬感染				1(1.6)			1(0.9)		
麦粒腫				2(3.2)			2(1.8)		
皮下組織膿瘍				1(1.6)			1(0.9)		
皮膚感染				1(1.6)			1(0.9)		
鼻咽喉頭炎				31(49.2)			31(28.4)		
副鼻腔炎				2(3.2)			2(1.8)		
蜂巣炎				1(1.6)			1(0.9)		
無症候性細菌尿				2(3.2)			2(1.8)		
毛包炎				1(1.6)			1(0.9)		
扁桃炎				2(3.2)			2(1.8)		
癬				1(1.6)			1(0.9)		
膀胱炎				3(4.8)			3(2.8)		
腔感染				1(1.6)			1(0.9)		
<b>肝胆道系障害</b>				<b>6(9.5)</b>			<b>6(5.5)</b>		
肝機能異常				4(6.3)			4(3.7)		
高ビリルビン血症				1(1.6)			1(0.9)		
胆嚢炎				1(1.6)			1(0.9)		
<b>眼障害</b>	<b>2(4.3)</b>			<b>7(11.1)</b>			<b>9(8.3)</b>		
アレルギー性結膜炎				1(1.6)			1(0.9)		
眼の異常感				1(1.6)			1(0.9)		
眼の障害	2(4.3)						2(1.8)		
眼乾燥				2(3.2)			2(1.8)		
眼痛				2(3.2)			2(1.8)		
眼瞼浮腫				2(3.2)			2(1.8)		
霰粒腫				1(1.6)			1(0.9)		
結膜炎				3(4.8)			3(2.8)		
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>10(21.7)</b>			<b>16(25.4)</b>			<b>26(23.9)</b>		
顎痛				1(1.6)			1(0.9)		
関節腫脹				1(1.6)			1(0.9)		
関節障害	1(2.2)						1(0.9)		
関節痛				4(6.3)			4(3.7)		
筋骨格硬直				1(1.6)			1(0.9)		
筋骨格障害	9(19.6)						9(8.3)		
筋力低下	1(2.2)						1(0.9)		
筋痙攣				3(4.8)			3(2.8)		
四肢痛				1(1.6)			1(0.9)		
四肢不快感				1(1.6)			1(0.9)		
背部痛				7(11.1)			7(6.4)		
峯径部痛				2(3.2)			2(1.8)		
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>7(15.2)</b>	<b>2(4.3)</b>		<b>1(1.6)</b>			<b>8(7.3)</b>	<b>2(1.8)</b>	
リンパ球減少症	3(6.5)	2(4.3)					3(2.8)	2(1.8)	
血液障害	2(4.3)						2(1.8)		
白血球減少症	4(8.7)						4(3.7)		
貧血				1(1.6)			1(0.9)		
<b>血管障害</b>	<b>5(10.9)</b>			<b>8(12.7)</b>			<b>13(11.9)</b>		
高血圧	3(6.5)			8(12.7)			11(10.1)		
出血	2(4.3)						2(1.8)		
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>26(56.5)</b>	<b>3(6.5)</b>		<b>43(68.3)</b>	<b>4(6.3)</b>		<b>69(63.3)</b>	<b>7(6.4)</b>	
アレルギー性鼻炎	3(6.5)			3(4.8)			6(5.5)		
咳嗽	11(23.9)			1(1.6)			12(11.0)		
気管支痙攣	1(2.2)						1(0.9)		
気胸	1(2.2)			2(3.2)			3(2.8)		
急性呼吸不全				1(1.6)	1(1.6)		1(0.9)	1(0.9)	
胸水	1(2.2)			3(4.8)	1(1.6)		4(3.7)	1(0.9)	
呼吸困難	7(15.2)	1(2.2)		3(4.8)	1(1.6)		10(9.2)	2(1.8)	
呼吸障害	17(37.0)						17(15.6)		
口腔咽喉頭痛				7(11.1)			7(6.4)		
口腔咽喉不快感				1(1.6)			1(0.9)		
上気道の炎症				29(46.0)			29(26.6)		
低酸素症	1(2.2)	1(2.2)					1(0.9)	1(0.9)	

試験 Grade	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
	全Grade 例数(%)	Grade3 例数(%)	Grade4以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade3 例数(%)	Grade4以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade3 例数(%)	Grade4以上 例数(%)
副作用									
肺出血	2(4.3)	1(2.2)					2(1.8)	1(0.9)	
肺障害				3(4.8)	1(1.6)		3(2.8)	1(0.9)	
肺炎	1(2.2)	1(2.2)					1(0.9)	1(0.9)	
発声障害	1(2.2)			2(3.2)			3(2.8)		
鼻出血				4(6.3)			4(3.7)		
鼻粘膜障害				1(1.6)			1(0.9)		
鼻閉	1(2.2)						1(0.9)		
閉塞性気道障害	1(2.2)						1(0.9)		
咯血				1(1.6)			1(0.9)		
慢性副鼻腔炎				1(1.6)			1(0.9)		
<b>耳および迷路障害</b>	<b>3(6.5)</b>			<b>3(4.8)</b>			<b>6(5.5)</b>		
耳出血				1(1.6)			1(0.9)		
耳痛				1(1.6)			1(0.9)		
耳不快感				1(1.6)			1(0.9)		
中耳の炎症	3(6.5)						3(2.8)		
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>3(6.5)</b>			<b>2(3.2)</b>			<b>5(4.6)</b>		
挫傷	3(6.5)						3(2.8)		
創傷				1(1.6)			1(0.9)		
皮下血腫				1(1.6)			1(0.9)		
<b>心臓障害</b>	<b>5(10.9)</b>		<b>1(2.2)</b>	<b>2(3.2)</b>			<b>7(6.4)</b>		<b>1(0.9)</b>
心嚢液貯留	3(6.5)		1(2.2)				3(2.8)		1(0.9)
動悸				2(3.2)			2(1.8)		
不整脈	2(4.3)						2(1.8)		
<b>神経系障害</b>	<b>10(21.7)</b>			<b>28(44.4)</b>			<b>38(34.9)</b>		
感覚障害				1(1.6)			1(0.9)		
感覚鈍麻				1(1.6)			1(0.9)		
記憶障害	1(2.2)						1(0.9)		
傾眠				1(1.6)			1(0.9)		
頸腕症候群				1(1.6)			1(0.9)		
三叉神経痛				1(1.6)			1(0.9)		
神経系障害	2(4.3)						2(1.8)		
頭痛				25(39.7)			25(22.9)		
浮動性めまい	7(15.2)			2(3.2)			9(8.3)		
末梢性感覚ニューロパシー	1(2.2)						1(0.9)		
味覚異常				2(3.2)			2(1.8)		
<b>腎および尿路障害</b>	<b>7(15.2)</b>			<b>6(9.5)</b>			<b>13(11.9)</b>		
蛋白尿	3(6.5)			6(9.5)			9(8.3)		
尿生殖器出血	2(4.3)						2(1.8)		
尿生殖器障害	2(4.3)						2(1.8)		
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>2(4.3)</b>			<b>31(49.2)</b>			<b>33(30.3)</b>		
外陰腔乾燥	1(2.2)						1(0.9)		
月経過多				2(3.2)			2(1.8)		
月経困難症				3(4.8)			3(2.8)		
月経障害				5(7.9)			5(4.6)		
出血性卵巣嚢胞				1(1.6)			1(0.9)		
性器出血				2(3.2)			2(1.8)		
生殖器系障害	1(2.2)						1(0.9)		
不規則月経				18(28.6)			18(16.5)		
不正子宮出血				1(1.6)			1(0.9)		
閉経期症状				1(1.6)			1(0.9)		
無月経				4(6.3)			4(3.7)		
卵巣腫大				1(1.6)			1(0.9)		
卵巣嚢胞				2(3.2)			2(1.8)		
腔分泌物	1(2.2)			2(3.2)			3(2.8)		
<b>精神障害</b>	<b>4(8.7)</b>			<b>3(4.8)</b>			<b>7(6.4)</b>		
気分動揺				1(1.6)			1(0.9)		
気分変化	3(6.5)						3(2.8)		
不眠症	3(6.5)			2(3.2)			5(4.6)		
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>12(26.1)</b>			<b>14(22.2)</b>	<b>1(1.6)</b>		<b>26(23.9)</b>	<b>1(0.9)</b>	
高コレステロール血症	8(17.4)			3(4.8)			11(10.1)		
高トリグリセリド血症	4(8.7)			1(1.6)			5(4.6)		
高脂血症				2(3.2)			2(1.8)		
高尿酸血症	1(2.2)						1(0.9)		
脂質異常症				5(7.9)			5(4.6)		
食欲減退	3(6.5)			3(4.8)	1(1.6)		6(5.5)	1(0.9)	
耐糖能障害				1(1.6)			1(0.9)		
低カリウム血症	2(4.3)						2(1.8)		
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>30(65.2)</b>			<b>52(82.5)</b>			<b>82(75.2)</b>		
び瘡	20(43.5)			12(19.0)			32(29.4)		
び瘡様皮膚炎				19(30.2)			19(17.4)		
そう痒症	1(2.2)			3(4.8)			4(3.7)		

試験 Grade	MILES試験			MLSTS試験			MILES試験及びMLSTS試験の合計		
	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4以上 例数 (%)
副作用									
そう痒性皮疹				1(1.6)			1(0.9)		
貨幣状湿疹				1(1.6)			1(0.9)		
紅斑				2(3.2)			2(1.8)		
湿疹				5(7.9)			5(4.6)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(2.2)						1(0.9)		
手皮膚炎				1(1.6)			1(0.9)		
色素沈着障害				5(7.9)			5(4.6)		
多汗症	1(2.2)						1(0.9)		
脱毛症	1(2.2)						1(0.9)		
爪の障害				2(3.2)			2(1.8)		
爪甲脱落症				1(1.6)			1(0.9)		
爪線状隆起				2(3.2)			2(1.8)		
爪破損				5(7.9)			5(4.6)		
点状出血	1(2.2)						1(0.9)		
剥脱性発疹	4(8.7)			1(1.6)			5(4.6)		
発疹				26(41.3)			26(23.9)		
皮下出血				1(1.6)			1(0.9)		
皮膚びらん				1(1.6)			1(0.9)		
皮膚炎				1(1.6)			1(0.9)		
皮膚乾燥				1(1.6)			1(0.9)		
皮膚亀裂				1(1.6)			1(0.9)		
皮膚腫瘍				1(1.6)			1(0.9)		
皮膚障害	13(28.3)						13(11.9)		
皮膚嚢腫				1(1.6)			1(0.9)		
毛細血管拡張症	1(2.2)			1(1.6)			2(1.8)		
毛髪障害				1(1.6)			1(0.9)		
尋麻疹	1(2.2)			1(1.6)			2(1.8)		
免疫系障害				1(1.6)			1(0.9)		
季節性アレルギー				1(1.6)			1(0.9)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびホリープを含む)				1(1.6)			1(0.9)		
口腔新生物				1(1.6)			1(0.9)		
臨床検査	14(30.4)			25(39.7)			39(35.8)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(13.0)			1(1.6)			7(6.4)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(8.7)			1(1.6)			5(4.6)		
ヘモグロビン減少	1(2.2)						1(0.9)		
胸部X線異常				1(1.6)			1(0.9)		
血小板数増加				1(1.6)			1(0.9)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2(4.3)						2(1.8)		
血中コレステロール増加				3(4.8)			3(2.8)		
血中ビリルビン増加				1(1.6)			1(0.9)		
好酸球数増加				1(1.6)			1(0.9)		
好中球数減少	1(2.2)			4(6.3)			5(4.6)		
脂質異常				1(1.6)			1(0.9)		
体重減少	2(4.3)			4(6.3)			6(5.5)		
体重増加				1(1.6)			1(0.9)		
尿蛋白				4(6.3)			4(3.7)		
白血球数減少				9(14.3)			9(8.3)		
白血球百分率数異常				1(1.6)			1(0.9)		
臨床検査異常	9(19.6)						9(8.3)		

※器官分類 (SOC) と副作用名 (PT) はMedDRA/J version 15.1に準拠した。

PT：発現例数は、同一症例の同一PTを1例とカウントした。

SOC：一つの列において、同一症例に同一SOC内で複数のPTがあっても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

## 4) LAMにおいて推定されるラパリムスの作用機序及び薬理作用

### ① 作用機序

- シロリムスはLAMで見られるmTORの恒常的な活性化を阻害することによって、LAM細胞の増殖シグナル伝達を阻害し、細胞周期のG0/G1からS期への進行を抑制することで細胞増殖を抑制すると考えられています<sup>1, 2, 3)</sup>。
- LAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞では、血管内皮増殖因子(VEGF)や肺組織破壊、嚢胞形成を促すマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が増加しますが、シロリムスはLAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞におけるVEGF及びMMPの増加を抑制しました<sup>4, 5)</sup>。

### ② 効力を裏付ける試験(*in vitro*)

- シロリムスはリンパ脈管筋腫症(LAM)患者から採取したLAM細胞の増殖を抑制しました<sup>1)</sup>。

### ③ 効力を裏付ける試験(マウス)

- シロリムスはマウスLAMモデルにおいて、肺組織の破壊及び肺胞空胞面積の拡大を抑制しました<sup>4)</sup>。

1) Goncharova EA, et al.: J Biol Chem. 2002; 277(34): 30958-30967

2) Goncharova EA, et al.: Mol Cell Biol. 2011; 31(12): 2484-2498

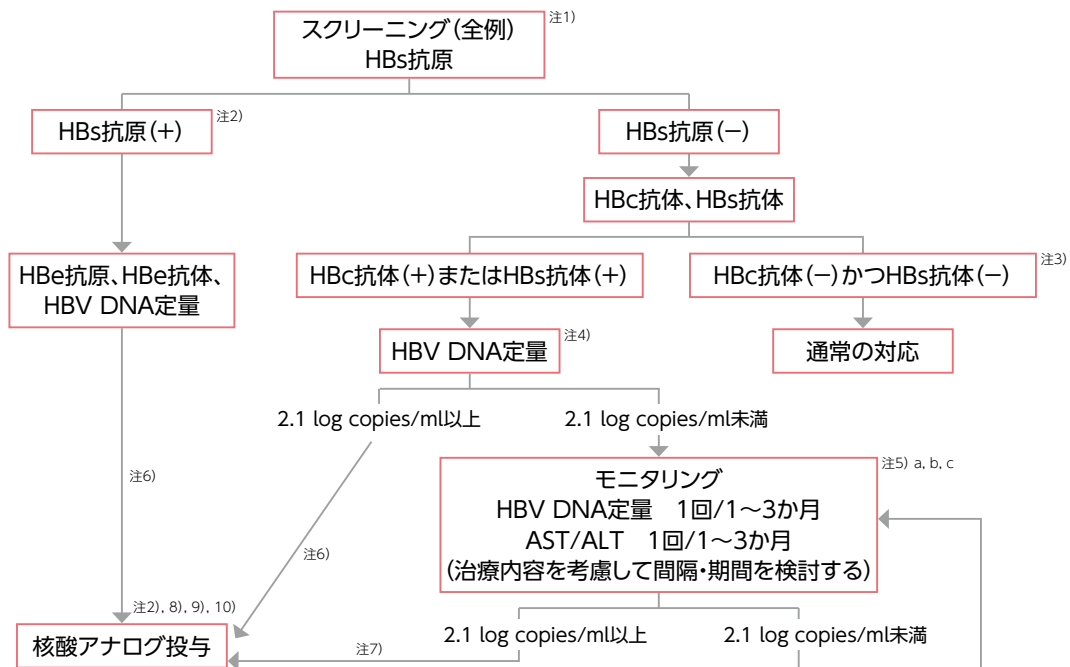
3) Goncharova EA, et al.: Mol Pharmacol. 2008; 73(3): 778-788

4) Goncharova EA, et al.: Sci Transl Med. 2012; 4 (154): 154ra134. doi: 10. 1126

5) El-Hashemite N, et al.: Cancer Res. 2003; 63: 5173-5177



## 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



(補足)

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、Hbc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs抗原・Hbc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHbc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHbc抗体、HBs抗体未測定例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5)

a. リツキシマブ・ステロイド、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNAが2.1 log copies/ml以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。

スクリーニング時にHBs抗原陽性例ではB型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。

スクリーニング時にHbc抗体陽性またはHBs抗体陽性例では、

(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。

(2) この継続期間中にALT (GPT) が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)

(3) この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。

注10) 核酸アナログ投与終了後12か月間はHBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA定量検査が2.1 log copies/ml以上になった時点で直ちに投与を再開する。

リンパ脈管筋腫症治療剤 (mTOR阻害剤)

# ラパリムス錠1mg

Rapalimus® Tablets 1mg (シロリムス錠)

劇薬、処方箋医薬品<sup>3)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22600AMX00763000
承認年月	2014年7月
薬価収載年月	2014年9月
発売開始年月	2014年12月
国際誕生年月	1999年9月
貯留法	気密容器・室温保存
使用期限	外箱に表示




## 【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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
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候機や症状の発現に注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

## 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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〔「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## 【組成・性状】

販売名	ラパリムス錠1mg		
成分・含量	1錠中シロリムス1mg		
添加物	カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、セラック、タルク、トコフェロール、乳糖水和物、ポビドン、ポリエチレングリコール8000、ポリエチレングリコール20000、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、モノオレイン酸グリセリン、硫酸カルシウム		
色調・剤形	白色の糖衣錠		
外形	表面 	裏面 	側面 
大きさ	直径(高さ)約9.8mm	厚さ 約4.7mm	
質量	約360mg		
識別コード	なし		

## 【効能・効果】

### リンパ脈管筋腫症

#### 【効能・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。

## 【用法・用量】

通常、成人にはシロリムスとして2mg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4mgを超えないこと。

#### 【用法・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。〔「薬物動態」の項参照〕  
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こと。
2. 本剤のトランプ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、休業又は中止すること。

#### 間質性肺疾患に対する休業・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 <sup>1)</sup> を認める(日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休業し、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 <sup>1)</sup> 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

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、本剤の全血中トランプ濃度を測定し、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「臨床成績」<sup>8)</sup>の項参照〕
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。〔「慎重投与」、「薬物動態」<sup>9)</sup>の項参照〕

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 肺に間質性陰影を認める患者 (間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。)
  - (2) 感染症を合併している患者 (免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。)
  - (3) 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。【薬物動態】<sup>9)</sup>の項参照)
  - (4) 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。【重要な基本的注意】の項参照)
  - (5) 高齢者 (【高齢者への投与】の項参照)
2. 重要な基本的注意
  - (1) 間質性肺疾患 (致命的な転帰をたどることがある) があらわれることがあるので、投与開始前

及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するように指導すること。

- 1) 投与開始前  
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すること。
  - 2) 投与開始後  
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。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、必要に応じて肝機能検査 (肺拡散能力 [DLCO]、酸素飽和度等) 及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
  - (2) 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、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。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、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
  - (3) 本剤投与により、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。
  - (4) 本剤投与により脂質異常があらわれることがあるので、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、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
  - (5) 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例 (致命的) が報告されているので、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業期間を確保すること。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、手術前の休業期間を設けることが望ましい。創傷時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には休業し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
  - (6) 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に尿蛋白を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
  - (7) 妊娠可能な婦人に投与する場合には、投与期間中、及び投与終了から最低12週間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
3. 相互作用  
本剤は、薬物代謝酵素CYP3A4により代謝され、また、本剤はP-糖蛋白の基質であり、本剤自体もCYP3A4を阻害する。CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤との併用により、本剤の薬物動態に影響を及ぼす。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、他の薬品に変更する又は当該薬剤を休業するなどを考慮し、CYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。当該薬剤と併用する場合は、本剤のトランプ濃度を測定し、投与量を調節すること。
    - (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	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。

#### (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
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 ボリコナゾール等 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 メクロプロアミド フロモクリプテン 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 テラプレリル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、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。	本剤の代謝酵素 (CYP3A4等) が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスピル水和物・ パリタプレビル水和物・リ トナビル	本剤のAUCが38倍、Cmax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	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。	機序不明
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、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よると考えられる。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	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。	機序不明
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 フェニバルビタール 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ると考えられる。
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	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

#### 4. 副作用

リンパ管筋腫症患者を対象とした国内医師主導試験（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%）等であった。（試験終了時の集計）

リンパ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%）等であった。（承認時）

##### (1) 重大な副作用

- 間質性肺炎**（3.7%）：間質性肺炎（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、海外で死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、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など適切な処置を行うこと。
- 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、結核を含むマイコプラズマ肺炎、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）、帯状疱疹（2.8%）等）が発現又は悪化することがあるので、これら感染症を診断された場合、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 消化管障害**：口内炎（78.0%）、下痢（46.8%）、悪心（19.3%）、嘔吐（6.4%）等が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- アナフィラキシー**（頻度不明）：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し、適切な処置を行うこと。
- 進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。
- BKウイルス腎症**（頻度不明）：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合は、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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**：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（22.0%）を生じる可能性があるため、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 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管腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、癬癩ヘルニア、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。
- 腎障害**：ネフローゼ症候群、異状分節性糸球体硬化症（いずれも頻度不明）、蛋白尿（8.3%）、血中クレアチニン増加（頻度不明）等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し、適切な処置を行うこと。
- 皮膚障害**：ざ瘡（29.4%）、ざ瘡様皮膚炎（17.4%）、発疹（23.9%）、剥脱性発疹（4.6%）、

そう痒症（3.7%）等があらわれることがあるので、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など適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

分類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎、気管支炎、胃腸炎	歯周炎、咽頭炎、口腔ヘルペス、歯肉炎、皮膚感染、副鼻腔炎、膀胱炎、外陰部腔カンジダ症、外耳炎、細菌尿、麦粒腫、扁桃炎	インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、爪囲炎、唾液腺炎、腔感染、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎		
	血液・リンパ	白血球減少症、リンパ球減少症	貧血		
代謝・栄養	食欲減退	低カリウム血症	高尿酸血症	高血糖	
精神・神経	頭痛、浮動性めまい	不眠症、気分変化、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー		
眼		結膜炎、眼乾燥、眼瞼浮腫、眼痛	霰粒腫		
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感		
心・血管	高血圧	出血、動悸、不整脈			
呼吸器	上気道の炎症、咳嗽、口腔咽頭痛	鼻出血、気胸、発声障害、肺出血	気管支痙攣、急性呼吸不全、低酸素症、鼻粘膜障害、鼻閉		
消化器	口唇炎、腹痛、便秘、胃炎、下腹部痛、上腹部痛	歯痛、消化不良、腹部不快感、口内乾燥、鼓腸、歯周病、小腸閉塞、腸炎	顎下腺腫大、口の錯感覚、歯肉炎、腹部膨満		
肝		肝機能異常	胆嚢炎		
皮膚・皮下組織		色素沈着障害、湿疹、爪破損、紅斑、蕁麻疹、爪線状隆起、毛細血管拡張症	貨幣状湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪甲脱落症、そう痒性皮膚疹、多汗症、脱毛症、手皮膚炎、点状出血、皮下血腫、皮下出血、皮膚炎、皮膚腫瘍、皮膚びらん		
筋骨格	背部痛	関節痛、筋痙攣、肩胛部痛	頸痛、関節腫脹、筋骨格硬直、筋力低下、四肢痛		
腎・尿路		尿生殖器出血			
生殖器	不規則月経	月経障害、無月経、月経困難症、腔分泌物、卵巣嚢胞、月経過多、性器出血	外陰乾燥、不正子宮出血、閉経期症状		
一般・全身	疼痛、発熱、疲労、胸痛、倦怠感	粘膜の炎症	圧痛、異常感、胸部不快感、限局性浮腫、口渴		
障害・処置		挫傷			
臨床検査	白血球数減少、AST（GOT）増加、体重減少	ALT（GPT）増加、好中球数減少、尿蛋白、Al-P増加、血中ビリルビン増加	血小板数増加、体重増加、白血球百分率異常、ヘモグロビン減少		

##### 5. 高齢者への投与

一般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。

##### 6. 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。）
- 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。）

##### 7. 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。（使用経験がない。）

##### 8. 過量投与

**症例**：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いと考えられる。

##### 9. 適用上の注意

**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

##### 10. その他の注意

- 本剤は、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（in vitro）ので、創傷治癒不良の可能性がある。〔「重要な基本的注意」〕、「重大な副作用」の項参照）
- マウスを用いたがん原性試験において肝細胞癌及び顆粒球性白血病の増加がみられた。
- 雄ラットにおいて、テストステロン減少に起因すると考えられる精巣細管の萎縮、精子数減少等の生殖器への影響が臨床用量での曝露量で認められており、臨床用量の曝露量以上で生殖能力の低下も認められている。

##### 【承認条件】

国内での投与経験が極めて限られていることから、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ずること。

##### 【包装】

ラパリム錠 1mg：PTP30錠（10錠×3）

●詳細は製品添付文書をご参照ください。

●警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご注意ください。

##### 【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  
フリーダイヤル：0120-0033-140  
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/

**Nobelpharma**

※製造販売元

ノーベルファーマ株式会社  
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

\*2019年4月改訂（第7版）







**Nobel**pharma

**ノーベルファーマ株式会社**  
東京都中央区新川1-17-24

RPA-024-CBA  
2019年4月作成