

## 再審査結果及び使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方箋医薬品

免疫抑制剤

日本薬局方

タクロリムスカプセル

**プログラフ<sup>®</sup>カプセル0.5mg**

**プログラフ<sup>®</sup>カプセル1mg**

注意－医師等の処方箋により使用すること

2020年4月

アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、再審査の結果が公示されました。それに伴い、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、併せてお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### I. 再審査結果

#### 【概要】

プログラフカプセル0.5mg・1mgの「効能又は効果」のうち「ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）」について、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされ、令和元年12月19日付薬生薬審発1219第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知にて再審査結果が公示されました。これに基づく「効能又は効果」及び「用法及び用量」の変更はありません。

#### 【経緯】

プログラフカプセル0.5mg・1mgは「肝移植における拒絶反応の抑制、腎移植における拒絶反応の抑制」等の「効能又は効果」を有していますが、今回再審査結果が公示された「効能又は効果：ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）」については、2007年1月に承認を取得し、10年間の再審査期間を経て、2017年4月に再審査申請を行いました。なお、本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」を次頁に示しておりますので、ご参照ください。

<プログラフカプセル 0.5mg・1mg>

<p style="text-align: center;">効能又は効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制               <ul style="list-style-type: none"> <li>腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植</li> </ul> </li> <li>○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</li> <li>○重症筋無力症</li> <li>○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）</li> <li>○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）</li> <li>○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）</li> <li>○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎</li> </ul>
<p style="text-align: center;">用法及び用量</p>
<p>〈腎移植の場合〉            通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>〈肝移植の場合〉            通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>〈心移植の場合〉            通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>〈肺移植の場合〉            通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>〈膵移植の場合〉            通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>〈小腸移植の場合〉            通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>〈骨髄移植の場合〉            通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>〈重症筋無力症の場合〉            通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p>〈関節リウマチの場合〉            通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。</p> <p>〈ループス腎炎の場合〉            通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p>〈潰瘍性大腸炎の場合〉            通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。</p> <p>〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉            通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。</p>

## II. 「使用上の注意」の改訂

### 【改訂概要】（自主改訂）

「その他の注意」の項をループス腎炎における市販後の調査の結果に基づき変更しました。

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 〈効能共通〉 15.1.1           （省略：現行のとおり） 〈関節リウマチ〉 15.1.2～15.1.3（省略：現行のとおり） 〈ループス腎炎〉 15.1.4 <u>承認時までの臨床試験において、28週投与によりクレアチンクリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査（1355例）において、5年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は2.9%であった。</u>	15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 〈効能共通〉 15.1.1           （省略） 〈関節リウマチ〉 15.1.2～15.1.3   （省略） 〈ループス腎炎〉 15.1.4 28週投与によりクレアチンクリアランスの低下がみられている。 <u>28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。</u>

### 【改訂理由】

ループス腎炎患者を対象とした市販後の調査（安全性解析対象症例数1355例）において、長期投与時の安全性（平均投与期間 1508日）について検討した結果、長期投与により副作用発現頻度の上昇は認められなかったことから、「28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。」の記載を削除し、新たに市販後の調査におけるクレアチニン上昇の発現率を追記しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.288 (2020年4月発行予定)」に掲載されます。

PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ— Astellas Medical Net」(<https://amn.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

お問い合わせ先：  
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
医療関係者様用 フリーダイヤル 0120-189-371

製造販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号