

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
免疫抑制剤

プロGRAF[®]カプセル0.5mg

プロGRAF[®]カプセル1mg

プロGRAF[®]カプセル5mg

(一般名: タクロリムス水和物)

注意—医師等の処方せんにより使用すること

2009年7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、添付文書の「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、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. 「効能・効果」、「用法・用量」の追加

【改訂の概要】

1. 「効能・効果」の項に「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）」が追加されました。
2. 「用法・用量」の項に「潰瘍性大腸炎」に対する用法・用量が追加されました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>【効能・効果】</p> <p>1. ～5. (省略：現行のとおり)</p> <p><u>6. 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）</u></p>	<p>【効能・効果】</p> <p>1. ～5. (省略)</p>
<p>【用法・用量】</p> <p>(他の項省略：現行のとおり)</p> <p>潰瘍性大腸炎の場合</p> <p><u>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。</u></p>	<p>【用法・用量】</p> <p>(他の項省略)</p>

使用上の注意の改訂については2～7頁に示しています。

8～12頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂理由】

本剤（カプセル剤）はT細胞活性化を選択的に阻害する免疫抑制剤であり、これまで「腎移植、肝移植、心移植、肺移植及び膵移植における拒絶反応の抑制」、「骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」、「全身型重症筋無力症」*、「関節リウマチ」*及び「ループス腎炎」*の治療に用いられてきました。

このたび、「潰瘍性大腸炎」を対象とした国内臨床試験より、本剤（カプセル剤）の有効性及び安全性が確認されたことから、新たな「効能・効果」及び「用法・用量」として追加承認を取得しました。

*：カプセル剤として適応を有するのは0.5・1mgのみ。

II. 「使用上の注意」の改訂（自主改訂）

【改訂の概要】

1. 「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、治療指針等を参考にして本剤の投与対象であることを確認していただきたい旨を追記しました。また、維持療法としての有効性及び安全性は確立されていない旨を追記しました。
2. 「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、潰瘍性大腸炎の患者に対し本剤を投与するにあたっての管理条件、用量調節方法及び投与期間に関する注意を追記しました。
3. 「重要な基本的注意」の項に、潰瘍性大腸炎の治療に十分精通している医師のもとで本剤を投与する旨を追記しました。
4. 「副作用」の項に、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験における副作用発生状況の概要を追記しました。
5. 「小児等への投与」の項に、小児等の潰瘍性大腸炎患者には使用経験がないため安全性が確立していない旨を追記しました。

【改訂内容（効能・効果に関連する使用上の注意）】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<効能・効果に関連する使用上の注意> (1)～(4) （省略：現行のとおり） <u>(5)潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。</u> <u>(6)潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。</u>	<効能・効果に関連する使用上の注意> (1)～(4) （省略）

【改訂理由（効能・効果に関連する使用上の注意）】

潰瘍性大腸炎の治療指針等によれば、難治性の潰瘍性大腸炎とは、ステロイド療法下でありながら、ステロイド抵抗性又はステロイド依存性を呈する状態であるとされています。これに基づいて本剤の適用を考慮していただきたいことから、その旨を記載しました。また、本剤は寛解導入剤としての臨床評価は行われていますが、維持療法としての臨床評価は行われていないため、その旨を記載しました。

【改訂内容（用法・用量に関連する使用上の注意）】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1)～(9)（省略：現行のとおり）</p> <p><u>(10)潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。</u></p> <p><u>(11)潰瘍性大腸炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。（「臨床成績」の項（第Ⅲ相試験での用量調節法）参照）</u></p> <p><u>1)初回投与から2週間まで</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。</u> ・<u>1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。</u> ・<u>2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。</u> <p><u>2)2週以降</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。</u> <p><u>3)用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。</u></p> <p><u>(12)潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。</u></p> <p><u>(13)潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。</u></p> <p><u>(14)潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。</u></p>	<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1)～(9)（省略）</p>

【改訂理由（用法・用量に関連する使用上の注意）】

潰瘍性大腸炎に対して本剤による治療を行うためには、治療初期に頻回な用量調節を必要とすることから、治療初期は入院又はそれに準じた管理が望ましい旨を記載しました。また、用量調節に際しては、特に血中トラフ濃度の測定時期や用量調節の実施時期が重要であることから、これらに関する具体的な注意点を記載しました。さらに、潰瘍性大腸炎の適応を有するのはカプセル剤のみのため、0.5mg刻みの用量調節となることから、その旨を記載しました。

なお、本剤による治療効果が認められるまでの期間は2週間以内と早く、この期間内に効果発現の兆候が認められない症例では、継続投与によっても十分な改善が望めない可能性があります。そのため、副作用の発現も考慮すると、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の投与を中止し、他の適切な治療に切り換えることが望ましいことから、その旨を記載しました。さらに、本剤の投与によって潰瘍性大腸炎が臨床的寛解に至り、維持療法への切り換えが可能となる時期は、本剤の投与開始よりおよそ3カ月であることから、投与期間の目安を設けました。

【改訂内容（重要な基本的注意）】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(9) （省略：現行のとおり） <u>(10) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(9) （省略）</p>

【改訂理由（重要な基本的注意）】

「潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成17年度）」¹⁾では、本剤と同様に難治性患者の治療に用いられる白血球除去療法（LCAP）や顆粒球除去療法（GCAP）は経験のある専門施設で行うのが望ましい旨記載されています。本剤の投与につきましても潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行っていただくよう記載しました。

1) 棟方 昭博 他：難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成17年度研究報告書：10, 2006 [R-04882]

【改訂内容（副作用）】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>4. 副作用 (他の項省略：現行のとおり) <u>○潰瘍性大腸炎</u> <u>本剤を最長3カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者137例（カプセル137例）での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦29.2%（40/137）、低マグネシウム血症16.8%（23/137）、ほてり、尿中NAG増加各13.9%（19/137）、感覚異常12.4%（17/137）、尿蛋白8.0%（11/137）、高血糖7.3%（10/137）、悪心6.6%（9/137）であった。</u> <u>（効能・効果追加時：2009年7月）</u></p>	<p>4. 副作用 (他の項省略)</p>

【改訂理由（副作用）】

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（5試験）における全137例での成績に基づき、「副作用発生状況の概要」を記載しました。

なお、副作用症状一覧（表1）、臨床検査値異常一覧（表2）及び感染症一覧（表3）を5～6頁に示します。

表1 副作用症状一覧

調査例数	137
副作用発現例数 (%)	84 (61.3)
副作用発現件数	175

副作用 (MedDRA PT※)	件数 (%)	副作用 (MedDRA PT※)	件数 (%)	副作用 (MedDRA PT※)	件数 (%)
心臓障害		代謝及び栄養障害		腎及び尿路障害	
動悸	1 (0.7)	脱水	1 (0.7)	頻尿	1 (0.7)
眼障害		耐糖能障害	2 (1.5)	腎障害	1 (0.7)
硝子体浮遊物	1 (0.7)	筋骨格系及び結合組織障害		残尿	2 (1.5)
胃腸障害		関節痛	2 (1.5)	呼吸器、胸部及び縦隔障害	
腹部膨満	1 (0.7)	背部痛	1 (0.7)	咽喉頭疼痛	3 (2.2)
腹痛	1 (0.7)	筋痙縮	1 (0.7)	上気道の炎症	1 (0.7)
上腹部痛	5 (3.6)	筋骨格痛	1 (0.7)	皮膚及び皮下組織障害	
アフタ性口内炎	1 (0.7)	筋痛	1 (0.7)	脱毛症	2 (1.5)
消化不良	1 (0.7)	四肢痛	1 (0.7)	皮膚乾燥	1 (0.7)
悪心	9 (6.6)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)		湿疹	1 (0.7)
逆流性食道炎	1 (0.7)	皮膚乳頭腫	1 (0.7)	結節性紅斑	1 (0.7)
歯の知覚過敏	1 (0.7)	神経系障害		そう痒症	2 (1.5)
胃不快感	2 (1.5)	浮動性めまい	2 (1.5)	発疹	4 (2.9)
口内炎	1 (0.7)	構音障害	1 (0.7)	脂漏性皮膚炎	1 (0.7)
歯痛	1 (0.7)	頭痛	8 (5.8)	皮膚萎縮	1 (0.7)
嘔吐	3 (2.2)	知覚過敏	1 (0.7)	全身性そう痒症	1 (0.7)
口の感覚鈍麻	3 (2.2)	感覚鈍麻	16 (11.7)	血管障害	
胃腸の炎症	1 (0.7)	神経痛	1 (0.7)	潮紅	3 (2.2)
舌粘膜剥脱	1 (0.7)	感覚障害	1 (0.7)	ほてり	15 (10.9)
全身障害及び投与局所様態		傾眠	2 (1.5)		
胸部不快感	1 (0.7)	振戦	40 (29.2)		
胸痛	3 (2.2)	顔面痙攣	1 (0.7)		
異常感	1 (0.7)	精神障害			
熱感	2 (1.5)	不眠症	2 (1.5)		
倦怠感	7 (5.1)				
発熱	1 (0.7)				

※ MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

添付文書の副作用発生状況の概要に記載している副作用で、複数の MedDRA PT を合算している副作用は以下のとおり(添付文書 / MedDRA PT) :
ほてり / 熱感、潮紅、ほてり

感覚異常 / 異常感、感覚鈍麻、感覚障害

高血糖 / 耐糖能障害、血中ブドウ糖増加、フルクトサミン増加、グリコヘモグロビン増加

表2 臨床検査値異常一覧

調査例数	137
臨床検査値異常発現例数 (%)	66 (48.2)
臨床検査値異常発現件数	132

臨床検査値異常 (MedDRA PT※)	件数 (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)
β ₂ ミクログロブリン増加	2 (1.5)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	19 (13.9)
血中アルブミン減少	1 (0.7)
血中アミラーゼ増加	4 (2.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)
血中コレステロール増加	4 (2.9)
血中クレアチニン増加	3 (2.2)
血中ブドウ糖増加	6 (4.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)
血中マグネシウム減少	23 (16.8)
血中カリウム増加	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	8 (5.8)
血中尿素増加	1 (0.7)
血中尿酸増加	2 (1.5)
フルクトサミン増加	1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.9)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.2)

臨床検査値異常 (MedDRA PT※)	件数 (%)
グリコヘモグロビン増加	2 (1.5)
ヘマトクリット減少	1 (0.7)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)
臨床検査異常	2 (1.5)
リンパ球数減少	2 (1.5)
リンパ球数増加	1 (0.7)
好中球数増加	2 (1.5)
血小板数減少	1 (0.7)
総蛋白減少	1 (0.7)
赤血球数減少	1 (0.7)
白血球数減少	2 (1.5)
白血球数増加	5 (3.6)
サイトメガロウイルス抗原陽性	1 (0.7)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.7)
好中球百分率増加	2 (1.5)
単球百分率増加	1 (0.7)
リンパ球百分率減少	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	11 (8.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.5)

※ MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

表3 感染症一覧

調査例数	137
感染症発現例数 (%)	16 (11.7)
感染症発現件数	18

感染症 (MedDRA PT※)	件数 (%)
カンジダ症	1 (0.7)
カテーテル関連感染	1 (0.7)
膀胱炎	1 (0.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.7)
毛包炎	3 (2.2)
胃腸炎	1 (0.7)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)
爪白癬	1 (0.7)

感染症 (MedDRA PT※)	件数 (%)
鼻咽頭炎	2 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (0.7)
敗血症	1 (0.7)
膣カンジダ症	1 (0.7)
感染性腸炎	1 (0.7)
細菌性肺炎	1 (0.7)
クロストリジウム感染	1 (0.7)

※ MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

【改訂内容（小児等への投与）】

〈プログラフカプセル 0.5mg・1mg〉

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) (省略：現行のとおり)</p> <p>(2) 心移植、肺移植、脾移植、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。 （心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない。）</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) (省略)</p> <p>(2) 心移植、肺移植、脾移植、全身型重症筋無力症、関節リウマチ及びループス腎炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症、関節リウマチ及びループス腎炎では使用経験がない。）</p>

〈プログラフカプセル 5mg〉

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) (省略：現行のとおり)</p> <p>(2) 心移植、肺移植、脾移植及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、潰瘍性大腸炎では使用経験がない。）</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) (省略)</p> <p>(2) 心移植、肺移植及び脾移植では小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）</p>

【改訂理由（小児等への投与）】

潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した臨床試験では、小児等への投与例がなかったことから、小児等に対する安全性は確立していない旨を記載しました。

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 医薬品安全対策情報 No. 182（2009年8月発行予定）」に掲載されます。

〈「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。〉

改訂後の「使用上の注意」

(下線部 改訂箇所)

(【Cap0.5/1】【Cap5mg】と記載の項目以外はカプセル剤共通です。)

【警告】

- (1) 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- (2) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- (3) 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

【Cap0.5/1】

- (4) ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

【Cap0.5/1】

- (5) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。（「薬物動態」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (3) カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 骨髄移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- (2) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
【Cap0.5/1】
- (3) 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。【Cap0.5/1】
- (4) ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。【Cap0.5/1】
- (5) 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。
- (6) 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。（顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；「薬物動態」の項参照）
 - 2) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (2) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (3) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (4) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (5) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
- (6) 全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。【Cap0.5/1】
- (7) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。【Cap0.5/1】
- (8) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。【Cap0.5/1】

改訂後の「使用上の注意」

(下線部 改訂箇所)

(【Cap0.5/1】【Cap5mg】と記載の項目以外はカプセル剤共通です。)

- (9)肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (10)潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- (11)潰瘍性大腸炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
- 1)初回投与から2週間まで
- ・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
 - ・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
 - ・2回目の用量調節から15日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。
- 2)2週以降
- ・投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
- 3)用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- (12)潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- (13)潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- (14)潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。

【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)肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。]
- (2)腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
- (3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (4)感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
- (5)関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者[間質性肺炎が悪化する可能性がある。(「副作用」の項参照)]

【Cap0.5/1】

2. 重要な基本的注意

- (1)腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

(以下は【Cap0.5/1】)

なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。

- (2)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3)高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4)本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。

(以下は【Cap0.5/1】)

なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。

- (5)高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行うこと。
- (6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (8)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (9)移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (10)潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(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 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。

改訂後の「使用上の注意」

(下線部 改訂箇所)

(【Cap0.5/1】【Cap5mg】と記載の項目以外はカプセル剤共通です。)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA、 アルマトール) トリアムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(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
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラ ジオール オメプラゾール ランソプラゾール トファイソパム 飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
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** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 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	本剤の代謝が促進され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。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬(DMARD) メトトレキサート 等	過度の免疫抑制が起こることがある。 (「重要な基本的注意」の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

*併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

**併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(経口剤・注射剤)を投与した肝移植症例808例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例236例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例482例及び腎移植症例1,978例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008年12月)国内における心移植、肺移植及び臓移植での臨床成績は得られていない。(効能・効果追加時:2005年1月)(表1~3は省略)

(以下は【Cap0.5/1】)

○全身型重症筋無力症

本剤を投与した全身型重症筋無力症19例(カプセル19例)での主な副作用・臨床検査値異常は、重症筋無力症(クリーゼ)及びリンパ球減少であった。

(効能・効果追加時:2000年9月)

○関節リウマチ

本剤を投与した関節リウマチ患者509例(カプセル509例)での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN上昇13.6%(69/506)、クレアチニン上昇9.3%(47/506)等の腎機能検査値異常20.8%(105/506)、腹痛3.7%(19/508)、下痢2.6%(13/508)、悪心2.2%(11/508)等の消化管障害14.8%(75/508)、及びHbA_{1c}上昇6.6%(33/498)、血

改訂後の「使用上の注意」

(下線部 改訂箇所)

(【Cap0.5/1】【Cap5mg】と記載の項目以外はカプセル剤共通です。)

糖上昇4.4% (22/495) 等の耐糖能異常8.9% (45/505) であった。(効能・効果追加時：2005年4月)

○ループス腎炎

本剤を投与したループス腎炎患者65例(カプセル65例)での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加27.3% (12/44)、尿中NAG増加22.2% (14/63)、鼻咽頭炎15.4% (10/65)、高尿酸血症14.1% (9/64)、白血球増多14.1% (9/64)、クレアチニン上昇12.5% (8/64)、下痢12.3% (8/65)、血圧上昇10.8% (7/65)、高血糖10.9% (7/64) であった。

(効能・効果追加時：2007年1月)

○潰瘍性大腸炎

本剤を最長3カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者137例(カプセル137例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦29.2% (40/137)、低マグネシウム血症16.8% (23/137)、ほてり、尿中NAG増加各13.9% (19/137)、感覚異常12.4% (17/137)、尿蛋白8.0% (11/137)、高血糖7.3% (10/137)、悪心6.6% (9/137) であった。

(効能・効果追加時：2009年7月)

(1) 重大な副作用

- 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全 (0.1～5%未満)、ネフローゼ症候群 (0.1%未満) があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害 (ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留 (各0.1～5%未満) があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候 (0.1～5%未満) を呈することがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害 (0.1～5%未満) 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には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害 (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各0.1～5%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

7) イレウス：イレウス (0.1～5%未満) 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には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明) 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には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各0.1～5%未満) 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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。(以下は【Cap0.5/1】)

全身型重症筋無力症ではクリーゼ (頻度不明) を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

10) 間質性肺炎：関節リウマチ患者では、間質性肺炎 (頻度不明^{注)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。【Cap0.5/1】

11) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15%以上) が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

12) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein - Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (0.1～5%未満) (初期症状：発熱、リンパ節腫大等) 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には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

13) 膵炎：膵炎 (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

14) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1～5%未満)、高血糖 (15%以上) 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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

注) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。【Cap0.5/1】

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白) (23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感

改訂後の「使用上の注意」

(下線部 改訂箇所)

(【Cap0.5/1】【Cap5mg】と記載の項目以外はカプセル剤共通です。)

	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^{注)} 、幻覚 ^{注)}	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^{注)}	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
脾臓		アマラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇)		黄疸
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^{注)} 、発赤 ^{注)} 、眼痛 ^{注)} 、多汗 ^{注)}	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(以下は【Cap0.5/1】)

〔高齢の関節リウマチ患者では、低用量（1日1回1.5mg）から投与を開始すること。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：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。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。〕

(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

(1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少なくない。）

(2) 心移植、肺移植、脾移植、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない。）【Cap0.5/1】

(3) 心移植、肺移植、脾移植及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、潰瘍性大腸炎では使用経験がない。）【Cap5mg】

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。

処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

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

(1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

(以下は【Cap0.5/1】)

(2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

(3) 関節リウマチでは、国内、海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(4) ループス腎炎患者では、28週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。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。

(5) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。

(6) ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3丁目17番1号