

## 効能・効果、用法・用量、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<sup>®</sup>カプセル0.5mg**

**プロGRAF<sup>®</sup>カプセル1mg**

(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

2007年1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、「ループス腎炎」の効能・効果及び用法・用量が追加承認されました。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。

### 【概要】

#### I. 「効能・効果」、「用法・用量」の追加

1. 「効能・効果」の項に、「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）」が追加されました。
2. 「用法・用量」の項に、「ループス腎炎」に対する用法・用量が追加されました。

#### II. 「使用上の注意」の改訂（自主改訂）

1. 「警告」の項に、ループス腎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。
2. <効能・効果に関連する使用上の注意>の項に、急性期で疾患活動性の高い時期のループス腎炎患者への投与に関する注意を追記しました。
3. <用法・用量に関連する使用上の注意>の項に、ループス腎炎患者への投与にあたっては定期的に血中濃度を測定し投与量を調節する旨を追記しました。また、効果が得られない場合ならびに十分な効果が得られた場合の投与に関する注意を追記しました。
4. 「重要な基本的注意」の項の腎障害に関する記載に、ループス腎炎の病態の進行に関する注意を追記し、心疾患に関する記載に、ループス腎炎患者における注意を追記しました。
5. 「副作用」の項に、ループス腎炎を対象とした臨床試験における副作用の発現状況の概要を追記しました。
6. 「小児等への投与」の項に、小児のループス腎炎患者への投与は安全性が確立していない旨を追記しました。
7. 「その他の注意」の項に、ループス腎炎患者における本剤の長期投与時の安全性が確立していない旨を追記しました。

10～14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。

'07-No. 4

## I. 「効能・効果」、「用法・用量」の追加

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p><b>【効能・効果】</b></p> <p>1～4. (省略：現行のとおり)</p> <p>5. <u>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)</u></p>	<p><b>【効能・効果】</b></p> <p>1～4. (省略)</p>
<p><b>【用法・用量】</b></p> <p>腎移植の場合 肝移植の場合 心移植の場合 肺移植の場合 脾移植の場合 骨髄移植の場合 全身型重症筋無力症の場合 関節リウマチの場合 (省略：いずれも現行のとおり)</p> <p><u>ループス腎炎の場合</u> 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><b>【用法・用量】</b></p> <p>腎移植の場合 肝移植の場合 心移植の場合 肺移植の場合 脾移植の場合 骨髄移植の場合 全身型重症筋無力症の場合 関節リウマチの場合 (いずれも省略)</p>

### 【改訂理由】

ループス腎炎は代表的な膠原病である全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）に合併する糸球体腎炎であり、SLEの予後を左右する重要な臓器合併症のひとつです。ループス腎炎は進行性で慢性の経過をとる腎障害であり、様々な病態（無症候性蛋白尿・血尿、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群等）を呈します。予後不良な病型等では末期腎不全に進行する可能性が高いともされています。

一般的にループス腎炎の治療の第一選択薬はステロイド剤であることから、本剤の開発はステロイド剤の効果が不十分な症例、あるいは副作用のためにステロイド治療が困難で症状が寛解に至らない症例や再発の懸念のためにステロイド剤の減量が困難な症例に対する治療薬として進められました。また、用法・用量に関しては、ループス腎炎の動物モデル（SLE自然発症モデル）と関節リウマチの動物モデル（マウスコラーゲン関節炎）において、ほぼ同様の投与量で同程度の有効性を示したことから、関節リウマチとほぼ同一の用法・用量で開発が進められました。

その結果、プログラフ®カプセル 0.5mg・1mgについて2007年1月に“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）”の適応を取得しました。

なお、プログラフ®カプセル 0.5mg・1mg以外の製剤については、ループス腎炎を対象とした臨床試験を実施しておらず、ループス腎炎の適応は取得しておりません。

## II. 「使用上の注意」の改訂

### 1. 「警告」の項

#### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
(1)～(3) (省略：現行のとおり) <u>(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。</u> (5) (省略：現行(4)のとおり)	(1)～(4) (省略)

#### 【改訂理由】

ループス腎炎は全身性エリテマトーデス（SLE）に合併する糸球体腎炎で、SLEの予後を決定する重要で重篤な臓器合併症のひとつです。SLEにはループス腎炎の他にも関節炎等の様々な病態がありますが、ループス腎炎などの臓器障害を伴わないSLEに対しては病態に応じて本剤以外の治療法を優先すべきであり、本剤の必要性は低いと考えられます。また、本剤を投与した場合には概して腎障害が高頻度に認められますが、ループス腎炎は適応症自体が腎障害であることから「重要な基本的注意」の項に、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旨を記載しています。（「重要な基本的注意」についてはp.5をご参照ください。）

これらのことから、ループス腎炎患者に対する注意を十分に行っていただきつつ、本剤を適切にご使用いただくため、ループス腎炎の治療に精通している医師のもとで本剤をご使用いただくよう記載しました。

### 2. <効能・効果に関連する使用上の注意>の項

#### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
(1)～(3) (省略：現行のとおり) <u>(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。</u>	(1)～(3) (省略)

#### 【改訂理由】

本剤のループス腎炎に対する効能・効果は「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）」です。ループス腎炎の急性期で疾患活動性が高い状態ではより強力な免疫抑制作用が必要であるため、ステロイド（パルス療法を含む）やシクロホスファミドの大量投与などの初期治療が優先的に行われます。本剤の有効性及び安全性は、これらの急性期の初期治療が行われた後の寛解導入過程から維持期において確認されていますが、ループス腎炎の急性期の疾患活動性の高い時期における有効性及び安全性は評価されていないことから、その旨を記載しました。

### 3. <用法・用量に関連する使用上の注意> の項

#### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
(1)～(6) (省略：現行のとおり)	(1)～(7) (省略)
(7) <u>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。</u>	
(8) (省略：現行(7)のとおり)	

#### 【改訂理由】

ループス腎炎を対象とした全臨床試験で血中濃度が測定された55例において、本剤投与8～16時間後の平均血中濃度は4.37ng/mLで、最高値は10.50ng/mLでした（表1）。しかし、移植領域では本剤の副作用発現率に血中濃度依存性がみられ、特に腎障害発現例において血中濃度が高い（20ng/mL超）症例が認められています。ループス腎炎の臨床試験ではこのような傾向は認められていませんが、ループス腎炎は進行性で慢性の経過をとる腎障害であり、ループス腎炎患者に対する本剤の投与が長期にわたることが想定されるため、投与開始後はできるだけ血中濃度を測定することが望ましいと判断して、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、投与量を調節していただく旨を記載しました。

また、効果があらわれない場合には本剤を漫然と投与するのではなく、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と考えられます。ループス腎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験において、投与約1カ月（4週）以降で本剤群がプラセボ群に対して有意な改善を示していること、また臨床試験における無効中止例では、投与開始後概ね2カ月以上観察した後に腎炎所見及び免疫学的所見で効果が認められなかったとして中止されていることより、2カ月以上継続投与し無効であった場合には中止するか、他の治療法に変更することが望ましいと記載しました。

さらに、本剤の投与により腎炎臨床所見や免疫学的所見、ステロイド投与量の減量などにおいて十分な効果が得られた場合には、漫然と同一量を継続投与するのではなく安全性の観点から徐々に本剤を減量することが望ましいと考えられます。

表1 ループス腎炎の全臨床試験における平均血中濃度（投与8～16時間後）

平均値±SD (ng/mL)	最小～最大 (ng/mL)	分布例数 (%)				
		0 ng/mL	0<～<5 ng/mL	5≤～<10 ng/mL	10≤～<15 ng/mL	15≤～<20 ng/mL
4.37±1.75	1.35～10.50	0	38 (69.1)	16 (29.1)	1 (1.8)	0

n=55

#### 4. 「重要な基本的注意」の項

##### 【改訂内容】

改 訂 後（下線部改訂）	改 訂 前
<p>(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<math>\beta_2</math>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。なお、<u>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。</u></p> <p>(2)(3) (省略：現行のとおり)</p> <p>(4)本剤投与中に<b>心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害</b>（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。<u>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場合が多いことから、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。</u></p> <p>(5)～(9) (省略：現行のとおり)</p>	<p>(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<math>\beta_2</math>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。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。</p> <p>(2)(3) (省略)</p> <p>(4)本剤投与中に<b>心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害</b>（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。</p> <p>(5)～(9) (省略)</p>

##### 【改訂理由】

###### (1)腎障害に関する記載

ループス腎炎を対象とした第Ⅲ相比較試験（28週）<sup>1)</sup>で、最終時のクレアチニンクリアランスが投与前から20%程度低下し、変化率においてプラセボ群と比較して有意差が認められています。しかし、このうち本剤との因果関係が疑われたのは26例中2例で、いずれも投与終了後に回復しており、可逆的な変化と考えられました。またBUN、尿中NAG等の他の腎機能パラメータの悪化は認められませんでした。

本剤による腎障害は主として腎細動脈に対する血管収縮作用に基づくと考えられます<sup>2)</sup>。一方、ループス腎炎は自己反応性T細胞が活性化されて産生された自己抗体が、免疫複合体を形成して糸球体に沈着することにより、最終的に腎炎症状が発現すると考えられています。したがって、本剤による腎障害部位とループス腎炎の障害部位は異なり、ループス腎炎の障害部位において相加的に腎障害が惹起されるものではないと考えられます。しかしながら、ループス腎炎は進行性で慢性の経過をとる腎障害であり、本剤の投与が長期にわたることが想定されることから、腎障害に対しては他領域よりもさらに注意が必要となります。これらのことから、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していただくよう記載しました。

1) 社内報告書（DIR070004）

2) 両角國男ほか：腎と透析 **47** (3) 357, 1999 [PRG08777]

(2)心疾患に関する記載

ループス腎炎は全身性エリテマトーデス（SLE）に合併する糸球体腎炎ですが、その基礎疾患であるSLEでは心筋梗塞をはじめとする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 경우가多く、SLE患者における心筋梗塞の発現率は約5%とも報告されています<sup>1)2)</sup>。また、ループス腎炎を対象とした臨床試験においても心筋梗塞が発現した症例が2例(2/65、3.1%)報告されていますが、いずれの症例もこれらの危険因子を有していました。したがって、ループス腎炎患者では、高脂血症、高血圧症等の疾患の適切な治療を進めながら投与していただくよう記載しました。

1) Manzi, S. et al. : Am. J. Epidemiol. **145** : 408, 1997 [R04388]

2) Gladman, D. D. et al. : J. Rheumatol. **14** (Suppl.13) 223, 1987 [R04393]

5. 「副作用の発生状況の概要」の項

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>4. 副作用</p> <p>○移植領域 （省略：現行のとおり）</p> <p>○全身型重症筋無力症 （省略：現行のとおり）</p> <p>○関節リウマチ （省略：現行のとおり）</p> <p>○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<sub>2</sub>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。 （<u>効能追加時：2007年1月</u>）</p>	<p>4. 副作用</p> <p>○移植領域 （省略）</p> <p>○全身型重症筋無力症 （省略）</p> <p>○関節リウマチ （省略）</p>

【改訂理由】

ループス腎炎を対象とした臨床試験における主な副作用を記載しました。  
また、ループス腎炎領域における承認時までの副作用症状の一覧表を表 2、臨床検査値異常変動の一覧表を表 3、感染症の一覧表を表 4 に示します。

表 2 副作用症状

対象例数	65
副作用発現例数(%)	40(61.5)
副作用発現件数	99

副作用の種類	例数(%)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	
貧血	1 (1.5)
鉄欠乏性貧血	1 (1.5)
<b>心臓障害</b>	
急性心筋梗塞	2 (3.1)
心室肥大	1 (1.5)
<b>眼障害</b>	
結膜出血	1 (1.5)
眼乾燥	1 (1.5)
眼充血	1 (1.5)
眼球乾燥	2 (3.1)
<b>胃腸障害</b>	
腹痛	4 (6.2)
下腹部痛	1 (1.5)
上腹部痛	2 (3.1)
便秘	1 (1.5)
下痢	8 (12.3)
腸炎	1 (1.5)
胃ボリープ	1 (1.5)
胃炎	5 (7.7)
悪心	4 (6.2)
口腔内不快感	1 (1.5)
耳下腺腫大	1 (1.5)
逆流性食道炎	1 (1.5)
胃不快感	1 (1.5)
口内炎	1 (1.5)
嘔吐	2 (3.1)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	
胸痛	2 (3.1)
口渇	1 (1.5)
<b>肝胆道系障害</b>	
脂肪肝	1 (1.5)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	
胃腸炎	1 (1.5)
<b>障害、中毒及び処置合併症</b>	
転倒	1 (1.5)
過量投与	1 (1.5)
<b>臨床検査</b>	
血圧上昇	7 (10.8)
心電図異常	2 (3.1)

副作用の種類	例数(%)
<b>代謝及び栄養障害</b>	
耐糖能障害	1 (1.5)
痛風	1 (1.5)
高尿酸血症 <sup>注)</sup>	1 (1.5)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	
関節痛	1 (1.5)
関節炎	1 (1.5)
<b>神経系障害</b>	
浮動性めまい	2 (3.1)
頭痛	2 (3.1)
感覚減退	1 (1.5)
片頭痛	2 (3.1)
緊張性頭痛	1 (1.5)
振戦	1 (1.5)
口の錯感覚	1 (1.5)
<b>精神障害</b>	
うつ病	1 (1.5)
不眠症	3 (4.6)
<b>腎及び尿路障害</b>	
腎機能障害	1 (1.5)
<b>生殖系及び乳房障害</b>	
子宮頸管ボリープ	1 (1.5)
月経困難症	1 (1.5)
過少月経	1 (1.5)
不正子宮出血	2 (3.1)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	
咽喉頭疼痛	1 (1.5)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	
脱毛症	4 (6.2)
多汗症	2 (3.1)
薬疹	1 (1.5)
顔面発疹	1 (1.5)
発疹	2 (3.1)
蕁麻疹	1 (1.5)
<b>血管障害</b>	
ほてり	1 (1.5)

注) 臨床検査値異常変動(次頁、表3)で  
みられた高尿酸血症の9例に含まれる。

表 3 臨床検査値異常変動

調査例数	64	検査例数
臨床検査値異常変動発現例数	45 (70.3)	
臨床検査値異常変動発現件数	144	
ヘモグロビン減少	4 (6.3)	64
ヘマトクリット減少	2 (3.1)	64
白血球増多	9 (14.1)	64
白血球減少	2 (3.1)	64
リンパ球百分率減少	4 (6.3)	64
白血球百分率数異常	1 (1.7)	59
血小板数減少	2 (3.1)	64
AST (GOT) 増加	4 (6.3)	64
ALT (GPT) 増加	3 (4.7)	64
血中LDH増加	2 (3.1)	64
γ-GTP増加	5 (7.8)	64
血中尿素増加	5 (7.8)	64
クレアチニン上昇	8 (12.5)	64
高尿酸血症 (血中尿酸増加) <sup>注)</sup>	9 (14.1)	64
β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	6 (9.5)	63
血中アミラーゼ増加	3 (4.7)	64
高血糖	7 (10.9)	64
グリコヘモグロビン増加	5 (7.9)	63
フルクトサミン増加	2 (3.2)	63

調査例数	64	検査例数
臨床検査値異常変動発現例数	45 (70.3)	
臨床検査値異常変動発現件数	144	
血中コレステロール増加	3 (4.7)	64
血中トリグリセリド増加	4 (6.3)	64
CRP 増加	1	-
血中CPK 増加	1	-
血中ナトリウム減少	1 (1.6)	64
血中クロール減少	1 (1.6)	64
血中マグネシウム減少	2 (3.1)	64
尿中ブドウ糖陽性	6 (9.4)	64
尿中蛋白陽性	1 (1.6)	63
尿中NAG 増加	14 (22.2)	63
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	12 (27.3)	44
尿中赤血球陽性	3 (4.7)	64
尿中白血球陽性	4 (20.0)	20
尿沈渣異常	1 (7.1)	14
尿円柱	1 (2.3)	44
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (6.3)	63

注) 副作用症状 (前頁、表 2) でみられた高尿酸血症と重複 1 例あり。

表 4 感染症

調査例数	65
感染症発現例数(%)	25 (38.5)
感染症発現件数	54
上気道の炎症	6 (9.2)
鼻咽頭炎	10 (15.4)
鼻漏	1 (1.5)
気管支炎	1 (1.5)
急性気管支炎	1 (1.5)
歯肉炎	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)
胃腸炎	2 (3.1)
感染性腸炎	1 (1.5)
ウイルス性胃炎	1 (1.5)
下痢	1 (1.5)
尿路感染	3 (4.6)
膀胱炎	4 (6.2)
非感染性膀胱炎	1 (1.5)
腎盂腎炎	1 (1.5)
膿尿	1 (1.5)
膣炎	1 (1.5)
細菌性膣炎	1 (1.5)
膣カンジダ症	3 (4.6)
皮膚感染	1 (1.5)

調査例数	65
感染症発現例数(%)	25 (38.5)
感染症発現件数	54
皮膚細菌感染	1 (1.5)
皮膚真菌感染	2 (3.1)
毛包炎	2 (3.1)
蜂巣炎	1 (1.5)
ヘルペスウイルス感染	2 (3.1)
帯状疱疹	1 (1.5)
単純ヘルペス	1 (1.5)
発疹	1 (1.5)
発熱	1 (1.5)



## 6. 「小児等への投与」の項

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
(1) (省略：現行のとおり) (2) 心移植、肺移植、膵移植、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、肺移植及び膵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。)	(1) (省略) (2) 心移植、肺移植、膵移植、全身型重症筋無力症及び関節リウマチでは小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植及び膵移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症及び関節リウマチでは使用経験がない。)

### 【改訂理由】

ループス腎炎を対象とした臨床試験において、小児等への本剤投与例はなかったことから、安全性は確立していない旨を記載しました。

## 7. 「その他の注意」の項

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
(1)～(3) (省略：現行のとおり) <u>(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。</u> (5) (6) (省略：現行(4)(5)のとおり)	(1)～(5) (省略)

### 【改訂理由】

ループス腎炎を対象とした第Ⅲ相試験（28週）で、プラセボ群と比較して本剤投与群で有意なクレアチニンクリアランスの低下が認められています。第Ⅲ相試験で認められたクレアチニンクリアランスの低下は、他の腎機能パラメータに大きく影響を及ぼす程度のものではなく、ループス腎炎の改善の妨げになるものでもありませんでした。また、ループス腎炎患者におけるクレアチニンクリアランスの長期経過観察（約2年間、患者数は約10例）では、クレアチニンクリアランスの低下がループス腎炎の予後に悪影響を及ぼすことを示唆する成績は得られていません。しかし、ループス腎炎は進行性で慢性の経過をとる腎障害であり、本剤の投与が長期にわたることが想定されるため、28週を超える臨床試験成績は少なく、本剤長期投与時の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. 157（2007年3月発行予定）」に掲載されます。

## 改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

### 【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、致命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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

### 〈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ので注意すること。
- (4)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。
- (5)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。
- (6)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。
- (7)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。
- (8)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。

## 改訂後の「使用上の注意」（下線部 改訂箇所）

### 【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）〕

### 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 $\beta_2$ 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。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。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ので、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。

### 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。
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、 ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン、 テレン等)	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。

## 改訂後の「使用上の注意」（下線部 改訂箇所）

### (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 オメプラゾール エチニルエストラ ジオール トフィソパム 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。	肝薬物代謝酵素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。
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。

\*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

本剤を投与した肝移植症例39例（注射25例、カプセル21例及び顆粒15例）、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例49例（注射23例及びカプセル39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141例（注射76例、カプセル115例及び顆粒11例）及び腎移植症例328例（注射211例、カプセル290例及び顆粒36例）での主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害（クレアチニン上昇、BUN上昇、クレアチニンクリアランス低下等）、高カリウム血症、高血糖、高尿酸血症、振戦及び胸痛であった。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）。

なお、国内における心移植、肺移植及び膵移植での臨床成績は得られていない。（効能追加時：2005年1月）  
 （表1～3は省略）

#### ○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<sub>1c</sub>上昇6.6%（33/498）、血糖上昇4.4%（22/495）等の耐糖能異常8.9%（45/505）であった。  
 （効能追加時：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<sub>2</sub>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。  
 （効能追加時：2007年1月）

#### (1)重大な副作用

1)急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群（各5%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<sub>2</sub>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。

## 改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

- 2)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）（5～15%未満）、また心不全、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。
- 3)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（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。
- 4)脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（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。
- 5)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（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。
- 6)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（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（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、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。全身型重症筋無力症ではクラーゼ（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)間質性肺炎の悪化：関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者では間質性肺炎の悪化（頻度不明<sup>(注)</sup>）が起こることがあるので、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。

- 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（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（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（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。

### (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。

	15%以上	5～15%未満	5%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）		尿量減少、多尿、頻尿、残尿感、血尿
代謝異常	尿糖、高カリウム血症	高尿酸血症、高トリグリセライド血症	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、低マグネシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症
循環器		血圧上昇	浮腫、血圧低下、徐脈、頻脈、動悸、心電図異常
精神神経系		振戦、頭痛	眼振、外転神経麻痺、めまい、四肢硬直、運動失調、しびれ、感覚異常、不眠、傾眠、意識混濁、失見当識、うつ病、せん妄、興奮、幻覚、不安

## 改訂後の「使用上の注意」（下線部 改訂箇所）

	15%以上	5～15%未満	5%未満
消化器		悪心、嘔吐、腹部膨満感	腸管運動障害、食欲不振、胸やけ、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下血、大腸炎、口内炎
膵臓			アミラーゼ上昇
肝臓			黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇
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		ほてり	胸水、腹水、喘息、咽喉頭異和感、発熱、発赤、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、眼痛、多汗、体重減少、味覚異常、月経過多

### 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）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。（使用経験が少ない。）
- (2)心移植、肺移植、膵移植、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、肺移植及び膵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。）

### 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。
- (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 $\alpha$ 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

PRG36003Z01