

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

プログラフ[®]カプセル0.5mg

プログラフ[®]カプセル1mg

プログラフ[®]カプセル5mg

プログラフ[®]顆粒0.2mg

プログラフ[®]顆粒1mg

プログラフ[®]注射液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

2006年10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「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「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】

今回の改訂はカプセル0.5mg・1mgとその他の製剤（カプセル5mg、顆粒、注射液）で内容が異なります。

＜カプセル0.5mg・1mg＞

1. 「慎重投与」の項に「関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者」を追記しました。
(薬食安指示)
2. 「相互作用（併用注意）」の項の「抗真菌剤」を「アゾール系抗真菌剤」に変更し、代表的な薬剤を「イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等」としました。また、「カルシウム拮抗剤」の欄に「等」を追記しました。（自主改訂）
3. 「重大な副作用」の項に「糖尿病、高血糖」を追記しました。また、関節リウマチ患者における副作用として「間質性肺炎の悪化」を追記しました。（薬食安指示）

＜カプセル5mg、顆粒、注射液＞

1. 「相互作用（併用注意）」の項の「抗真菌剤」を「アゾール系抗真菌剤」に変更し、代表的な薬剤を「イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等」としました。また、「カルシウム拮抗剤」の欄に「等」を追記しました。（自主改訂）
2. 「重大な副作用」の項に「糖尿病、高血糖」を追記しました。（事務連絡）

次頁以降に改訂内容があります。

14～18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。

【改訂内容】

<カプセル 0.5mg・1mg>

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）																														
<p>1. 慎重投与 (1)～(4) （省略：現行のとおり）</p> <p><u>(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〕〕</u></p>	<p>1. 慎重投与 (1)～(4) （省略）</p>																														
<p>3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="156 689 782 1397"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <u>アゾール系抗真菌剤</u> イトラコナゾール フルコナゾール <u>ポリコナゾール</u> 等 </td> <td>(省略：現行のとおり)</td> <td>(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td> 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 </td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(他の薬剤、飲食物は現行のとおり)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>アゾール系抗真菌剤</u> イトラコナゾール フルコナゾール <u>ポリコナゾール</u> 等	(省略：現行のとおり)	(省略：現行のとおり)	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			(他の薬剤、飲食物は現行のとおり)			(他の項 省略：現行のとおり)			<p>3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="825 689 1450 1397"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 抗真菌剤 フルコナゾール <u>クロトリマゾール</u> イトラコナゾール </td> <td> 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。 </td> <td> 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。 </td> </tr> <tr> <td> 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 </td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(他の薬剤、飲食物は省略)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">(他の項 省略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗真菌剤 フルコナゾール <u>クロトリマゾール</u> イトラコナゾール	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。	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			(他の薬剤、飲食物は省略)			(他の項 省略)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
<u>アゾール系抗真菌剤</u> イトラコナゾール フルコナゾール <u>ポリコナゾール</u> 等	(省略：現行のとおり)	(省略：現行のとおり)																													
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																															
(他の薬剤、飲食物は現行のとおり)																															
(他の項 省略：現行のとおり)																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
抗真菌剤 フルコナゾール <u>クロトリマゾール</u> イトラコナゾール	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。																													
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																															
(他の薬剤、飲食物は省略)																															
(他の項 省略)																															

<カプセル 0.5mg・1mg>

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）																								
<p>4. 副作用 (1)重大な副作用 1)～9) (省略：現行のとおり)</p> <p>10) <u>間質性肺炎の悪化</u>：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^注）が起こることがあるので、<u>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。</u></p> <p>11)～13) (省略：現行 10)～12)のとおり)</p> <p>14) <u>糖尿病、高血糖</u>：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、<u>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。</u></p> <p>注) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。</p>	<p>4. 副作用 (1)重大な副作用 1)～9) (省略)</p> <p>10)～12) (省略)</p>																								
<p>4. 副作用 (2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="156 1350 783 1742"> <thead> <tr> <th></th> <th>15%以上</th> <th>5～15%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝異常</td> <td>尿糖、高カリウム血症</td> <td>高尿酸血症、高トリグリセライド血症</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table>		15%以上	5～15%未満	5%未満	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	(他の項 省略：現行のとおり)				<p>4. 副作用 (2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="825 1350 1452 1776"> <thead> <tr> <th></th> <th>15%以上</th> <th>5～15%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝異常</td> <td><u>高血糖</u>、<u>尿糖</u>、高カリウム血症</td> <td>高尿酸血症、高トリグリセライド血症</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(他の項 省略)</td> </tr> </tbody> </table>		15%以上	5～15%未満	5%未満	代謝異常	<u>高血糖</u> 、 <u>尿糖</u> 、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	(他の項 省略)			
	15%以上	5～15%未満	5%未満																						
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																						
(他の項 省略：現行のとおり)																									
	15%以上	5～15%未満	5%未満																						
代謝異常	<u>高血糖</u> 、 <u>尿糖</u> 、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																						
(他の項 省略)																									

<カプセル 5mg、顆粒、注射液>

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）																														
<p>3. 相互作用</p> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <u>アゾール系抗真菌剤</u> イトラコナゾール フルコナゾール <u>ボリコナゾール</u> 等 </td> <td>(省略：現行のとおり)</td> <td>(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td> 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 </td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(他の薬剤、飲食物は現行のとおり)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>アゾール系抗真菌剤</u> イトラコナゾール フルコナゾール <u>ボリコナゾール</u> 等	(省略：現行のとおり)	(省略：現行のとおり)	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			(他の薬剤、飲食物は現行のとおり)			(他の項 省略：現行のとおり)			<p>3. 相互作用</p> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 抗真菌剤 フルコナゾール <u>クロトリマゾール</u> イトラコナゾール </td> <td> 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。 </td> <td> 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。 </td> </tr> <tr> <td> 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 </td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(他の薬剤、飲食物は省略)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(他の項 省略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗真菌剤 フルコナゾール <u>クロトリマゾール</u> イトラコナゾール	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。	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			(他の薬剤、飲食物は省略)			(他の項 省略)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
<u>アゾール系抗真菌剤</u> イトラコナゾール フルコナゾール <u>ボリコナゾール</u> 等	(省略：現行のとおり)	(省略：現行のとおり)																													
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																															
(他の薬剤、飲食物は現行のとおり)																															
(他の項 省略：現行のとおり)																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
抗真菌剤 フルコナゾール <u>クロトリマゾール</u> イトラコナゾール	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。																													
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																															
(他の薬剤、飲食物は省略)																															
(他の項 省略)																															
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>【カプセル 5mg 1)～12)、顆粒 1)～12)、注射液 1)～13)】</p> <p style="text-align: center;">(省略：現行のとおり)</p> <p>【カプセル 5mg 13)、顆粒 13)、注射液 14)】</p> <p><u>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。</u></p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>【カプセル 5mg 1)～12)、顆粒 1)～12)、注射液 1)～13)】</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p>																														
<p>4. 副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>15%以上</th> <th>5～15%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝異常</td> <td>尿糖、高カリウム血症</td> <td>高尿酸血症、高トリグリセライド血症</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table>		15%以上	5～15%未満	5%未満	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	(他の項 省略：現行のとおり)				<p>4. 副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>15%以上</th> <th>5～15%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝異常</td> <td><u>高血糖</u>、尿糖、高カリウム血症</td> <td>高尿酸血症、高トリグリセライド血症</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(他の項 省略)</td> </tr> </tbody> </table>		15%以上	5～15%未満	5%未満	代謝異常	<u>高血糖</u> 、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	(他の項 省略)									
	15%以上	5～15%未満	5%未満																												
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																												
(他の項 省略：現行のとおり)																															
	15%以上	5～15%未満	5%未満																												
代謝異常	<u>高血糖</u> 、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																												
(他の項 省略)																															

【改訂理由】

1. 「慎重投与」の項への「関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者」の追記及び「重大な副作用」の項への関節リウマチ患者における「間質性肺炎の悪化」の追記（カプセル 0.5mg・1mg）

関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者において、間質性肺炎の悪化の症例が集積したことから、「間質性肺炎の悪化」を「重大な副作用」の項に追記するとともに、「関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者」を慎重投与とし、注意喚起することとしました。「間質性肺炎の悪化」の症例概要を7ページ以降に示します。なお、本改訂は「関節リウマチ」を効能・効果に有しているプログラフカプセル 0.5mg・1mgのみとなります。

2. 「相互作用（併用注意）」の項の記載変更（全製剤共通）

1) アゾール系抗真菌剤

ボリコナゾール（アゾール系抗真菌剤）については、海外自発報告等を根拠として、本剤の企業中核安全性情報（CCSI）の「相互作用」の項に記載しておりました。また、ボリコナゾールと本剤の相互作用の発現機序はCYP3A4阻害作用によるものであり、併用時にタクロリムスのC_{max}及びAUCが増加したとのデータも得られています。国内においては、相互作用の報告はないものの、ボリコナゾール（商品名：ブイフェンド）は2005年6月より市販されており、ブイフェンドの「相互作用（併用注意）」の項には本剤が記載されています。従いまして、本剤の「相互作用（併用注意）」の項に既に「抗真菌剤（フルコナゾール、クロトリマゾール、イトラコナゾール）」を記載しておりましたが、ボリコナゾールについても他のアゾール系抗真菌剤同様、本剤との相互作用に関する注意喚起が必要と考えられたことから、アゾール系抗真菌剤全般に対する注意喚起に改め、繁用されているアゾール系抗真菌剤であるイトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾールを主な薬剤名として例示し、「等」を追記しました。

2) カルシウム拮抗剤

エホニジピン（カルシウム拮抗剤）について、本剤との相互作用が疑われた症例が2例報告されました。既に本剤の「相互作用（併用注意）」の項に「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）」を記載して注意喚起をしておりましたが、エホニジピンについても他のカルシウム拮抗剤同様、本剤との相互作用に関する注意喚起が必要と考えられたことから、カルシウム拮抗剤全般に対する注意喚起に改めることとし、「等」を追記しました。なお、エホニジピンの添付文書の「相互作用（併用注意）」の項には既に「タクロリムス」が記載されています。

3. 「重大な副作用」の項への「糖尿病、高血糖」の追記及び「その他の副作用」の項の「高血糖」の削除（全製剤共通）

従来より「高血糖」に関して「重要な基本的注意」の項に「高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い」、「その他の副作用」の項に「高血糖」を記載して注意喚起をしておりましたが、重篤と判断される症例や糖尿病として報告される症例の集積を考慮し、「重大な副作用」の項に「糖尿病、高血糖」を追記することとしました。なお、これに伴い「その他の副作用」の項に記載していた「高血糖」は削除しました。「糖尿病、高血糖」の症例概要を10ページ以降に示します。

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. 154（2006年11月発行予定）」に掲載されます。

間質性肺炎の悪化症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
1	男・60代	悪性関節リウマチ (間質性肺炎、 シェーグレン症 候群、高血圧)	1mg 14日間 ↓ 1.4mg 107日間	<p>間質性肺炎の悪化</p> <p>投与約5年前 悪性関節リウマチ発症。 投与約4年前 悪性関節リウマチに対し、サラゾスルファピリジン1gを投与開始。 投与14日前 白血球数 5700/mm³、赤沈値 118mm/hr、CRP 5.3mg/dL、KL-6 892U/mL。 投与開始日 悪性関節リウマチに対し、本剤1mg投与開始。なお、患者は元々間質性肺炎を合併していた。 投与15日目 サラゾスルファピリジンの投与を中止し、本剤1.4mgに増量。 投与36日目 本剤血中濃度 4.4ng/mL、白血球数 6300/mm³、赤沈値 98mm/hr、CRP 1.9mg/dL、KL-6 929U/mL。 投与約2ヵ月目 咳嗽・呼吸苦出現。 投与71日目 本剤血中濃度 6.2ng/mL、白血球数 5800/mm³、赤沈値 64mm/hr、CRP 0.9mg/dL、KL-6 1051U/mL。 投与106日目 本剤血中濃度 4.7ng/mL、白血球数 10200/mm³、赤沈値 105mm/hr、CRP 1.3mg/dL、KL-6 5321U/mL。 投与116日目 外来受診にて胸部X線で間質性肺炎増悪と診断。白血球数 10700/mm³、LDH 360IU/L、CRP 2.5mg/dL、KL-6 5292U/mL。 投与120日目 急性増悪のため入院。酸素カヌラ 2L/分。本剤血中濃度 3.9ng/mL、白血球数 8900/mm³、LDH 384IU/L、CRP 2.3mg/dL、β-D グルカン 5.0pg/mL以下、KL-6 4489U/mL、サイトメガロウイルス IgM (-)。 投与121日目 (投与中止日) 本剤投与中止。 中止1日後 酸素カヌラ 3L/分。本剤のDLSTは陰性。 中止2日後 白血球数 6100/mm³、LDH 330IU/L、CRP 4.4mg/dL、KL-6 4273U/mL、マイコプラズマ IgM (-)。 中止10日後 プレドニゾン 70mg 開始。 中止97日後 転帰軽快。退院。在宅酸素療法 (HOT) を導入 (3L/分)。 その後、プレドニゾン 30mg まで減量。症状は安定。</p>	軽快	

臨床検査値

	投与開始 14日前	投与 36日目	投与 71日目	投与 106日目	投与 116日目	投与 120日目	中止 2日後
白血球数 (/mm ³)	5700	6300	5800	10200	10700	8900	6100
CRP (mg/dL)	5.3	1.9	0.9	1.3	2.5	2.3	4.4
LDH (IU/L)	-	-	-	-	360	384	330
赤沈値 (mm/hr)	118	98	64	105	-	-	-
β-D グルカン (pg/mL)	-	-	-	-	-	5.0以下	-
KL-6 (U/mL)	892	929	1051	5321	5292	4489	4273
本剤血中濃度 (ng/mL)	-	4.4	6.2	4.7	-	3.9	-
本剤 DLST : 陰性 (中止1日後)							

併用薬：サラゾスルファピリジン、ベシル酸アムロジピン

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
2	男・60代	関節リウマチ (間質性肺炎、高脂血症、胃潰瘍)	2mg 14日間 ↓ 3mg 100日間	投与約1年半前 投与71日前 投与7日前 投与開始日 投与15日目 投与107日目 投与110日目 投与111日目 投与112日目 投与114日目 (投与中止日) 中止2日後 中止3日後	間質性肺炎の急性増悪 関節リウマチ発症。合併症として間質性肺炎あり。KL-6 390U/mL。 LDH 283U/L、白血球数 18200/mm ³ 、血沈 39mm/hr、CRP 0.92、BUN 20.9mg/dL、K 3.3mEq/L。 関節リウマチに対して、本剤 2mg 投与開始。本剤開始時の関節リウマチ症状は Steinbrocker 病期分類 Stage II、機能分類 Class 1。LDH 280U/L、白血球数 17900/mm ³ 、血沈 48mm/hr、CRP 0.76、BUN 17.4mg/dL、K 3.3mEq/L。本剤投与前より関節リウマチに対して投与していたプレドニゾロン 12mg、メロキシカム 10mg 及びロキソプロフェンナトリウム 120mg の投与は継続。 本剤 3mg に増量。 この頃より、体動時に呼吸がきつくなる感じあり。37.8℃の発熱あり。また、安静時にも呼吸困難を自覚。 外来受診。来院時より呼吸困難が強く、SpO ₂ 80% と低下。胸部 X 線及び胸部 CT で両側のスリガラス陰影を認め、間質性肺炎の急性増悪との診断で入院。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1.0g によるステロイドパルス療法開始。 ニューモシスティスジロヴェシ肺炎も疑われ (β-D グルカンの上昇あり)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム 12g 内服開始。 さらに入院時白血球数 20100/mm ³ と上昇しており、細菌感染症も否定できない為、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム 1.0g 開始。SpO ₂ は O ₂ 吸入 (15L/分以上) で、85~95% の状態であった。プレドニゾロン、メロキシカム及びロキソプロフェンナトリウム投与中止。LDH 488U/L、血沈 53mm/hr、CRP 17.33、BUN 22.7mg/dL、K 3.9mEq/L、β-D グルカン 272.6pg/mL 以上、KL-6 931U/mL、SP-D 116ng/mL。ガンシクロピルの点滴も行うが、入院時のサイトメガロウイルス (CMV) 抗原 (-) のため、3 日間の投与で一旦終了。 スルファメトキサゾール・トリメトプリム内服が困難となった為、スルファメトキサゾール・トリメトプリムを中止し、イセチオン酸ペンタミジン 240mg 点滴開始。ステロイドパルス療法終了。 高カリウム血症発症。高カリウム血症に対し、フロセミド投与開始。プレドニゾロン 10mg 投与再開。本剤中止。LDH 451U/L、白血球数 20700/mm ³ 、CRP 6.18、BUN 19.7mg/dL、K 5.5mEq/L。 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム中止し、メロペネム三水和物 1.0g 投与開始。気管内挿管を行い、レスピレーター装着。 BUN 上昇。LDH 497U/L、白血球数 25100/mm ³ 、CRP 30.68、BUN 37.3mg/dL、K 6.1mEq/L、β-D グルカン 159.2pg/mL。	死亡

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
				中止4日後	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1.0g によるステロイドパルス療法施行 (2クール目)。LDH 503U/L、白血球数 24400/mm ³ 、CRP 27.07、BUN 34.6mg/dL、K 6.1mEq/L。	
				中止5日後	SpO ₂ 95~97%で経過観察。	
				中止6日後	ステロイドパルス療法終了。LDH 341U/L、白血球数 19100/mm ³ 、血沈 101mm/hr、β-D グルカン 106.1pg/mL、BUN 42.1mg/dL、CMV 抗原 (+)、K 6.1mEq/L。	
				中止7日後	CMV 肺炎も否定できず、ガンシクロビル 500mg 静注再開。	
				中止8日後	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1.0g によるステロイドパルス療法施行 (3クール目)。	
				中止10日後	ステロイドパルス療法終了。LDH 496U/L、白血球数 35200/mm ³ 、血沈 16mm/hr、BUN 61.3mg/dL、K 5.4mEq/L、KL-6 1500U/mL、SP-D 431ng/mL。	
				中止11日後	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1.0g によるステロイドパルス療法施行 (4クール目) し、当日終了。LDH 600U/L、白血球数 31700/mm ³ 、CRP 6.36、β-D グルカン 164.4pg/mL、BUN 73.6mg/dL、K 5.0mEq/L。	
				中止12日後	AM7:17 間質性肺炎による呼吸不全のため死亡。ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、高カリウム血症及びBUN上昇は未回復。この日までガンシクロビル、メロペネム三水和物及びイセチオン酸ペンタミジンの投与は継続。 なお、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎については、入院時にβ-D グルカンが高値であったが、直接喀痰による菌の証明はできていない (痰が取れなかったため)。	

臨床検査値

	投与開始 71日前	投与開始 7日前	投与 開始日	投与 111日目	中止日	中止 3日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 10日後	中止 11日後
白血球数 (/mm ³)	-	18200	17900	20100	20700	25100	24400	19100	35200	31700
リンパ球数 (/mm ³)	-	-	-	3300	800	-	400	700	300	-
CRP (mg/dL)	-	0.92	0.76	17.33	6.18	30.68	27.07	-	-	6.36
LDH (U/L)	-	283	280	488	451	497	503	341	496	600
BUN (mg/dL)	-	20.9	17.4	22.7	19.7	37.3	34.6	42.1	61.3	73.6
血沈 (mm/hr)	-	39	48	53	-	-	-	101	16	-
K (mEq/L)	3.7	3.3	3.3	3.9	5.5	6.1	6.1	6.1	5.4	5.0
β-D グルカン (pg/mL)	-	-	-	272.6以上	-	159.2	-	106.1	-	164.4
KL-6 (U/mL)	390	-	-	931	-	-	-	-	1500	-
SP-D (ng/dL)	-	-	-	116	-	-	-	-	431	-
CMV 抗原	-	-	-	(-)	-	-	-	(+)	-	-

併用薬：プレドニゾロン、メロキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、オメプラゾール、ポラプレジック、レバミピド、アレンドロン酸ナトリウム水和物

糖尿病・高血糖症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
1	男・40代	肝移植 (C型肝炎ウイルス)	2-3mg 約10ヵ月間	<p>糖尿病</p> <p>投与約2年前 投与開始月 (本剤投与前)</p> <p>投与1ヵ月目</p> <p>投与3ヵ月目</p> <p>投与5ヵ月目</p> <p>投与6ヵ月目</p> <p>投与6.5ヵ月目</p> <p>投与7ヵ月目</p> <p>投与7.5ヵ月目</p> <p>投与8ヵ月目</p> <p>投与9ヵ月目</p> <p>投与10ヵ月目</p>	<p>C型肝硬変と診断。 HbA1c 3.7%。</p> <p>C型肝硬変に対し、妻をドナーとして生体肝移植施行。</p> <p>移植後の免疫抑制のため本剤(2-3mg)、C型肝炎ウイルス感染症に対しリバビリンならびにペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)を投与開始。 また、この頃ウルソデオキシコール酸、シロスタゾール、メコバラミンおよびラベプラゾールナトリウムも投与開始。</p> <p>ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)投与中止。</p> <p>ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 90 μg/週投与開始。</p> <p>HbA1c 4.6%。</p> <p>尿糖(-)、尿ケトン(-)、本剤血中濃度 12.7ng/mL。</p> <p>尿糖(-)、尿ケトン(-)、本剤血中濃度 9.5ng/mL。</p> <p>この頃より、尿糖陽性を呈する。尿糖(+) 尿糖 30mg/dL、尿糖(±)、尿ケトン(-)、本剤血中濃度 5.2ng/mL。</p> <p>尿糖(-)、尿ケトン(-)、本剤血中濃度 6.1ng/mL。</p> <p>ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)投与中止。</p> <p>尿糖 300mg/dL、尿糖(+3)、尿ケトン(+)、本剤血中濃度 11.5ng/mL。ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 50 μg/週投与開始。</p> <p>尿糖(+4)、尿ケトン(-)、空腹時血糖 319mg/dL、HbA1c5.8%となったため当科紹介。主訴に口渇、多飲多尿あり。本剤血中濃度 3.9ng/mL。 以後当科にてフォロー。</p> <p>尿糖 500mg/dL、尿糖(+3)、尿ケトン(-)、空腹時血糖 246mg/dL、HbA1c5.9%、本剤血中濃度 3.6ng/mL。</p> <p>尿糖(+4)、尿ケトン 10mg/dL、尿ケトン(+)、空腹時血糖 361mg/dL、HbA1c6.7%、本剤血中濃度<3.5ng/mL。</p> <p>随時血糖 544mg/dL。</p>	軽快

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
		臨床検査値		入院。入院時空腹時血糖 389mg/dL、尿糖 (+4)、尿ケトン(+) 空腹時血糖 284mg/dL、HbA1c7.5%、本剤血中濃度 5.0ng/mL、グリコアルブミン 42.1%、インスリン 3.6 μU/mL。インスリン療法開始。 投与 10ヵ月目 (投与中止日) インスリン 50 単位/日使用するも空腹時血糖 220mg/dL と血糖コントロール不良。本剤投与中止。 中止 1 日後 空腹時血糖 212mg/dL。 中止 3 日後 空腹時血糖 220mg/dL。 中止 5 日後 空腹時血糖 204mg/dL。 中止 13 日後 以後、空腹時血糖は 100-150mg/dL 台で推移。血糖自己測定 7 検 135mg/dL(朝食前)/138mg/dL(朝食後)/118mg/dL(昼食前)/146mg/dL(昼食後)/123mg/dL(夕食前)/120mg/dL(夕食後)/181mg/dL(就寝前)。インスリン 10 単位/日 投与。 中止 16 日後 空腹時血糖 125mg/dL。 良好な血糖コントロールが得られた。インターフェロン療法は継続。 中止 27 日後 退院。		

	投与開始月	投与 3ヵ月目	投与 5ヵ月目	投与 6ヵ月目	投与 6.5ヵ月目	投与 7ヵ月目	投与 7.5ヵ月目	投与 8ヵ月目	投与 9ヵ月目	投与 9ヵ月目
空腹時血糖 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	-	-	319	246
随時血糖 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HbA1c (%)	3.7	4.6	-	-	-	-	-	-	5.8	5.9
尿糖	-	-	(-)	(-)	(+)	(±) 30mg/dL	(-)	(+3) 300mg/dL	(+4)	(+3) 500mg/dL
尿ケトン	-	-	(-)	(-)	-	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
本剤血中濃度 (ng/mL)	-	-	12.7	9.5	-	5.2	6.1	11.5	3.9	3.6

	投与 10ヵ月目	投与 10ヵ月目	投与 10ヵ月目	投与 10ヵ月目	投与 10ヵ月目 (投与中止)	中止 1日後	中止 3日後	中止 5日後	中止 16日後
空腹時血糖 (mg/dL)	361	-	389	284	220	212	220	204	125
随時血糖 (mg/dL)	-	544	-	404	289	304	243	227	-
HbA1c (%)	6.7	-	-	7.5	-	-	-	-	-
尿糖	(+4)	-	(+4)	-	-	-	-	-	-
尿ケトン	(+1) 10mg/dL	-	(+1)	-	-	-	-	-	-
グリコアルブミン(%)	-	-	-	42.1	-	-	-	-	-
インスリン(μU/mL)	-	-	-	3.6	-	-	-	-	-
本剤血中濃度 (ng/mL)	<3.5	-	-	5.0	-	-	-	-	-
血糖自己測定 7 検 (中止 13 日後) 135mg/dL(朝食前)/138mg/dL(朝食後)/118mg/dL(昼食前)/146mg/dL(昼食後)/123mg/dL(夕食前)/120mg/dL(夕食後)/181mg/dL(就寝前)									

併用薬：ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ミコフェノール酸モフェチル、リバビリン、ラベプラゾールナトリウム、酸化マグネシウム、ウルソデスオキシコール酸、シロスタゾール、メコバラミン

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
2	女 ・ 70代	関節リウマチ (糖尿病、高血 圧、糖尿病性 腎症、糖尿病 性網膜症、喘 息、胃潰瘍、 狭心症、不安)	1mg 14日間 ↓ 2mg 29日間	不明 投与約23年前 投与約10年前 投与約6年前 不明 投与約5年前 不明 投与153日前 投与42日前 投与開始日 投与15日目 投与29日目 投与30日目 投与34日目 投与35日目 投与36日目 投与37日目 投与42日目 投与43日目 (投与中止日) 中止1日後 中止5日後 中止8日後	血糖上昇 高血圧発症。高血圧に対してバルサルタン 投与開始(投与開始時期不明)。 糖尿病発症。 他院整形外科にて、関節リウマチ(RA)と 診断。 当院紹介。 糖尿病およびRAで腎機能は悪化していた。 糖尿病に対してナテグリニド270mg投与開 始(投与開始時期不明)。 RAの症状はSteinbrocker病期分類でstageⅢ、 機能分類でclass3。 胃潰瘍に対し、ファモチジン40mg投与開始。 K 4.6mEq/L、BUN 20.7mg/dL、血糖 131mg/dL、 HbA1c 6.0%、Cr 0.84mg/dL。 K 4.9mEq/L、BUN 26.1mg/dL、血糖 162mg/dL、 Cr 0.90mg/dL。 RAに対して、本剤1mg投与開始。 本剤2mgに増量。 BUN及びCr上昇。BUN 24.7mg/dL、Cr 0.92mg/dL。 血糖コントロール悪化。塩酸メトホルミン 投与開始。血糖312mg/dL、HbA1c 6.7%。 入院。 ナテグリニド投与中止。インスリン リス プロ(遺伝子組換え)投与開始。血糖 147mg/dL。 塩酸メトホルミン投与中止。 K及びBUN上昇。ベシル酸アムロジピンから 塩酸ベニジピン4mgに、またファモチジン からランソプラゾール30mgに変更。 K 5.2mEq/L、BUN 28.8mg/dL、Cr 1.09mg/dL。 K 5.9mEq/L、BUN 28.3mg/dL、血糖 197mg/dL、 Cr 0.99mg/dL。 本剤、バルサルタン及びインスリン リス プロ(遺伝子組換え)投与中止。 ナテグリニド投与再開。 血糖上昇及びBUN上昇軽快。K改善、Cr正 常化。K 5.2mEq/L、BUN 26.5mg/dL、Cr 0.91mg/dL。 退院。ナテグリニドの投与は継続。	軽快

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用						転帰	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置							
	臨床検査値										
			投与開始 153日前	投与開始 42日前	投与 29日目	投与 30日目	投与 35日目	投与 37日目	投与 42日目	中止 5日後	
			血糖(mg/dL)	131	162	-	312	147	-	197	-
			HbA1c(%)	6.0	-	-	6.7	-	-	-	-
			尿糖	(-)	-	-	(2+)	(-)	-	(-)	-
			K(mEq/L)	4.6	4.9	-	-	-	5.2	5.9	5.2
			BUN(mg/dL)	20.7	26.1	24.7	-	-	28.8	28.3	26.5
			Cr(mg/dL)	0.84	0.90	0.92	-	-	1.09	0.99	0.91
			併用薬：イブプロフェン、ナテグリニド、アスピリン、ファモチジン、ランソプラゾール、バルサルタン、塩酸ベニジピン、メシル酸ドキサゾシン、ベシル酸アムロジピン、ニコランジル、プラシルカスト水和物、ツロブテロール、エチゾラム								

プログラフカプセル0.5mg・1mg・5mg【カプセル】、プログラフカプセル0.5mg・1mg【Cap0.5/1】、
プログラフカプセル5mg【Cap5mg】、プログラフ顆粒0.2mg・1mg【顆粒】、プログラフ注射液5mg【注射液】

改訂後の「使用上の注意」

(下線部 改訂箇所) (【カプセル】【Cap0.5/1】【Cap5mg】【顆粒】
又は【注射液】と記載の項目以外は全製剤共通です。)

【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)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）【カプセル】【顆粒】

【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【カプセル】【顆粒】
- (2)本剤の成分（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む）に対し過敏症の既往歴のある患者【注射液】
- (3)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）
- (4)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）
- (5)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】【顆粒】
- (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】

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)カプセル（顆粒）を使用するに当たっては、次の点に留意すること。【カプセル】【顆粒】
 - 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）【カプセル】【顆粒】
 - 2)顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上0.5mgカプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。【顆粒】
 - 3)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。【カプセル】【顆粒】
- (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)【カプセル】【顆粒】〕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。
- (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。【Cap0.5/1】【顆粒】
- (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。【Cap0.5/1】
- (7)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) (【カプセル】)【Cap0.5/1】【Cap5mg】【顆粒】
又は【注射液】と記載の項目以外は全製剤共通です。)

【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) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者【注射液】
 - (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者【注射液】
 - (3) 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。〕
 - (4) 腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある。〕
 - (5) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
 - (6) 感染症のある患者〔感染症が悪化する可能性がある。〕
 - (7) 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) 添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。【注射液】
 - (2) ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%エピネフリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。【注射液】
 - (3) 本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤 (アシクロビル、ガンシクロビル等) とは混注しないこと。【注射液】
 - (4) 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。
 - (5) 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。
 - (6) 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。
 - (7) 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。

- (8) 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。
- (9) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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 スピロノラクトン (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、 トリテレン等)	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) (【カプセル】【Cap0.5/1】【Cap5mg】【顆粒】又は【注射液】と記載の項目以外は全製剤共通です。)

(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。	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【Cap 0.5/1】【顆粒】】

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)

(以下は【Cap0.5/1】【顆粒】)

【○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) 【Cap0.5/1】

(効能追加時：2001年6月) 【顆粒】

(以下は【Cap0.5/1】)

【○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)

(1)重大な副作用

1) ショック：添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック (頻度不明) の発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。【注射液】

2) 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β₂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) (【カプセル】【Cap0.5/1】【Cap5mg】【顆粒】又は【注射液】と記載の項目以外は全製剤共通です。)

- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 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。（以下は【Cap0.5/1】【顆粒】）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。
- 11) 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^{注1}）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。【Cap0.5/1】

- 12) 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。
- 13) 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。
- 14) 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。
- 15) 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。【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。

	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) (【カプセル】 【Cap0.5/1】 【Cap5mg】 【顆粒】
又は【注射液】と記載の項目以外は全製剤共通です。)

	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、 γ -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、肺移植及び膵移植では小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少なくない。）【Cap5mg】【注射液】

(3)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。）【Cap0.5/1】

(4)心移植、肺移植、膵移植及び全身型重症筋無力症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では使用経験がない。）【顆粒】

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。【カプセル】【顆粒】

処置：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。【注射液】

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。）

【カプセル】

(1)アンプルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。【注射液】

(2)保管時：冷蔵庫など低温（10℃以下）に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。【注射液】

(3)輸液セット等の使用時：ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液セット等の使用は避けること。〔本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。また、タクロリムスはPVC製の器具等に吸着する。〕【注射液】

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 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。【Cap0.5/1】

(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。【Cap0.5/1】

(4)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。【Cap0.5/1】

(5)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。

(6)添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある。【注射液】

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

PRG36002Z02