

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

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2mg

プログラフ[®]注射液5mg

グラセプター[®]カプセル0.5mg

グラセプター[®]カプセル1mg

グラセプター[®]カプセル5mg

(一般名：タクロリムス水和物)

注意－医師等の処方箋により使用すること

2016年 8月

アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品のうちプログラフカプセル0.5mg・1mg及びプログラフ顆粒につきまして、再審査の結果が公示されました。また、上記弊社製品について添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、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及びプログラフ顆粒の「効能・効果」のうち「重症筋無力症」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、平成28年3月25日付薬生審査発0325第1号厚生労働省医薬・生活衛生局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・効果」及び「用法・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及びプログラフ顆粒は「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・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・効果：重症筋無力症」については、2009年10月に承認を取得し、4年間の再審査期間を経て、2014年1月に再審査申請を行いました。なお、本剤の「効能・効果」及び「用法・用量」を次頁以降に示しておりますので、ご参照ください。

4頁以降に「使用上の注意」の改訂について記載しています。

14～25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。

<プログラフカプセル 0.5mg・1mg>

効能・効果
<p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植</p> <p>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3. 重症筋無力症</p> <p>4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p>5. 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）</p> <p>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）</p> <p>7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎</p>
用法・用量
<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>脾移植の場合 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>

<プログラフ顆粒>

効能・効果
1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症
用法・用量
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。
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。
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。
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。
脾移植の場合 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。
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。
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。
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。
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。

II. 「使用上の注意」の改訂

【改訂の概要】（自主改訂）

＜プログラフカプセル0.5mg・1mg及びプログラフ顆粒のみ＞

1. 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項を市販後の調査結果に基づき変更しました。
2. 「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」に重症筋無力症における市販後の調査結果を反映しました。
3. 「重大な副作用」の項の「呼吸困難」に記載のある「全身型重症筋無力症」のうち「全身型」を削除しました。

＜プログラフ・グラセプター全製剤共通＞

「相互作用（併用注意）」の項にC型慢性肝炎治療薬の「オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル」を追記しました。

【改訂内容】

＜プログラフカプセル0.5mg・1mg及びプログラフ顆粒のみ＞

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) (省略：現行のとおり)</p> <p>(2)重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 <u>[本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。]</u></p> <p>(3)～(6) (省略：現行のとおり)</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) (省略)</p> <p>(2)重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 <u>[本剤の単独使用の経験は少なく、ステロイド剤未治療例における使用経験はない。]</u></p> <p>(3)～(6) (省略)</p>
<p>4. 副作用</p> <p>○重症筋無力症</p> <p>承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者100例（カプセル100例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎33.0%（33/100）、白血球増多13.0%（13/100）、高血糖10.0%（10/100）、下痢9.0%（9/100）、尿糖7.0%（7/100）、リンパ球減少6.0%（6/100）であった。</p> <p>市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者1,015例での主な副作用・臨床検査値異常は、<u>高血糖8.0%（81/1,015）、白血球増多4.9%（50/1,015）、リンパ球減少4.2%（43/1,015）、下痢2.6%（26/1,015）、糖尿病2.6%（26/1,015）、高コレステロール血症2.1%（21/1,015）</u>であった。</p> <p style="text-align: right;">（再審査結果通知：2016年3月）</p>	<p>4. 副作用</p> <p>○重症筋無力症</p> <p>承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者100例（カプセル100例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎33.0%（33/100）、白血球増多13.0%（13/100）、高血糖10.0%（10/100）、下痢9.0%（9/100）、尿糖7.0%（7/100）、リンパ球減少6.0%（6/100）であった。</p> <p>市販後の調査において、本剤を投与した全身型重症筋無力症患者841例での主な副作用・臨床検査値異常は、<u>高血糖8.7%（73/841）、白血球増多5.8%（49/841）、リンパ球減少5.1%（43/841）、高コレステロール血症2.5%（21/841）、下痢2.5%（21/841）</u>であった。</p> <p style="text-align: right;">（再審査結果通知：2012年6月）</p>

（注）上記の項目番号はプログラフカプセル0.5mg・1mgのものを示しています。プログラフ顆粒については添付文書をご参照ください。

改訂後	改訂前（点線部削除）
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～8) (省略：現行のとおり)</p> <p>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。重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満^{注1)}）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。</p> <p>10)～17) (省略：現行のとおり)</p> <p>注1) 発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～8) (省略)</p> <p>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。<u>全身型</u>重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満^{注1)}）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。</p> <p>10)～17) (省略)</p> <p>注1) 発現頻度は本剤の<u>全身型</u>重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。</p>

(注) 上記の項目番号はプログラフカプセル0.5mg・1mgのものを示しています。プログラフ顆粒については添付文書をご参照ください。

【改訂理由】

1. 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項を市販後の調査結果に基づき変更
市販後の調査において、ステロイド剤未治療例における使用例が報告されたことから、記載を変更しました。
2. 「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」に重症筋無力症における市販後の調査結果を反映
「重症筋無力症」の「効能・効果」に関する再審査結果が公示されたことから、再審査期間に実施した重症筋無力症の市販後の調査結果を追記しました。
承認時までの臨床試験及び市販後の調査で認められた副作用については、7～13頁の副作用一覧をご参照ください。
3. 「重大な副作用」の項の「呼吸困難」に記載のある「全身型重症筋無力症」のうち「全身型」を削除
重症筋無力症患者を対象とした特定使用成績調査の結果を踏まえ、「呼吸困難」に記載のある「全身型重症筋無力症」のうち「全身型」を削除しました。なお、クリーゼの発現頻度については、これまでの記載（0.1～5%未満）の範囲内でした。

【改訂内容】

<プログラム・グラセプター全製剤共通>

改訂後（下線部改訂）			改訂前		
3.相互作用 (2)併用注意（併用に注意すること）			3.相互作用 (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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル(25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。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。	リトナビルのCYP3A4の阻害作用による。	(他の項 省略)		
(他の項 省略：現行のとおり)					

【改訂理由】

C型慢性肝炎治療薬であるオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（販売名：ヴィキラックス配合錠）の「併用注意」の項にタクロリムス水和物の記載があり、本剤併用時に本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告があることから、本剤においても「併用注意」の項に追記し、注意喚起することとしました。

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.253 (2016年10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。

重症筋無力症領域 副作用一覧

	製造販売後調査	治験
安全性解析対象症例数	1,015	100
副作用等の発現症例数 (%)	332 (32.71)	78 (78.00)
副作用等の発現件数	697	304

添付文書用語 発現症例数 (%)*	副作用等の種類 (MedDRA PT)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
感染症および寄生虫症			
感染症 53 (5.22)	急性副鼻腔炎	0	1 (1.00)
	虫垂炎	0	1 (1.00)
	細菌性下痢	1 (0.10)	0
	気管支炎	4 (0.39)	1 (1.00)
	蜂巣炎	2 (0.20)	2 (2.00)
	膀胱炎	2 (0.20)	1 (1.00)
	外耳蜂巣炎	0	1 (1.00)
	毛包炎	1 (0.10)	1 (1.00)
	真菌感染	0	1 (1.00)
	胃腸炎	1 (0.10)	5 (5.00)
	消化管感染	1 (0.10)	0
	単純ヘルペス	0	2 (2.00)
	帯状疱疹	4 (0.39)	2 (2.00)
	麦粒腫	0	2 (2.00)
	感染	1 (0.10)	0
	インフルエンザ	1 (0.10)	3 (3.00)
	肺膿瘍	1 (0.10)	0
	リンパ節結核	1 (0.10)	0
	クリプトコッカス性髄膜炎	1 (0.10)	0
	伝染性軟属腫	0	1 (1.00)
	鼻咽頭炎	6 (0.59)	25 (25.00)
	食道カンジダ症	5 (0.49)	0
	爪真菌症	0	1 (1.00)
	口腔カンジダ症	3 (0.30)	0
	爪囲炎	0	1 (1.00)
	歯周炎	0	1 (1.00)
	咽頭炎	2 (0.20)	3 (3.00)
	肺炎	10 (0.99)	0
	敗血症性ショック	1 (0.10)	0
	皮膚感染	1 (0.10)	0
	全身性カンジダ	1 (0.10)	0
	扁桃炎	0	2 (2.00)
	尿路感染	2 (0.20)	0
	膣感染	0	1 (1.00)
水痘	1 (0.10)	0	
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.10)	0	
皮膚カンジダ	0	1 (1.00)	
白癬感染	0	1 (1.00)	
肺感染	1 (0.10)	0	
真菌性肺炎	1 (0.10)	0	
気道感染	1 (0.10)	0	

添付文書用語 発現症例数 (%) [*]	副作用等の種類 (MedDRA PT)	製造販売後調査	治験
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
感染症 53 (5.22)	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	1 (0.10)	0
	手白癬	1 (0.10)	0
	脳炎	1 (0.10)	0
	胸膜炎	1 (0.10)	0
	鼻漏	1 (0.10)	0
	上気道の炎症	3 (0.30)	7 (7.00)
	口腔咽頭痛	2 (0.20)	1 (1.00)
	齲歯	0	1 (1.00)
	腸炎	1 (0.10)	0
	ざ瘡	1 (0.10)	0
	カンジダ検査陽性	1 (0.10)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)			
悪性腫瘍 5 (0.49)	胃癌	2 (0.20)	0
	肺の悪性新生物	1 (0.10)	0
	口唇および口腔内癌	1 (0.10)	0
	腎明細胞癌	1 (0.10)	0
血液およびリンパ系障害			
リンパ球減少 43 (4.24)	リンパ球減少症	3 (0.30)	0
	リンパ球数減少	39 (3.84)	1 (1.00)
	リンパ球百分率減少	1 (0.10)	5 (5.00)
貧血 14 (1.38)	貧血	10 (0.99)	1 (1.00)
	鉄欠乏性貧血	0	2 (2.00)
	ヘマトクリット減少	4 (0.39)	1 (1.00)
	ヘモグロビン減少	2 (0.20)	1 (1.00)
	赤血球数減少	1 (0.10)	1 (1.00)
白血球減少 5 (0.49)	好塩基球数減少	1 (0.10)	0
	好酸球数減少	2 (0.20)	0
	単球数減少	2 (0.20)	1 (1.00)
	白血球数減少	2 (0.20)	4 (4.00)
白血球増多 50 (4.93)	好塩基球数増加	3 (0.30)	0
	好酸球数増加	1 (0.10)	0
	単球数増加	5 (0.49)	0
	好中球数増加	21 (2.07)	5 (5.00)
	白血球数増加	33 (3.25)	9 (9.00)
血小板減少 3 (0.30)	血小板数減少	3 (0.30)	0
血小板増多 3 (0.30)	血小板数増加	3 (0.30)	0
汎血球減少症 1 (0.10)	汎血球減少症	1 (0.10)	0
赤芽球癆 1 (0.10)	赤芽球癆	1 (0.10)	0
代謝および栄養障害			
高カリウム血症 3 (0.30)	高カリウム血症	1 (0.10)	0
	血中カリウム増加	2 (0.20)	0
高コレステロール血症 21 (2.07)	高コレステロール血症	5 (0.49)	0
	高脂血症	5 (0.49)	1 (1.00)
	血中コレステロール増加	11 (1.08)	1 (1.00)
高トリグリセリド血症 11 (1.08)	高トリグリセリド血症	3 (0.30)	0
	脂質異常症	1 (0.10)	0
	血中トリグリセリド増加	7 (0.69)	4 (4.00)

添付文書用語 発現症例数 (%) [*]	副作用等の種類 (MedDRA PT)	製造販売後調査	治験
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
高血糖 81 (7.98)	耐糖能障害	24 (2.36)	0
	高血糖	21 (2.07)	1 (1.00)
	血中ブドウ糖増加	20 (1.97)	2 (2.00)
	耐糖能低下	1 (0.10)	0
	グリコヘモグロビン増加	18 (1.77)	8 (8.00)
高尿酸血症 4 (0.39)	高尿酸血症	3 (0.30)	0
	血中尿酸増加	1 (0.10)	3 (3.00)
低マグネシウム血症 1 (0.10)	低マグネシウム血症	0	1 (1.00)
	血中マグネシウム減少	1 (0.10)	0
低蛋白血症 7 (0.69)	低アルブミン血症	1 (0.10)	0
	総蛋白減少	6 (0.59)	2 (2.00)
高カルシウム血症 1 (0.10)	血中カルシウム増加	1 (0.10)	0
高クロール血症 1 (0.10)	血中クロール増加	1 (0.10)	0
食欲不振 4 (0.39)	食欲減退	4 (0.39)	0
アミラーゼ上昇 2 (0.20)	アミラーゼ増加	2 (0.20)	3 (3.00)
低カリウム血症 4 (0.39)	低カリウム血症	4 (0.39)	0
糖尿病 26 (2.56)	糖尿病	26 (2.56)	0
	高ナトリウム血症	1 (0.10)	0
精神障害			
全身倦怠感 3 (0.30)	不快気分	1 (0.10)	0
	疲労	1 (0.10)	0
	倦怠感	1 (0.10)	1 (1.00)
不安 2 (0.20)	不安	1 (0.10)	0
	落ち着きのなさ	1 (0.10)	0
	不安障害	1 (0.10)	0
不眠 4 (0.39)	不眠症	3 (0.30)	2 (2.00)
	中期不眠症	1 (0.10)	0
せん妄 1 (0.10)	譫妄	1 (0.10)	0
うつ病 2 (0.20)	うつ病	2 (0.20)	0
	気分変化	0	1 (1.00)
	神経過敏	1 (0.10)	0
神経系障害			
めまい	浮動性めまい	0	2 (2.00)
	体位性めまい	0	1 (1.00)
頭痛 3 (0.30)	頭痛	3 (0.30)	5 (5.00)
	片頭痛	0	1 (1.00)
脳血管障害 3 (0.30)	脳出血	1 (0.10)	0
	脳梗塞	1 (0.10)	0
	一過性脳虚血発作	2 (0.20)	0
味覚異常 1 (0.10)	味覚異常	1 (0.10)	0
しびれ 3 (0.30)	感覚鈍麻	3 (0.30)	1 (1.00)
振戦 7 (0.69)	振戦	7 (0.69)	4 (4.00)
運動失調 1 (0.10)	運動失調	1 (0.10)	0

添付文書用語 発現症例数 (%)*	副作用等の種類 (MedDRA PT)	製造販売後調査	治験
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
傾眠 1 (0.10)	傾眠	1 (0.10)	0
クリーゼ 2 (0.20)	重症筋無力症クリーゼ	2 (0.20)	0
中枢神経系障害	てんかん	0	1 (1.00)
	末梢性ニューロパチー	1 (0.10)	0
眼障害			
眼痛	眼痛	0	1 (1.00)
	霰粒腫	0	1 (1.00)
	結膜出血	1 (0.10)	2 (2.00)
	アレルギー性結膜炎	0	1 (1.00)
	複視	1 (0.10)	0
	角膜炎	0	1 (1.00)
	網膜出血	0	1 (1.00)
	閃輝暗点	0	1 (1.00)
耳および迷路障害			
	耳管閉塞	0	1 (1.00)
	耳鳴	0	1 (1.00)
	突発難聴	0	1 (1.00)
心臓障害			
狭心症 3 (0.30)	狭心症	2 (0.20)	0
	胸部不快感	1 (0.10)	1 (1.00)
心電図異常 1 (0.10)	心電図T波逆転	1 (0.10)	0
	心電図ST-T変化	1 (0.10)	0
動悸 4 (0.39)	動悸	4 (0.39)	0
不整脈 1 (0.10)	心室性期外収縮	1 (0.10)	0
心筋障害	心拡大	0	1 (1.00)
頻脈	頻脈	0	1 (1.00)
	第二度房室ブロック	1 (0.10)	0
	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.10)	0
血管障害			
血圧上昇 5 (0.49)	高血圧	5 (0.49)	1 (1.00)
	血圧上昇	0	1 (1.00)
ほてり 3 (0.30)	ほてり	3 (0.30)	0
冷感 1 (0.10)	末梢冷感	1 (0.10)	0
	深部静脈血栓症	4 (0.39)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息 1 (0.10)	喘息	1 (0.10)	0
	咳嗽	1 (0.10)	1 (1.00)
	間質性肺疾患	2 (0.20)	0
	肺塞栓症	1 (0.10)	0
	アレルギー性鼻炎	1 (0.10)	0
	変色痰	1 (0.10)	0
胃腸障害			
下痢 26 (2.56)	下痢	26 (2.56)	9 (9.00)
胃潰瘍 2 (0.20)	胃潰瘍	1 (0.10)	0
	胃炎	1 (0.10)	1 (1.00)

添付文書用語 発現症例数 (%)*	副作用等の種類 (MedDRA PT)	製造販売後調査	治験
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
腹痛 10 (0.99)	腹部不快感	2 (0.20)	1 (1.00)
	腹痛	3 (0.30)	0
	下腹部痛	0	1 (1.00)
	上腹部痛	5 (0.49)	1 (1.00)
腹水 1 (0.10)	腹水	1 (0.10)	0
悪心 9 (0.89)	悪心	9 (0.89)	0
嘔吐 6 (0.59)	嘔吐	6 (0.59)	1 (1.00)
口内炎 3 (0.30)	口内炎	3 (0.30)	2 (2.00)
腹部膨満感 1 (0.10)	腹部膨満	1 (0.10)	2 (2.00)
	呼気臭	1 (0.10)	0
	便秘	2 (0.20)	0
	胃食道逆流性疾患	1 (0.10)	0
	舌炎	0	1 (1.00)
	歯痛	0	1 (1.00)
	痔出血	1 (0.10)	0
肝胆道系障害			
肝機能異常 52 (5.12)	肝機能異常	13 (1.28)	0
	高ビリルビン血症	1 (0.10)	0
	肝障害	5 (0.49)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.38)	5 (5.00)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.89)	2 (2.00)
	血中ビリルビン増加	1 (0.10)	1 (1.00)
	血中乳酸脱水素酵素増加	8 (0.79)	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.69)	5 (5.00)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.10)	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (0.69)	3 (3.00)
	脂肪肝	0	1 (1.00)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒 2 (0.20)	そう痒症	1 (0.10)	0
	全身性そう痒症	1 (0.10)	1 (1.00)
発疹 8 (0.79)	皮膚炎	0	1 (1.00)
	湿疹	0	1 (1.00)
	痒疹	0	1 (1.00)
	発疹	6 (0.59)	1 (1.00)
	全身性皮疹	1 (0.10)	0
	脂漏性皮膚炎	0	1 (1.00)
	蕁麻疹	1 (0.10)	0
脱毛 4 (0.39)	脱毛症	4 (0.39)	0
多汗	多汗症	0	2 (2.00)
	皮下出血	0	1 (1.00)
筋骨格系および結合組織障害			
疼痛	背部痛	0	1 (1.00)
	筋骨格痛	0	1 (1.00)
	四肢痛	0	1 (1.00)
関節痛 1 (0.10)	関節痛	1 (0.10)	1 (1.00)

添付文書用語 発現症例数 (%) [*]	副作用等の種類 (MedDRA PT)	製造販売後調査	治験
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
筋肉痛	筋肉痛	0	1 (1.00)
四肢硬直 1 (0.10)	筋骨格硬直	1 (0.10)	0
	関節炎	0	1 (1.00)
	筋痙縮	3 (0.30)	4 (4.00)
	筋攣縮	2 (0.20)	0
	筋力低下	1 (0.10)	0
	骨粗鬆症	1 (0.10)	0
	関節周囲炎	1 (0.10)	1 (1.00)
	腱炎	1 (0.10)	0
	四肢不快感	0	1 (1.00)
腎および尿路障害			
腎障害 50 (4.93)	蛋白尿	1 (0.10)	0
	腎障害	4 (0.39)	0
	腎尿細管障害	1 (0.10)	0
	腎機能障害	16 (1.58)	0
	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	1 (0.10)	1 (1.00)
	β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	0	4 (4.00)
	血中クレアチニン増加	9 (0.89)	0
	血中尿素増加	19 (1.87)	3 (3.00)
	尿中蛋白陽性	3 (0.30)	2 (2.00)
尿糖 6 (0.59)	尿中ブドウ糖陽性	6 (0.59)	7 (7.00)
血尿 1 (0.10)	尿中血陽性	1 (0.10)	0
腎不全 1 (0.10)	慢性腎不全	1 (0.10)	0
頻尿 3 (0.30)	頻尿	3 (0.30)	2 (2.00)
	膀胱刺激症状	1 (0.10)	0
	排尿困難	2 (0.20)	0
	神経因性膀胱	1 (0.10)	0
	尿失禁	1 (0.10)	1 (1.00)
生殖系および乳房障害			
	月経困難症	0	1 (1.00)
	女性化乳房	0	1 (1.00)
	閉経期症状	1 (0.10)	0
	不規則月経	0	2 (2.00)
全身障害および投与局所様態			
感覚異常 1 (0.10)	異常感	1 (0.10)	0
浮腫 1 (0.10)	全身性浮腫	0	1 (1.00)
	浮腫	1 (0.10)	0
発熱 1 (0.10)	発熱	1 (0.10)	1 (1.00)
口渇 1 (0.10)	口渇	1 (0.10)	0
	無力症	2 (0.20)	0
	悪寒	1 (0.10)	0
	空腹	0	1 (1.00)
臨床検査			
CK (CPK) 上昇 2 (0.20)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.20)	0

添付文書用語 発現症例数 (%) [*]	副作用等の種類 (MedDRA PT)	製造販売後調査	治験
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
体重減少	体重減少	0	1 (1.00)
	血中ブドウ糖減少	0	2 (2.00)
	血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.10)	0
	白血球百分率異常	2 (0.20)	0
	赤血球数増加	2 (0.20)	0
	体重増加	0	1 (1.00)
	血中ビリルビン減少	1 (0.10)	0
	血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.10)	0
傷害、中毒および処置合併症			
	交通事故	1 (0.10)	0
	脊椎圧迫骨折	1 (0.10)	0

※製造販売後調査の結果に基づく

MedDRA PT : ICH国際医薬品用語集 基本語 (Ver. 16.0)

【プログラフカプセル・顆粒・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) 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) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
【Cap0.5/1】
- (6) 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) 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。]【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】
- (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。
【カプセル】
- (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。
【カプセル】

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- (2) 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C_{max}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】
- (3) 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%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮すること。
- (4) 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。
- (5) 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)
- (6) 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。
- (7) 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】
- (8) 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】

- (9) 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】
- (10) 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。
- (11) 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。【カプセル】
- (12) 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)【カプセル】
- 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。
- (13) 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。【カプセル】
- (14) 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。【カプセル】
- (15) 潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。【カプセル】
- (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。【Cap0.5/1】
- (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺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。【Cap0.5/1】
- (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。(「臨床成績」の項参照)【Cap0.5/1】

【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%アドレナ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。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。

- (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、カンレノ酸カリウム、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。

(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

【プログラフカプセル・顆粒・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。)

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。

- (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い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (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)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (12)重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。(本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。)**【Cap0.5/1】【顆粒】**
- (13)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。
- (14)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。
- (15)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。**【カプセル】**
- (16)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。**【Cap0.5/1】**

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。

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 (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) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリウムテレン (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 アズール系抗真菌剤 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 トフィソパム アミオダロン 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テラプレビル	テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある。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。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。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。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
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 リファブチン	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)	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性がある。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(カプセル・顆粒・注射液)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)承認時までに国内における心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した心移植症例20例、肺移植症例29例及び膵移植症例36例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症28.2%(24/85)、腎障害9.4%(8/85)、高血糖5.9%(5/85)、高コレステロール血症5.9%(5/85)、中枢神経系障害5.9%(5/85)であった。

(心移植・肺移植・膵移植再審査結果通知：2012年6月)(表1～3は省略)

(以下は【Cap0.5/1】【顆粒】)

○重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者100例(カプセル100例)での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎33.0%(33/100)、白血球増多13.0%(13/100)、高血糖10.0%(10/100)、下痢9.0%(9/100)、尿糖7.0%(7/100)、リンパ球減少6.0%(6/100)であった。市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者1,015例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖8.0%(81/1,015)、白血球増多4.9%(50/1,015)、リンパ球減少4.2%(43/1,015)、下痢2.6%(26/1,015)、糖尿病2.6%(26/1,015)、高コレステロール血症2.1%(21/1,015)であった。

(再審査結果通知：2016年3月)

(以下は【Cap0.5/1】)

○関節リウマチ

承認時までの臨床試験において、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HbA1c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。

市販後の調査等において、本剤(カプセル)を投与した関節リウマチ患者3,509例中1,336例(38.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は白血球数増加2.7%(96/3,509)、NAG上昇2.2%(78/3,509)、BUN上昇1.7%(58/3,509)、悪心1.5%(51/3,509)、HbA1c上昇1.4%(50/3,509)、糖尿病1.4%(50/3,509)、下痢1.3%(47/3,509)、腎機能障害1.3%(46/3,509)、リンパ球数

【プログラフカプセル・顆粒・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。)

減少1.3% (44/3,509)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加1.3% (44/3,509)であった。

(再審査結果通知：2013年9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)

(以下は【カプセル】)

○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)

(以下は【Cap0.5/1】)

○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例(カプセル25例)での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症60.0% (15/25)、血中免疫グロブリン減少48.0% (12/25)、高血糖44.0% (11/25)、肝機能障害40.0% (10/25)、糖尿病32.0% (8/25)、血圧上昇32.0% (8/25)、便秘32.0% (8/25)、腎障害32.0% (8/25)、間質性肺炎増悪28.0% (7/25)、振戦28.0% (7/25)であった。(効能・効果追加時：2013年6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(0.1%未満)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(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。
- 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)、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。
- 4) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の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、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等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(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。
- 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(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) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(各0.1～5%未満)、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆(いずれも頻度不明)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(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。
- 9) 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。
- 10) 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】【顆粒】)

重症筋無力症ではクリーゼ(0.1～5%未満^{#1)}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：関節リウマチ患者では、間質性肺炎(0.1～5%未満^{#2)}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】
- 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。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 13) 進行性多巣性白質脳症(PML)：進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)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、認知障害、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。

- 14) BKウイルス腎症：BKウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 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。
- 16) 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。
- 17) 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。
- 18) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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1) 発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。【Cap0.5/1】【顆粒】

注2) 発現頻度は本剤の関節リウマチでの市販後の調査等の結果に基づいている。【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
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、CK (CPK) 上昇 ^{注)}	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

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	胸やけ ^{注)} 、消化管出血 ^{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
膵臓		アミラーゼ上昇	
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)		
血液	好中球減少 ^{注)}	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)} 、口渴 ^{注)} 、冷感 ^{注)} 、胸痛 ^{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。【カプセル】【顆粒】

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。（使用経験が少ない。）

(2) 心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺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、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。）【Cap0.5/1】

(3) 心移植、肺移植、膵移植、小腸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、膵移植及び小腸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】

(4) 心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び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。（使用経験が少ない。）【顆粒】

(5) 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植では小児等に対する

る安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)【注射液】

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、フェン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. 使用上の注意

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】

(以下は【注射液】)

- (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。
- (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。
- (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。]

(4)輸液ポンプ使用時：本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。[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の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。]

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)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。
- (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。
- (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】

【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)本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度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)腎移植及び肝移植以外の新規臓器移植患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。
- (2)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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- (2)術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）
- (3)プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。（「薬物動態」の項参照）
- (4)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24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。
- (5)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。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。

- (6)肝移植及び腎移植では、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）
- (7)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。
- (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。

【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。〕

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。
- (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、カンレノ酸カリウム、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)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。
- (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い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (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)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9)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。

(10)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、ネオーラル)	本剤と同一成分を含むプログラフにて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) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) 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 トフィソパム アミオダロン 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。
テラプレビル	テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある。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。	
オムビタスビル・バリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・バリタプレビル・リトナビル (25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。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。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 リファブチン	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。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。

※※本剤と同一成分を含むプログラフとの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

承認時までの臨床試験において、本剤を新規に投与した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15例での主な副作用・臨床検査値異常は、サイトメガロウイルス感染、クレアチニン上昇、BUN上昇、 β_2 ミクログロブリン上昇、尿酸上昇及び尿蛋白陽性であった。本剤の投与を中止するに至った副作用・臨床検査値異常は、血糖上昇、HbA1c上昇及びクレアチニン上昇であった。プログラフカプセルから本剤に切り換えられた腎移植症例35例で、複数例に認められた副作用は、発熱及び鼻咽頭炎であった。

臨床試験において認められた副作用・臨床検査値異常は、本剤と同一成分を含むプログラフにおける副作用・臨床検査値異常と同様であり、本剤に特異的なものは認めら

れなかった。

なお、国内における肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤を投与した560例(腎移植症例354例、肝移植症例141例、骨髄移植症例48例、肺移植症例7例及び脾移植症例10例)での主な副作用・臨床検査値異常は、サイトメガロウイルス感染7.9%(44/560)、血圧上昇2.1%(12/560)、糖尿病2.0%(11/560)、腎障害1.3%(7/560)、帯状疱疹1.3%(7/560)及びBKウイルス感染1.1%(6/560)であった。

(再審査終了時、ただし腎移植は1年観察終了時)

(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。
- 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の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、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等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、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(各0.1～5%未満)、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆(いずれも頻度不明)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。
- 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。
- 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。
- 10)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。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11)進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）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、認知障害、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。
- 12)BKウイルス腎症：BKウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、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（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。
- 14)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。
- 15)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。
- 16)肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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。

(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） ^(注) (23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
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、CK（CPK）上昇 ^(注)	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) 、消化管出血 ^(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
膵臓		アミラーゼ上昇	
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）		
血液	好中球減少 ^(注)	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) 、口渇 ^(注) 、冷感 ^(注) 、胸痛 ^(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

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。

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

腎移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び骨髄移植での小児等に対する安全性は確立していない。(腎移植及び骨髄移植では使用経験が少なく、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植では使用経験がない。)

8.過量投与

症状：本剤と同一成分を含むプログラフでは、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：プログラフ経口製剤では胃洗浄、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

(1)本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤との併用は避けること。[本剤とプログラフ経口製剤の併用時の有効性・安全性は確立していない。]

(2)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)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
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

PRG36017Z01