

使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方せん医薬品

免疫抑制剤

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－医師等の処方せんにより使用すること

2013年2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】（自主改訂）

「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」に本剤と同一成分を含有するプログラフの「心移植、肺移植、膵移植」における市販後の調査結果を反映しました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>4. 副作用</p> <p>（省略：現行のとおり）</p> <p>プログラフにおいて、承認時まで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。</p> <p>市販後の調査において、<u>プログラフ（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。</u></p> <p><u>（プログラフの心移植・肺移植・膵移植再審査結果通知：2012年6月）</u></p>	<p>4. 副作用</p> <p>（省略）</p> <p>プログラフにおいて、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成績は得られていない。</p> <p>（プログラフにおける効能・効果追加時：2011年7月）</p>

次頁に改訂理由があります。

3～7頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂理由】

平成24年6月に、本剤と同一成分を含有するプログラフの「心移植、肺移植、臍移植」の再審査結果が公示されました。本剤の「副作用」の項は、従来よりプログラフの成績も反映していることから、プログラフの「心移植、肺移植、臍移植」の市販後の調査結果を追記しました。

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」(<http://med.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

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)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。
- (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)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、クレアチニークリアランス、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ので、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。

改訂後の「使用上の注意」（下線部 改訂箇所）

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、アルマトール) 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	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 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 トフィソバム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース		
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。	
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はある。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。

改訂後の「使用上の注意」（下線部 改訂箇所）

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

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

※※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

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、HbA_{1c}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。

(効能・効果追加時：2011年7月)

本剤と同一成分を含むプログラフにおける副作用発生状況の概要は、以下のとおりである。

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、プログラフ（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、プログラフ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上昇の多くはプログラフ投与4週間以内に出現した（表3）。

(プログラフの肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008年12月)

プログラフにおいて、承認時までに国内における心移植、肺移植、脾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、プログラフ（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例及び脾移植症例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。

(プログラフの心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012年6月)

(表1～3は省略)

(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（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、クレアチニークリアランス、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。
- 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）、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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 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（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。
- 6) 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

改訂後の「使用上の注意」（下線部 改訂箇所）

が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 7) イレウス：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 8) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
 - 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 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) (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
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〕〕

改訂後の「使用上の注意」（下線部 改訂箇所）

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。（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
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

GRA36002Z01