astellas

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

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

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
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

2011年３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】

１．「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にB型肝炎ウイルスの再活性化及びC型肝炎の悪化に関する注意を追記しました。（薬食安指示）

２．「重大な副作用」の項に「赤芽球癆」を追記しました。（薬食安指示）

３．「その他の副作用」の項に「口渇」を追記しました。（自主改訂）

次頁に改訂内容があります。
６～15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】

<table>
<tr><th>改 訂 後（下線部改訂）</th><th>改 訂 前</th></tr>
<tr><td>
2. 重要な基本的注意
(1)～(7)　（省略：現行のとおり）
(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)～(12)　（省略：現行(8)～(11)のとおり）
</td><td>
2. 重要な基本的注意
(1)～(11)　（省略）
</td></tr>
<tr><td>
4. 副作用
(1)重大な副作用
1)～5)　（省略：現行のとおり）
6)汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、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）、赤芽球癆（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。
7)～10)　（省略：現行のとおり）
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。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。
12)～16)　（省略：現行のとおり）

(2)その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5％以上又は頻度不明</th><th>0.1～5％未満</th><th>0.1％未満</th></tr>
<tr><td>その他</td><td>疼痛注)、発赤注)、眼痛注)、多汗注)、口渇注)</td><td>胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多</td><td>咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常</td></tr>
<tr><td colspan="4">（他の項　省略：現行のとおり）</td></tr>
</table>
注）頻度不明
</td><td>
4. 副作用
(1)重大な副作用
1)～5)　（省略）
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)～10)　（省略）
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)～16)　（省略）

(2)その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5％以上又は頻度不明</th><th>0.1～5％未満</th><th>0.1％未満</th></tr>
<tr><td>その他</td><td>疼痛注)、発赤注)、眼痛注)、多汗注)</td><td>胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多</td><td>咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常</td></tr>
<tr><td colspan="4">（他の項　省略）</td></tr>
</table>
注）頻度不明
</td></tr>
</table>

(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。他製剤については添付文書をご参照ください。

【改訂理由】

1．「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にB型肝炎ウイルスの再活性化及びC型肝炎の悪化に関する注意を追記

本剤（プログラフ及びグラセプター）の添付文書では、従来より「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において、「感染症」に対する注意を記載しておりました。今般、免疫抑制剤の投与に伴うB型肝炎ウイルスキャリア患者でのウイルス再活性化及びC型肝炎ウイルスキャリア患者での肝炎悪化の発現状況について、当局において検討がなされた結果、本剤を含む免疫抑制剤での注意喚起が必要と判断され、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記することとなりました。

なお、プログラフで報告されているB型肝炎ウイルスの再活性化による「劇症肝炎」の症例の概要を次頁に示します。

2．「重大な副作用」の項に「赤芽球癆」を追記

市販後において「赤芽球癆[注)]」の発現症例が集積されたため、「重大な副作用」の項に追記して注意喚起することとしました。

なお、プログラフで報告されている「赤芽球癆」の症例の概要を５頁に示します。

注）赤芽球癆（pure red cell aplasia, PRCA）は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減および、骨髄赤芽球の著減を特徴とする造血器疾患である。再生不良性貧血（aplastic anemia, AA）が汎血球減少を特徴とするのに対し、PRCAでは選択的に赤血球系のみが減少し重症の貧血を呈する。通常、白血球数と血小板数は正常に保たれる[1)]。

1)澤田　賢一 他：臨床血液 **47**(4)：316, 2006［PRG-19318］

3．「その他の副作用」の項に「口渇」を追記

市販後において「口渇」の発現症例が集積されたため、「その他の副作用」の項に追記して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.198（2011年４月発行予定）」に掲載されます。
「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（http://www.info.pmda.go.jp/）に最新添付文書並びに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」（http://med.astellas.jp/）にてご覧いただけます。

劇症肝炎　症例の概要

患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
男・50代	関節リウマチ（無症候性HBVキャリア）	不明	劇症肝炎 中止約22年前　重度の関節リウマチ発症。メトトレキサート、プレドニゾロン投与開始。 中止約1～8年前　膝の滑膜除去術施行（計5度）。通常はHBs抗原（－）で推移していたが、4回目手術時にHBs抗原陽性となった。以後陽性を持続（HBV-DNA 3.1）。結核、ネフローゼ、気管支拡張症の既往あり。 日付不明　関節リウマチ治療目的で、本剤及びアダリムマブ投与開始（各薬剤の投与時期、投与量は不明）。 中止50日前　AST 20IU/L、ALT 26IU/L、総ビリルビン0.6mg/dL。 中止8日前　風邪の訴えで来院。来院後2日たっても様子がおかしく、血液検査実施。後に劇症肝炎と判明。 中止3日前　AST 1257IU/L、ALT 2594IU/L、総ビリルビン3.7mg/dL。 投与中止日　黄疸、意識障害で転院。肝性脳症Ⅱ度、PT20％であり、HBV-DNA 8.6と上昇していたため、HBVによる劇症肝炎の診断で入院。本剤、アダリムマブ、メトトレキサート、プレドニゾロン他全ての併用薬中止。ステロイドパルス、CHDF、血漿交換、エンテカビルで治療。 中止5日後　気管支拡張症からの出血のため、呼吸状態保てず挿管。 中止11日後　肝機能回復見られず。 中止17日後　死亡確認。死因はHBV再燃による劇症肝炎。	死亡

臨床検査値

	中止50日前	中止3日前	中止2日後	中止6日後
AST　（IU/L）	20	1257	54	39
ALT　（IU/L）	26	2594	222	102
LDH　（IU/L）	230	540	222	309
ALP　（IU/L）	225	396	244	244
総ビリルビン（mg/dL）	0.6	3.7	8.9	16.9

併用薬：プレドニゾロン、メトトレキサート、アダリムマブ（遺伝子組換え）、サラゾスルファピリジン、イソニアジド、Ｌ－アスパラギン酸カルシウム水和物、アルファカルシドール、ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン複合カプセル、テプレノン、アンピロキシカム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ラロキシフェン塩酸塩、メコバラミン、クラリスロマイシン、ブロムヘキシン塩酸塩、アンブロキソール塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル、チオトロピウム臭化物水和物

赤芽球癆　症例の概要

患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
女・50代	重症筋無力症（胸腺摘除）	0.5mg 約3カ月間 ↓ 休薬 11カ月 ↓ 0.25mg 約3カ月間	赤芽球癆 投与約9年前　複視にて発症し、臨床症状と抗AChR抗体陽性より重症筋無力症（MG）と診断。MG（MGFAclass　IIb）にて外来フォロー。その後胸腺腫を指摘され（正岡II期）、拡大胸腺摘出術を施行。 投与開始日　ステロイド減量目的で本剤0.5mg投与開始。 投与2カ月目（投与中止日）　Hb11.2g/dLから7.7g/dLの低下があり、採血及び骨髄所見にて赤芽球癆と診断。そのため、本剤の投与中止。パルボウイルス陰性。 中止2カ月後　赤芽球癆は改善。 中止11カ月後（再投与開始日）　再度ステロイド減量目的で本剤0.25mg再投与。 再投与1カ月目　Hb13.2g/dLから11.7g/dLと低下、経過観察。 再投与3カ月目（再投与中止日）　Hbが7.6g/dLまで低下したため、本剤再度中止。 再投与中止1カ月後　Hbが徐々に改善。	回復

臨床検査値

	投与前	投与開始時	投与1カ月目	投与2カ月目	投与2カ月目（投与中止日）	中止1カ月後	中止2カ月後	日付不明	再投与1カ月目	再投与3カ月目（再投与中止日）
RBC　（万/μL）	420	360	345	332		372	431			
Hb　（g/dL）	11.2	9.7	8.7	7.8	7.7	8.3	11.6	13.2	11.7	7.6
PLT　（万/μL）	20.3	19.6	18.5	21.6		36.2	24.9			
WBC　（/mm^3）	5400	4700	4200	5100		7350	6616			

併用薬：プレドニゾロン、アンベノニウム塩化物、ピリドスチグミン臭化物

【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】

⑴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。

⑵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。

⑶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】

⑷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】

⑸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）】

⑴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】

⑵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】

⑶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）

⑷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）

⑸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〉

⑴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。

⑵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。］【Cap0.5/1】【顆粒】

⑶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】

⑷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】

⑸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】

⑹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〉

⑴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】

⑵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。

⑶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。

⑷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）

⑸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。

⑹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】

⑺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】

⑻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】

⑼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。

⑽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】

⑾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1.5日以上経過後に測定された１点の血中トラフ濃度に基づき、２週時（３回目）の用量調節を実施する。

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。

⑿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】

⒀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】

⒁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】

【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）

⑴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】

⑵薬物過敏症の既往歴のある患者【注射液】

⑶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。］

⑷腎障害のある患者［腎障害が悪化する可能性がある。］

⑸高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⑹感染症のある患者［感染症が悪化する可能性がある。］

⑺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

⑴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】

⑵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】

⑶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】

⑷**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。］

⑸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。

⑹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。

⑺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。］

⑻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。

⑼**感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。

⑽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。

⑾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。

⑿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】

⒀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。

⒁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。

⒂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】

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）

⑴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）	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） 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。

⑵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 ブロモクリプチン 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 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。

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
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ので、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）

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・効果追加時：2005年１月）

（表１～３は省略）

（以下は【Cap0.5/1】【顆粒】）

○重症筋無力症

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。

（効能・効果追加時：2009年10月）

（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・効果追加時：2005年４月）

○ループス腎炎

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

（効能・効果追加時：2007年１月）

（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）

⑴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、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）、赤芽球癆（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】）

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

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。

注）頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。【Cap0.5/1】

⑵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
消化器	胸やけ注）	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
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）		黄疸
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛注）、発赤注）、眼痛注）、多汗注）、口渇注）	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）が低下しているので、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
⑴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。］
⑵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
⑴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。）
⑵心移植、肺移植、膵移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植及び膵移植では使用経験が少なく、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない。）【Cap0.5/1】
⑶心移植、肺移植、膵移植及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植及び膵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】
⑷心移植、肺移植、膵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。（心移植、肺移植及び膵移植では使用経験が少なく、重症筋無力症では使用経験がない。）【顆粒】
⑸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】
（以下は【注射液】）
［⑴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。
⑵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。
⑶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。］
⑷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
⑴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】）
［⑵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TNFα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。
⑶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。
⑷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。
⑸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。］
⑹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。
（以下は【注射液】）
［⑺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。］

【グラセプターカプセル】　改訂後の「使用上の注意」（下線部　改訂箇所）

【警　告】
⑴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。
⑵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。
⑶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）】
⑴本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
⑵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）
⑶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）
⑷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〉
⑴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。
⑵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〉
⑴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）
⑵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）
⑶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。
⑷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。
⑸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。
⑹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）
⑴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。］
⑵腎障害のある患者［腎障害が悪化する可能性がある。］
⑶高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
⑷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
⑴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。
⑵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。
⑶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。
⑷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。
⑸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。
⑹感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
⑺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。
⑻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。
⑼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。
⑽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）

⑴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 スピロノラクトン （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。

⑵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 ブロモクリプチン 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 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ので、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、肺移植及び膵移植での臨床成績は得られていない。　（承認時：2008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、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。
（プログラフにおける効能・効果追加時：2005年１月）
（表１～３は省略）

⑴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。

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、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）、赤芽球癆（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。

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。

⑵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。

【グラセプターカプセル】　改訂後の「使用上の注意」（下線部　改訂箇所）

	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
消化器	胸やけ注）	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
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）		黄疸
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛注）、発赤注）、眼痛注）、多汗注）、口渇注）	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）が低下しているので、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

⑴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。］

⑵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、膵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

⑴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。］

⑵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

⑴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。

⑵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

PRG36010Z01