免疫抑制剤の使用上の注意の改訂について

平成 30 年度第 3 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議品目

平成30年8月3日 医薬安全対策課

1. 品目の概要

「一 般 名] タクロリムス水和物、シクロスポリン、アザチオプリン

[販売名]プログラフカプセル 0.5mg、サンディミュン点滴静注用 250mg、アザニン錠 50mg 他 [承認取得者]アステラス製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社 他

[効 能・効 果]臓器移植における拒絶反応の抑制 他

2. 背景

- (1) 厚生労働省の委託事業として、国立成育医療研究センターでは「妊娠と薬情報センター」 事業を実施し、妊婦等の服薬についての相談業務を提供している。また、平成28年度か ら、当該センターに蓄積された情報の整理・評価を行い、妊婦等への医薬品投与に関す る情報の添付文書への反映を推進する取組を行っている。
- (2)近年、免疫抑制剤による臓器移植患者の長期予後の改善等に伴い、妊娠可能年齢の患者の妊娠中における治療継続が課題となっており、当該センターでの相談件数も当該免疫抑制剤3剤関係で295件(平成17年10月以降)に上るなど、医療上の必要性が指摘されている。
- (3) これらの状況も踏まえ、当該センターの専門家によるワーキンググループ(WG)により、国内外の安全性情報の評価・分析に基づき、当該免疫抑制剤3剤の添付文書における妊婦等への注意喚起について見直しが検討され、報告書がとりまとめられた。

3. 妊娠と薬情報センターのWGでの検討内容

- (1) WGでの評価・分析により、当該免疫抑制剤3剤において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨注意喚起した上で、禁忌を解除することが適当との結果が得られた。
 - 動物試験では、過去に催奇形性が報告されているが、センターで網羅的に収集し、 評価した海外の疫学研究の結果では、免疫抑制剤を投与された妊婦において胎児の 先天奇形の発生率が有意に上昇したという報告はない。
 - 国内外のガイドライン等において、妊娠中であっても使用可能な医薬品とされている。
 - 欧米等6ヶ国の添付文書において、妊婦への投与は基本的に禁忌とされておらず、 潜在的有益性が胎児への潜在的危険性を上回る場合にのみ投与できるとされている。
- (2) WGでの検討を基に、PMDAから以下の添付文書改訂案が提案された。
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する禁忌を解除する。

● 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起を記載する

4. 調査会での検討結果 (別紙1)

〇 平成30年6月26日に開催された安全対策調査会において、上記の内容が了承された。

5. 調査会の結果を受けて実施した措置 (別紙2)

〇 上記調査結果を踏まえ、厚生労働省では、当該免疫抑制剤3剤について添付文書の改訂指 示通知を平成30年7月10日に発出した。

【改訂案】タクロリムス水和物(経口剤、注射剤)

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|---|--|
| 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 | 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 |
| (1) ~ (3) (略) | (1) ~ (3) (略) |
| (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 | (削除) |
| 等への投与」の項参照) | |
| | |
| 【使用上の注意】 | 【使用上の注意】 |
| 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 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 | (1) 妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有 |
| 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 | 益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実 |
| 3)。] | 験 (ウサギ) で催奇形作用、胎児毒性が報告されている 3)。ヒトで胎 |
| | 盤を通過することが報告されているか。妊娠中に本剤を投与された女性 |
| | において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形、高カリウム |
| | 血症、腎機能障害)の報告がある566。] |
| | THE PROPERTY OF THE PROPERTY O |
| (2) (略) | (2) (略) |
| | |
| | |
| 【主要文献】 | 【主要文献】 |
| 1) ~3) (略) | 1) ~3) (略) |
| (新設) | 4) Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76 (6) : 988, 2013 |
| (利权) | 5) Coscia LA et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28 (8): 1174, 2014 |
| | 6) Jain A. et al.: Transplantation 64 (4): 559, 1997 |
| 26) Jain A. et al.: Transplantation 64 (4): 559, 1997 | <u>67 </u> |
| 4) ~25) (略) | |
| $\frac{19}{27}$ ~ 97 (B) | <u>29)</u> ∼ <u>99)</u> (略) |
| 21) 21) (PH) | |
| | 1 |

※当該改訂案の主要文献番号は、プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg の添付文書の記載を示す。

【改訂案】タクロリムス水和物(軟膏剤)

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|-----------------------------------|---|
| 〔禁忌(次の場合には使用しないこと)〕 | 〔禁忌(次の場合には使用しないこと)〕 |
| | |
| $(1) \sim (3)$ (略) | (1) ~ (3) (略) |
| (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 | (削除) |
| 等への使用」の項参照) | |
| $(5) \sim (7)$ (略) | (4) \sim (6) (略) |
| | |
| 〔使用上の注意〕 | 〔使用上の注意〕 |
| 6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用 | 6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用 |
| (1) 妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しない | (1) 妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有 |
| こと。〔動物実験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認め | 益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔動物実 |
| られたとの報告がある。〕 | 験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報 |
| 1940/CC 07+K E 1/2-07-0-1 | |
| | 告がある ¹ 。 <u>ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている</u> |
| | $\left[\begin{array}{c}2\right]_{\circ}$ |
| (2) (略) | |
| | (2) (略) |
| | |
| | |
| 〔主要文献〕 | 〔主要文献〕 |
| (新設) | 1) Saegusa, T. et al.:基礎と臨床 26 (3):969,1992 |
| | 2) Zheng S et al.: Br J Clin Pharmacol. 76 (6): 988, 2013 |
| 1) ~14) (略) | 3) ~16) (略) |
| <u> </u> | <u> </u> |
| | |
| | |

※当該改訂案の「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項番号及び主要文献番号は、軟膏 0.1%の添付文書の記載を示す。

【改訂案】タクロリムス水和物(点眼剤)

下線は変更箇所

| 現行 | 事 |
|---|--|
| 2 7 1 | 改訂案 |
| 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 | 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 |
| $(1) \sim (2)$ (略) | (1) ~ (2) (略) |
| (3) 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 | (削除) |
| 等への投与」の項参照) | |
| d of the state of | |
| 【使用上の注意】 | 【使用上の注意】 |
| 4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | |
| | 4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 |
| (1) 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。[妊 | (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある <u>女性</u> には <u>治療上の有益性が危</u> |
| <u> 振中の投与に関する安全性は確立していない。</u> 動物実験(ウサギ、経 | <u>険性を上回ると判断される場合にのみ投与する</u> こと。[動物実験(ウサ |
| 口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。] | ギ、経口投与) で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある |
| | 1. ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている ²⁾ 。] |
| | |
| (2) (略) | (2) (略) |
| (Z) (MI) | |
| | |
| | |
| | |
| 【主要文献】 | 【主要文献】 |
| (新設) | 1) Saegusa, T. et al.:基礎と臨床 26, 969, 1992 |
| | 2) Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76, 988, 2013 |
| 1) ~7) (略) | 3) ~9) (略) |
| 1) 1) (PH) | <u>3/</u> |
| | |
| | |

【改訂案】シクロスポリン(経口剤、注射剤)

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|------------------------------------|--|
| 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 | 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 |
| 1. (略) | 1. (略) |
| 2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦(「6. 妊婦、産 | (削除) |
| 婦、授乳婦等への投与」の項参照) | |
| <u>3.、4.</u> (略) | 2.、3. (略) |
| | |
| 【使用上の注意】 | 【使用上の注意】 |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 |
| (1) 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。 | (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある <u>女性</u> には <u>治療上の有益性</u> |
| 〔動物実験(ラット)で催奇形作用、また、難産及び周産期死 | <u>が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する</u> こと。〔動 |
| 亡が報告されている。〕 | 物実験(ラット)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が |
| | 報告されている。 <u>ヒトで胎盤を通過することが報告されている</u> |
| | 3)-6)。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児へ |
| | の影響(低出生体重、先天奇形)の報告がある ⁷⁾ 。〕 |
| (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行するとの | |
| 報告がある。 | (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの |
| | 報告がある。〕 |
| / \. | |
| 【主要文献】 | 【主要文献】 |
| 1) ~2) (略) | 1) ~2) (略) |
| (新設) | 3) Baxi LV et al.: Am J Obstet Gynecol. 169(1), 33, 1993 |
| | 4) Burrows DA et al.: Obstet Gynecol. 72(3), 459, 1988 |
| | 5) Lowenstein BR et al.: Am J Obstet Gynecol. 158(3), 589, 1988 |
| | 6) Flechner SM et al.: Am J Kidney Dis. 5(1), 60, 1985 |
| | 7) Coscia LA et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28(8), 1174, |
| 3) ~16) (略) | 2014 |
| <u> </u> | <u>8)</u> ∼ <u>21)</u> (略) |

【改訂案】シクロスポリン(点眼剤)

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|---|--|
| 〔使用上の注意〕 | 〔使用上の注意〕 |
| 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 |
| 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある <u>婦人</u> には治療上の有益性が 危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[<u>妊娠中</u> <u>の投与に関する安全性は確立していない。</u> 動物実験(ラット: 経口)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されて いる。] | 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある <u>女性</u> には治療上の有益性が 危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実 験(ラット:経口)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡 が報告されている。 <u>ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが</u> 報告されている ¹⁾⁻⁴⁾ 。〕 |
| 2) (略) | 2) (略) |
| <主要文献> | <主要文献> |
| (新設) | 1) Baxi LV et al.: Am J Obstet Gynecol. 169, 33 (1993) |
| | 2) Burrows DA et al.: Obstet Gynecol. 72, 459 (1988) |
| | 3) Lowenstein BR et al.: Am J Obstet Gynecol. 158, 589 (1988) |
| <u>1)~6)</u> (略) | 4) Flechner SM et al.: Am J Kidney Dis. 5, 60 (1985) 5) ~10) (路) |

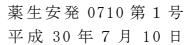
【改訂案】アザチオプリン

下線は変更箇所

| | ト級は変更箇月 |
|---|---|
| 現行 | 改訂案 |
| 【禁忌】(次の患者には投与しないこと) | 【禁忌】(次の患者には投与しないこと) |
| $(1) \sim (3)$ (略) | (1) ~ (3) (略) |
| (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 | (削除) |
| 婦等への投与」の項参照] | |
| 【使用上の注意】 | 【使用上の注意】 |
| 2. 重要な基本的注意 | 2. 重要な基本的注意 |
| (1) ~ (5) (略) | (1) ~ (5) (略) |
| (6) 本剤投与中の患者において、リンパ球に染色体異常を有する | (削除) |
| 児が出生したとの症例報告がある。また、動物実験(ウサギ、 | (144)/4/ |
| ラット、マウス) で催奇形性作用が報告されている 1)~3) ので、 | |
| 本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること。(「妊婦、 | |
| 産婦、授乳婦等への投与」の項参照) | |
| <u>(7)</u> 、 <u>(8)</u> (略) | <u>(6)</u> 、 <u>(7)</u> (略) |
| | |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 |
| (1) 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。 | (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある <u>女性</u> には <u>治療上の有益性</u> |
| 「リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告が | が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠 |
| ある。本剤を妊娠期間中に投与された <u>婦人</u> (特に副腎皮質ステ | する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明するこ |
| ロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出 | と。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望まし |
| 産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、 | い。[ヒトで胎盤を通過することが報告されている1)。リンパ球 |
| 自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験(ウサ | に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告 <u>出生した児</u> |
| ギ、ラット、マウス)で催奇形性 <u>作用</u> が報告されている ^{1) ~3)} 。] | で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められ たとの報告がある ^{1)~4)} 。本剤を妊娠期間中に投与された女性(特 |
| | に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低 |
| | に囲有及具へノロイドを切用した物目)に初いて、十座及り図 |

出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤 投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、

| | 動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性が報告されて いる <u>5) ~7)</u> 。] |
|---|--|
| (新設) | (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、 |
| | <u>本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中</u> はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。[細菌を用い |
| | た復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている 80~100。] |
| (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の 投与に関する安全性は確立していない。] | (3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の 投与に関する安全性は確立していない。] |
| | |
| 【主要文献】 (新設) | 【主要文献】 1) Jharap B, et al.: Gut, 63, 451-457(2014) |
| | 2) Cleary BJ, et al.: Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 85, 647-654 (2009) |
| | 3) DeWitte DB, et al.: J Pediatr, 105, 625-628 (1984) |
| | 4) Ono E, et al.: Am J Transplant, 15, 1654-1665 (2015) 5) ~7) (略) |
| <u>1)</u> ~ <u>3)</u> (略) | 8) Speck WT, et al.: Cancer Res, 36, 108-109 (1976) |
| (新設) | 9) Henderson L, et al.: Mutat Res, 291, 79-85 (1993) |
| | 10) van Went GF.: Mutat Res, 68, 153-162 (1979) |
| <u>4)~29)</u> (略) | $11)$ \sim 36) (略) |





日本製薬団体連合会 安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙1から別紙5までのとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への 情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、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(昭和35年法律第145号)第52条の2第1項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

【医薬品名】タクロリムス水和物(点眼剤)

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

「禁忌」の項の

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」

を削除し、[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に関する記載を

「妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>には<u>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する</u>こと。〔動物実験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。<u>ヒト(経口投</u>与)で胎盤を通過することが報告されている。〕」

と改める。

〈参考〉Saegusa, T., et al.:基礎と臨床 1992;26(3):969 Zheng, S., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 2013;76(6):988 【医薬品名】タクロリムス水和物(軟膏剤)

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

「禁忌」の項の

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」

を削除し、[妊婦、産婦、授乳婦等への使用]の項の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に関する記載を

「妊婦等:

妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>には<u>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用する</u>こと。〔動物実験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。<u>ヒト(経口投</u>与)で胎盤を通過することが報告されている。〕」

と改める。

〈参考〉Saegusa, T., et al.:基礎と臨床 1992;26(3):969 Zheng, S., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 2013;76(6):988 【医薬品名】アザチオプリン

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

「禁忌」の項の

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」

を削除し、「重要な基本的注意」の項の

「本剤投与中の患者において、リンパ球に染色体異常を有する児が出生した との症例報告がある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇 形性作用が報告されているので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行 わせること。」

を削除し、[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に関する記載を

「妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>には<u>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する</u>こと。妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。 〔ヒトで胎盤を通過することが報告されている。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある。本剤を妊娠期間中に投与された<u>女性</u>(特に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性が報告されている。〕」

と改め、

「パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。〔細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕」

を追記する。

〈参考〉Jharap, B., et al.:Gut 2014;63:451 Cleary, B. J., et al.:Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009; 85:647

DeWitte, D. B., et al.: J. Pediatr. 1984;105:625 Ono, E., et al.: Am. J. Transplant. 2015;15:1654 Speck, W. T., et al.: Cancer Res. 1976;36:108 Henderson, L., et al.: Mutat. Res. 1993;291:79 van Went, G. F.: Mutat. Res. 1979;68:153 【医薬品名】シクロスポリン(経口剤、注射剤)

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

「禁忌」の項の

「妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦」

を削除し、[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に関する記載を

「妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>には<u>治療上の有益性が危険性を上</u>回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(ラット)で催命形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。<u>ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形)の報告がある。〕」</u>

と改める。

《参考》Baxi, L. V., et al.:Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169(1):33
Burrows, D. A., et al.:Obstet. Gynecol. 1988;72(3):459
Lowenstein, B. R., et al.:Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158(3):589
Flechner, S. M., et al.:Am. J. Kidney Dis. 1985;5(1):60
Coscia, L. A., et al.:Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;
28(8):1174

【医薬品名】タクロリムス水和物(経口剤、注射剤)

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

「禁忌」の項の

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」

を削除し、[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に関する記載を

「妊婦等:

妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>には<u>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する</u>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。<u>ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害)の報告がある。〕」</u>

と改める。

〈参考〉Zheng, S., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 2013;76(6):988 Coscia, L. A., et al.:Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28(8):1174



**2018年7月改訂(第39版) *2017年8月改訂

> 免疫抑制剤 日本薬局方

劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により 使用すること タクロリムスカプセル プログラファフェル0.5mg プログラファフェル1mg

Prograf® Capsules 0.5mg · 1mg

使用期限:ケース等に表示(製造後3年)

すること。]

〔開封後は湿気を避けて保存

法:室温保存

[使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。]

注 意:【取扱い上の注意】の項参照

| | | カプセル0.5mg | カプセル 1 mg |
|---|-------|---------------|---------------|
| | 承認番号 | 20800AMZ00693 | 20500AMZ00157 |
| | 薬価収載 | 1996年 6 月 | 1993年 5 月 |
|) | 販売開始 | 1996年 8 月 | 1993年 6 月 |
| * | 再審査結果 | 2017年 3 月 | |
| | | | |

日本標準商品分類番号 873999

2013年6月

1993年4月

2.製剤の性状

| 2000 1 = 20 | | | | | |
|--------------------|--------|-----|-------|-------|--------------|
| | 剤形 | 色 | 外形・気 | 号数・重量 | 識別 コード |
| -°- 4 | | | 0.5mg | la m | |
| プログラフ カプセル0.5mg | 硬カプセル剤 | 淡黄色 | 号数 | 重量 | £ 607 |
| | | | 5号 | 約93mg | |
| | | | Emit. | Heri | |
| プログラフ カプセル1mg | 硬カプセル剤 | 白色 | 号数 | 重量 | ∓ 617 |
| | | | 5号 | 約93mg | |

効能追加

国際誕生

【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、膵移植、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
- 4. 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)
- 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)
- 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)
- 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

〈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。]
- (3)関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性 抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行 っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与 すること。
- (4)ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- (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。
- (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。

【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。

【整 生】

貯

- (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。
- (4)ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。
- (5)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。
- (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)

** 【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)

【組成・性状】

1.組成

| | 有効成分(1カプセル中) | 添加物 |
|--------------------|--|--|
| プログラフカプセル 0.5mg | 日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg) | 乳糖水和物、ヒプロメ ロース、クロスカルメ ロースナトリウム、ス |
| プログラフカプセル 1 mg | 日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1 mg) | テアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリ ル硫酸ナトリウム |

47813Sgl PRG31139Z01

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 $0.03\sim0.15$ mg/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 $0.075\sim0.15$ mg/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少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回 $0.05\sim0.15$ mg/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少量で維持する。

膵移植の場合

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少量で維持する。

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少量で維持する。

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。

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。

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。

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0.025 mg/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 $10\sim15$ ng/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 $5\sim10$ ng/mLとし投与量を調節する。

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0.0375 mg/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 $5\sim10$ ng/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。

〈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)カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。

- (顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08;「薬物動態」の項参照)
- 2)カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中 濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がな いことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に 伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投 与量を調節すること。
- (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)をできるだけ20 ng/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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (II)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。
- *(12)潰瘍性大腸炎では、原則、1日あたりの投与量の上限を0.3 mg/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)
 - 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。
- (国)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。
- (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。
- (15)潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。
- (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。
- (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。
- (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)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝障害のある患者 [薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。]
- (2)腎障害のある患者 [腎障害が悪化する可能性がある。]
- (3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (4)感染症のある患者 [感染症が悪化する可能性がある。]
- (5)関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者 [間 質性肺炎が悪化する可能性がある。(「副作用」の項 参照)]

2. 重要な基本的注意

- (1)**腎障害**の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 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。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。
- (2)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に 血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保 持性利尿剤(スピロノラクトン、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)本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する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。

- (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)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。)
- (10)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。
- (11)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。
- (12)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。
- (3)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。

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) | シク度が増加が、 中濃が増加が口に対して の、た。リ換される。 の、た。リ換される。 のは、かなかでは、 のは、 のは、 のは、 のは、 のは、 のは、 のは、 の | 本ス物では を い が が で い が が の に の は が は が は が は が は が は が は が は が は が は が は が は が に の に に に に に に に に に に に に に |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| ボセンタン (トラクリア) | ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの面内濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、剤の血中濃度が変動する可能性がある。 | 本ン素謝併ン度能たは謝に作め本が性 と薬子のであるより血するとで、 とで、 とで、 とで、 とで、 とで、 とで、 とで、 とで、 とで、 |
| 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) 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)

| (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 ア カ | 本剤の順生等のでは、一般では、一般では、一般では、一般では、一般では、一般では、一般では、一般 | CYP3A4で代文は される名で代文化学の で大学3A4の代文は書類で で大学3A4ので で大学3 で大学3 で大学3 で大学3 で大学3 で大学3 で大学3 で大学 |
| * | 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に 本剤のAUCが70倍に 上昇したとの報告の を上昇したとの報告の ある。本剤血中濃度の モニターを行い、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 | |
| * | グラゾプレビル | 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。 | グラゾプレビル のCYP3A阻害 作用により、本 剤の代謝が阻害 される。 |

| | 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 | オタル (1) (25mg · 150mg · 150mg · 150mg · 150mg · 170mg · 1 | リトナビルの CYP3A4阻害作 用により、本剤 の代謝が阻害さ れる。 |
| | 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 それがあるのでヨウを 投与時はセイラを有食品を ギリソウ含有食品で 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 スルファメトトリメ トプリム ドプリイド性抗 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 ※併用により相互に | 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。 代謝が阻害され、ニル/ | 本剤と相手薬の 副作用が相互に 増強される。 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)

○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。

○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HbAlc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)、HbAlc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)

*○潰瘍性大腸炎

承認時までの臨床試験において、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。

市販後の調査において、本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者 671例での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦7.5% (50/671)、低マグネシウム血症6.3% (42/671)、腎機能障害 3.1% (21/671)、肝機能異常3.0% (20/671)、頭痛、クレアチニン上昇各2.5% (17/671) であった。

(再審査結果通知:2017年3月)

○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)急性腎障害、ネフローゼ症候群:急性腎障害 $(0.1\sim5\%$ 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、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球療: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、赤芽球療(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。
- 7) **イレウス**: イレウス $(0.1 \sim 5\%$ 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。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。
- 10)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^{達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。
- 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) 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。
- 13) 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。
- 14) 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

プログラフカプセル0.5mg/1mg

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。

- 15) 膵炎:膵炎 $(0.1 \sim 5\%$ 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。
- 16)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。

- 17) 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。
- 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。

(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。

| | 774 | 1077 179 1177 | |
|-----------|--|--|---|
| | 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 | 類尿、残尿感 |
| 代謝常 | 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、高コ高高にステロール血症、低リン血症、低リル血症、低リル血症、のルシウム血症、低ウロ血症、低ウロ血症、低カルシウム血症、低ウロ血症、低ガリセリド血症、低ブリセリド血症、大グリセリド血症、大グリセリド血症、、 | |
| 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 | め振経し、、転、、転、、転、、主、の外車のでである。これでは、、、をは、、、をは、、、をは、、、をは、、、をは、、、をは、、、をは、、 |
| 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、AI-P上昇、 LDH上昇、アー GTP上昇) | | |
| 血液 | 好中球減少 ^{注)} | 貧血、血小板增多、血 小板減少、白血球增多、 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)} | 多 | 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。 注)頻度不明

表1 主な副作用(移植領域)

| 75 U | 発 | 現 率 | (%) | | 程 | 度 | | | 処 | 置 | (タクロ | リム | ス) | |
|--------|------------|--------------|---------------|----|-----|----|----|----|----|----|------|----|-----|----|
| 項目 | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | 高度 | 中等度 | 軽度 | 不明 | 中止 | 休薬 | 減量 | 経路変更 | 継続 | その他 | 不明 |
| 振 戦 | 8/39(20.5) | 18/190(9.5) | 38/328(11.6) | 2 | 12 | 50 | 0 | 2 | 2 | 14 | 1 | 43 | 2 | 0 |
| 胸 痛 | 0/39 | 11/190(5.8) | 34/328(10.4) | 5 | 11 | 29 | 0 | 10 | 2 | 7 | 1 | 24 | 1 | 0 |
| ほてり | 1/39(2.6) | 18/190(9.5) | 18/328(5.5) | 1 | 4 | 32 | 0 | 2 | 0 | 4 | 1 | 27 | 3 | 0 |
| 腹 部膨満感 | 0/39 | 8/190(4.2) | 22/328(6.7) | 1 | 9 | 20 | 0 | 1 | 0 | 6 | 0 | 23 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0/39 | 22/190(11.6) | 13/328(4.0) | 2 | 13 | 20 | 0 | 2 | 1 | 13 | 0 | 18 | 1 | 0 |
| 嘔 吐 | 2/39(5.1) | 31/190(16.3) | 9/328(2.7) | 2 | 19 | 21 | 0 | 1 | 2 | 15 | 1 | 18 | 5 | 0 |
| 腎障害 | _* | _* | 77/309 (24.9) | 5 | 17 | 22 | 33 | 16 | 1 | 37 | 0 | 5 | 0 | 18 |
| 高血糖 | _* | _* | 79/309 (25.6) | 4 | 11 | 3 | 61 | 10 | 0 | 17 | 0 | 50 | 0 | 2 |

※臨床検査値異常として集計

表 2 主な臨床検査値の異常 (移植領域)

| 項目 | 至 | 発 現 率 (%) | | 悪化の程度 | 処 置 (タクロリムス) | | | ス) | |
|----------|------------|---------------|--------------|-----------------------------------|--------------|----|----|----|----|
| 項目 | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | 「中央値 (min~max) | 中止 | 休薬 | 減量 | 継続 | 不明 |
| | 1/1 | 25/40(62.5) | _* | 33.5mL/分(6.0~56.1) | 4 | 3 | 3 | 9 | 7 |
| BUN上昇 | 8/39(20.5) | 93/190(48.9) | 0/19** | $41 \text{mg/dL} (22 \sim 248)$ | 24 | 13 | 22 | 27 | 15 |
| クレアチニン上昇 | 3/39(7.7) | 96/190(50.5) | 0/19** | $1.8 \text{mg/dL}(0.9 \sim 5.5)$ | 26 | 19 | 20 | 22 | 12 |
| 高血糖 | 2/37(5.4) | 49/173 (28.3) | 0/18** | 285mg/dL(115~670) | 5 | 0 | 2 | 25 | 19 |
| 高カリウム血症 | 7/39(17.9) | 58/188(30.9) | 66/327(20.2) | $5.8 \text{mEq/L} (4.4 \sim 7.4)$ | 4 | 7 | 28 | 80 | 12 |
| 高尿酸血症 | 5/37(13.5) | 22/143(15.4) | 43/325(13.2) | 9.9mg/dL $(7.0\sim26.0)$ | 1 | 1 | 7 | 50 | 11 |

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表 3 腎機能検査異常値出現時期(移植領域)

| 項 | н | 測定 | 異常値 | | 出 | 現 | 時 | 期 | | 異常値出現時期(日) | 最悪値出現時期(日) |
|------------------|-----|-----|------|-----|------|------|------|-------|---------|-------------------|-------------------|
| 垻 1 | Н | 例数 | 出現例数 | ~7日 | ~14日 | ~28日 | ~90日 | ~180∃ | 181 日 ∼ | 「中央値 (min~max) | 「中央値 (min~max) |
| クレアチニン | ン上昇 | 221 | 98 | 19 | 17 | 24 | 29 | 4 | 5 | 24(2~409) | 38(2~409) |
| BUN上昇 | | 221 | 100 | 30 | 17 | 20 | 22 | 8 | 3 | 18(1~409) | 33(1~409) |
| クレアチニン クリアランス | | 41 | 26 | 0 | 7 | 7 | 12 | 0 | 0 | 28(8~ 86) | 48(8~ 86) |

- ・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
- ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量(1日1回1.5mg)から投与を開始すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- **(1)妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[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³。ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁴。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害)の報告がある⁵⁾⁶⁾。]
 - (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、重症筋無力症及び潰瘍性 大腸炎では使用経験が少なく、関節リウマチ、ルー プス腎炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質 性肺炎では使用経験がない。)

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^{7/8)}。 処置:胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1)免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍 (特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報 告がある。
- (2)関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗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。
- (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⁹。

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)腎移植

1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった™。

| | Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | $\begin{array}{c} AUC_{0-12h} \\ (ng \cdot h/mL) \end{array}$ | トラフ値* (ng/mL) | F*** (%) |
|---|-------------|-----------------|---|------------------|-------------|
| ſ | 4.2±2.9 | 44±45 | 274±198 | 16±12 | 20±17.8 |

※12時間後血中濃度 ※※生体内利用率

(平均±S.D.)

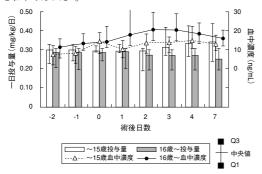
2) 市販後の調査において、小児腎移植患者 5 例 (平均年齢 9 歳) にプロ グラフ (平均投与量0.218mg/kg) を朝食1時間前と朝食直後に投与 したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった110。

| | Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | F** (%) | |
|--------|-------------|-----------------|-----------------------------------|------------|--|
| 朝食1時間前 | 1.6±0.5 | 51±24 | 247±85 | 11.9±3.7 | |
| 朝食直後 | 2.8±0.8 | 28±11 | 205±78 | 10.0±3.9 | |

※生体内利用率

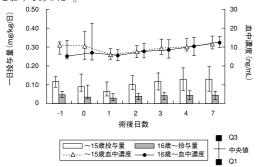
(平均+SD)

3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次の とおりであった12)。



(2)肝移植

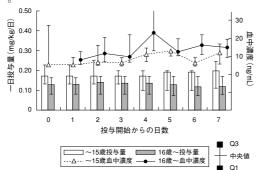
- 1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算 で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた130。(外 国人でのプログラフカプセル投与時のデータ
- 2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次の とおりであった100。



(3)小腸移植(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ) 小児小腸移植患者(平均年齢2.9歳)においては、成人に比べ体重換算 で1.3~2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた150

(4)骨髓移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであっ た16)。



(5)重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログ ラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8~16時間後の平均血中 濃度は4.19ng/mL (0.65ng/mL~22.44ng/mL) であった。なお、平均血 中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった。

市販後の調査において、プログラフ (カプセル・顆粒) 3 mgを経口投 与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は 4.73ng/mL (検出限界以下~14.2ng/mL) であった。なお、平均血中濃 度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった¹⁸⁾。

(6)関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル3 mgを経口投与した ときの薬物動態パラメータは次のとおりであった19。(外国人データ)

| Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | $\begin{array}{c} AUC_{0-\infty} \\ (ng \cdot h/mL) \end{array}$ | t 1/2 (h) | F** (%) |
|----------------|-----------------|--|--------------|------------|
| 1.3 ± 0.58 | 19.64±6.32 | 192.88±86.42 | 34.89±8.69 | 25.1±14.4 |

※生体内利用率

(平均±S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3 mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した²⁰⁽²¹⁾ なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を 測定した326例中、本剤投与8~16時間後の平均血中濃度が10ng/mL 以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用 は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

(7)ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル3mgを経口投与し たときの投与8~16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL (1.70~7.30 ng/mL) であった²²⁾っ

(8)潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投 与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

| Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC0-12h (ng·h/mL) |
|----------|--------------|--------------------|
| 2.4±1.4 | 22±13 | 136 ± 105 |
| | | (亚拉士c D) |

(9)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラ フカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55 ng/mL (2.52~11.40ng/mL) であった。その時の平均投与量は0.0721 mg/kg/日 (0.030~0.156mg/kg/日) であった。なお、平均血中トラフ 濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった²⁴。

(10)プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用 量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。。

| 症例 | 投与量 | カプ | セル | 顆 | 粒 | 比(顆粒/ | カプセル) |
|--------------|----------|-----------------|--|-----------------|--|---------------|---------------|
| 番号 | ng/kg/回) | Cmax (ng/mL) | $\begin{array}{c} AUC_{0-12h} \\ (ng\!\cdot\! h/mL) \end{array}$ | Cmax (ng/mL) | $\begin{array}{c} AUC_{0-12h} \\ (ng\!\cdot\! h/mL) \end{array}$ | Cmax | AUC0-12h |
| 1 | 0.03 | 10 | 42.7 | 18 | 94.4 | 1.80 | 2.21 |
| 2 | 0.02 | 10 | 70.2 | 9.3 | 68.6 | 0.93 | 0.98 |
| 3 | 0.06 | 27 | 165.4 | 23 | 113.3 | 0.85 | 0.69 |
| 4 | 0.02 | 14 | 105.6 | 7.2 | 41.8 | 0.51 | 0.40 |
| 6 | 0.02 | 9.9 | 61.5 | 14 | 69.2 | 1.41 | 1.13 |
| 7 | 0.03 | 13 | 92.0 | 13 | 103.8 | 1.00 | 1.13 |
| 8 | 0.02 | 6.2 | 36.7 | 6.8 | 27.6 | 1.10 | 0.75 |
| 9 | 0.02 | 4.1 | 32.6 | 3.8 | 34.1 | 0.93 | 1.05 |
| 10 | 0.04 | 20 | 230.8 | 42 | 320.0 | 2.10 | 1.39 |
| 平均值 ±S.D. | _ | _ | _ | _ | _ | 1.18 ±0.50 | 1.08 ±0.51 |

2. 吸収

- (1)健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討した ところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有 意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した260。(外国人データ)
- (2)成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解 析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62%と推定された***

3. 分布28 (参考: ラットでのデータ)

ラットに"C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には 放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かっ た。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小 脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4.乳汁中移行®(外国人データ)

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血 漿中濃度の約半分の移行が認められた。

5. 代謝

- (1)本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP 3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する 可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血 中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害 することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させ る可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、 血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。
- (2)肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及 び水酸化体であった20。(外国人データ)

6.排泄(外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下 であった300。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受 けない。

【臨床成績】

1. 肝移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験 $(1990 \sim 1991$ 年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ (注射液・カプセル) が投与された24例の 6 カ月累積生存率は65.6%であった。このうち 8 例は救済的治療であった。拒絶反応は 4 /24例 (16.7%) で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドバルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、 $1990 \sim 1995$ 年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ (注射液・カプセル) が投与された120例の 6 カ月生存率は81.7%であった131320

市販後の調査(1993~2003年)における 6 カ月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった 50 。

プログラフ顆粒を 7 例に12週間投与して検討した結果(1997~1998年)、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は 4/7 例(57.1%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(8 例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった $^{20.25}$ 。

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

[予防投与]

承認時までの臨床試験 (1991~1996年) において、骨髄移植後の移植片対宿主病 (GVHD) の予防を目的にプログラフ (注射液・カプセル) を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発症は18例 (14.4%) であった $^{30-38}$ 。

市販後の調査 (1999~2004年) におけるgrade II 以上のGVHDの累積発現率 (移植後100日時点) は、成人 (215例) では44.1%、小児 (117例) では 40.8%であった 30 。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

プログラフ顆粒を 9 例に投与して検討した結果(1996~1998年)、grade II 以上のGVHDの発現率は33.3%(3/9例)であった $^{\circ0}$ 。

[治療投与]

承認時までの臨床試験 (1990~1993年) において、骨髄移植後のGVHD 39例に対しプログラフ (注射液・カプセル) を投与し、急性GVHD7/13例 (53.8%) 及び慢性GVHD12/26例 (46.2%) が有効以上の効果を示した $^{(4)}$ 0、市販後の調査 (1994~2004年) における急性GVHDに対する有効率は、56.8% (42/74例) であった $^{(20)}$ 0。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験 (1990~1994年) において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例 (39.8%) で延べ101回みられた¹⁰¹⁽²¹⁾⁽³¹⁾。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ (注射液・カプセル) が投与され、55例 (52.9%) で「有効」以上の成績が得られた⁴¹⁾。

市販後の調査 (1996~2006年) における 1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人 (1,233例) ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児 (205例) ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった 45 。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果(1996~1998年)、生着率は94.1%(16/17例)、拒絶反応が発現した症例は2/17例(11.8%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(19例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった 2090 。

4. 心移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植におけるプログラフ (注射液・カプセル) の拒絶反応の抑制効果が確認されている『つ‐50』。

市販後の調査における心移植一次治療症例 (10例) の12週累積生存率及び 12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった⁵³。

5. 肺移植における拒絶反応の抑制

市販後の調査における肺移植一次治療症例 (12例) の 3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも82.5%、 3 年累積拒絶反応発現率は75.0%であった 50 。

6. 膵移植における拒絶反応の抑制

外国において膵移植におけるプログラフ (注射液・カプセル) の拒絶反応の抑制効果が確認されている 5050 。

市販後の調査における膵移植一次治療症例 (35例) の4年累積生存率は 100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった⁵⁷。

7. 小腸移植における拒絶反応の抑制

外国において小腸移植におけるプログラフ (注射液・カプセル) の拒絶反応の抑制効果が確認されている (80-60)。

8. 重症筋無力症

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、 又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14 例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁶¹。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5 mg/隔日/4 週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量(プレドニゾロン換算量)は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった◎)

ステロイド平均投与量*(mg/日)の推移

| | 77 T T T 78 K J E (118/ E / 47 K B | | | | | | | | |
|---------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| | タクロリムス群 [n=40] | プラセボ群 [n=40] | 調整済の平均の差*** [95%信頼区間] | | | | | | |
| 投与開始時 | 13.78±3.958 | 13.88±3.545 | _ | | | | | | |
| 投与終了前 12週間 | 4.91±4.041 | 6.51±4.889 | -1.58 [-3.342 \sim 0.184] | | | | | | |
| 投与終了前 4週間 | 3.81±4.066 | 7.23±7.319 | -3.48 [-6.010 \sim -0.953] | | | | | | |

※プレドニゾロン換算量

(平均±S.D.)

※※タクロリムス群ープラセボ群

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第 \square 相試験において、8 例で筋力(合計QMGスコア)の改善を認め、9 例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績) $^{(a)}$ 。

合計QMGスコアの推移

| 投与開始時 | 最終時 | 変化量 |
|-----------|-----------------|----------------|
| [n=10] | [n=10] | [n=10] |
| 13.3±5.17 | 10.6 ± 6.17 | -2.7 ± 2.26 |

(平均±S.D.)

9. 関節リウマチ(4)~67)

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第 Π 相試験では16週間、第 Π 相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第 Π 相試験における米国リウマチ学会 (ACR) の有効性評価方法での20%改善例の割合 (ACR20改善率) は、非高齢者では49.0% (50/102例)、高齢者は50.0% (27/54例)であった。

ACR20改善率(非高齢者)

| 試験名 | 一日投与量* | | |
|-------------|------------|-------------|--------------|
| 武歌石 | プラセボ | 1.5mg | 3 mg |
| 後期第Ⅱ相用量検索試験 | 9/64(14.1) | 14/57(24.6) | 28/58(48.3) |
| 第Ⅲ相比較試験*** | _ | _ | 50/102(49.0) |
| 計 | 9/64(14.1) | 14/57(24.6) | 78/160(48.8) |

「改善例/症例数(%)]

※非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3 mgである。

※※実薬対照比較試験

ACR20改善率(高齢者)

| 10.120×11+ (13.14) 17 | | | |
|-----------------------|------------|----------------------|-------------|
| | 一日投与量** | | |
| 試験名 | 1.5mg | 1.5mg開始 3 mgまで増量可 | 3 mg |
| 後期第Ⅱ相高齢者試験 | 9/27(33.3) | _ | 11/25(44.0) |
| 第Ⅲ相高齢者試験 | - | 27/54 (50.0) | _ |

[改善例/症例数(%)]

※高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3 mgまで増量可である。

10.ループス腎炎®

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者に、プログラフカプセルを28週間投与した第皿相試験における最終時の疾患活動性合計スコア*の変化率は-32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体 (C3)の実測値の変化率は-60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス (Ccr) の変化率は-22.0%であった。

| | タクロリムス群 [n=27] | プラセボ群 [n=34] | 群間差の 95%信頼区間 |
|---|-------------------------|----------------------|-----------------|
| 疾患活動性合計スコア*の 変化率(%) mean±S.D. | -32.9 ± 31.0 | 2.3±38.2 | - |
| 1日尿蛋白量の実測値の 変化率(%)中央値 (第1四分位、第3四分位) | -60.8 (-73.7, -37.2) | 8.7 (-14.0, 90.0) | [-115.0~-48.7] |

| | タクロリムス群 [n=27] | プラセボ群 [n=34] | 群間差の 95%信頼区間 |
|---|--------------------------|-----------------------|-----------------|
| 補体 (C3) の実測値の 変化率 (%) 中央値 (第1四分位、第3四分位) | 16.4 (10.3, 27.5) | -2.8 (-11.1, 18.2) | [8.5~26.7] |
| Ccrの実測値の変化率 (%) 中央値 (第1四分位、第3四分位) | -22.0** (-33.5, -4.2) | -1.4 (-19.3, 16.9) | [-30.5~-3.4] |

※疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体(C3)の5項目のスコア (各々 $0\sim3$ 点の4段階)からなる。

※※Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

11. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを 2週間投与した第 \square 相試験比較試験における改善率(DAIスコアによる改善度)は表 1 のとおりであった⁶⁰⁰。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを 2週間投与した第 \square 相試験非盲検試験における改善率(DAIスコアによる改善度)は45.5%(5/11例)であった⁷⁰⁰。両試験とも用量は 1 回0.025mg/kg 1 日 2 回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度($10\sim15$ ng/mL)となるよう用量調節した⁶¹⁰。

また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を $5\sim10$ ng/mLとしてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率(DAIスコアによる改善度)は、それぞれ61.9%(13/21例)[®]及び66.7%(6/9例)[™]であった。

表1 DAIスコア改善率

| 21. | | | |
|----------------|-------------|------------|--|
| | 改善例/症例数(%) | | |
| | タクロリムス群 | プラセボ群 | |
| DAIスコアによる改善度** | 16/32(50.0) | 4/30(13.3) | |

※DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法69

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件(経口食/絶食)は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

| 11111 C 07C8 | | |
|---------------------------------|---|--|
| 用量調節機会 | 血中トラフ濃度 の測定時期 | 用量調節方法 |
| 1回目** ¹ 原則、投与4日目 | 投与1日目 (12及び24時間 値) | $\begin{array}{l} D_{\text{new}}\!\!=\!\!D_{\text{old}}\!\!\times\!12.5/\\ ((C_{12\text{h}}\!\!+\!\!C_{24\text{h}})/2\times3) \end{array}$ |
| 2回目** ² 原則、投与10日目 | 1回目の調節から2、3日 経過時点(原則、投与7、 8日目)で2時点 | $D_{new} = D_{old} \times 12.5/C^{\$}$ |
| 3回目**3 投与15日目 | 2回目の調節から1.5日以 上経過時点(原則、投与12 日目)で1時点 | $D_{new} = D_{old} \times 7.5/C^*$ |
| 3回目の調節以降随 時(必要に応じて) | 3、4、6、8、10、12週時 又は中止/終了時 | $D_{new} = D_{old} \times 7.5/C_{trough}$ |

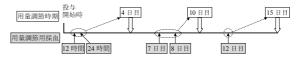
Dsd: 調節前の投与量(投与開始時は0.025mg/kg)。算出された値の小数 点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

| 体重(kg) | 30≦~ | 50.0≦~ | 70.0≦~ | 90.0≤~ |
|---------------|-------|--------|--------|--------|
| | <50.0 | <70.0 | <90.0 | ≤100.0 |
| 投与量 (mg/回) | 1 | 1.5 | 2 | 2.5 |

- D_{new}:調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、 0.5mg刻みで最も近い値とする。
- ※1: C_{12n} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{21n} を用いた式; D_{new} = D_{old} ×12.5/ $(C_{22n}$ ×2.5) より、また C_{2n} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12n} を用いた式; D_{new} = D_{old} ×12.5/ $(C_{12n}$ ×4) より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。
- ※2:調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超 える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調 節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2 分の1とする。
- ※3: C*が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に 0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。
- C⁸:1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃 度の平均値。
- C*: 2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2 点ある場合はその平均値。
- Currough: 2週以降において、目標濃度域(5~10ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



12. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎"

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカブセルを52週間投与した(医師主導治験)。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった。

【薬効薬理】

- 1. インターロイキン 2 並びにインターフェロン γ 等の T 細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) α 、インターロイキン 1 β 並びにインターロイキン 6 の産生も抑制する $^{72/74}$ 。
- 2. 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている^{20,20}。
- 動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に 抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル[™]、イヌ[™]、ラット[™])。
- 4. ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分 裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する⁷⁸¹⁻⁸⁰⁰。
- 5. 移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる (マウス^{®1}、ラット^{®2})。
- 6. 腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ⁸⁰⁾、イヌ⁸⁰、ラット⁸⁵)。
- 7. ラット心移植モデル⁸⁰、イヌ肺移植モデル⁸⁷及びイヌ膵移植モデル⁸⁸において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。
- 8. ラット関節炎モデルにおいて、炎症性サイトカイン産生を抑制し、 関節における炎症並びに骨・軟骨病変を改善する⁸⁹⁻⁹¹。
- 9. マウス腎炎モデルにおいて、抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補 体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇 を抑制する⁽²⁰⁾⁽²⁰⁾。
- 10. マウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化T細胞からのインターフェロン γ の産生を抑制し 90 、大腸炎病態を軽減する 80 。
- 11. 自己免疫疾患マウスの間質性肺炎モデルの肺胞におけるT細胞に 起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁵⁰。また、マウス及びイ ヌ肺傷害モデルの生存率を改善する⁵⁷⁾⁸⁰。
- 12. [参考] ラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン 受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善す る[®]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)

比学名:(3S, 4R, 5S, 8R, 9E, 12S, 14S, 15R, 16S, 18R, 19R, 26aS) - 5, 19-Dihydroxy-3- [(1E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3H-pyrido[2, 1-c][1, 4] oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21 (4H, 23H)-tetrone monohydrate

構造式:

分子式:C44H69NO12 · H2O

分子量:822.03 融 点:130~133℃

分配係数:1000以上(1-オクタノール/水系)

性 状:タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやす

く、N, N-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

注 意:本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包 装】

カプセル 0.5mg:100カプセル (10カプセル×10) カプセル 1 mg:100カプセル (10カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Fung, J. J. et al.: Transplant. Proc. 22(1) Suppl.1:6, 1990 [PRG-00191]
- 2) Garg, V. et al.: Hepatology 54(1): 20, 2011 [PRG-28255]
- 3) Saegusa, T. et al.: 基礎と臨床 26(3): 969, 1992 [PRG-01148]
- ** 4) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6) : 988, 2013 [PRG-36798]
- ** 5) Coscia, L. A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 28(8) : 1174, 2014 [PRG-36799]
 - 6) Jain, A. et al.: Transplantation 64(4): 559, 1997 [PRG-05533]
 - 7) Curran, C. F. et al. : Transplantation $\,\mathbf{62}(9)\,$: $1376,\ 1996\,$ [PRG-04546]
 - 8) Mrvos, R. et al.: J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4): 395, 1997 [PRG-05400]
 - 9) 久富晃彦 他:社内報告書 (ラット・生殖毒性) (DIR940072)
 - 10) 石橋道男 他:移植 29(3):294, 1994 [PRG-02352]
 - 11) 社内報告書(小児腎移植患者·薬物動態)(DIR080173)
 - 12) 社内報告書(腎移植患者·薬物動態)(DIR080174)
 - McDiarmid, S. V. et al.: Transplantation 55(6): 1328, 1993
 [PRG-01716]
 - 14) 社内報告書(肝移植患者·薬物動態)(DIR080175)
 - 15) Jain, A. et al.: Transplant. Proc. 26(3): 1609, 1994 [PRG-02370]
 - 16) 社内報告書(骨髓移植患者·薬物動態)(DIR080176)
 - 17) 社内報告書(重症筋無力症患者·薬物動態)(DIR090173)
 - 18) 社内報告書(重症筋無力症患者·薬物動態)(DIR160018)
 - 19) 社内報告書 (関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050001)
 - 20) 社内報告書 (関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050002)
 - 21) 社内報告書 (関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050003)
 - 22) 社内報告書 (ループス腎炎患者・薬物動態) (DIR070003)
 - 23) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者·薬物動態)(DIR090108)
 - 24) 社内報告書(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態) (DIR130021)
 - 25) 高原史郎 他:今日の移植 12(5):537, 1999 [PRG-08414]
 - 26) Dressler, D. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 59(2): 151, 1996 [PRG-03974]
 - 27) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者·薬物動態)(DIR090109)
 - 28) Iwasaki, K. et al.: 薬物動態 13(3): 259, 1998 [PRG-06905]
 - 29) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2741, 1991 [PRG-00688]
 - Venkataramanan, R. et al.: Transplant. Proc. 23(6): 2736, 1991
 [PRG-00687]
 - 31) 上本伸二 他:臨床麻酔 17(8):1087, 1993 [PRG-01833]
 - 32) Inomata, Y. et al.: Transplantation 61(2): 247, 1996 [PRG-03643]
 - 33) 社内報告書(肝移植患者・使用成績調査)(DIR080177)
 - 34) 上本伸二 他:今日の移植 12(4):445, 1999 [PRG-08155]
 - 35) 上本伸二 他:今日の移植 13(2):185, 2000 [PRG-08973]
 - 36) 平岡 諦 他:今日の移植 10(4):593, 1997 [PRG-05380]
 - 37) 金丸昭久 他:今日の移植 11(3):367, 1998 [PRG-06465] 38) 平岡 諦 他:今日の移植 11(5):649, 1998 [PRG-07196]
 - 38) 平岡 師 他,写目の移植 II(3),049, 1998 [PRG-0/190]
 - 39) 社内報告書 (骨髓移植患者・使用成績調査等) (DIR080179)
 - 40) 平岡 諦 他:今日の移植 13(3): 277, 2000 [PRG-09279]
 - 41) 正岡 徹 他:今日の移植 6(3):313, 1993 [PRG-01707]
 - 42) 深尾 立 他:移植 29(6):614, 1994 [PRG-02754]
 - 43) 落合武徳 他:移植 29(6):650, 1994 [PRG-02756] 44) 高橋公太 他:移植 29(6):682, 1994 [PRG-02757]
 - 45) 社内報告書(腎移植患者・使用成績調査等)(DIR080178)
 - 46) 大島伸一 他: 移植 36(1): 20, 2001 [PRG-10222]
 - 47) Reichart, B. et al.: J. Heart Lung Transplant. 17(8): 775, 1998 [PRG-07233]
 - 48) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18(4) : 336, 1999 $[\mathsf{PRG}\text{-}07960]$
 - 49) Mentzer, R. M. Jr. et al.: Transplantation 65(1): 109, 1998 [PRG-06237]
 - 50) Pham, S. M. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4): 764, 1996 [PRG-03803]

- 51) 社内報告書(心移植患者·使用成績調査等)(DIR120159)
- 52) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60(3): 580, 1995 [PRG-03344]
- 53) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68(1) : 67, 1999 [PRG-08173]
- 54) 社内報告書(肺移植患者·特定使用成績調查)(DIR120160)
- 55) Gruessner, R. W. G.: Clin. Transplant. 11 (4): 299, 1997 [PRG-05540]
- 56) Corry, R. J. et al.: Transplant. Proc. 30(2): 521, 1998 [PRG-06437]
- 57) 社内報告書 (膵移植患者・特定使用成績調査) (DIR120161)
- 58) Atkison, P. et al.: Pediatr. Transplant. 1(2): 111, 1997 [PRG-08067]
- 59) 古川博之 他:今日の移植 10(4):527, 1997 [PRG-05378]
- 60) Kareem, M. A. et al.: Ann. Surg. 250(4): 567, 2009 [PRG-25785]
- 61) 社内報告書(全身型重症筋無力症患者·前期第Ⅱ相試験) (DIR090168)
- 62) 社内報告書(重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験)(DIR090170)
- 63) 社内報告書(重症筋無力症患者·第Ⅲ相非盲検試験)(DIR090171)
- 64) Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 31 $\left(2\right)$: 243, $\;2004\;\;\left[\text{PRG-}15720\right]$
- 65) 社内報告書 (関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験) (DIR050004)
- 66) 社内報告書(関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験)(DIR050005)
- 67) Kawai, S. et al.: Rheumatology 45(4): 441, 2006 [PRG-19478]
- 68) 社内報告書 (ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR070004)
- 69) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験)(DIR090105)
- 70) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者·第Ⅲ相非盲検試験)(DIR090106)
- 71) 社内報告書(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・ 医師主導治験)(DIR130022)
- 72) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40(9) : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 73) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(7) : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 74) Sakuma, S. et al.: Int. Immunopharmacol. 1(4): 749, 2001 [PRG-10660]
- 75) Monden, M. et al.: Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1:66, 1990
 [PRG-00207]
- 76) Todo, S. et al.: Transplant. Proc. 19(5) Suppl.6: 64, 1987 [PRG-00039]
- 77) 稲垣和郎:広島大学医学雑誌 36(1):81, 1988 [PRG-00110]
- 78) 岡村直孝:移植 26(5):436, 1991 [PRG-00678]
- 79) Mazzaferro, V. et al.: Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1:93, 1990 [PRG-00216]
- 80) Loreal, O. et al.: Transplant. Proc. 23(6): 2825, 1991 [PRG-00715]
- 81) 佐久間庄三 他: 社内報告書 (マウス移植片対宿主病モデル・ 薬理作用) (DIR940004)
- 82) Markus, P. M. et al. : Surgery 110(2) : 357, 1991 [PRG-00582]
- 83) Todo, S. et al.: Surgery 106(2): 444, 1989 [PRG-00091]
- 84) Ochiai, T. et al.: Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6:53, 1987 [PRG-00035]
- 85) 江 宏思 他: 社内報告書 (ラット腎移植モデル・薬理作用) (DIR960009)
- 86) Ochiai, T. et al.: Transplantation 44(6): 734, 1987 [PRG-00050]
- 87) 和田洋巳 他:今日の移植 5(4):387, 1992 [PRG-01270]
- 88) 剣持 敬 他:日本外科学会雑誌 93(6):626, 1992 [PRG-01169]
- 89) Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. ${\bf 50}\,(10)$: 509, $\,2001\,$ [PRG-11482]
- 90) Magari, K. et al.: Inflamm. Res. 52 (12): 524, 2003 [PRG-15696] 91) Magari, K. et al.: J. Rheumatol. 30 (10): 2193, 2003 [PRG-15312]
- 92) 平山良孝 他: 社内報告書 (マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060209)
- 93) 平山良孝 他: 社内報告書 (マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060210)
- 94) 岡田要平 他:社内報告書(IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090125)
- 95)岡田要平 他:社内報告書(IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090123)
- 96) Fujiki, M. et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 21(6) : 675, 1999 [PRG-08654]
- 97) Koshika, T. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163(1): 79, 2001 [PRG-10109]
- 98) Koshika, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 515(1-3) : 169, 2005 [PRG-18045]
- 99) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 10(1):11, 1997 [PRG-04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。 アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

0120-189-371

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



貯法:

室温保存

免疫抑制剂 (カルシニューリンインヒビター)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に 使用すること

劇薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

サンディミュン。点滴静注用250mg

Sandimmun[®] for i.v. infusion 250mg

シクロスポリン注射液

| 承認番号 | 22100AMX02229000 |
|-------|------------------|
| 薬価収載 | 2010年 5 月 |
| 販売開始 | 1986年 2 月 |
| 再審査結果 | 2012年10月 |
| 効能追加 | 2012年8月 |

U NOVARTIS

【警告】

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。

【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. タクロリムス (外用剤を除く)、ピタバスタチン、 ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アス ナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビル、ペマ フィブラートを投与中の患者(「3. 相互作用」の 項参照)
 - 3. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服 用中の患者(「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

| 品 名 | サンディミュン点滴静注用250mg |
|-------|--|
| 成分・含量 | 1アンプル(5 mL)中シクロスポリン(日局)250mg |
| 性 | 淡黄色の粘性の液 |
| 添 加 物 | ポリオキシエチレンヒマシ油(商品名: クレモホール $^{\otimes}$ EL) 3.25 g及びエタノール適量を含有する。 |
| pН | 4.5~7.0注 |
| 浸透圧比 | 約1 (生理食塩液対比)注) |

注)本剤を日局生理食塩液に溶解したとき [0.5mg/mL] のpH及び浸透圧比。

【効能又は効果】

- 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、膵移植、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

【用法及び用量】

本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で100倍に希釈 して点滴静注する。

- 1. 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量3~5 mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速や かに経口投与に切り換える。
- 2. 肝移植、小腸移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量4~6 mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速や かに経口投与に切り換える。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与により、まれにショック等の重篤な過敏反応の 発現がみられるので、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投与 を中止し、適切な処置をとること。
- (2) 過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反 応の発現等を防ぐため、血中トラフ値(trough level)の測 定を頻回に行い、投与量を調節すること。
- (3) 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 考慮して投与量を調節すること。

【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
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (4) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝ある いは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (5) 膵機能障害のある患者 〔膵機能が悪化するおそれがある。〕
- (6) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されて
- (7) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそ れがある。〕
- (8) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者 〔免疫抑制により進行 又は再発するおそれがある。〕
- (9) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (10) 低出生体重児、新生児又は乳児(「7. 小児等への投与」 の項参昭)

2. 重要な基本的注意

いる。〕

- (1) 腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、 頻回に臨床検査(血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリ ルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査 等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (2) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 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。
- (4) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により 感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性が あるので、十分注意すること。
- (5) 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に行うこと。
- (6) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候 群、高血圧性脳症に至ることがあるので、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。
- (7) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれるこ とがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意 し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを 補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) 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。

(9) 本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有す る医薬品でショックの発現が報告されているので、留意す ること。また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他 の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあ るすべての組み合わせについて検討されているわけではな いので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場 合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋 白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に 影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬 物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与する こと。

**(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、乾燥BCG等) | 免疫抑制下で生ワクチン を接種すると発症するお それがあるので併用しな いこと。 | 免疫抑制下で生ワク チンを接種すると増殖し、病原性をあら わす可能性がある。 |
| タクロリムス(外用 剤を除く) (プログラフ) | 本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。 | 本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。 |
| ピタバスタチン (リバロ) ロスバスタチン (クレストール) | これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、副作用の発現 頻度が増加するおそれが ある。また、横紋筋融解 症等の重篤な副作用が発 現するおそれがある。 | 本剤により、これら の薬剤の血漿中の濃 度が上昇(ピタバス タチン:Cmax6.6倍、 AUC4.6倍、ロスバ ス タ チ ン:Cmax 10.6倍、AUC7.1倍) する。 |
| ボセンタン (トラクリア) | ボセンタンの血中濃度が 急激に上昇したとの報告 があり、副作用が発現す るおそれがある。また、 本剤の血中濃度が約50% 低下したとの報告がある。 | 本剤がP3A4によことと のCYP3A4によこと阻 がP3A4によこと阻 がP3A4によこと阻 がP3A4によこと阻 がP3A4によこと阻 のと阻害を阻 がP3A4によると阻 がP3A4によると阻 がP3A4によると阻 がP3A4によると がのるとのるとのるとのると がとがのるとである。 がとがのるとである。 がとがのでは ががれば でがれば でいるとである。 がといるとである。 がといるとである。 がは、 がは、 がは、 がしまる。 がは、 がしまる。 がは、 がしまる。 がのるとである。 がは、 がしまる。 がしまる。 がれば、 でいるとである。 がれば、 でいるとである。 がれば、 がれば、 がれば、 でいるとである。 がれば、 がれば、 でいるとである。 がれば、 がれば、 でいるとである。 がれば、 がれば、 でいるとである。 がれば、 でいるとである。 がれば、 でいるとである。 がれば、 でいるとである。 がれば、 でいるとである。 がれば、 でいるとである。 を利めて、 がれる。 といるとである。 を利ので、 を利ので、 ので、 ので、 ので、 ので、 ので、 ので、 ので、 |
| アリスキレン (ラジレス) | アリスキレンの血中濃度 が上昇するおそれがあ る。空腹時の併用投与 によりアリスキレンの Cmax が 約2.5倍、AUC が約5倍に上昇した。 | 本剤のP糖蛋白阻害 によりアリスキレン のP糖蛋白を介した 排出が抑制されると 考えられる。 |
| アスナプレビル (スンベプラ) | アスナプレビルの治療効 果が減少するおそれがあ る。 | 本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの |
| バニプレビル (バニヘップ) グラゾプレビル (グラジナ) | これらの薬剤の血中濃度 が上昇するおそれがあ る。 | 薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。 |
| ペマフィブラート (パルモディア) | ペマフィブラートの血中 濃度が上昇したとの報告 がある。 | 本剤の有機アニオン トランスポーター及 びCYP3A阻害により、ペマフィブラー トの血中濃度が上昇 すると考えられる。 |

**(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 |
|--|--------------------------------------|---------------------|
| 免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グ ロブリン (ATG) 製剤等 | 過度の免疫抑制が起こることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照) | 共に免疫抑制作用を 有するため。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| ホスカル・ト アミノ糖系抗生物ン アミノ糖系抗生やシン ドブラマイシンキサゾンファメトキサプリロマイシン ル・トリフロイシン バンコマイロビト ボンファメウートデラフィブ・ブラート ブロフィブ・ブラート アンブラート | 腎障害があらわれやす くなるので、頻回に腎 機能検査(クレアチニン、 BUN等)を行うなど患 者の状態を十分に観察 すること。 | 腎障害の副作用が相 互に増強されると考 えられる。 |
| メルファラン注射剤 | | 機序は不明である。 |
| 非ステロイド性消炎 鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等 | 腎障害があらわれやす くなるので、頻回に下 機能検査(クレアチニン、患 BUN等)を行うなど 者の状態を十分に観察 すること。 高カリウム血症があらわ | 腎障害の副作用が相 互に増強されると考 えられる。 高カリウム血症の副 |
| | れるおそれがあるので、 血清カリウム値に注意す ること。 | 作用が相互に増強されると考えられる。 |
| アカカ で | 本剤の血中濃度が上昇併す あることのでで、濃度が上昇併度を あることのでで、濃度が の中調節する。 ないでは、大学のでは、 では、大学のでは、 では、大学のでは、 では、大学のでは、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 | 代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。 |
| メトクロプラミド | | 胃腸運動が亢進し、 胃内容排出時間が短 縮されるため、本剤 の吸収が増加すると 考えられる。 |
| 胆汁酸製剤 | | 本剤は脂溶性薬剤で あるため、胆汁酸と 混和することにより 吸収が増加すると考 えられる。 |
| アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール | | 機序は不明である。 |
| グレープフルーツ ジュース | 本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤 服用時は飲食を避けることが望ましい。 | グレープフルーツ ジュースが腸管の代 謝酵素を阻害するこ とによると考えられる。 |
| リファンピシン チクロビジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス | 本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度する参考に投与量を調節するで、こと。特に、移植患者は拒絶反応の発現に注意すること。 | これらの薬剤の代謝 酵素誘導作用により 本剤の代謝が促進さ れると考えられる。 |
| オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール | | これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。 |
| テルビナフィン | | 機序は不明である。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--|
| エトラビリン | 本剤の血中濃度に影響を 与える可能性があるため、注意して投与すること。 | エトラビリンの代謝 酵素誘導作用により、本剤の血中濃度 に変化が起こること がある。 |
| 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。 | セイヨウオトギリソ ウにより誘導された 代謝酵素が本剤の代 謝を促進すると考え られる。 |
| 副腎皮質ホルモン剤 | 高用量メチルプレドニゾ ロンとの併用により本剤 の血中濃度上昇及び痙攣 の報告がある。また、プ レドニゾロンのクリアラ ンスを低下させるとの報 告もある。 | 相互に代謝を阻害すると考えられる。 |
| ドセタキセルパクリタキセル | 本剤又はこれらの薬剤の 血中濃度が上昇する可能 性があるので、併用する 場合には血中濃度を参考 に投与量を調節すること。 | |
| エゼチミブ | 本剤又はパリタプレビル | 機序は不明である。 リトナビルのCYP3A4 |
| オムビタスビル・パ リタプレビル・リト ナビル | 本利とはバリップレビル の血中濃度が上昇する可 能性があるので、併用日 る場合には血中濃度を参 考に投与量を調節するこ と。 | リアラセルの人どおぶね 阻害及びパリタブレ ビルの有機アニオン トランスポーター阻 度が上昇すると考し られる。本剤の有機 アニオントランスポーター、乳癌耐性害 クー、乳癌耐性害により、パリタブレビルの 血中濃度が上昇する と考えられる。 |
| コルヒチン | 本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 | 機序は不明である。 |
| | コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なな、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒンを投与しないこと。 | 本剤のP糖蛋白阻害 によりコルヒチンの 血中濃度が上昇する ことがある。 |
| トルバプタン チカグレロル レンバチニブ | これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、作用が増強す るおそれがある。 | 本剤のP糖蛋白阻害 によりこれらの薬剤 の血中濃度が上昇す ることがある。 |
| ダビガトラン エドキサバン | これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、抗凝固作用が 増強するおそれがある。 | 本剤のP糖蛋白阻害 によりこれらの薬剤 の血中濃度が上昇す ることがある。 |
| リファキシミン | リファキシミンの血中濃 度が上昇し、作用が増強 するおそれがある。 | 本 剤 のP糖 蛋 白、 CYP3A4、有機アニ オントランスポーター 阻害によりリファキシ ミンの血中濃度が上 昇することがある。 |
| リオシグアト | リオシグアトの血中濃度 が上昇するおそれがあ る。 | P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。 |
| グレカプレビル・ピ <u>プレンタスビル</u> | これらの薬剤の血中濃度 が上昇したとの報告がある。 | 本剤の有機アニオントランスポーター、 トランスポーター、 P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、 これらの薬剤の血中 濃度が上昇すると考 えられる。 |
| レパグリニド | レパグリニドの血中濃度 が上昇し、血糖降下作用 が増強するおそれがあ る。 | 本剤が、レバグリニドのCYP3A4による 代謝を阻害すること 及び輸送銀座全面 害し肝害すること 害し肝まなを阻害すること により、というグリニドの血中濃度が上昇 すると考えられる。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| カスポファンギン | カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST(GOT)の地が認められたとの報告がある。本名、から、本名、大学を表している。まる。本名、大学を表している。それらいる。それられらいる。それられる。それられらいる。それられらいる。それられられる。それられる。それられられられる。それられられる。それられる。それられる。それられる。それられ | 本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。 |
| HMG-CoA還元酵素 阻害剤 シンバスタチン ブラバスタチン等 | 筋肉痛、CK(CPK)上昇、 血中及び尿中ミオグロシ ン上昇を特徴とした急速 な腎機能悪化を伴う横紋 筋融解症があらわれやす いので、患者の状態を十 分に観察すること。 | HMG-CoA還元酵素 阻害剤の血中からの 消失が遅延すると考 えられる。 |
| ジゴキシン | ジゴキシンの血中濃度が 上昇することがあるので、 ジゴキシンの血中濃度を 参考に投与量を調節する などジギタリス中毒に注 意すること。 | ジゴキシンの腎から の排泄を抑制すると 考えられる。 |
| | 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 | 高カリウム血症の副 作用が相互に増強さ れると考えられる。 |
| アンブリセンタン | 本剤との併用によりアン ブリセンタンの血中濃度 が上昇しAUCが約2倍 になるとの報告がある。 | 機序は不明である。 |
| テオフィリン | テオフィリンの血中濃度 が上昇するとの報告があ るので、テオフィリンの 血中濃度を参考に投与量 を調節すること。 | 機序は不明である。 |
| 不活化ワクチン 不活化インフルエ ンザワクチン等 | ワクチンの効果が得られ ないおそれがある。 | 免疫抑制作用によっ てワクチンに対する 免疫が得られないお それがある。 |
| ニフェジピン | 歯肉肥厚があらわれやす い。 | 歯肉肥厚の副作用が 相互に増強されると 考えられる。 |
| カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン | 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 | 高カリウム血症の副 作用が相互に増強さ れると考えられる。 |
| 利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等 | 高尿酸血症及びこれに伴 う痛風があらわれやすい ので、血中尿酸値に注意 すること。 | 高尿酸血症の副作用 が相互に増強される と考えられる。 |
| ブロナンセリン ナルフラフィン | これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、作用が増強す るおそれがある。 | 代謝酵素の競合により、これらの薬剤の 代謝が阻害されると 考えられる。 |
| エベロリムス | エベロリムスのバイオア ベイラビリティが有意に 増加したとの報告があ る。本剤の用量を変更す る際には、エベロリムス の用量調節も行うこと。 | 代謝酵素の競合により、エベロリムスの 代謝が阻害されると 考えられる。 |
| | エベロリムスが本剤の腎毒 性を増強するおそれがある。 | 機序は不明である。 |
| ミコフェノール酸モ フェチル | ミコフェノール酸モフェ チルの血中濃度が低下し たとの報告がある。 | ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が 阻害され血中濃度が 低下すると考えられる。 |
| アメナメビル | アメナメビルの血中濃度 が低下し、作用が減弱す るおそれがある。 | 機序は不明である。 |
| 外用活性型ビタミン D:製剤 タカルシトール カルシポトリオール | 血清カルシウム値が上昇する可能性がある。 | 本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンDsによる血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------|--|-----------|
| エルトロンボパグ | エルトロンボパグの血中 濃度が低下したとの報 告1及び高値を示したと の報告2がある。 | 機序は不明である。 |

4. 副作用

サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床 試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別 の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植 2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例(27.4%)で、主なものは腎障害219件(9.1%)、肝障害118件(4.9%)、多毛107件(4.4%)、振戦103件(4.3%)、糖尿・高血糖87件(3.6%)、高血圧・血圧上昇74件(3.1%)等であった。 (承認時まで及び再審査終了時までの集計) **肝移植** 50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例(28.0%)で、主なものはBUN増加4件(8.0%)、多毛3件(6.0%)、歯肉肥厚2件(4.0%)、高血圧2件(4.0%)、血小板減少症2件(4.0%)、発熱2件(4.0%)等であった。

(承認時まで及び2003年3月31日までの集計) **心移植** 75例中、何らかの副作用が報告されたの は39例(52.0%)で、主なものは腎機能障害7件 (9.3%)、高血圧7件(9.3%)、腎不全3件(4.0%)、 血中クレアチニン増加3件(4.0%)、白血球減少 3件(4.0%)等であった。

(再審査終了時までの集計)

肺移植 91例中、何らかの副作用が報告されたのは44例 (48.4%) で、主な副作用は肺炎10件 (11.0%)、サイトメガロウイルス血症10件 (11.0%)、腎機能障害7件 (7.7%)、肝機能異常5件 (5.5%) 等であった。 (再審査終了時までの集計) 膵移植 5例中、2例 (40.0%) に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎1件 (20.0%)、発熱1件 (20.0%) であった。 (再審査終了時までの集計)

骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例(57.8%)で、主なものは腎障害54件(24.8%)、多毛47件(21.6%)、高血圧9件(4.1%)、振戦9件(4.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計) 小腸移植については、国内において承認時までに、 副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- *1)ショック、アナフィラキシー:ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (頻度不明)
 - 2) 腎障害: 腎機能障害は本剤の副作用として高頻度 にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管 収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬 により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇 を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみら れる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減 少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高 尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグ ネシウム血症がみられる。〕また、器質的な腎障害 (尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等) があ らわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾 患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤 (「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こ りやすい。 (5%以上) なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみ られた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを 注意深く観察し、鑑別する必要がある。
 - 3) **肝障害、肝不全**: 肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝 不全があらわれることがあるので、AST(GOT)、 ALT(GPT)、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の

- 異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (1%~5%未満)
- 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があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、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。 (1%未満)
- 5) **感染症**:細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等)を併発することがある。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。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、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又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 進行性多巣性白質脳症 (PML): 進行性多巣性白質 脳症 (PML) 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。

(頻度不明)

- 7) **BKウイルス腎症**: BKウイルス腎症があらわれる 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。 (頻度不明)
- 8) **急性膵炎**: 急性膵炎(初期症状: 上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)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。 (1 %未満)
- 9) 血栓性微小血管障害:溶血性尿毒症症候群 (HUS:血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする) (1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする) (頻度不明) 等の血栓性微小血管障害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。
- 10) **溶血性貧血、血小板減少**(各1%未満):溶血性貧血、血小板減少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。
- 11) **横紋筋融解症**:筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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。 (1 %未満)
- 12) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚):他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により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適切な処置を行うこと。 (1 %未満)

(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、投与 を中止するなど、適切な処置を行うこと。

| | | | 頻度不明 | 5%以上 | 1%~5%未満 | 1 %未満 |
|---|---|---|------|------|---------|------------------------------|
| 過 | 敏 | 症 | _ | _ | _ | 発疹 |
| 循 | 環 | 器 | _ | _ | 血圧上昇 | _ |
| 血 | | 液 | _ | _ | _ | 貧血、白血球減 少 |
| 消 | 化 | 器 | - | - | 悪心・嘔吐 | 消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感 |

| | 頻度不明 | 5%以上 | 1%~5%未満 | 1 %未満 |
|-------|----------------------------|------|-------------------|---|
| 皮 膚 | _ | 多毛 | _ | 脱毛、ざ瘡 |
| 精神神経系 | 片頭痛 | - | 振戦 | 頭痛、しびれ、 めまい、眠気、 異常感覚、末梢 神経障害 |
| 代謝異常 | - | - | 糖尿·高血糖、高尿酸血症、高脂血症 | |
| 感 覚 器 | 視力障害 | _ | _ | 耳鳴、難聴 |
| 筋骨格系 | 下肢痛 | - | - | ミオパシー、筋 痛、筋脱力、筋 痙攣、関節痛 |
| その他 | 月経障害、 良性頭蓋 内圧亢進 症 | - | 歯肉肥厚 | 出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、ルのほせ、発熱、けん怠感が、浮腫、 体重増加、 女性 化乳房 |

発現頻度は、サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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

- **(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>には<u>治療上</u>の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ 投与すること。〔動物実験(ラット)で催奇形作用、 また、難産及び周産期死亡が報告されている。<u>ヒト</u>で胎盤を通過することが報告されている。^{3~6)} 妊娠中 に本剤を投与された女性において、早産及び児への 影響(低出生体重、先天奇形)の報告がある。⁷〕
 - (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)ので、適応 患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の 状態を十分に観察すること。

8. 過量投与

徵候、症状:悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血 圧上昇、腎機能低下等

処置:シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に 相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、 必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透 析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

(1) **アンプルカット時**:本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

(2) 輸液容器・輸液セットの使用時:

- 1) ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。〔シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニル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。〕
- 2) ポリカーボネート製の輸液セットの使用はできるだけ避けること。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分に行い、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換すること。 [本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常の100倍希釈で、1日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締

め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる。〕

- (3) シリンジポンプ使用時:本剤をシリコンオイルが 塗布されたシリンジ内で希釈しないこと。[本剤の 希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物が みられたとの報告がある。]
- (4) **滴下制御方式の輸液ポンプ使用時**: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ヒマシ油の界面 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。]

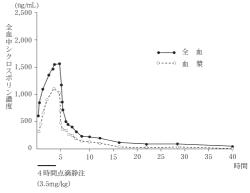
10. その他の注意

- (1) 循環器障害:本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 血中濃度測定用採血:血中濃度測定のための血液 採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈 カテーテルによるルート採血を行った場合、その 全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に 比べて高いとの報告がある。〕
- (3) ラットで、精細管障害を示す組織像(40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下(20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下(1 mg/kg、皮下投与)が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度®

重症腎不全患者 4 例にシクロスポリンを 1 回点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法により測定した結果、全血中濃度は注入終了時に最高値に達し、その値は769~2,331ng/mL〔3.5mg/kgを投与した 3 例の平均は1.801ng/mL〕であった。平均全血中半減期は、0.10(α 相)、1.08(β 相)、15.8(γ 相)時間であった。(外国人のデータ)



重症腎不全患者(1例)における1回点滴静注後の血中濃度

2. 代謝9~11)

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。

(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制2

腎移植患者において本剤投与群238例(生体腎145例、 死体腎93例・94移植腎)に対し、他の免疫抑制剤の投 与を受けた既存対照群283例(生体腎199例、死体腎84 例)と比較検討した結果、本剤投与群の1年生着率は 死体腎(79.2%)、生体腎(93.2%)共に既存対照群に 比し有意に高い成績が得られた。また、本剤投与によ り副腎皮質ホルモン剤の減量及び入院日数の短縮等が みられ本剤の有用性が示された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

海外で肝移植を受け帰国した患者24例に対し有効性と 安全性について評価を行った結果、1年及び2年生存 率は共に95.7%、3年生存率は82.0%であった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制13.14

①ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6%(80例/188例)、サンディミュン群

41.7% (80例/192例) であった。また、生存率はネオーラル群 93.1% (175例/188例)、サンディミュン群92.7% (178例/192例) であった。移植後6ヵ月までに7.1% (27例/380例) の患者が 死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶 (12例)、敗血症 (4例)、悪性腫瘍 (2例) であった。 (外国人のデータ)

②心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

4. 肺移植における拒絶反応の抑制15,16)

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%(11例/131例)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例)であった。 (外国人のデータ)

*②片肺又は両肺移植患者44例をATG(抗胸腺細胞免疫グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)とATG群で有意(p=0.03)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

5. 膵移植における拒絶反応の抑制17,18)

① 膵腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植膵の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%)であった。 (外国人のデータ)

② 膵腎同時移植患者50例をATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9例/25例)、非ATG群76%(19例/25例)とATG群で有意(p<0.01)に少なかった。 (外国人のデータ)

6. 小腸移植における拒絶反応の抑制19.20)

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の 抑制効果に関して報告されている。

7. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病 (GVHD) の抑制型 骨髄移植患者21例に対し予防的投与を行い検討を行った結果、生着は全例にみられ、急性GVHDのみられなかったものは52.4% (11例/21例)、グレード1以下では81.0% (17例/21例)、グレード3以上のものはなかった。GVHD患者11例 (急性4例、慢性7例)に対し治療的投与を行い検討した結果、有効率63.6%(7例/11例)であり、やや有効を含めると72.7% (8例/11例)であった。

【薬効薬理】

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

- 1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の 増殖反応を抑制する (マウス脾細胞 *in vitro*)。
- 2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイト カインの産生を抑制することが示されている(マウス脾細胞 in vitro、ex vivo)。
- 3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている(ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*)。
- 4. 本剤は動物において、腎(ウサギ、イヌ)、肝(イヌ)、骨髄(ウサギ、ラット)、心(ブタ)、肺(イヌ)、膵(イヌ)、小腸(イヌ)の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防(ウサギ)及び治療(ラット)効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

 $Abu=(2S)-2-アミノ酪酸 \\ MeGly=<math>N$ -メチルグリシン MeLeu=N-メチルロイシン MeVal=N-メチルバリン

一般名:シクロスポリン(Ciclosporin)

化学名:cyclo \-[(2S,3R,4R,6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-\}

分子式: C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂ 分子量: 1202.61

性 状:白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノー ル (95) に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けや すく、水にほとんど溶けない。

【包 装】

サンディミュン点滴静注用250mg 5 mL 5 管

【主要文献】

*1) 社内資料:エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用 (201583試験) [20160747]

* 2) 社内資料:国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(ETB115E1201試験)〔20170501〕

** 3) Baxi,L.V.et al.: Am.J.Obstet.Gynecol.169(1),33,1993(20180291)

** 4) Burrows, D. A. et al.: Obstet. Gynecol. 72(3), 459, 1988 (20180292)

** 5) Lowenstein, B.R. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol. 158(3), 589, 1988 [20180293]

** 6) Flechner, S.M. et al.: Am. J. Kidney Dis. 5(1), 60, 1985 (19966522)

** 7) Coscia, L. A. et al.: Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 28(8), 1174, 2014 [20180295]

8) Follath, F. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 34(5), 638, 1983 [SIMM0456A]

9) Kronbach, T. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988 (SIMM06322)

10) Combalbert, J. et al.: Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989 (SIMM08003)

 Wood, A. J. et al.: Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983 (SIMM00849)

12) 岩崎洋治ほか:移植20(Suppl.),399,1985 (SIMJ00470)

13) Eisen, H. J. et al.: Transplantation 68(5), 663, 1999

(SIMM30186)

14) Olivari, M. T. et al.: Circulation 82(5/Suppl.IV), 276, 1990 (SIMM11320)

5) Cooper, J.D. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994 (SIMS00510)

16) Palmer, S.M. et al.: Chest 116, 127, 1999 (SIMM29876)

Odorico, J.S. et al.: Clinical Transplants 1997 157, 1998
 (SIMS00511)

18) Cantarovich, D. et al.: Kidney Int. 54(4), 1351, 1998

(SIMM28226)

19) Grant, D. et al.: Lancet 335, 181, 1990 (S

(SIMM09336) 99 (SIMM29599)

20) Jan, D. et al.: J. Pediatr. Surg. 34(5), 841, 1999

正岡徹ほか:移植20(2),136,1985 (SIMJ00276)

【文献請求先】

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト 〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293 受付時間: 月~金9:00~17:30 (祝祭日及び当社休日を除く) www.novartis.co.jp

(46-1,19)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

7417976 D00000



**2018年7月改訂(第16版) D9 *2016年1月改訂

貯 法:室温保存

開封後は光を避けて保存のこと

使用期限:外箱に使用期限を表示

規制区分:処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋によ

り使用すること)

免疫抑制剤 日本薬局方

アザチオプリン錠 **アザニン**®錠50mg

AZANIN® Tablets 50mg

日本標準商品分類番号 873999

| | 承認番号 | 21800AMX10001 |
|---|---------|---------------|
| | 薬価収載 | 1978年 4 月 |
| | 販売開始 | 1978年8月 |
| * | 再審査結果 | 2012年 6 月 |
| | 効 能 追 加 | 2011年5月 |

【警告】

- 職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。
- 2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合 には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本 剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性 疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

** 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- * 1)本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既 往歴のある患者
 - 2) 白血球数3,000/mm³以下の患者〔白血球数が更に減少 することがある。〕
- * 3)フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

| 販 売 名 | アザニン錠50mg | |
|-----------------------|--|--|
| 成 分・含 量 (1錠中) | 日局 アザチオプリン 50mg | |
| 添加物 | ステアリン酸マグネシウム、デ キストリン、トウモロコシデン プン、乳糖水和物 | |
| 剤 形 | 素錠(割線入) | |
| 色 調 | 淡黄色 | |
| 外形 | TA | |
| サイズ(mm) 直径:8.0 厚さ:3.0 | | |
| 重 さ(g) | g) 0.16 | |
| 識別コード | TA101 | |

【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
- 2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持
- **3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、<u>多発血管炎性</u> <u>肉芽腫症</u>、結節性多発動脈炎、<u>好酸球性多発血管炎性</u> <u>肉芽腫症</u>、高<u>安動脈炎</u>等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合 組織病、及び難治性リウマチ性疾患

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1)本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
- (2)本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における緩解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。

【用法・用量】

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1)腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン $2 \sim 3mg/kg$ 相当量維持量としてアザチオプリン $0.5 \sim 1mg/kg$ 相当量

(2)肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg相当量維持量としてアザチオプリン 1~2mg/kg相当量2.ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン $1\sim2$ mg/kg相当量(通常、成人には $50\sim100$ mg)を経口投与する。

**3. 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性 肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性 肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合 組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合

通常、成人及び小児には、1日量として1~2mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3mg/kgを超えないこと。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を 通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検 査値(血液検査、肝機能、腎機能検査等)を慎重に 観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮する こと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項 参照〕

- (2)ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2年程度を目安に本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3~4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。

【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)骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能を更に抑制するおそれがある。〕
 - 2) 感染症を合併している患者[免疫能を低下させ、感 染症を増悪させるおそれがある。]
 - 3)出血性素因のある患者[骨髄機能を抑制し、出血 傾向を増悪させるおそれがある。]
 - 4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者[肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
 - おそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕 5)腎不全のある患者〔骨髄機能抑制があらわれるお それがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 6) 水痘患者[致命的な全身症状があらわれるおそれがある。]
 - 7)アロプリノールを投与中の患者[「相互作用」の項 参照]

**2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1~2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査(血液検査、肝機能、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること
- 3)本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、 致命的な経過をたどることがあるので、次の注 意が必要である。
 - ①本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
 - ②水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
 - ③水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けた ことがある患者であっても、本剤投与中は、 水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるの で留意すること。
- 4) **小児**に投与する場合には、副作用の発現に特に 注意し、慎重に投与すること。
- 5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、**性腺**及び**生殖能**に対する影響を考慮すること。
- 6)他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるので、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行(退縮)するとの報告がある。120
- 7)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。

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

| | 17711 赤心 (1771) ひる V‐ここ/ | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | 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、乾燥 の ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ | 免疫抑制下で生ワ クチンを接種する と発症するおそれ がある。 | 免疫抑制下で生ワ クチンを と増殖可 と増殖可能性があ る。 | | |
| * | フェブキソスタ ット (フェブリク) トピロキソスタ ット (トピロリック、 ウリアデック) | 骨髄抑制等の副作 用を増強する可能 性がある。 | 本剤の代謝物6-メルカプトプリン(6-MP)の代謝酵素キシストプリン(6-MP)の代謝酵素オキシストナが阻害される原産が上昇リリスの大力が阻害が上昇リリスのアルカリスタッスストリスタッスストシーゼ阻害作用を使いある。 | | |

併用注意(併用に注意すること)

| 併用汪怠(併用に汪怠すること) | | | | |
|--|---|--|--|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状·措置方法 | 機序·危険因子 | | |
| アロプリノール | 骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1/3~1/4に減量すること。 | アロプリノールが本剤の代謝酵子ントキシダーゼを阻害、その結果、6-MPの血中濃度が上昇する。 | | |
| ワルファリン | 抗凝血作用が減弱 することがある。 併用する場合に は、凝固能の変動 に十分注意しなが ら投与すること。 | ワルファリンの代 謝を促進させるこ とが考えられてい る。 | | |
| 不活化ワクチン (B型肝炎ワク チン、インフ ルエンザワク チン等) | 不活化ワクチンの 作用を減弱させる との報告がある。 | 免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 | | |
| 細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 (ペニシラミン等) | 骨髄抑制が起こる おそれがある。 | 各薬剤とも骨髄機 能抑制作用が報告 されている。 | | |
| カプトプリルエナラプリル | 骨髄抑制が起こる おそれがある。 | 併用により骨髄機能 抑制に伴う症状が報 告されている。 | | |

| アミノサリチル 酸誘導体 (メサラジン、 サラゾスル ファピリジン 等) | 骨髄抑制が起こる おそれがある。併 用する場合には、 本剤の減量を考慮 すること。 | アミノサリチル酸 誘導体が本剤の代 オプリンメチーーゼ ランスフェラーゼ (TPMT)を阻害する との報告がある。3.40 〔「その他の注意」 「薬物動態」の項参 照〕 |
|---|---|---|
| リバビリン | 骨髄抑制が起こる おそれがある。 | リバビリンはイノシンで開放水 では、IMPDH)を阻水 では、IMPDH)を阻止 では、G- では、G- では、G- では、G- では、G- では、G- では、G- では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 |
| メトトレキサート | 6-MPのAUCが上昇するおそれがある。 併用する場合には、 適切な白血球数を 維持するよう用量 を調節すること。 | 6-MPと 高 用 量 の メトトレキサート (20mg/m ² 経口)と併 用した場合、6-MP のAUCが約31%上 昇したとの報告が ある。 ⁵ |

4. 副作用

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1)次のような症状があらわれることがあるので、 投与初期は1~2週間ごとを目安に、その後も頻 回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又は投与を中止し、症 状に応じて適切な処置を行うこと。
 - ①血液障害:再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、 巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、 血小板減少、出血
 - ②ショック様症状(悪寒、戦慄、血圧降下等)6)
 - ③肝機能障害、黄疸
 - ④悪性新生物(悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子 宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候 群等)

2) 感染症

肺炎、敗血症があらわれることがある。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。投与初期は1~2週間ごとを目安に、その後も頻回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又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

3)次のような症状があらわれた場合には投与を中止 し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を 行うこと。

間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸 部 X 線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う)

4) 重度の下痢

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再 投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連 性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢が あらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入 れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置 を行うこと。

5) 進行性多巣性白質脳症(PML)

進行性多巣性白質脳症(PML)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。

(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 頻度 種類 | 頻度不明 |
|----------|---|
| 皮膚 | 発疹 ^{注1)} 、血管炎 ^{注1)} |
| 腎 臓 | 腎機能障害 ^{注1)} |
| 膵 臓 | 膵炎 |
| 消化器 | 食欲不振 ^{注2)} 、悪心 ^{注2)} 、嘔吐 ^{注2)} 、下痢 |
| 循環器 | 心悸亢進 |
| 全身症状 | 全身倦怠感 $^{ m ini}$ 、筋痛 $^{ m ini}$ 、関節 $^{ m ini}$ 、 発熱 $^{ m ini}$ 、悪寒 $^{ m ini}$ |
| その他 | 脱毛、口内炎、舌炎、めまい 注1) |

- 注1) このような症状があらわれた場合には、過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。
- 注2) 投与初期にこのような症状があらわれた場合には、 食後に投与することにより軽減することがある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減 量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- **1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治 療上の有益性が危険性を上回ると判断される場 合にのみ投与すること。妊娠する可能性のある 女性には、本剤が有するリスクを説明すること。 可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせるこ とが望ましい。〔ヒトで胎盤を通過することが報 告されている。⁷⁾ リンパ球に染色体異常を有する 児が出生したとの症例報告<u>、出生した児で先天</u> 奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が 認められたとの報告がある。7~10)本剤を妊娠期 間中に投与された女性(特に副腎皮質ステロイド を併用した場合)において、早産及び低出生体重 児の出産が報告されている。両親のいずれかへ の本剤投与に引き続き、自然流産が発現したと いう報告もある。また、動物実験(ウサギ、ラッ ト、マウス)で催奇形性が報告されている。11~13)
- **2)パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。〔細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。14~16)〕
 - 3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない)。[「重要な基本的注意」の項参照]

8. 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、更には穿孔をお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。]

9. 過量投与

徴候・症状:

本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。また、本剤7.5gを服用した後、悪心、嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。

治療:

胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。 その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意 深く観察し、異常が認められた場合には適切な処 置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一 部除去可能ではあるが(8時間の血液透析により約 43%除去されることが報告されている¹⁷⁾)、過量投 与に対する血液透析の有用性は不明である。

10. その他の注意

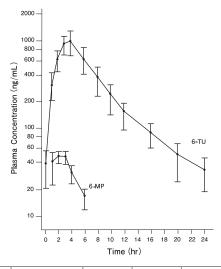
- 動物実験で、悪性リンパ腫(ラット¹⁸⁾、マウス)、 外耳道において扁平上皮癌(ラット¹⁸⁾)が発生したとの報告がある。
- 2) 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常を起こすとの報告がある。¹⁹⁾ 免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること。¹⁾
- 3) 肝中心静脈閉塞(症)、結節性再生性過形成等の 所見を認めたとの報告がある。^{20,21)}
- 4) TPMTが遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある。 〔「薬物動態」の項参照〕
- 5) TPMT活性が遺伝的に欠損している患者に TPMTを阻害する薬剤(アミノサリチル酸誘導 体等)と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増 強される可能性がある。〔「相互作用」の項参照〕
- 6)本剤の活性代謝物である6-MPと細胞毒性のある 薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者で は、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リ スクが上昇するとの報告がある。[「重要な基本 的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
- 7) 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

【薬物動態】注3)

1.吸収

白血病患者に経口投与された ³⁵S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される。^{22) 注4)}

7名の腎移植患者にアザチオプリンを $1.3\sim2.8$ mg/kg の投与量で1日1回反復経口投与した時の6-メルカプトプリン(6-MP)及び6-チオ尿酸(6-TU)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。²³⁾



(n=7)

| | Cmax(ng/mL) | Tmax(hr) | t1/2 (hr) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) |
|------|-----------------|---------------|---------------|--------------------------------|
| 6-MP | 73.7 ± 23.7 | 1.8 ± 1.1 | 1.9 ± 0.6 | _ |
| 6-TU | 1210 ± 785 | 3.5 ± 0.6 | 3.4 ± 1.0 | 7860 ± 5210 |

(n = 6)

2.代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)によって代謝された後、尿中に排出される。 55 S標識アザチオプリン(100mg)を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された。 20 124

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によってチオイノシン酸に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)あるいはメチルチオイノシンーリン酸(meTIMP)に変換される。 $^{24)}$ 6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。 38 名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた(r=-0.785, p<0.01)。 $^{25)}$

注3) 外国人における成績である。

注4) アザニン錠は白血病の適応は有していない。

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より $^{26)}$

(1)生体腎移植(3,508例)

導入免疫抑制剤として本剤投与(1,088例)、本剤とミゾリビンとの併用(32例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(339例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。

(2)死体腎移植(1,588例)

導入免疫抑制剤として本剤投与(395例)、本剤とミゾリビンとの併用(9例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(96例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ<math>32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績 27 $^{[\pm5)}$

アザチオプリン (2mg/kg) にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(98例) とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(66例) を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群(21%) に比し三剤併用群(1%) で有意に低く、本剤の有用性が示された(p=0.0005)。

3. 心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例にお ける成績²⁸(注5)

アザチオプリン(2mg/kg/H)にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(23例)とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(54例)を比較検討した結果、2年生存率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期(3ヵ月以内)の拒絶反応発現率は有意に低かった(p=0.05)。移植後早期(3ヵ月以内)の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった(p=0.05)が、重篤なものはなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

4.肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン(2mg/kg)とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。^{29)注5)注6)}

5. クローン病

公表論文の成績より30)注5)

アザチオプリン(2.5 mg/kg)にプレドニゾロン(初期用量として60 mg)を併用投与した群(21 M)とプレドニゾロン単独投与群(21 M)を比較検討した。16 週後の緩解率はアザチオプリン併用群(76 %)がプレドニゾロン単独投与群(38 %)に比べ有意に高く(p=0.03)、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した(p=0.02)。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

6. 潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より31)注5)

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって緩解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン(2.5mg/kg/日)を併用した群(17例)とサラゾスルファピリジンのみの群(18例)でアザチオプリンの緩解維持効果を比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した(p=0.05)。

- 注5) 外国人における成績である。
- 注6) 注射剤を用いた成績である。

【薬効薬理】

1.薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-メルカプトプリン(6-MP)に変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である。 32)

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン(10 mg/kg/日又は25 mg/kg/日)にアザチオプリン(2 mg/kg/日)及びプレドニゾロン(1 mg/kg)の併用投与群はシクロスポリン(10 mg/kg/日又は25 mg/kg/日)の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった。 33

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン(2mg/kg/H)及びシクロスポリン(17mg/kg/H)をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した。 34

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(100mg/kg/日の腹腔内投与)は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した。35)

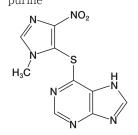
ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(1mg/kg/H on腹腔内投与)は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した。 36

2.作用機序24,32)

生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸(PRPP)から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

- ○一般名:アザチオプリン(Azathioprine)
- ○化学名:6-(1-Methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ylthio) purine



C9H7N7O2S: 277.26

○性状

- ・淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
- ・ピリジン又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。
- ・水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。
- ・光によって徐々に着色する。
- ·融点:約240℃(分解)

【包 装】

アザニン錠50mg:100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) Penn, I.: Drug Safety 2000; 23(2):101-113
- 2) Euvrard, S. et al.: N. Engl. J. Med. 2003;348(17): 1681-1691
- Szumlanski, C. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995;39(4):456-459
- 4) Lowry, P. W. et al.: Gut 2001;49(5):656-664
- 5) Balis, F. M. et al.: Clinical Pharmacol. Ther. 1987; 41(4):384-387
- 6) Keystone, E. C. et al.: Arthritis. Rheum. 1981;24: 1453-1454
- **<u>7) Jharap, B. et al. : Gut 2014;**63**, 451-457</u>
- **8) Cleary, B. J. et al.: Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009;85, 647-654
- **9) DeWitte, D. B. et al.: J. Pediatr. 1984; 105, 625-628 **10) Ono, E. et al.: Am. J. Transplant 2015; 15, 1654-1665
 - 11) Tuchmann-Duplessis, H. et al.: C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1964; 158: 1984-1990
 - 12) Rosenkrantz, J. G. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol. 1967;97(3):387-394
 - 13) 藤井建男 他:応用薬理 1968;2(4):401-410
- **14) Speck, W. T. et al.: Cancer Res. 1976;36, 108-109

- **15) Henderson, L. et al.: Mutat. Res. 1993;291, 79–85

 **16) van Went, G. F.: Mutat. Res. 1979;68, 153–162

 17) Schusziarra, V. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1976; 14(4):298-302
 - 18) Cohen, S. M. et al.: Cancer Res. 1983;43:2768-2772
 - 19) Dalton, A. et al.: Cancer Genet. Cytogenet. 1990; **45**:93-99
 - 20) Gane, E. et al.: Hepatology 1994; 20(1):88-94
 - 21) Gerlag, P. G. G. et al.: Transplant. Proc. 1987; 19(5): 3699-3703
 - 22) Elion, G. B.: Proc. Roy. Soc. Med. 1972;65:257-260
 - 23) Chan, G. L. C. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1990;30: 358-363
 - 24) Bergan, S.: BioDrugs 1997;8(6):446-456
 - 25) Schütz, E. et al.: Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1996;34(3):199-205
 - 26) 日本移植学会:移植 1995;30(4):428-449
 - 27) van Hoek, B. et al.: Transplant. Proc. 1991;23(1): 1403-1405
 - 28) Casale, A. S. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989;98(5):951-955
 - 29) Cooper, J. D. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994;107(2):460-471
 - 30) Ewe, K. et al.: Gastroenterology 1993; 105(2):367-372
 - 31) Sood, A. et al.: J Gastroenterol. 2002; 37(4):270-274
 - 32) Elion, G. B.: Fed. Proc. 1967; 26(3):898-904
 - 33) Borleffs, J. C. C. et al.: Transplantation 1981;32(2): 161-162
 - 34) Veith, F. J. et al: Transplantation 1981;32(6):474-481
 - 35) Norris, A. A. et al.: Agents Actions 1982;12(1-2): 239-242
 - 36) Murthy, S. N. S. et al.: Agents Actions 1991; **34**(1-2): 244-246

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10 電話 0120-753-280

