

表イ - 10 タクロリムス軟膏，カプセル剤，顆粒剤及び注射剤の対比表

一般的名称	タクロリムス水和物 (tacrolimus hydrate)	タクロリムス水和物 (tacrolimus hydrate)	タクロリムス水和物 (tacrolimus hydrate)								
販売名	プロトピック軟膏0.03%小児用	プロトピック軟膏0.1%	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								
会社名	藤沢薬品工業株式会社	藤沢薬品工業株式会社	藤沢薬品工業株式会社								
承認年月日		1999年6月16日	0.5mg 1996年4月16日 1mg, 5mg 1993年4月2日								
再審査年月日 再評価年月日											
規制区分		劇薬，指定医薬品，要指示医薬品	劇薬，指定医薬品，要指示医薬品								
化学構造式											
剤型・含量	軟膏剤 0.03%	軟膏剤 0.1%	カプセル：0.5mg，1mg，5mg								
効能・効果	<p>(案) アトピー性皮膚炎</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意 ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど，本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。</p>	アトピー性皮膚炎	<p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植</p> <p>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3. 全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合)</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意 (1)骨髄移植時の使用に際し，HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。 (2)全身型重症筋無力症では，本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。</p>								
用法・用量	<p>(案) 通常，小児には1日1～2回，適量を患部に塗布する。なお，1回あたりの塗布量は5gまでとするが，年齢により適宜減量する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意 (1)1回あたりの最大塗布量については，以下の表を目安にする。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢(体重)区分</th> <th>1回塗布量の上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳～5歳(20kg未満)</td> <td>1g</td> </tr> <tr> <td>6歳～12歳 (20kg以上50kg未満)</td> <td>2g～4g</td> </tr> <tr> <td>13歳以上(50kg以上)</td> <td>5g</td> </tr> </tbody> </table> <p>参考：臨床試験時の用量(「臨床成績」の項参照) (2)皮膚の増悪期には角質層のバリア機能が低下し，血中濃度が高くなる可能性があるため，本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮膚の改善が</p>	年齢(体重)区分	1回塗布量の上限	2歳～5歳(20kg未満)	1g	6歳～12歳 (20kg以上50kg未満)	2g～4g	13歳以上(50kg以上)	5g	<p>通常，成人には1日1～2回，適量を患部に塗布する。なお，1回あたりの塗布量は5gまでとする。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意 (1)皮膚の増悪期には角質層のバリア機能が低下し，血中濃度が高くなる可能性があるため，本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮膚の改善が認められない場合には使用を中止すること。また，皮膚の悪化をみる場合にも使用を中止すること。 (2)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので，密封法及び重層法は行わないこと。 (3)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。</p>	<p>腎移植の場合 通常，移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し，以後，徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg，1日2回経口投与を標準とするが，症状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合 通常，初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，徐々に減量し，維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが，症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合 通常，初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また，拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には，通常，タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，症状に応じて適宜増減し，安定した状態が得られた後には，徐々に減量して有効最少量で維持する。</p> <p>肺移植の場合 通常，初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，症状に応じて適宜増減し，安定した状態が得られた後には，徐々に減量して有効最少量で維持する。</p> <p>骨髄移植の場合 通常，移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し，以後，徐々に減量する。また，移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には，通常，タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投</p>
年齢(体重)区分	1回塗布量の上限										
2歳～5歳(20kg未満)	1g										
6歳～12歳 (20kg以上50kg未満)	2g～4g										
13歳以上(50kg以上)	5g										

■ は0.5mg，1mgのみに適用

<p>タクロリムス水和物 (tacrolimus hydrate)</p>	<p>タクロリムス水和物 (tacrolimus hydrate)</p>
<p>プログラフ顆粒 0.2mg プログラフ顆粒 1mg</p>	<p>プログラフ注射液 5mg</p>
<p>藤沢薬品工業株式会社</p>	<p>藤沢薬品工業株式会社</p>
<p>2001年1月12日</p>	<p>1993年4月2日</p>
<p>劇薬，指定医薬品，要指示医薬品</p>	<p>劇薬，指定医薬品，要指示医薬品</p>
	
<p>顆粒：0.2mg，1mg</p>	<p>1アンプル（1mL）中5mg</p>
<p>1．下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植</p> <p>2．骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3．全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合）</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)全身型重症筋無力症では，本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。</p> </div>	<p>1．下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植</p> <p>2．骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>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。</p> </div>
<p>腎移植の場合 通常，移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し，以後，徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg，1日2回経口投与を標準とするが，症状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合 通常，初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，徐々に減量し，維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが，症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合 通常，初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また，拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には，通常，タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，症状に応じて適宜増減し，安定した状態が得られた後には，徐々に減量して有効最少量で維持する。</p> <p>肺移植の場合 通常，初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，症状に応じて適宜増減し，安定した状態が得られた後には，徐々に減量して有効最少量で維持する。</p> <p>骨髄移植の場合 通常，移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し，以後，徐々に減量する。また，移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には，通常，タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお，症状に応じて適宜増減する。</p>	<p>腎移植の場合 通常，タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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。</p> <p>肝移植の場合 通常，タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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。</p> <p>心移植の場合 通常，タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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。</p> <p>肺移植の場合 通常，タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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。</p> <p>骨髄移植の場合 通常，移植1日前よりタクロリムスとして1回0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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。</p> <p>なお，本剤の血中濃度は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，投与量を調</p>

販売名	プロトピック軟膏0.03%	プロトピック軟膏0.1%	プログラフカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg
用法・用量 (つづき)	<p>認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。</p> <p>(3)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。</p> <p>(4)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。</p> <p>(5)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。</p>		<p>与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>全身型重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1)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。</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>(2)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。</p> <p>(3)全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。</p> <p>(4)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ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。</p> <p>(5)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。</p>
使用上の注意	<p>(案)</p> <p>【警告】</p> <p>(1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。</p> <p>(2)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく、安全性は確立していない。</p> <p>【禁忌(次の場合には使用しないこと)】</p> <p>(1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用(「警告」の項参照)</p> <p>(2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者[腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。]</p> <p>(3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患(Netherton症候群等)の患者[経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。]</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照)</p> <p>(5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(6)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者(「その他の注意」の項の(1)参照)</p>	<p>【警告】</p> <p>(1)糜爛・潰瘍面(掻破痕を含む)に使用した場合、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、糜爛・潰瘍面(掻破痕を含む)を有する患者では、あらかじめステロイド外用剤等で治療するなどの処置を講じ、糜爛・潰瘍面(掻破痕を含む)の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。</p> <p>(2)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では本剤の使用経験がないため、経皮吸収については不明であり、安全性も確立していないので使用しないこと。</p> <p>【禁忌(次の場合には使用しないこと)】</p> <p>(1)糜爛・潰瘍面(掻破痕を含む)への使用(「警告」の項参照)</p> <p>(2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者[腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。] (プロトピック軟膏0.1%)</p> <p>(3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患(Netherton症候群等)の患者[経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。]</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照)</p> <p>(5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(6)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者(「その他の注意」の項の(1)参照)</p>	<p>【警告】</p> <p>(1)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。</p> <p>(2)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)</p> <p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)シクロスポリン投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>(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)</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 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]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。また、腎障害合併例では本剤の投与により腎障害の悪化が認められている。</p> <p>(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、トリウムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。</p> <p>(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。</p> <p>(4)本剤投与中に心不全、不整脈、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。</p> <p>(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うこと。</p> <p>(6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。</p>

■ は0.5mg, 1mgのみに適用

<p style="text-align: center;">プログラフ顆粒 0.2mg, 1mg</p>	<p style="text-align: center;">プログラフ注射液 5mg</p>
<p>なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>全身型重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1)顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2)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。</p> <p>(3)全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。</p> <p>(4)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ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。</p> <p>(5)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。</p> </div>	<p>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。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1)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。</p> <p>(2)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ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。</p> <p>(3)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。</p> </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【警告】</p> <p>(1)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。</p> <p>(2)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）</p> </div> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)シクロスポリン投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(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）</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> </div> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)腎障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス等）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。また、腎障害合併例では本剤の投与により腎障害の悪化が認められている。</p> <p>(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、トリウムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。</p> <p>(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。</p> <p>(4)本剤投与中に心不全、不整脈、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。</p> <p>(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うこと。</p> <p>(6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【警告】</p> <p>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。</p> </div> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)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</p> <p>(2)シクロスポリン投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(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）</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> </div> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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</p> <p>(2)薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(3)肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。</p> <p>(2)ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%エピネフリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。</p> <p>(3)本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤（アシクロピル、ガンシクロピル等）とは混注しないこと。</p> <p>(4)腎障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス等）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。また、腎障害合併例では本剤の投与により腎障害の悪化が認められている。</p> <p>(5)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保</p>

販売名	プロトピック軟膏0.03%	プロトピック軟膏0.1%	プログラフカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg																		
使用上の注意 (つづき)	<p>【原則禁忌(次の患者には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること)】 皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること) (1)腎障害, 高カリウム血症のある患者〔腎障害, 高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕 (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し, 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕 (3)全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く, 広範囲の使用により, 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1)重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は, 血中濃度が高くなる可能性があるため, 本剤使用開始の2~4週間後に1回, その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い, 異常が認められた場合には, 直ちに使用を中止し, 適切な処置を行うこと。 (2)本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また, 日焼けランプ/紫外線ランプの使用を避けること。(「その他の注意」の項の(1)参照) (3)2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用(結果として, 感染症を増加させたり, 皮膚がんの誘因となる可能性がある)については, 臨床試験成績がなく不明である。 (4)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが, やむを得ず使用する場合には, 感染部位を避けて使用するか, 又はあらかじめ適切な抗菌剤, 抗ウイルス剤, 抗真菌剤による治療を行う, もしくはこれらとの併用を考慮すること。 (5)使用後, 一過性に皮膚刺激感(灼熱感, ほてり感, 疼痛, そう痒感等)が高頻度に認められるが, 通常, 皮疹の改善とともに発現しなくなるので, 皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用禁忌(使用しないこと) 本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと(「その他の注意」の項の(1)参照)</p> <p>4. 副作用 小児356例中, 副作用は220例(61.8%)に345件, 臨床検査値の異常変動は2例に3件認められた。主な副作用は皮膚刺激感189例(53.1%), 皮膚感染症75例(21.1%)であった。 (承認時: 年 月) なお, タクロリムス経口剤・注射剤を投与された移植患者において副作用として腎障害, 高血糖, 高カリウム血症, 胸痛, 振戦, 感染症等が認められている。</p>	<p>【原則禁忌(次の患者には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること)】 皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること) (1)腎障害, 高カリウム血症のある患者〔腎障害, 高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕 (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し, 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1)腎障害が発現する可能性があるため, 本剤使用開始の2~4週後に1回, その後は定期的に腎機能検査(血清クレアチニン, BUN, 血清カリウム等)を行い, 異常が認められた場合には, 直ちに使用を中止し, 適切な処置を行うこと。 (2)本剤には使用後, 一過性に皮膚刺激感(灼熱感, ほてり感, 疼痛, そう痒感等)が高頻度に認められるが, 通常, 皮疹の改善とともに発現しなくなるので, 皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。 (3)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが, やむを得ず使用する必要がある場合には, 感染部位を避けて使用するか, 又はあらかじめ適切な抗菌剤, 抗ウイルス剤, 抗真菌剤による治療を行う, もしくはこれらとの併用を考慮すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用禁忌(併用しないこと) 本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと。(「その他の注意」の項参照)</p> <p>4. 副作用 総症例1,230例中, 副作用は818例(66.5%)に1,231件, 臨床検査値の異常変動は6例に6件認められた。主な副作用は皮膚刺激感789例(64.1%), 皮膚感染症132例(10.7%)であった。 (承認時: 1999年6月)</p>	<p>(7)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇, リンパ腫発生の可能性があるため, 十分注意すること。 (8)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。 (9)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。</p> <p>3. 相互作用 (1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1754 583 2831 1094"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミュン, ネオーラル)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)</td> <td>高カリウム血症が発現することがある。</td> <td>本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1754 1157 2831 1927"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール 飲食物 グレープフルーツジュース</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し, 腎障害等の副作用が発現することがある。 本剤血中濃度のモニターを行い, 必要に応じて減量・休薬等の処置を行う。</td> <td>本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により, 本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。	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 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール 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, 必要に応じて減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により, 本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
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。																			
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。																			
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 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール 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, 必要に応じて減量・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。																			

プログラフ顆粒 0.2mg, 1mg	プログラフ注射液 5mg																								
<p>(7)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇, リンパ腫発生の可能性があるので, 十分注意すること。</p> <p>(8)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。</p> <p>(9)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。</p>	<p>持性利尿剤(スピロラクトン, トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。</p> <p>(6)高血糖, 尿糖等の瞬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。</p> <p>(7)本剤投与中に心不全, 不整脈, 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。</p> <p>(8)高血圧が発現することがあるので, 定期的に血圧測定を行うこと。</p> <p>(9)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(10)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇, リンパ腫発生の可能性があるので, 十分注意すること。</p> <p>(11)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが, 副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。</p> <p>(12)移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく, また, シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め, 困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し, 本剤に切り換えること。</p>																								
<p>3. 相互作用</p>	<p>3. 相互作用</p>																								
<p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p>	<p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン等</td> <td>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。</td> <td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミュン, ネオーラル)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)</td> <td>高カリウム血症が発現することがある。</td> <td>本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 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。	カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン等</td> <td>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。</td> <td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミュン, ネオーラル)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)</td> <td>高カリウム血症が発現することがある。</td> <td>本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 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。	カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 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。																							
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 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。																							
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。																							
<p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p>	<p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール 飲食物 グレープフルーツジュース</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し, 腎障害等の副作用が発現することがある。 本剤血中濃度のモニターを行い, 必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。</td> <td>本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により, 本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール 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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し, 腎障害等の副作用が発現することがある。 本剤血中濃度のモニターを行い, 必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。</td> <td>本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により, 本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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	本剤の血中濃度が上昇し, 腎障害等の副作用が発現することがある。 本剤血中濃度のモニターを行い, 必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により, 本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
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 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール 飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し, 腎障害等の副作用が発現することがある。 本剤血中濃度のモニターを行い, 必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により, 本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
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 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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	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。																							

販売名	プロトピック軟膏0.03%	プロトピック軟膏0.1%	プログラフカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg																																													
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚刺激感^{注1)}</td> <td>熱感・灼熱感・ほてり感等:38.0%, 疼痛(ヒリヒリ感・しみる等):26.3%, そう痒感(9.1%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚感染症^{注2)}</td> <td>細菌性感染症(毛嚢炎, 伝染性膿痂疹等:9.5%), ウイルス性感染症(単純疱疹, カボジ水痘様発疹等:5.2%)</td> <td>真菌性感染症(白癬等)</td> </tr> <tr> <td>その他の皮膚症状^{注3)}</td> <td></td> <td>ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 丘疹皮膚乾燥, 刺激性接触皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚以外の症状</td> <td></td> <td>皮膚以外の感染症(上気道炎, リンパ節炎等)^{注4)}頭痛, 頭重感</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感・灼熱感・ほてり感等:38.0%, 疼痛(ヒリヒリ感・しみる等):26.3%, そう痒感(9.1%)		皮膚感染症 ^{注2)}	細菌性感染症(毛嚢炎, 伝染性膿痂疹等:9.5%), ウイルス性感染症(単純疱疹, カボジ水痘様発疹等:5.2%)	真菌性感染症(白癬等)	その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 丘疹皮膚乾燥, 刺激性接触皮膚炎	皮膚以外の症状		皮膚以外の感染症(上気道炎, リンパ節炎等) ^{注4)} 頭痛, 頭重感	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚刺激感^{注1)}</td> <td>熱感・灼熱感・ほてり感等:44.3%, 疼痛(ヒリヒリ感・しみる等):23.3%, そう痒感(9.5%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚感染症^{注2)}</td> <td>細菌性感染症(毛嚢炎・伝染性膿痂疹等:7.7%)</td> <td>ウイルス性感染症(単純疱疹, カボジ水痘様発疹等), 真菌性感染症(白癬等)</td> </tr> <tr> <td>その他の皮膚症状^{注3)}</td> <td></td> <td>ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 丘疹皮膚乾燥, 刺激性接触皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚以外の症状</td> <td></td> <td>皮膚以外の感染症(上気道炎, リンパ節炎等)^{注4)}頭痛, 頭重感</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感・灼熱感・ほてり感等:44.3%, 疼痛(ヒリヒリ感・しみる等):23.3%, そう痒感(9.5%)		皮膚感染症 ^{注2)}	細菌性感染症(毛嚢炎・伝染性膿痂疹等:7.7%)	ウイルス性感染症(単純疱疹, カボジ水痘様発疹等), 真菌性感染症(白癬等)	その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 丘疹皮膚乾燥, 刺激性接触皮膚炎	皮膚以外の症状		皮膚以外の感染症(上気道炎, リンパ節炎等) ^{注4)} 頭痛, 頭重感	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン</td> <td>本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。</td> <td>薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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に注意すること。</td> <td>肝薬物代謝酵素 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。</td> </tr> <tr> <td>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 イブプロフェン等</td> <td>腎障害が発現することがある。</td> <td>本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。</td> </tr> <tr> <td>不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン等</td> <td>ワクチンの効果を減弱させることがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。	飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	肝薬物代謝酵素 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 イブプロフェン等	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。
		5%以上	0.1~5%未満																																													
皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感・灼熱感・ほてり感等:38.0%, 疼痛(ヒリヒリ感・しみる等):26.3%, そう痒感(9.1%)																																															
皮膚感染症 ^{注2)}	細菌性感染症(毛嚢炎, 伝染性膿痂疹等:9.5%), ウイルス性感染症(単純疱疹, カボジ水痘様発疹等:5.2%)	真菌性感染症(白癬等)																																														
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 丘疹皮膚乾燥, 刺激性接触皮膚炎																																														
皮膚以外の症状		皮膚以外の感染症(上気道炎, リンパ節炎等) ^{注4)} 頭痛, 頭重感																																														
	5%以上	0.1~5%未満																																														
皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感・灼熱感・ほてり感等:44.3%, 疼痛(ヒリヒリ感・しみる等):23.3%, そう痒感(9.5%)																																															
皮膚感染症 ^{注2)}	細菌性感染症(毛嚢炎・伝染性膿痂疹等:7.7%)	ウイルス性感染症(単純疱疹, カボジ水痘様発疹等), 真菌性感染症(白癬等)																																														
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 丘疹皮膚乾燥, 刺激性接触皮膚炎																																														
皮膚以外の症状		皮膚以外の感染症(上気道炎, リンパ節炎等) ^{注4)} 頭痛, 頭重感																																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																														
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。																																														
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	肝薬物代謝酵素 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 イブプロフェン等	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。																																														
<p>注1) 刺激感が入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。</p> <p>注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。</p> <p>注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。</p> <p>注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用</p> <p>(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。]</p> <p>(2) 授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため使用中の授乳は避けさせること。</p> <p>6. 小児等への使用</p> <p>低出生体重児, 新生児, 乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく, 安全性は確立していない。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>適用部位：皮膚以外の部位(粘膜等)及び外陰部には使用しないこと。また, 眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一, 眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また, 洗い流した後も刺激感が持続する場合は, 医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(1) アルビノ無毛マウスに40週間にわたり UVA 及び UVB を照射し, その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが, この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。</p> <p>(2) マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。</p>	<p>注1) 刺激感が入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。</p> <p>注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。</p> <p>注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。</p> <p>注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への使用</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため注意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用</p> <p>(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。]</p> <p>(2) 授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため使用中の授乳は避けさせること。</p> <p>7. 小児等への使用</p> <p>低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児では本剤の使用経験がないため, 経皮吸収については不明であり, 安全性も確立していないので使用しないこと。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>適用部位：皮膚以外の部位(粘膜等)及び外陰部には使用しないこと。また, 眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一, 眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また, 洗い流した後も刺激感が持続する場合は, 医療機関を受診し治療を受け</p>	<p>* 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。</p> <p>** 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)。</p> <p>4. 副作用</p> <p>本剤を投与した肝移植症例39例(注射25例, カプセル21例及び顆粒15例), 骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例49例(注射23例及びカプセル39例), 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例141例(注射76例, カプセル115例及び顆粒11例)及び腎移植症例328例(注射211例, カプセル290例及び顆粒36例)での主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害(クレアチニン上昇, BUN 上昇, クレアチンクリアランス低下等), 高カリウム血症, 高血糖, 高尿酸血症, 振戦, 胸痛等であった。本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害, 高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN 上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。</p> <p>本剤を投与した全身型重症筋無力症19例(カプセル19例)での主な副作用・臨床検査値異常は、重症筋無力症(クリーゼ)及びリンパ球減少等であった。</p> <p>なお、国内における心移植及び肺移植での臨床成績は得られていない。(効能追加時:2003年1月)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 急性腎不全, ネフローゼ症候群: 急性腎不全, ネフローゼ症候群(各5%未満)があらわれることがあるので, 頻回に臨床検査(クレアチニン, BUN, クレアチンクリアランス, 尿蛋白等)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。</p> <p>2) 心不全, 不整脈, 狭心症, 心膜液貯留, 心筋障害: 心筋障害(ST-T 変化, 心機能低下, 心内腔拡大, 壁肥厚等)(5~15%未満), また心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 狭心症, 心膜液貯留(各5%未満)があらわれることがあるので, 使用に際しては心電図, 心エコー, 胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し, 異常が認められた場合には, 減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 中枢神経系障害: 全身痙攣, 意識障害, 錯乱, 言語障害, 皮質盲, 片麻痺等の脳症の徴候(5%未満)を呈することがあるので, このような症状があらわれた場合には, 神経学的検査やCT, MRIによる画像診断を行うとともに, 減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 脳血管障害: 脳梗塞, 脳出血等の脳血管障害(5%未満)があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には, 神経学的検査やCT, MRIによる画像診断を行うとともに, 減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>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(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。</p> <p>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5%未満)があらわれる</p>																																														

■ は0.5mg, 1mg のみに適用

プログラフ顆粒 0.2mg, 1mg			プログラフ注射液 5mg		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール 飲食物 グレープフルーツジュース		
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に注意すること。	肝薬物代謝酵素 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。	抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
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 イブプロフェン等	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。	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。	肝薬物代謝酵素 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。
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。	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 イブプロフェン等	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。

* 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
本剤を投与した肝移植症例39例 (注射25例, カプセル21例及び顆粒15例), 骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例49例 (注射23例及びカプセル39例), 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例141例 (注射76例, カプセル115例及び顆粒11例) 及び腎移植症例328例 (注射211例, カプセル290例及び顆粒36例) での主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害 (クレアチニン上昇, BUN 上昇, クレアチニンクリアランス低下等), 高カリウム血症, 高血糖, 高尿酸血症, 振戦, 胸痛等であった。本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害, 高血糖及び胸痛であった (表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した (表3)。
本剤を投与した全身型重症筋無力症19例 (カプセル19例) での主な副作用・臨床検査値異常は、重症筋無力症 (クリーゼ) 及びリンパ球減少等であった。
なお、国内における心移植及び肺移植での臨床成績は得られていない。 (効能追加時: 2003年1月)

(1) 重大な副作用
1) 急性腎不全, ネフローゼ症候群: 急性腎不全, ネフローゼ症候群 (各5%未満) があらわれることがあるので、頻回に臨床検査 (クレアチニン, BUN, クレアチニンクリアランス, 尿蛋白等) 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, 狭心症, 心膜液貯留, 心筋障害: 心筋障害 (ST-T 変化, 心機能低下, 心内腔拡大, 壁肥厚等) (5~15%未満), また心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 狭心症, 心膜液貯留 (各5%未満) があらわれることがあるので、使用に際しては心電図, 心エコー, 胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
3) 中枢神経系障害: 全身痙攣, 意識障害, 錯乱, 言語障害, 皮質盲, 片麻痺等の脳症の徴候 (5%未満) を呈することがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT, MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
4) 脳血管障害: 脳梗塞, 脳出血等の脳血管障害 (5%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT, MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
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 (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: 汎血球減少症, 血小板減少性紫斑病 (各5%未満) があらわれる

* 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
本剤を投与した肝移植症例39例 (注射25例, カプセル21例及び顆粒15例), 骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例49例 (注射23例及びカプセル39例), 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例141例 (注射76例, カプセル115例及び顆粒11例) 及び腎移植症例328例 (注射211例, カプセル290例及び顆粒36例) での主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害 (クレアチニン上昇, BUN 上昇, クレアチニンクリアランス低下等), 高カリウム血症, 高血糖, 高尿酸血症, 振戦, 胸痛等であった。本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害, 高血糖及び胸痛であった (表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した (表3)。
なお、国内における心移植及び肺移植での臨床成績は得られていない。 (効能追加時: 2003年1月)

(1) 重大な副作用
1) ショック: 添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック (頻度不明) の発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下, 胸内苦悶, 呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
2) 急性腎不全, ネフローゼ症候群: 急性腎不全, ネフローゼ症候群 (各5%未満) があらわれることがあるので、頻回に臨床検査 (クレアチニン, BUN, クレアチニンクリアランス, 尿蛋白等) 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, 狭心症, 心膜液貯留, 心筋障害: 心筋障害 (ST-T 変化, 心機能低下, 心内腔拡大, 壁肥厚等) (5~15%未満), また心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 狭心症, 心膜液貯留 (各5%未満) があらわれることがあるので、使用に際しては心電図, 心エコー, 胸部X線検査を行うなど患

販売名	プロトピック軟膏0.03%	プロトピック軟膏0.1%	プログラフカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg																																												
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>(3)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。</p> <p>(4)外国において、0.1%軟膏を使用した成人のアトピー性皮膚炎患者に皮膚がんが発生したとの報告がある。</p>	<p>るよう指導すること。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1)本剤を使用した部位を日光に長時間さらさないよう注意すること。また、本剤使用時には日焼けランプや紫外線ランプの使用を避けること。[アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。]</p> <p>(2)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。</p> <p>(3)タクロリムス経口剤・注射剤を投与された移植患者において副作用として腎障害、高血糖、高カリウム血症、胸痛、振戦、感染症等が認められている。</p> <p>(4)精子形成及び運動能に及ぼす影響 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。</p> <p>(5)外国において、本剤を使用したアトピー性皮膚炎患者に皮膚がんが発生したとの報告がある。</p>	<p>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。</p> <p>7)イレウス：イレウス(5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群(5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>9)呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(各5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクラーゼ(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。</p> <p>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。</p> <p>11)リンパ腫：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(5%未満)初期症状：発熱、リンパ節腫大等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。</p> <p>(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等を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1754 863 2831 1587"> <thead> <tr> <th></th> <th>15%以上</th> <th>5~15%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎臓</td> <td>腎障害(BUN上昇,クレアチニン上昇,クレアチンクリアランス低下,尿蛋白)</td> <td></td> <td>尿量減少,多尿,頻尿,残尿感</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td>高血糖,尿糖,高カリウム血症</td> <td>高尿酸血症,高トリグリセライド血症</td> <td>アシドーシス,高コレステロール血症,高リン酸血症,低リン酸血症,高クロール血症,高カルシウム血症,低カルシウム血症,低マグネシウム血症,低蛋白血症,低ナトリウム血症,低カリウム血症</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>血圧上昇</td> <td>浮腫,血圧低下,徐脈,頻脈,動悸,心電図異常</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>振戦,頭痛</td> <td>眼振,外転神経麻痺,めまい,四肢硬直,運動失調,しびれ,感覚異常,不眠,傾眠,意識混濁,失見当識,うつ病,せん妄,興奮,幻覚</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心,嘔吐,腹部膨満感</td> <td>腸管運動障害,食欲不振,下痢,腹痛,胃潰瘍,下血,大腸炎</td> </tr> <tr> <td>脾臓</td> <td></td> <td></td> <td>脾炎,アミラーゼ上昇</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>黄疸,AST(GOT)上昇,ALT(GPT)上昇,AI-P上昇,LDH上昇,γ-GTP上昇</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹,紅斑,そう痒,脱毛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>ほてり</td> <td>胸水,腹水,喘息,咽喉頭異和感,発熱,発赤,全身倦怠感,筋肉痛,関節痛,眼痛,多汗,体重減少,味覚異常,月経過多</td> </tr> </tbody> </table>		15%以上	5~15%未満	5%未満	腎臓	腎障害(BUN上昇,クレアチニン上昇,クレアチンクリアランス低下,尿蛋白)		尿量減少,多尿,頻尿,残尿感	代謝異常	高血糖,尿糖,高カリウム血症	高尿酸血症,高トリグリセライド血症	アシドーシス,高コレステロール血症,高リン酸血症,低リン酸血症,高クロール血症,高カルシウム血症,低カルシウム血症,低マグネシウム血症,低蛋白血症,低ナトリウム血症,低カリウム血症	循環器		血圧上昇	浮腫,血圧低下,徐脈,頻脈,動悸,心電図異常	精神神経系		振戦,頭痛	眼振,外転神経麻痺,めまい,四肢硬直,運動失調,しびれ,感覚異常,不眠,傾眠,意識混濁,失見当識,うつ病,せん妄,興奮,幻覚	消化器		悪心,嘔吐,腹部膨満感	腸管運動障害,食欲不振,下痢,腹痛,胃潰瘍,下血,大腸炎	脾臓			脾炎,アミラーゼ上昇	肝臓			黄疸,AST(GOT)上昇,ALT(GPT)上昇,AI-P上昇,LDH上昇,γ-GTP上昇	血液			貧血,血小板増多,血小板減少,白血球増多,白血球減少,リンパ球減少	皮膚			発疹,紅斑,そう痒,脱毛	その他		ほてり	胸水,腹水,喘息,咽喉頭異和感,発熱,発赤,全身倦怠感,筋肉痛,関節痛,眼痛,多汗,体重減少,味覚異常,月経過多
	15%以上	5~15%未満	5%未満																																												
腎臓	腎障害(BUN上昇,クレアチニン上昇,クレアチンクリアランス低下,尿蛋白)		尿量減少,多尿,頻尿,残尿感																																												
代謝異常	高血糖,尿糖,高カリウム血症	高尿酸血症,高トリグリセライド血症	アシドーシス,高コレステロール血症,高リン酸血症,低リン酸血症,高クロール血症,高カルシウム血症,低カルシウム血症,低マグネシウム血症,低蛋白血症,低ナトリウム血症,低カリウム血症																																												
循環器		血圧上昇	浮腫,血圧低下,徐脈,頻脈,動悸,心電図異常																																												
精神神経系		振戦,頭痛	眼振,外転神経麻痺,めまい,四肢硬直,運動失調,しびれ,感覚異常,不眠,傾眠,意識混濁,失見当識,うつ病,せん妄,興奮,幻覚																																												
消化器		悪心,嘔吐,腹部膨満感	腸管運動障害,食欲不振,下痢,腹痛,胃潰瘍,下血,大腸炎																																												
脾臓			脾炎,アミラーゼ上昇																																												
肝臓			黄疸,AST(GOT)上昇,ALT(GPT)上昇,AI-P上昇,LDH上昇,γ-GTP上昇																																												
血液			貧血,血小板増多,血小板減少,白血球増多,白血球減少,リンパ球減少																																												
皮膚			発疹,紅斑,そう痒,脱毛																																												
その他		ほてり	胸水,腹水,喘息,咽喉頭異和感,発熱,発赤,全身倦怠感,筋肉痛,関節痛,眼痛,多汗,体重減少,味覚異常,月経過多																																												

■ は0.5mg, 1mgのみに適用

プログラフ顆粒 0.2mg, 1mg

- 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（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（5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクラーゼ（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。
- 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。
- 11) リンパ腫：Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（5%未満）初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。

(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等を行うこと。

	15%以上	5～15%未満	5%未満
腎臓	腎障害(BUN上昇,クレアチニン上昇,クレアチンクリアランス低下,尿蛋白)		尿量減少,多尿,頻尿,残尿感
代謝異常	高血糖,尿糖,高カリウム血症	高尿酸血症,高トリグリセライド血症	アシドーシス,高コレステロール血症,高リン酸血症,低リン酸血症,高クロール血症,高カルシウム血症,低カルシウム血症,低マグネシウム血症,低蛋白血症,低ナトリウム血症,低カリウム血症
循環器		血圧上昇	浮腫,血圧低下,徐脈,頻脈,動悸,心電図異常
精神神経系		振戦,頭痛	眼振,外転神経麻痺,めまい,四肢硬直,運動失調,しびれ,感覚異常,不眠,傾眠,意識混濁,失見当識,うつ病,せん妄,興奮,幻覚
消化器		悪心,嘔吐,腹部膨満感	腸管運動障害,食欲不振,下痢,腹痛,胃潰瘍,下血,大腸炎
膵臓			膵炎,アミラーゼ上昇
肝臓			黄疸,AST(GOT)上昇,ALT(GPT)上昇,ALP上昇,LDH上昇,γ-GTP上昇
血液			貧血,血小板増多,血小板減少,白血球増多,白血球減少,リンパ球減少
皮膚			発疹,紅斑,そう痒,脱毛
その他		ほてり	胸水,腹水,喘息,咽喉頭異和感,発熱,発赤,全身倦怠感,筋肉痛,関節痛,眼痛,多汗,体重減少,味覚異常,月経過多

プログラフ注射液 5mg

- 者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 4) 中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候（5%未満）を呈することがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) イレウス：イレウス（5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 10) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 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) リンパ腫：Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（5%未満）初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。

(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等を行うこと。

	15%以上	5～15%未満	5%未満
腎臓	腎障害(BUN上昇,クレアチニン上昇,クレアチンクリアランス低下,尿蛋白)		尿量減少,多尿,頻尿,残尿感
代謝異常	高血糖,尿糖,高カリウム血症	高尿酸血症,高トリグリセライド血症	アシドーシス,高コレステロール血症,高リン酸血症,低リン酸血症,高クロール血症,高カルシウム血症,低カルシウム血症,低マグネシウム血症,低蛋白血症,低ナトリウム血症,低カリウム血症
循環器		血圧上昇	浮腫,血圧低下,徐脈,頻脈,動悸,心電図異常
精神神経系		振戦,頭痛	眼振,外転神経麻痺,めまい,四肢硬直,運動失調,しびれ,感覚異常,不眠,傾眠,意識混濁,失見当識,うつ病,せん妄,興奮,幻覚
消化器		悪心,嘔吐,腹部膨満感	腸管運動障害,食欲不振,下痢,腹痛,胃潰瘍,下血,大腸炎
膵臓			膵炎,アミラーゼ上昇
肝臓			黄疸,AST(GOT)上昇,ALT(GPT)上昇,ALP上昇,LDH上昇,γ-GTP上昇
血液			貧血,血小板増多,血小板減少,白血球増多,白血球減少,リンパ球減少
皮膚			発疹,紅斑,そう痒,脱毛
その他		ほてり	胸水,腹水,喘息,咽喉頭異和感,発熱,発赤,全身倦怠感,筋肉痛,関節痛,眼痛,多汗,体重減少,味覚異常,月経過多

販売名	プロトピック軟膏0.03%	プロトピック軟膏0.1%	プログラフカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg																																																																																																																																																																																																																																																																																			
使用上の注意 (つづき)			<p>表1 主な副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="3">発現率(%)</th> <th colspan="4">程度</th> <th colspan="6">処置(タクロリムス)</th> </tr> <tr> <th>肝移植</th> <th>骨髄移植</th> <th>腎移植</th> <th>高度</th> <th>中等度</th> <th>軽度</th> <th>不明</th> <th>中止</th> <th>休薬</th> <th>減量</th> <th>経過観察</th> <th>継続</th> <th>その他</th> <th>不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>振戦</td> <td>8/39(20.5)</td> <td>18/190(9.5)</td> <td>38/328(11.6)</td> <td>2</td> <td>12</td> <td>50</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>14</td> <td>1</td> <td>43</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>胸痛</td> <td>0/39</td> <td>11/190(5.8)</td> <td>34/328(10.4)</td> <td>5</td> <td>11</td> <td>29</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>24</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ほてり</td> <td>1/39(2.6)</td> <td>18/190(9.5)</td> <td>18/328(5.5)</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>32</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>27</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満感</td> <td>0/39</td> <td>8/190(4.2)</td> <td>22/328(6.7)</td> <td>1</td> <td>9</td> <td>20</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>23</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>0/39</td> <td>22/190(11.6)</td> <td>13/328(4.0)</td> <td>2</td> <td>13</td> <td>20</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>18</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2/39(5.1)</td> <td>31/190(16.3)</td> <td>9/328(2.7)</td> <td>2</td> <td>19</td> <td>21</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>18</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>腎障害</td> <td>-*</td> <td>-*</td> <td>77/309(24.9)</td> <td>5</td> <td>17</td> <td>22</td> <td>33</td> <td>16</td> <td>1</td> <td>37</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>高血糖</td> <td>-*</td> <td>-*</td> <td>79/309(25.6)</td> <td>4</td> <td>11</td> <td>3</td> <td>61</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>50</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 臨床検査値異常として集計</p> <p>表2 主な臨床検査値の異常</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="3">発現率(%)</th> <th rowspan="2">悪化の程度 中央値 (min-max)</th> <th colspan="4">処置(タクロリムス)</th> </tr> <tr> <th>肝移植</th> <th>骨髄移植</th> <th>腎移植</th> <th>中止</th> <th>休薬</th> <th>減量</th> <th>継続</th> <th>不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クレアチニン クリアランス低下</td> <td>1/1</td> <td>25/40(62.5)</td> <td>-*</td> <td>33.5mL/分(6.0~56.1)</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>9</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>BUN上昇</td> <td>8/39(20.5)</td> <td>93/190(48.9)</td> <td>0/19**</td> <td>41mg/dL(22~248)</td> <td>24</td> <td>13</td> <td>22</td> <td>27</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン上昇</td> <td>3/39(7.7)</td> <td>96/190(50.5)</td> <td>0/19**</td> <td>1.8mg/dL(0.9~5.5)</td> <td>26</td> <td>19</td> <td>20</td> <td>22</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>高血糖</td> <td>2/39(5.4)</td> <td>49/173(28.3)</td> <td>0/18**</td> <td>285mg/dL(115~670)</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>25</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>高カリウム血症</td> <td>7/39(17.9)</td> <td>58/188(30.9)</td> <td>66/327(20.2)</td> <td>5.8mEq/L(4.4~7.4)</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>28</td> <td>80</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>高尿酸血症</td> <td>5/39(13.5)</td> <td>22/143(15.4)</td> <td>43/325(13.2)</td> <td>9.9mg/dL(7.0~26.0)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>50</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 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</p> <p>表3 腎機能検査異常値出現時期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">測定例数</th> <th rowspan="2">異常値出現例数</th> <th colspan="6">出現時期</th> <th rowspan="2">異常値出現時期(日) 中央値 (min-max)</th> <th rowspan="2">最悪値出現時期(日) 中央値 (min-max)</th> </tr> <tr> <th>~7日</th> <th>~14日</th> <th>~28日</th> <th>~90日</th> <th>~180日</th> <th>181日~</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クレアチニン上昇</td> <td>221</td> <td>98</td> <td>19</td> <td>17</td> <td>24</td> <td>29</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>24(2~409)</td> <td>38(2~409)</td> </tr> <tr> <td>BUN上昇</td> <td>221</td> <td>100</td> <td>30</td> <td>17</td> <td>20</td> <td>22</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>18(1~409)</td> <td>33(1~409)</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン クリアランス低下</td> <td>41</td> <td>26</td> <td>0</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>28(8~86)</td> <td>48(8~86)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・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</p> <p>5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ウサギ)で催奇形作用, 胎児毒性が報告されている。] (2)授乳婦: 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)</p> <p>6. 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 [及び], 肺移植及び全身型重症筋無力症では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植及び肺移植では使用経験が少なく, 全身型重症筋無力症では使用経験がない。)</p> <p>7. 過量投与 徴候, 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。</p> <p>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。)</p>	項目	発現率(%)			程度				処置(タクロリムス)						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	経過観察	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	項目	発現率(%)			悪化の程度 中央値 (min-max)	処置(タクロリムス)				肝移植	骨髄移植	腎移植	中止	休薬	減量	継続	不明	クレアチニン クリアランス低下	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**	41mg/dL(22~248)	24	13	22	27	15	クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9~5.5)	26	19	20	22	12	高血糖	2/39(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)	5.8mEq/L(4.4~7.4)	4	7	28	80	12	高尿酸血症	5/39(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0~26.0)	1	1	7	50	11	項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 中央値 (min-max)	最悪値出現時期(日) 中央値 (min-max)	~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~	クレアチニン上昇	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 クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8~86)	48(8~86)
	項目	発現率(%)			程度				処置(タクロリムス)																																																																																																																																																																																																																																																																													
		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	経過観察	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																																																																																																																																																																																																																																																																								
項目	発現率(%)			悪化の程度 中央値 (min-max)	処置(タクロリムス)																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明																																																																																																																																																																																																																																																																													
クレアチニン クリアランス低下	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**	41mg/dL(22~248)	24	13	22	27	15																																																																																																																																																																																																																																																																													
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9~5.5)	26	19	20	22	12																																																																																																																																																																																																																																																																													
高血糖	2/39(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)	5.8mEq/L(4.4~7.4)	4	7	28	80	12																																																																																																																																																																																																																																																																													
高尿酸血症	5/39(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0~26.0)	1	1	7	50	11																																																																																																																																																																																																																																																																													
項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 中央値 (min-max)	最悪値出現時期(日) 中央値 (min-max)																																																																																																																																																																																																																																																																												
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~																																																																																																																																																																																																																																																																														
クレアチニン上昇	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 クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8~86)	48(8~86)																																																																																																																																																																																																																																																																												
			<p>■ は0.5mg, 1mg のみに適用 [] は5mg のみに適用</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																			

プログラフ顆粒 0.2mg, 1mg

表1 主な副作用

項目	発現率(%)			程度				処置(タクロリムス)						
	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	経過	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

項目	発現率(%)			悪化の程度 中央値 (min-max)	処置(タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	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**	41mg/dL(22-248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9-5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/39(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)	5.8mEq/L(4.4-7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/39(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0-26.0)	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

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 〔中央値 (min-max)〕	最悪値出現時期(日) 〔中央値 (min-max)〕
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	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 クリアランス低下	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. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1)妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ウサギ)で催奇形作用, 胎児毒性が報告されている。]
- (2)授乳婦: 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)

6. 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)心移植及び全身型重症筋無力症では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植及び肺移植では使用経験が少なく, 肺移植, 全身型重症筋無力症では使用経験がない。)

7. 過量投与

徴候, 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。

8. その他の注意

- (1)免疫抑制剤による治療を受けた患者では, 悪性腫瘍(特にリンパ腫, 皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
- (2)ラット(1.0~3.0mg/kg, 皮下投与)で, 精子数の減少及び精子運動能の低下が, また高用量群では繁

プログラフ注射液 5mg

表1 主な副作用

項目	発現率(%)			程度				処置(タクロリムス)						
	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	経過	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

項目	発現率(%)			悪化の程度 中央値 (min-max)	処置(タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	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**	41mg/dL(22-248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9-5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/39(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)	5.8mEq/L(4.4-7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/39(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0-26.0)	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

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 〔中央値 (min-max)〕	最悪値出現時期(日) 〔中央値 (min-max)〕
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	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 クリアランス低下	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. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1)妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ウサギ)で催奇形作用, 胎児毒性が報告されている。]
- (2)授乳婦: 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)

6. 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)心移植及び肺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。)

7. 過量投与

徴候, 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: 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。

8. 適用上の注意

- (1)アンプルカット時: ガラス微小片の混入を避けるため, エタノール綿等で清拭することが望ましい。
- (2)保管時: 冷蔵庫など低温(10以下)に保存すると凝固することがあるが, これは本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり, 溶解後使用して差し支えない。
- (3)輸液セット等の使用時: ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液セット等の使用は避けること。[本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート

販 売 名	プロトピック軟膏0.03%	プロトピック軟膏0.1%	プログラフカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg
使用上の注意 (つづき)			<p>9. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)ラット（1.0～3.0mg/kg，皮下投与）で，精子数の減少及び精子運動能の低下が，また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。</p>
添付文書の 作成年月日		2002年 8 月改訂	2003年 1 月改訂
備 考			

プログラフ顆粒 0.2mg, 1mg	プログラフ注射液 5mg
<p>殖能の軽度低下が認められた。</p>	<p>(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。]</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)ラット(1.0~3.0mg/kg,皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。</p> <p>(3)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。</p>
2003年1月改訂	2003年1月改訂