＊＊2022年5月改訂（第4版）
＊2022年3月改訂

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	30400AMX00013000
販売開始	2022年5月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

抗FcRn抗体フラグメント製剤
エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

ウィフガート®点滴静注400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg
Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

貯法：2～8℃で保存
＊有効期間：18箇月
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成
本剤1バイアル（20.0mL）中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート80	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性　　状	無色～微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8（対生理食塩液比）

4．効能又は効果
全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

6．用法及び用量
通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]
7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から3日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から3日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1参照]
8.2 本剤の投与により、infusion reactionが発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症のある患者
感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者
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。
9.2 腎機能障害患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]
9.5 妊婦
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。 IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用
10.2 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
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
エクリズマブ（遺伝子組換え）		
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。 ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症(6.8%)

帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
感染症および寄生虫症		帯状疱疹
皮膚および皮下組織障害		発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。

- 患者あたりの投与量(mg)＝患者の体重(kg)[注]×10mg/kg(体重あたりの投与量)
- 本剤の必要量(mL)＝患者あたりの投与量(mg)/20mg/mL(本剤の濃度)
- 必要なバイアル数＝本剤の必要量(mL)/20mL(1バイアルの容量)
- 必要な日局生理食塩液の量＝125mL－本剤の必要量(mL)

注)体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

(1)調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。

(2)本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

(3)滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。

(4)抜き取った本剤を輸液バッグに移す。

(5)算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が125mLになるようにする。

(6)希釈した液を入れた輸液バッグを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

****14.2.3** 孔径0.2μmのポリエーテルスルホン製メンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後4時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を2～8℃で、8時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。

14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)において、本剤が投与され抗体が測定された83例のうち、本剤に対する抗体が17例(20.5%)、中和抗体が6例(7.2%)に認められた[1]。

16. 薬物動態

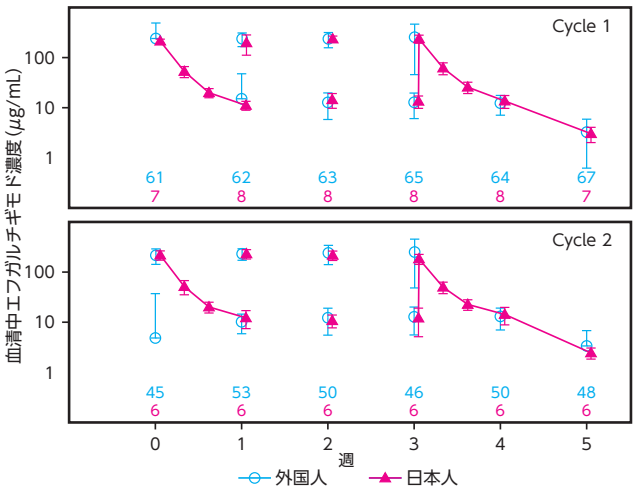
16.1 血中濃度

全身型重症筋無力症患者82例(日本人患者を8例含む)に本剤10mg/kgを週1回計4回静脈内投与を1又は2サイクル行ったとき、初回サイクルと2回目のサイクルを通じ、全体集団におけるC_{max}(範囲221～253μg/mL)及びC_{trough}(範囲10.4～13.9μg/mL)は一定であり、蓄積性は認められていない。日本人患者8例の初回サイクルの初回及び最終投与後薬物動態パラメータを下表に示す[2]。

外国人健康被験者20例に本剤0.2～50mg/kgを単回静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}inf}$は2.0～50mg/kgの範囲で用量に依存せず線形であった(外国人データ)[3]。

投与回数	C_{trough} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)
1回目	NA	213(20.1)	7376(1024)
4回目	13.4(3.71)	237(43.3)	8879(1667)

日本人n=8、平均値(標準偏差)を示す。NA：該当せず



数値上段(青)は外国人、下段(赤)は日本人の例数を示す。

図 本剤反復投与後の血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

16.3 分布

本剤静脈内投与時の分布容積は15～20Lであった(外国人データ)[4]。

16.4 代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

健康成人に本剤10mg/kg単回投与後の本剤の尿中排泄率は投与量の0.1%未満であった(外国人データ)[4]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

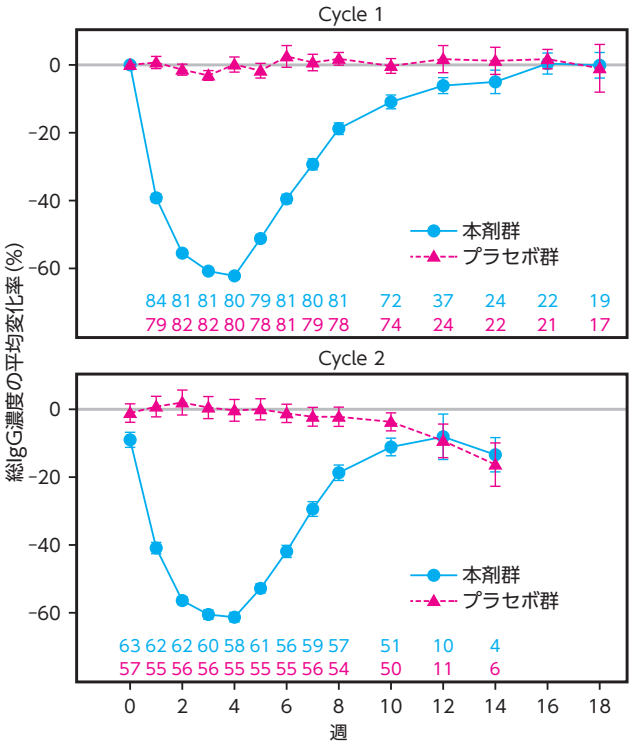
腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤10mg/kgを週1回計4回投与したとき、軽度腎機能障害患者(eGFR:60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)は、腎機能正常患者(eGFR:90mL/min/1.73m²以上)と比較して、4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が28%高くなると推定された。また、eGFRが中央値である100mL/min/1.73m²の患者と比較して、eGFRが5パーセンタイル値の62.2mL/min/1.73m²の患者では4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が72%高くなると推定された[5]。[9.2参照]

16.8 その他

16.8.1 薬力学

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)において、本剤10mg/kg又はプラ

セボを1週間間隔で計4回投与したときの各サイクルにおける総IgG濃度の推移は、以下のとおりであった[6]。



数値上段(青)は本剤群、下段(赤)はプラセボ群の例数を示す。

図　総IgG濃度のベースラインからの変化率(%)(全患者、平均値 ± 標準誤差)

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1705)における統合解析の結果から、本剤投与後の総IgG濃度の最低値の分布は、中央値[25パーセンタイル値, 75パーセンタイル値]は2.54[2.04, 3.25]、[最小値, 最大値]は[0.98, 6.86]g/Lであった。[8.1参照]

なお、臨床試験では本剤の投与によるIgG以外の免疫グロブリン濃度(IgA、IgD、IgE及びIgM)及びアルブミン濃度への影響は認められなかった[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)[8]

全身型重症筋無力症患者167例(日本人患者15例を含む)を対象として、ランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験を実施した。本試験は、治験薬投与期の3週間後に5週間の観察を行う8週間を1サイクルとし、次のサイクルは8週間以降において基準[注1]に合致した場合に開始することが可能とされた(最大3サイクル(最長28週間))。初回サイクルの本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間(サイクル間隔)の中央値(範囲)は本剤群で7.3週間(5.3～23.4週間)であった。治験薬投与期(3週間)において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤10mg/kg又はプラセボを1週間間隔[注2]で計4回1時間かけて静脈内投与したとき、主要評価項目である抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンダー[注3]の割合は、プラセボ群で29.7%(19/64例)、本剤群で67.7%(44/65例)であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた(オッズ比[95%信頼区間]：4.95[2.21,11.53]、p<0.0001、ロジスティック回帰分析、両側正確検定、有意水準両側5%)。抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者、抗体陰性患者及び全体集団(抗アセチルコリン受容体抗体陽性及び陰性患者)における初回サイクルのMG-ADLレスポンダー[注3]の割合及びQMGレスポンダー[注4]の割合は、下表のとおりであった。

	投与群	例数	MG-ADLレスポンダーの割合	QMGレスポンダーの割合
抗AChR抗体陽性集団	プラセボ群	64	29.7% (19/64例)	14.1% (9/64例)
	本剤群	65	67.7% (44/65例)	63.1% (41/65例)
抗AChR抗体陰性集団	プラセボ群	19	63.2% (12/19例)	36.8% (7/19例)
	本剤群	19	68.4% (13/19例)	52.6% (10/19例)
全体集団	プラセボ群	83	37.3% (31/83例)	19.3% (16/83例)
	本剤群	84	67.9% (57/84例)	60.7% (51/84例)

副作用発現頻度は、本剤群で31.0%(26/84例)であった。主な副作用は、処置による頭痛(4例、4.8%)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1705)[9]

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)に参加し、継続投与試験に移行した全身型重症筋無力症患者139例(日本人患者10例を含む)を対象として、非盲検非対照試験が実施された。本試験は、治験薬投与期の3週間後に4週間間隔で来院し観察を行うこと(サイクル間観察期)を1サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準[注1]に合致した場合に開始することが可能とされた。本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間(サイクル間隔)の中央値(各サイクルの中央値の範囲)は約4.1～6.1週間であった。各サイクルの治験薬投与期(3週間)において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤10mg/kgを1週間間隔[注2]で計4回1時間かけて静脈内投与したとき、各サイクルでのベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのMG-ADL総スコア及びQMG総スコアの変化量は下表のとおりであった。

表　各サイクルでのベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのMG-ADL総スコアの変化量(ARGX-113-1705)

MG-ADL総スコア		抗AChR抗体陽性集団		抗AChR抗体陰性集団		全体集団	
		例数	平均値(標準誤差)	例数	平均値(標準誤差)	例数	平均値(標準誤差)
サイクル1	ベースライン	106	9.7 (0.29)	33	10.8 (0.59)	139	9.9 (0.27)
	3週目	103	-5.1 (0.34)	33	-5.4 (0.76)	136	-5.1 (0.32)
サイクル2	ベースライン	95	9.8 (0.33)	30	11.3 (0.58)	125	10.2 (0.29)
	3週目	92	-5.4 (0.38)	28	-5.3 (0.72)	120	-5.4 (0.33)
サイクル3	ベースライン	82	10.1 (0.38)	24	11.3 (0.64)	106	10.3 (0.33)
	3週目	78	-5.5 (0.40)	21	-5.4 (0.88)	99	-5.4 (0.37)
サイクル4	ベースライン	63	10.7 (0.46)	18	11.3 (0.80)	81	10.9 (0.40)
	3週目	60	-6.3 (0.51)	17	-5.6 (1.00)	77	-6.1 (0.45)
サイクル5	ベースライン	47	10.6 (0.53)	15	11.3 (0.80)	62	10.7 (0.44)
	3週目	42	-6.1 (0.53)	15	-6.3 (0.96)	57	-6.1 (0.46)
サイクル6	ベースライン	24	10.5 (0.72)	13	10.5 (0.85)	37	10.5 (0.55)
	3週目	18	-7.1 (0.92)	9	-5.0 (1.13)	27	-6.4 (0.73)
サイクル7	ベースライン	11	12.6 (1.03)	6	13.2 (0.98)	17	12.8 (0.73)
	3週目	10	-8.9 (1.19)	4	-7.0 (1.96)	14	-8.4 (1.00)

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア
下段：ベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのMG-ADL総スコアの変化量

表　各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのQMG総スコアの変化量（ARGX-113-1705）

QMG総スコア		抗AChR抗体陽性集団		抗AChR抗体陰性集団		全体集団	
		例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）
サイクル1	ベースライン	106	15.6 (0.54)	33	16.1 (1.00)	139	15.7 (0.47)
	3週目	100	-4.7 (0.41)	33	-5.2 (0.74)	133	-4.8 (0.36)
サイクル2	ベースライン	95	16.3 (0.59)	30	16.2 (1.01)	125	16.3 (0.50)
	3週目	86	-5.4 (0.43)	25	-3.8 (0.74)	111	-5.0 (0.38)
サイクル3	ベースライン	79	15.7 (0.65)	24	16.5 (0.90)	103	15.9 (0.54)
	3週目	67	-4.5 (0.54)	20	-5.7 (1.03)	87	-4.8 (0.48)
サイクル4	ベースライン	57	15.7 (0.79)	17	15.4 (1.66)	74	15.6 (0.71)
	3週目	48	-4.5 (0.64)	11	-4.8 (1.00)	59	-4.6 (0.55)
サイクル5	ベースライン	39	16.6 (0.90)	12	16.2 (1.18)	51	16.5 (0.74)
	3週目	31	-4.2 (0.68)	10	-4.6 (1.10)	41	-4.3 (0.57)
サイクル6	ベースライン	20	16.9 (1.25)	10	17.1 (1.59)	30	16.9 (0.97)
	3週目	13	-6.3 (1.15)	5	-5.4 (1.96)	18	-6.1 (0.97)
サイクル7	ベースライン	11	19.1 (1.44)	5	20.2 (1.46)	16	19.4 (1.07)
	3週目	9	-5.9 (1.21)	3	-7.7 (2.19)	12	-6.3 (1.03)

上段：ベースラインのQMG総スコア
下段：ベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのQMG総スコアの変化量

副作用発現頻度は、25.9%（36/139例）であった。主な副作用は、気管支炎、筋肉痛及び処置による頭痛（各1例、0.7%）であった。

注1）次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。
- MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
- MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

注2）1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。
注3）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者
注4）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMG総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、胎児性Fc受容体（FcRn）を標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させる[10),11)]。

18.2 FcRnに対する結合作用（*in vitro*）

本剤のヒトFcRnに対する平衡解離定数（Kd）（平均値±標準偏差）は、pH6.0及びpH7.4の条件下において、それぞれ0.35±0.06 nmol/L及び8.59±1.35 nmol/Lであった[12)]。

18.3 内因性IgGに対する作用（*in vivo*）

本剤20mg/kgをサルに単回静脈内投与したとき、血清中IgG濃度の減少が認められた[13)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
Efgartigimod Alfa
(Genetical Recombination)（JAN）

本　　質：エフガルチギモド　アルファは、遺伝子組換えヒトIgG1 Fcドメイン類縁体であり、ヒトIgG1の221～447番目（Eu番号）のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモド　アルファの32、34、36、213及び214番目のアミノ酸残基はそれぞれTyr、Thr、Glu、Lys及びPheに置換されている。エフガルチギモド　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモド　アルファは、227個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約54,000）である。

20．取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

ウィフガート点滴静注400mg：1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：免疫原性（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.4.1）
2）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1.1.1）
3）社内資料：用量比例性（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.2）
4）社内資料：第I相試験（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1）
5）社内資料：腎機能障害（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.7.5）
6）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.2.2）
7）社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験、Pooling Block 2:エフガルチギモドを投与したすべてのgMG患者（2022年1月20日承認、CTD2.7.4.3.1.1; 3.2.1; 3.3.2）
8）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.4）
9）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1705試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.5）
10）Ulrichts P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372–4386.
11）Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283–1288.
12）社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
13）社内資料：カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.3.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
107-0052　東京都港区赤坂二丁目5番8号
ヒューリックJP赤坂ビル
TEL：0800-999-2100

26．製造販売業者等

26.1．製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

添付文書は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

＊＊2021年10月改訂（第39版）D34
＊2021年１月改訂

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注0.5g/10mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注1g/20mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注2.5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注5g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注10g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
Venoglobulin®IH5%I.V.0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年９月				2013年５月
販売開始	1992年１月	1996年９月	1992年１月	2002年10月	2013年７月
再評価結果	2001年８月				—
再審査結果	2003年６月				—
効能追加	2019年12月				

貯　　法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から２年
（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は，貴重な人血液を原料として製剤化したものである．原料となった血液を採取する際には，問診，感染症関連の検査を実施するとともに，製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し，感染症に対する安全対策を講じているが，人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため，疾病の治療上の必要性を十分に検討の上，必要最小限の使用にとどめること．（「使用上の注意」の項参照）

【警告】
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は，腎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）本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
（２）遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず，低血糖症等が発現し，肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある．〕

【原則禁忌】（次の患者には投与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投与すること）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		500mg製剤（10mL）	1,000mg製剤（20mL）	2,500mg製剤（50mL）	5,000mg製剤（100mL）	10,000mg製剤（200mL）
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物〔１瓶中〕	D-ソルビトール	474mg	948mg	2,370mg	4,740mg	9,480mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である．					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）					
備考	人免疫グロブリンGは，ヒト血液に由来する． （採血国：日本，採血の区別：献血）					

【効能・効果】

●500mg製剤（10mL），1,000mg製剤（20mL），2,500mg製剤（50mL），5,000mg製剤（100mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

●10,000mg製剤（200mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善

7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)
8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
11. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

＜参考＞規格別の効能の有無

効能・効果	500mg製剤(10mL)	1,000mg製剤(20mL)	2,500mg製剤(50mL)	5,000mg製剤(100mL)	10,000mg製剤(200mL)
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり				
2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり				
3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4. 川崎病の急性期	効能あり				
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(筋力低下の改善)	効能あり				
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(進行抑制)	効能あり				
8. 全身型重症筋無力症	効能あり				
9. 天疱瘡	効能あり				
10. IgG2値低下を伴う，反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし
11. 水疱性類天疱瘡	効能あり				
12. ギラン・バレー症候群	効能あり				
13. 腎移植術前脱感作	効能あり				

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1)**重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は**，適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること．

(2)**川崎病に用いる場合は**，発病後7日以内に投与を開始することが望ましい．

(3)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は**，原則として，下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること．

[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]

①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合

本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えている患者．

②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合

本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えており，4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で，血中CK値の低下が認められていない患者．

(4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)．

(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合は**，「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの，症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること．

(6)**全身型重症筋無力症に用いる場合は**，ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること．また，本剤による治療を行う前に，胸腺摘除術の実施を考慮すること．(臨床試験では，プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上，又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり，現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し，本剤の有効性及び安全性が検討されている．〔【臨床成績】6.の項参照〕)

(7)**天疱瘡に用いる場合は**，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾロン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

(8)腫瘍随伴性天疱瘡，疱疹状天疱瘡，薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない．

(9)**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は**，投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること．

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上，又は，急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること．

・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること．

・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること．

(10)**水疱性類天疱瘡に用いる場合は**，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する．なお，直接静注する場合は，きわめて緩徐に行うこと．

・**低並びに無ガンマグロブリン血症**：
通常，1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する．患者の状態によって適宜増減する．

・**重症感染症における抗生物質との併用**：
通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する．

・**特発性血小板減少性紫斑病**：
通常1日に，人免疫グロブリンGとして200～400mg(4～8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する．なお，5日間使用しても症状に改善が認められない場合は，以降の投与を中止すること．年齢及び症状に応じて適宜増減する．

・**川崎病の急性期**：
通常，人免疫グロブリンGとして1日に400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注，若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する．

・**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)**：
通常，成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する．

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善**：
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する．

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)**：
通常，人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1

日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する.

・全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る):
通常,成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する.

・天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合):
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず,発症を繰り返す場合に限る):
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重,2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する.投与間隔は,通常,4週間とする.

・水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合):
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例):
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作:
通常,人免疫グロブリンGとして,1日あたり1,000mg(20mL)/kg体重を点滴静注する.ただし,患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する.なお,総投与量は4,000mg(80mL)/kg体重を超えないこと.

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること).
(2)**投与速度:**
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内,また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので,これらの時間帯については特に注意すること.
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し,副作用等の異常所見が認められなければ,徐々に速度を上げてもよい.ただし,0.06mL/kg/分を超えないこと.2日目以降は,前日に耐容した速度で投与することができる.
②**川崎病の患者に対し,2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合**は,基本的には①の投与速度を遵守することとするが,急激な循環血液量の増大に注意し,12時間以上かけて点滴静注すること.
(3)**低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は,血清IgGトラフ値を参考に,基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて,投与量,投与間隔を調節する必要があることを考慮すること.
(4)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において,少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない).
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善**は,本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと.
(6)**天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善**は,本剤投与終了4週後までに認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと.
(7)**血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は,本剤の投与は6回を目安とすること.なお,投与を再開する場合には,対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し,本剤投与の要否を判断すること.
(8)**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合**は,本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが,患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること.

【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)IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある.〕
(2)腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある.〕
(3)脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある.〕
(4)血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある.〕
(5)溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない.感染した場合には,発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある.〕
(6)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない.感染した場合には,持続性の貧血を起こすことがある.〕
(7)心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある.〕

2. 重要な基本的注意
患者への説明:本剤の使用にあたっては,疾病の治療における本剤の必要性とともに,本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが,血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを,患者に対して説明し,理解を得るよう努めること.
(1)本剤の原材料となる献血者の血液については,HBs抗原,抗HCV抗体,抗HIV-1抗体,抗HIV-2抗体,抗HTLV-1抗体陰性で,かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している.更に,HBV,HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し,適合した血漿を本剤の製造に使用しているが,当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する.本剤は,以上の検査に適合した血漿を原料として,Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理,DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり,ウイルス不活化・除去を目的として,製造工程において60℃,10時間の液状加熱処理,ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが,投与に際しては,次の点に十分注意すること.
1)血漿分画製剤の現在の製造工程では,ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため,本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので,投与後の経過を十分に観察すること.
2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない.しかしながら,製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの,理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので,投与の際には患者への説明を十分行い,治療上の必要性を十分検討の上投与すること.
(2)**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので,注意して使用し,経過を十分観察すること.特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに,経過を十分に観察すること.(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
(3)本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する.したがって,血液型がO型以外の患者に大量投与したとき,まれに**溶血性貧血**を起こすことがある.
(4)本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.
(5)小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること.
(6)川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合,AST(GOT),ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので,投与後の観察を十分に行うこと.
(7)川崎病の患者における追加投与は,本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で,症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと.〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない.〕
(8)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において,本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には,治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で,本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない).
(9)本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合,以下の点に注意すること.
1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.
2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性,安全性は確立していないことに留意する

こと.

3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること.

4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること.

(10) 本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.

(11) ギラン・バレー症候群においては，筋力低下の改善が認められた後，再燃することがあるので，その場合には本剤の再投与を含め，適切な処置を考慮すること.

(12) 本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合，大量投与に伴う水分負荷を考慮し，適切な水分管理を行うこと.

3. 相互作用

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
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は，生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので，生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること．また，生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は，投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい．なお，特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，川崎病，多発性筋炎・皮膚筋炎，多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)，全身型重症筋無力症，天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ギラン・バレー症候群，腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は，原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること.	本剤の主成分は免疫抗体であるため，中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある.

4. 副作用

・低並びに無ガンマグロブリン血症※：

15例中4例(26.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，悪心2件(13.3%)，嘔吐2件(13.3%)であった(承認時).

※「通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する.」に従って投与された際の副作用発現状況である.

・重症感染症における抗生物質との併用：

26例中副作用は認められなかった(承認時).

・特発性血小板減少性紫斑病：

15例中副作用は認められなかった(承認時).

・川崎病：

311例中16例(5.1%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱7件(2.3%)，悪寒5件(1.6%)，振戦3件(1.0%)であった(承認時).

また，承認後の使用成績調査では，2,044例中224例(11.0%)に副作用が認められた．主な副作用は，悪寒70件(3.4%)，肝機能異常40件(2.0%)，AST(GOT)増加36件(1.8%)，発熱28件(1.4%)であった(再審査終了時).

・多発性筋炎・皮膚筋炎：

52例中27例(51.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，γ-GTP増加7件(13.5%)，ALT(GPT)増加5件(9.6%)，AST(GOT)増加5件(9.6%)であった(承認時).

・全身型重症筋無力症：

23例中14例(60.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，ALT(GPT)増加7件(30.4%)，AST(GOT)増加6件(26.1%)，発疹3件(13.0%)，γ-GTP増加3件(13.0%)であった(承認時).

・血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：

39例中11例(28.2%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱9件(23.1%)，蒼白4件(10.3%)，振戦3件(7.7%)であった(承認時).

・ギラン・バレー症候群：

21例中18例(85.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(33.3%)，異汗性湿疹4件(19.0%)，肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時).

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

17例中11例(64.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(41.2%)，発疹5件(29.4%)，胸部不快感4件(23.5%)であった(承認時).

なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0%(224例/2,044例)で，そのうちショック0.8%(16例18件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)2.7%(56例67件)であり，重篤な副作用の発現率は2.9%(59例84件)であった．また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例268件)で，そのうちショック17例/1,000kg(72例79件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)26例/1,000kg(111例130件)であった.

(1)重大な副作用

1)**ショック，アナフィラキシー**(2.1%)：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと.

2)**肝機能障害**(1.0%)，**黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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，適切な処置を行うこと.

3)**無菌性髄膜炎**(0.2%)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.

4)**急性腎障害**(1.0%)：急性腎障害があらわれることがあるので，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値(BUN，血清クレアチニン等)の悪化，尿量減少が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，急性腎障害の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.

5)**血小板減少**(0.2%)：血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと.

6)**肺水腫**(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の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.

7)**血栓塞栓症**(0.4%)：大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状(めまい，意識障害，四肢麻痺等)，胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8)**心不全**(頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2)その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと.

種類＼頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症[注]		発疹，汗疱	蕁麻疹，顔面潮紅，局所性浮腫，瘙痒感	全身発赤，水疱
精神神経系[注]		振戦	不穏	痙攣，傾眠，意識障害，しびれ
循環器[注]		顔色不良，血圧上昇	四肢冷感	徐脈

種類＼頻度	5％以上	0.5～5％未満	0.5％未満	頻度不明
肝臓	肝機能検査値の異常〔AST(GOT)，ALT（GPT），γ-GTP，Al-Pの上昇等〕			
呼吸器			咳嗽，喘息様症状	低酸素血症
消化器		悪心，嘔吐	下痢	腹痛
血液		白血球減少	好中球減少，好酸球増多	溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，倦怠感，CK(CPK)上昇	体温低下，背部痛，ほてり，静脈炎	四肢痛，関節痛，不機嫌，血管痛

注）このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

（1）一般に高齢者では生理機能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．

（2）一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ，血栓塞栓症を起こすおそれがあるので，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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害(流産，胎児水腫，胎児死亡)が起こる可能性がある．〕

7. 小児等への投与

（1）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

小児等に対する安全性は確立していない．

（2）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．

**** 8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤には供血者由来の各種抗体(各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体，自己抗体等)が含まれており，投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する．

9. 適用上の注意

（1）調製時：

1）他剤との混合注射を避けること．

2）使用後の残液は，細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり，しかも保存剤が含有されていないため)．

（2）投与時：

1）室温程度に戻した後投与すること．

2）不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない．

3）本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合，浮遊物が発生する可能性がある．投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること．浮遊物が認められた場合には投与しないこと．

4）静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．〔乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部位を中心に皮膚潰瘍，皮膚壊死があらわれた例が報告されている．〕

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±3日及び28±6日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症[2]

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において，高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG)（3週間ごとに350～600mg/kg)の治療を受け，血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが，未治療，筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG（3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され，血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある．

2. 重症感染症[3]

再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．

解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率はIVIG群61.5％(163/265)，対照群47.3％(113/239)であった．

3. 特発性血小板減少性紫斑病[4]

特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について，5万/mm^{3}以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％(4/5)，成人で66.7％(6/9)，合計71.4％(10/14)であった．

4. 川崎病[5,6]

多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，5日間連日投与群の有効率は，95.4％(145/152)であり，200mg/kg体重/日，5日間連日投与群の87.1％(128/147)に比し，有意に優れていた(差の95％信頼区間4.0～10.8％)[5]．

海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日，4日間連日投与群／2g/kg体重単回投与群)は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94(p＝0.045)，1.84(p＝0.099)，登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33(p＝0.067)，1.67(p＝0.307)であったと報告されている[6]．

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎[7]

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験(G群：第1期本剤，第2期プラセボ，P群：第1期プラセボ，第2期本剤)において，400mg/kg体重を5日間投与した．その結果，第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり，G群(本剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p＝0.0004)．なお，第1期でのMMT合計スコア変化量は，G群(本剤)でP群(プラセボ)の変化量を上回った(本試験では，本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)．

表　第1期のG群(本剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群 (本剤，12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [−4.8，8.5]
P群 (プラセボ，14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. 全身型重症筋無力症[8]

既存治療(ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した．本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3～5回実施した結果，最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p<0.0001)．

なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では，本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
本剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	−3.3±3.4	0.2 [−2.1，2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	−3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制[9]

血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して，本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％(26/33)であった．また，本剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した．

8. ギラン・バレー症候群[10]

重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果，投与後4週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は71.4％(15/21例)であった．

9. 腎移植術前脱感作[11]

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者(CDC-T陰性かつFCXM-T陽性)のうち，血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に，本剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した．その結果，主要評価である本剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1％（8/17例)であった．また，本剤投与開始4週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8％（10/17例)であった．

【薬効薬理】

1. **抗体活性**[12]
本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
2. **オプソニン効果**[13]
本剤のオプソニン効果(食菌促進効果，殺菌促進効果)は，*in vitro*において，対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
3. **補体共存下の殺菌効果**[13]
本剤はFc部分を完全に保持しているため，補体の正常な活性化能を有する．補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
4. **血小板減少抑制効果**[14]
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて，用量依存的に血小板数の減少が抑制された．
5. **マウス川崎病様心動脈炎に対する効果**[15]
LCWE(*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract)誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し，同種IgGは抑制効果を示した．
6. **筋炎に対する効果**[16]
C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて，プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[17]
本剤投与により，ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて，歩行機能の低下を改善した．
8. **IgG2による細菌数の減少促進効果**[18]
肺炎球菌臨床分離株に対して，4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し，好中球の貪食作用を促進するとともに，マウス血液中からの細菌数の減少を早めた．
9. **抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果**[19]
HLA-A2高感作モデルマウスにおいて，本剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ，補体依存性細胞傷害を抑制した．

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与した場合は，医薬品名(販売名)，その製造番号(ロット番号)，投与した日，投与を受けた患者の氏名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること．

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

1. **川崎病**
急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現，臨床効果等に関するデータを収集する目的で，適切な市販後調査を実施すること．
2. **全身型重症筋無力症**
全身型重症筋無力症について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．
3. **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

【包　装】

献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL	10mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注1g/20mL	20mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注5g/100mL	100mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注10g/200mL	200mL	1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. **主要文献**

1)兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1273-1282
2)Liese J. G, et al.：Am J Dis Child　1992；**146**(3)：335-339
3)正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**(3)：199-217
4)安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1295-1301
5)森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6)Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7)Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol. 2012；**22**：382-393
8)日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9)崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**(2)：70-79
10)野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；**29**(1)：56-67
11)Kakuta Y, et al.：Transplant Direct. 2017；**4**：e336
12)土居卓治　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：3999-4004
13)中島常隆　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：4005-4009
14)禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；**57**(10)：1632-1640
15)沖津祥子　他：炎症　1996；**16**(6)：395-402
16)日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
17)日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
18)中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；**46**(6)：223-229
19)日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

＊ 2. **文献請求先**

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい．

一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦３－１－１
電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています．

＊ 製造販売元
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦３−１−１

D

(2021-10)

＊＊2020年４月改訂（第２版）
＊2019年６月改訂

日本標準商品分類番号
873999

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®カプセル0.5mg
プログラフ®カプセル1mg
Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

	カプセル0.5mg	カプセル１mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年８月	1993年６月

貯法：室温保存
有効期間：３年

1.警告
〈効能共通〉
1.1 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。
1.2 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。［16.1.10 参照］
〈臓器移植〉
1.3 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。
〈関節リウマチ〉
1.4 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。
〈ループス腎炎〉
1.5 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。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉
1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者［10.1 参照］
2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［8.2、10.1 参照］
2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1 参照］

3.組成･性状
3.1 組成

	有効成分（１カプセル中）	添加剤
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
プログラフカプセル１mg	日局 タクロリムス水和物　1.02mg（タクロリムスとして１mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色			㊦607
			号数	重量	
			５号	約93mg	
プログラフカプセル１mg	硬カプセル剤	白色			㊦617
			号数	重量	
			５号	約93mg	

4.効能又は効果
○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
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症
○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○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）
○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）
○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

5.効能又は効果に関連する注意
〈骨髄移植〉
5.1 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。
〈重症筋無力症〉
5.2 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。
〈関節リウマチ〉
5.3 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。
〈ループス腎炎〉
5.4 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。
〈潰瘍性大腸炎〉
5.5 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。
5.6 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。

6.用法及び用量
〈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。

47813SgK
PRG31102Z31

〈肝移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。
〈心移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈肺移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/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。
〈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0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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。
7.2 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。
7.2.1 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；16.1.10参照］
7.2.2 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。
7.3 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20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1参照］
7.4 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。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。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 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。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照］
〈骨髄移植〉
7.6 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。［11.1.1参照］
7.7 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。
〈重症筋無力症〉
7.8 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。
〈関節リウマチ〉
7.9 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。［9.8参照］
〈ループス腎炎〉
7.10 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。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.11 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。
7.12 原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。［17.1.12参照］
7.12.1 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。

7.12.2 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。

7.12.3 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。

7.13 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。

7.14 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。

7.15 通常、3カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

7.16 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。

7.17 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。

7.18 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。[17.1.13参照]

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腎障害の発現頻度が高いので、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。[8.11、8.12、11.1.1参照]

8.2 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。[2.3、10.1参照]

8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、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。[11.1.14、11.1.15参照]

8.4 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。[8.13、11.1.2参照]

8.5 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。

8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10参照]

8.7 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。[10.2、11.1.13参照]

8.8 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。

〈骨髄移植〉

8.9 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。

〈重症筋無力症〉

8.10 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。

〈関節リウマチ〉

8.11 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腎障害の発現に注意すること。[8.1参照]

〈ループス腎炎〉

8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1参照]

8.13 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。[8.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

8.14 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

8.15 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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10参照]

9.1.2 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。[11.1.18参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。[11.1.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。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。

9.3 肝機能障害患者

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。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。

9.5 妊婦

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。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[1)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[2)]。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[3)4)]。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、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を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。[7.9参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 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 [2.4参照]	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） [2.2参照]	副作用が増強されたとの報告[5]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。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある[5]。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン （アルダクトンA） 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） [2.3、8.2参照]	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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	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。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	テラプレビル	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。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある[6]。
*	グラゾプレビル レテルモビル	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。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	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。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
	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	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ため、本剤の血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 （DMARD） メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

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

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

11.副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～５％未満）、**ネフローゼ症候群**（0.1％未満）

[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～５％未満）

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、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～５％未満）

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、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。

11.1.4 脳血管障害（0.1～５％未満）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害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こと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～５％未満）

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があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～５％未満）、**無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**（いずれも頻度不明）

11.1.7 イレウス（0.1～５％未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～５％未満）

11.1.10 感染症（15%以上）

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症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。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～５％未満）

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（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。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～５％未満）

[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～５％未満）、**高血糖**（15％以上）

[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

〈関節リウマチ〉

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）

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。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	５％以上	0.1～５％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1％）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
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	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		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	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、Al-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	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

8 1 3 S 9 K

プログラフ®カプセル0.5mg/1mg

13. 過量投与

13.1 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)]。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 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。

15.1.3 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。

〈ループス腎炎〉

** 15.1.4 承認時までの臨床試験において、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。なお、市販後の調査（1355例）において、5年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は2.9％であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植［7.5参照］

(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[10)]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	トラフ値※（ng/mL）	F※※（%）
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12時間後血中濃度　（平均±S.D.）

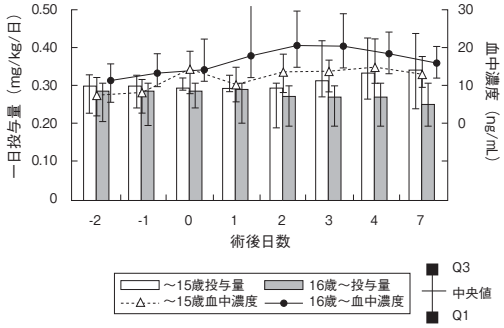
※※生体内利用率

(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[11)]。

	Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（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±S.D.）

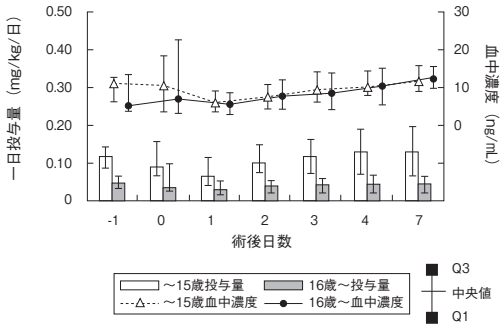
(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[12)]。



16.1.2 肝移植［7.5参照］

(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[13)]（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[14)]。

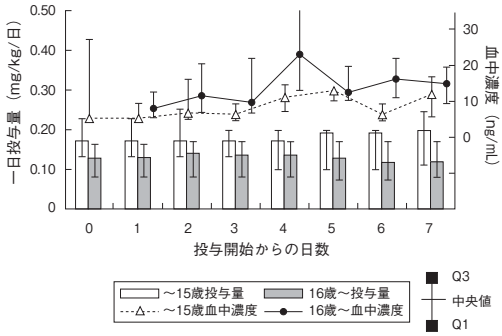


16.1.3 小腸移植

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[15]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植［7.5参照］

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]。



16.1.5 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[17]。

市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）3mg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]。

16.1.6 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3mg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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (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3mg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。

16.1.7 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（1.70～7.30ng/mL）であった[22]。

16.1.8 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[23]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	AUC_{0-12h}（ng·h/mL）
2.4±1.4	22±13	136±105

（平均±S.D.）

16.1.9 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6.55ng/mL（2.52～11.40ng/mL）であった。その時の平均投与量は0.0721mg/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]。

16.1.10 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[25]。［1.2、7.2.1参照］

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比（顆粒/カプセル）	
		Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC_{0-12h}
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
平均値±S.D.	－	－	－	－	－	1.18±0.50	1.08±0.51

16.2 吸収

16.2.1 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[26]（外国人データ）。

16.2.2 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[27]。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 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[4]（外国人データ）。［9.6参照］

16.3.3 ラットに^{14}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[28]。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［10.参照］

16.4.2 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[29]（外国人データ）。

16.5 排泄

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[30]（外国人データ）。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。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（35例）、国内後期第Ⅱ相試験（69例）、国内第Ⅲ相比較試験（82例）

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[10)31)32)]。

(2) 国内第Ⅲ相試験

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[33]。

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[25)34)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991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パ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、1990～1995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[35)36)]。

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[37)38)]。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

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[39)～42)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺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[41)43)44)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

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[45)46)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

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[47)～49)]（外国人データ）。

17.1.7 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］

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）

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gradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4％）であった[50)～52)]。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3％（3/9例）であった[53)]。

［治療投与］

(2) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39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[54)]。

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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[55)]。

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、5mg/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[56)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

	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［－3.342～0.184］
投与終了前4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48［－6.010～－0.953］

※プレドニゾロン換算量　（平均±S.D.）

※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

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Ⅲ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）[57)]。

合計QMGスコアの推移

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

（平均±S.D.）

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ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Ⅲ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[58)～61)]。

ACR20改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量※		
	プラセボ	1.5mg	3mg
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3mgである。

※※実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

試験名	一日投与量※		
	1.5mg	1.5mg開始3mgまで増量可	3mg
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3mgまで増量可である。

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

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63例を対象とし、プログラフカプセル群28例、プラセボ群35例に28週間投与した。プログラフカプセル群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各々－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[62)]。

	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	3.3±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］
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0～3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。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験［7.12参照］

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、プログラフカプセル群32例、プラセボ群30例に2週間投与した（比較試験）。プログラフカプセル群における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった[63)]。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、プログラフカプセルを2週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5％（5/11例）であった[64)]。両試験とも用量は1回0.025mg/kg1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した[注)]。

また、第Ⅲ相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5～10ng/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）[63)]及び66.7％（6/9例）[64)]であった。

表1　DAIスコア改善率

	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[63)64)]

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。

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）	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/((C_{12h}+C_{24h})/2\times 3)$
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	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C_{trough}$

D_{old}：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	50.0≦～<70.0	70.0≦～<90.0	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_{12h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{24h}を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{24h}\times 2.5)$より、また$C_{24h}$が定量下限値未満又は欠測の場合、$C_{12h}$を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{12h}\times 4)$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。

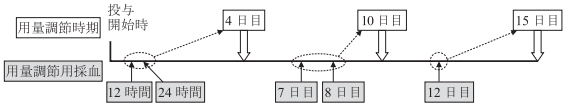
※3：$C^{\#}$が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（＝7.5/12.5倍）した用量とする。

$C^{\$}$：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。

C_{trough}：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



〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

17.1.13 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験（単群の多施設共同オープン試験）［7.18参照］

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プセルを52週間投与した。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[65)]。

17.2 製造販売後調査等

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

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[66)]。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査

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[67)]。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

（1）使用成績調査・長期特別調査

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[68)]。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

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[69)]。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

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[70)]。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ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[71)]。

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。

［治療投与］

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[71)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[72)]。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン（IL）-2及びインターフェロン（IFN）-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する[73)～75)]。

18.2.2 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、免疫系細胞に対する選択性が示されている[73)74)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[76)]、イヌ[77)]、ラット[78)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 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[79)～81)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[82)]、ラット[83)]）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。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[84)]、イヌ[85)]、ラット[86)]）、心移植モデル（ラット）[87)]、肺移植モデル（イヌ）[88)]及び膵移植モデル（イヌ）[89)]における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用

関節炎モデル（ラット）における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する[90)～92)]。

18.5 腎炎に対する作用

腎炎モデル（マウス）における抗二重鎖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[93)94)]。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル（マウス）において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し[95)]、大腸炎病態を軽減する[96)]。

18.7 間質性肺炎に対する作用

間質性肺炎モデル（マウス）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[97)]。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する[98)99)]。

18.8 重症筋無力症に対する作用

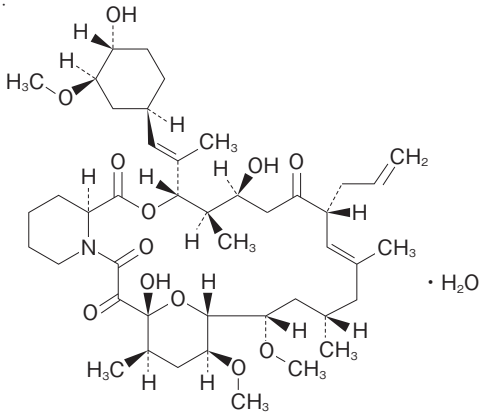
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[100)]。

19. 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）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26a*S*)-5, 19-Dihydroxy-3-{(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-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-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}・H_2O$
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。

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているので、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）
〈プログラフカプセル1mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992；26（3）：969-981［PRG-01148］
2）Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013；76（6）：988-996［PRG-36798］
3）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28（8）：1174-1187［PRG-36799］
4）Jain, A. et al.：Transplantation 1997；64（4）：559-565［PRG-05533］
5）Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6）Garg, V. et al.：Hepatology 2011；54（1）：20-27［PRG-28255］
7）Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996；62（9）：1376-1377［PRG-04546］
8）Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997；35（4）：395-399［PRG-05400］
9）社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10）石橋道男 他：移植 1994；29（3）：294-313［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）
13）McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993；55（6）：1328-1332［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. 1994；26（3）：1609-1610［PRG-02370］
16）社内報告書：骨髄移植患者・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（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（1））（DIR050001）
20）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（2））（DIR050002）
21）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（3））（DIR050003）
22）社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態（2007年1月26日承認 CTD 2.7.2）（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 1999；12（5）：537-543［PRG-08414］
26）Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996；59（2）：151［PRG-03974］
27）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（2009年7月7日承認 CTD 2.7.2.3.3）（DIR090109）
28）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13（3）：259-265［PRG-06905］
29）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744［PRG-00688］
30）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740［PRG-00687］
31）深尾　立 他：移植 1994；29（6）：614-631［PRG-02754］
32）落合武徳 他：移植 1994；29（6）：650-681［PRG-02756］
33）高橋公太 他：移植 1994；29（6）：682-697［PRG-02757］
34）大島伸一 他：移植 2001；36（1）：20-38［PRG-10222］
35）上本伸二 他：臨床麻酔 1993；17（8）：1087-1089［PRG-01833］
36）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61（2）：247-252［PRG-03643］
37）上本伸二 他：今日の移植 1999；12（4）：445-451［PRG-08155］
38）上本伸二 他：今日の移植 2000；13（2）：185-194［PRG-08973］
39）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781［PRG-07233］
40）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345［PRG-07960］
41）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65（1）：109-113［PRG-06237］
42）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772［PRG-03803］
43）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585［PRG-03344］
44）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68（1）：67-71［PRG-08173］
45）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312［PRG-05540］
46）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30（2）：521［PRG-06437］
47）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118［PRG-08067］
48）古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536［PRG-05378］
49）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581［PRG-25785］
50）平岡　諦 他：今日の移植 1997；10（4）：593-604［PRG-05380］
51）金丸昭久 他：今日の移植 1998；11（3）：367-380［PRG-06465］
52）平岡　諦 他：今日の移植 1998；11（5）：649-676［PRG-07196］
53）平岡　諦 他：今日の移植 2000；13（3）：277-288［PRG-09279］
54）正岡　徹 他：今日の移植 1993；6（3）：313-320［PRG-01707］
55）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
56）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
57）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
58）Kondo, H. et al.：J. Rheumatol. 2004；31（2）：243-251［PRG-15720］
59）社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－4））（DIR050004）
60）社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－5））（DIR050005）
61）Kawai, S. et al.：Rheumatology 2006；45（4）：441-444［PRG-19478］
62）社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（2007年1月26日承認 CTD 2.7.6.1、CTD 2.7.3.3）（DIR070004）

63）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090105）
64）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者･第Ⅲ相非盲検試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090106）
65）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（2013年６月14日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR130022）
66）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
67）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
68）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
69）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
70）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
71）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
72）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8［PRG-03740］
73）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265［PRG-00003］
74）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663［PRG-09368］
75）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757［PRG-10660］
76）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71［PRG-00207］
77）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67［PRG-00039］
78）稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89［PRG-00110］
79）岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444［PRG-00678］
80）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95［PRG-00216］
81）Loreal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828［PRG-00715］
82）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
83）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110（2）：357-364［PRG-00582］
84）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106（2）：444-451［PRG-00091］
85）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：53-56［PRG-00035］
86）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
87）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44（6）：734-738［PRG-00050］
88）和田洋巳 他：今日の移植 1992；5（4）：387-391［PRG-01270］
89）剣持　敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93（6）：626-631［PRG-01169］
90）Sakuma, S. et al.：Inflamm. Res. 2001；50（10）：509-514［PRG-11482］
91）Magari, K. et al.：Inflamm. Res. 2003；52（12）：524-529［PRG-15696］
92）Magari, K. et al.：J. Rheumatol. 2003；30（10）：2193-2200［PRG-15312］
93）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060209）
94）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060210）
95）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090125）
96）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090123）
97）Fujiki, M. et al.：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999；21（6）：675-683［PRG-08654］
98）Koshika, T. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001；163（1）：79-84［PRG-10109］
99）Koshika, T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005；515（1-3）：169-178［PRG-18045］
100）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10（1）：11-16［PRG-04959］

24.文献請求先及び問い合わせ先

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
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 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

＊＊2022年2月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2020年2月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存

有効期間：3年

免疫抑制剤
（カルシニューリンインヒビター）
シクロスポリン製剤

ネオーラル®内用液10%
ネオーラル®10mgカプセル
ネオーラル®25mgカプセル
ネオーラル®50mgカプセル
Neoral®

	内用液10%	10mgカプセル	25mgカプセル	50mgカプセル
承認番号	22100AMX01780000	21200AMY00062000	21200AMY00063000	21200AMY00064000
販売開始	2000年5月			

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）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 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。

1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。［9.7.1参照］

1.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。［7.1、8.2、16.1.1、16.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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［10.1参照］

2.3 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［9.2、9.3、10.2参照］

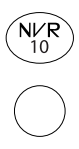
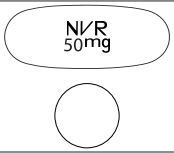
2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネオーラル内用液10%	ネオーラル10mgカプセル	ネオーラル25mgカプセル	ネオーラル50mgカプセル
有効成分	1瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g［内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する］	1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg
添加剤	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有

3.2 製剤の性状

販売名	ネオーラル内用液10%	ネオーラル10mgカプセル	ネオーラル25mgカプセル	ネオーラル50mgカプセル
性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。
内容物	－	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性がある。		
外形	－			
識別コード	－	NVR10	NVR25mg	NVR50mg
大きさ（約）	－	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g

4. 効能又は効果

〈ネオーラル10mgカプセル〉
〈ネオーラル25mgカプセル〉
〈ネオーラル50mgカプセル〉

○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
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
○再生不良性貧血、赤芽球癆
○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

®登録商標

○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）
○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
＊＊○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

〈ネオーラル内用液10%〉
○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
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
○再生不良性貧血、赤芽球癆
○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
○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）
○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
＊○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
＊＊○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

5．効能又は効果に関連する注意
〈再生不良性貧血〉
5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
〈ネフローゼ症候群〉
5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
〈全身型重症筋無力症〉
5.3 本剤を単独で投与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。
〈アトピー性皮膚炎〉
5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。
〈川崎病の急性期〉
＊5.5 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。
＊5.6 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

6．用法及び用量
〈腎移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈肝移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈心移植、肺移植、膵移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈小腸移植〉
通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、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。
〈骨髄移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈乾癬〉
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
〈再生不良性貧血〉
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。
〈ネフローゼ症候群〉
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
(1) 頻回再発型の症例
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。
(2) ステロイドに抵抗性を示す症例
成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。
〈全身型重症筋無力症〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
〈アトピー性皮膚炎〉
通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。
＊〈川崎病の急性期〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。
＊＊〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]
7.2 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。[8.1参照]
7.2.1 臓器移植患者に投与する際には、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、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。

7.2.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

＊**7.2.3** 急性期の川崎病患者に投与する際には、原則として投与3日目に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。[17.1.18参照]

〈臓器移植〉

7.3 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。

〈再生不良性貧血〉

7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.5 本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、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。

7.6 本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

〈川崎病の急性期〉

＊**7.8** 本剤を5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断すること。本剤を5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収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の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。[7.2参照]

8.2 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）が生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]

8.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1、16.1.2参照]

8.4 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、ALT、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。[11.1.1、11.1.2、11.1.7参照]

8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4参照]

8.6 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。[10.2、11.1.11参照]

8.7 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。

8.8 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。[11.1.3参照]

8.9 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。

〈ベーチェット病〉

8.10 神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。[9.1.7、11.1.12参照]

〈ネフローゼ症候群〉

8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。

8.13 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵機能障害のある患者

膵機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 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いる。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.3 肝機能障害患者

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ため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.5 妊婦

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。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。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[1～4]。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）の報告がある[5]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

9.7 小児等

＊**9.7.1** アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による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。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2参照]

川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。

なお、他の適応疾患については、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。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

10. 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。

10.1 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） [2.4参照]	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） [2.2参照]	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） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）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する。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	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、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン （ラジレス） [2.2参照]	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） [2.2参照]	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、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル （バニヘップ） グラゾプレビル （グラジナ） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート （パルモディア） [2.2参照]	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。

10.2 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
PUVA療法を含む紫外線療法 [9.1.5参照]	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
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 [8.6参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	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。
	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン カルシウム拮抗剤 　ジルチアゼム 　ニカルジピン 　ベラパミル マクロライド系抗生物質 　エリスロマイシン 　ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 　フルコナゾール 　イトラコナゾール 　等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 　リトナビル 　サキナビル等 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	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。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	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。
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 チクロピジン 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を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者で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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
＊レテルモビル		レテルモビルのCYP3A阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビル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。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。 本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン [2.3、9.2、9.3参照]	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。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチ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・ピブレンタスビル	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、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、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパ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及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	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 プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激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_3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D_3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。
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[6]及び高値を示したとの報告[7]がある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

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［10.1、10.2参照］との併用により起こりやすい。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。[8.4参照]

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

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、ALT、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。[8.4参照]

11.1.3 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（1%未満）

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。[8.8参照]

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

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。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。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。[8.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、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。[8.4参照]

11.1.8 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。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

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悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることがある。[8.6参照]

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.10参照]

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

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器等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
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	-
皮膚	多毛	-	脱毛、ざ瘡	-
精神神経系	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	-
感覚器	-	-	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他	-	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

15.1.4 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった[8]。[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax（hr）	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

（平均値±S.D.）

16.1.2 サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった[9]。（吸収不良例：dose normalized $AUC_{1\text{-}5hr}$が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax（hr）	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

（平均値±S.D.）

16.2 吸収

本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある[10,11]。

16.4 代謝

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[12~14]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に^{3}H－シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった（96時間値）[15]（外国人のデータ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植〉

17.1.1 国内臨床試験

新規投与例（生体腎47例、死体腎15例）における1年生着率及び生存率（Kaplan-Meier法）は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%（24例/47例）、死体腎では53.3%（8例/15例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された[16,17]。

〈肝移植〉

17.1.2 国内臨床試験

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床上問題となる所見はなかった[18~20]。

〈心移植〉

17.1.3 外国臨床試験

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[21]。

17.1.4 外国臨床試験

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[22]。

〈肺移植〉

17.1.5 外国臨床試験

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[23]。

17.1.6 外国臨床試験

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[24]。

〈膵移植〉

17.1.7 外国臨床試験

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[25]。

17.1.8 外国臨床試験

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[26]。

〈小腸移植〉

17.1.9 外国臨床試験

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[27,28]。

〈骨髄移植〉

17.1.10 国内臨床試験

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応（GVHD）の累積発症率（Kaplan-Meier法）は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった[29]。

〈ベーチェット病〉

17.1.11 国内臨床試験

新規投与例（16例）での検討では、改善率（「改善」以上）は81.3%（13例/16例）であった[30]。

〈乾癬〉

17.1.12 国内臨床試験

新規投与例（16例）の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された[31,32]。

〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

17.1.13 国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例（19例）では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された[33]。

17.1.14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0%（7例/10例）であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した[34]。

17.1.15 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上かつ血小板数30,000/μL未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0%（6例/8例）に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善［血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥

100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当］を認めた患者の割合と定義した[7]。

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.16 国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された[35]。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオーラル3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオーラル群−プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は−30.3%（−41.1%～−19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（p＜0.001、対応のないt検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は−21.8%（−32.8%～−10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（p＜0.001、対応のないt検定）。以上より、ネオーラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された[36]。

評価項目 投与群	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインからの変化率 平均値±S.E.	変化率の群間差 平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
ネオーラル群	44	54.0±16.30	−63.0±3.43	−30.3	(−41.1～−19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	−32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオーラル群	44	74.2±14.60	−41.4±4.08	−21.8	(−32.8～−10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	−19.5±3.71			

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0−3）で点数化（最大値96）
罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

〈川崎病の急性期〉

＊17.1.18 国内第Ⅲ相試験

川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静脈内投与とアスピリンの経口投与の併用群（IVIG群）と、IVIG群の治療に加えて、ネオーラル5mg/kg/日（原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60～200ng/mLを目標として投与量の調節を可能とした）を1日2回に分けて5日間経口投与する群（ネオーラル群）との非盲検比較試験を実施した。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0%（27例/87例）に対し、ネオーラル群は14.0%（12例/86例）であり、ネオーラル群で有意に低かった（Mantel-Haenszel 検定、p=0.0101）。初期治療反応例のうち再燃※例の割合は、IVIG群13.0%（7例/54例）、ネオーラル群32.4%（23例/71例）であった。副作用発現頻度は、ネオーラル群では13.8%（12例/87例）であった。主な副作用は、ネオーラル群では蕁麻疹3.4%（3例/87例）、及び川崎病3.4%（3例/87例）であった[37]。［7.2.3参照］

※IVIG投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合

17.2 製造販売後調査等

〈腎移植〉

17.2.1 特別調査

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（p＜0.001）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（p＜0.05）が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった[38]。

項目	症例数	切り換え前 （平均値±S.E.）	切り換え後 （平均値±S.E.）
血中トラフ値（ng/mL）	262	97.80±2.56	91.96±2.51※
Cmax（ng/mL）	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC（ng･h/mL）	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

※p＜0.05（t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

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*）。

18.3 インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

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*）。

18.4 ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

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*）。

18.5 移植モデルへの作用

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。

18.6 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。

18.7 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用

乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

18.8 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

18.9 抗GBM腎炎モデルへの作用

本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

18.10 アトピー性皮膚炎モデルへの作用

本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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-valyl-｝

分子式

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

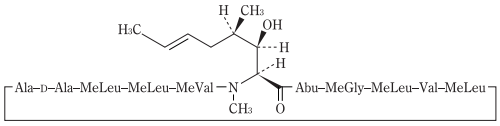
分子量

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。

化学構造式



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*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

20．取扱い上の注意

〈内用液〉

約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること。

〈カプセル〉

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

22．包装

〈ネオーラル内用液10%〉

50mL［1瓶］

〈ネオーラル10mgカプセル〉

100カプセル［10カプセル（両面アルミニウムPTP）×10］

〈ネオーラル25mgカプセル〉

100カプセル［5カプセル（両面アルミニウムPTP）×20］

〈ネオーラル50mgカプセル〉

100カプセル［5カプセル（両面アルミニウムPTP）×20］

23．主要文献

1）Baxi, L.V. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169（1）:33-34 ［20180291］
2）Burrows, D.A. et al.：Obstet. Gynecol. 1988 ;72（3）:459-461 ［20180292］
3）Lowenstein, B.R. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158（3）: 589-590 ［20180293］
4）Flechner,S.M. et al.：Am. J. Kidney Dis. 1985 ;5（1）: 60-63 ［19966522］
5）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28（8）:1174-1187 ［20180295］
6）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］
7）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201試験） ［20170501］
8）高原史郎ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:5-24 ［20000066］
9）高原史郎ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:25-41 ［20000067］
10）社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール ［20000085］
11）社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響 ［20000086］
12）Kronbach,T.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.1988;43（6）:630-635 ［20000317］
13）Combalbert,J.et al.：Drug Metab.Dispos.1989;17（2）:197-207 ［19966834］
14）Wood,A.J.et al.：Transplant.Proc.1983;15（4）（Suppl.1/2）:2409-2412 ［20049036］
15）Beveridge,T.：Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A.1982;35-44 ［19966455］
16）打田和治ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:65-77 ［20000069］
17）大島伸一ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:43-64 ［20000068］
18）橋倉泰彦ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:99-107 ［20000072］
19）橋倉泰彦ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:109-115 ［20000073］
20）猪股裕紀洋ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:117-123 ［20000074］
21）Eisen,H.J.et al.：Transplantation.1999;68（5）:663-671 ［20006172］
22）Olivari,M.T.et al.：Circulation.1990 ;82（5/Suppl.IV）:276-280 ［20006173］
23）Cooper,J.D.et al.：J.Thorac.Cardiovasc.Surg.1994;107（2）:460-471 ［20006174］
24）Palmer,S.M.et al.：Chest.1999;116（1）:127-133 ［20006368］
25）Odorico,J.S.et al.：Clinical Transplants.1997;1998:157-166 ［20006175］
26）Cantarovich,D.et al.：Kidney Int.1998;54（4）:1351-1356 ［20006369］
27）Grant,D.et al.：Lancet.1990 ; 335 :181-184 ［20006176］
28）Jan,D.et al.：J.Pediatr.Surg.1999 ;34（5）:841-844 ［20123825］
29）村田誠ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:87-98 ［20000071］
30）Fujino,Y.et al.：Jpn.J.Ophthalmol.1999;43（4）:318-326 ［19995252］
31）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科.1998;60（6）:832-841 ［19990057］
32）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科.1998;60（6）:842-848 ［19990058］
33）溝口秀昭ほか：Biotherapy.1998;12（11）:1459-1472 ［19986782］
34）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202試験） ［20170502］
35）小山哲夫ほか：腎と透析.1998;45（6）:823-836 ［19990014］
36）ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科.2009;63（1）:73-82 ［20090397］
＊37）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（CHI-CsA-004試験）［20190564］
38）社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査 ［20085663］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 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