

関節リウマチ (RA) 患者に対するメトトレキサートとプログラフの上手な使い方

福田 孝昭 久留米大学医療センター・リウマチ膠原病センター

(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

はじめに

生物学的製剤の出現により大きな変革がみられるリウマチ治療であるが、未だ原因が不明であるために対症療法の域を出ていない。メトトレキサート (MTX) 併用が必須のインフリキシマブと、エタネルセプトにおいても MTX の併用は、単独治療群に比し、明らかに関節破壊の進行を抑制・一部修復も可能である。財政的な事情を含め、生物学的製剤が使用できない患者にあっても、リウマチ炎症を抑えるためには、疾患修飾性抗リウマチ剤 (DMARDs) が必須である。免疫抑制剤には (表 1)、のようなものがあるが、今回は、免疫抑制剤であるメトトレキサート (MTX) およびタクロリムス (FK506) に焦点をしばって、解説を行う。

薬剤の選択

MTX は米国¹⁾において、アンカードラッグ (最後ではなく中心の意味) に位置づけされており、米国では約 60% の患者が服用している。我国では添付文書²⁾により、「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剤により十分な効果の得られない場合に限る」とされている。しかし関節リウマチの治療目標が、臨床的寛解から関節破壊の進行抑制・改善となった現在、安易に時間を経過させず、完全寛解を十分もたらすことも可能な、MTX による治療を開始することも良いと考えられる。もちろん我国において³⁾、推奨 A であるリマチルやアザルフィジン EN は何れも寛解導入の可能性を有しており、患者の年齢病態等を考慮し、先ず一般の DMARDs から開始しても良いと考える。この際、リウマチ治療の最低必要条件は、RA 炎症の改善であり、有効であるか否かを常に考慮し、次の薬剤へ進むことは絶対必要条件である。OK432 は、薬価が高いことと、効果の発現が緩やかであることより、セカンドラインの薬剤に位置づけされるであろう。FK506 は作用機序が、他の免疫抑制剤と異なることから、MTX 無効症例や、他剤に対し有効性を獲得させるための併用療法にも向いた薬剤と考えられる。

薬の作用機序

メトトレキサート (リウマトレックス / メトレート / メトトレキサートタナベ / メトトレキサート〈2.5mg〉) (図 1)

MTX は、ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) などの酵素活性阻害することで葉酸代謝を阻害し、最終的にはプリン、ピリミジン代謝を阻害する葉酸拮抗薬で、ピリミジンヌクレオチド合成阻害を介して分裂期のリンパ球や滑膜細胞の増殖を障害する。さらに、単球の増殖抑制とアポトーシスの誘導、IL-1 や IL-6 の産生抑制と IL-1Ra の産生誘導、IL-2 や IFN- γ の産生抑制と IL-4 や IL-10 の産生誘導、血管内皮細胞や滑膜線維芽細胞からアデノシンを放出させ炎症性細胞の接着や血管外遊出を阻害し、抗炎症効果、COX-II、プロスタグランジン E₂ の産生抑制、MMP 産生抑制と TIMP の産生増強、心血管障害制御を介した寿命延長効果など、多彩な薬理作用を有している。

MTX の体内動態は健常人に対して MTX を投与し最高血中濃度 (C_{max}) は、投与後 1~2 時間で得られ、また血清中濃度半減期 (T_{1/2}) は 2.4~3.2 時間であり、血清濃度からは蓄積性は殆どないと考えられる。

タクロリムス (プログラフ) (図 2)

MTX などの代謝拮抗薬は、主に核酸合成を阻害することによりリンパ球の増殖・分化を抑制して免疫反応を抑制する。FK506 やシクロスポリンはカルシニューリン阻害薬に分類されている。

T リンパ球に対して細胞外から活性化シグナルが作用すると、それにより放出された細胞内カルシウムとカルモジュリンにより活性化カルシニューリンは cytosolic nuclear factor of activated T cells (NF-AT) を脱リン酸化して活性化する。脱リン酸化 NF-AT は、核内に移行するとインターロイキン-1、IL-2、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカイン遺伝子のプロモーター領域に結合して転写調節因子として働き、これらのサイトカイン遺伝子の mRNA への転写を促進する。FK506 は、細胞内に入ると特異的レセプターである FKBP に結合し、その複合体はカルシニューリンと結合することによりその活性を阻害し、NF-AT 脱リン酸化を抑制する。結果として炎症性サイトカインを低下させると考えられている。

FK506 の薬物動態では RA 患者で FK506 を投与し、最高血中濃度 (Cmax) は、投与後約 1.5 時間と吸収変動が高く、また血清中濃度半減期 (T1/2) は 34 時間である。血中濃度測定はトラフ値として 12 時間後に行う。

両者の作用点の違いを図 3 に示す

どのような患者に投与すべきかすべきでないかを考える

薬剤選択に当たって、RA 患者が関節外合併症を有さず、発症より期間が短く年齢も若ければ、問題はないが、実際には、多様であるので、まずは薬剤側から、その特徴を知ることが最も重要と考える。このため、メトトレキサート・タクロリムスそれぞれの添付文書にある、警告 (表 2,4) と禁忌 (表 3,5) を記載する。警告・禁忌については習熟しておく必要がある。この中に投与する際の注意事項がある。

【使用上の注意】および対策

メトトレキサート投与に関して [添付文書に沿って重要な点のみを記す]

用法・用量

通常、成人には MTX として 6～8mg を週に 1～2 日で経口投与する。夜は代謝が遅くなるので朝方 2cap 服用が推奨されている。

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者

対策：胸部レントゲン [正面および側面撮影 (横隔膜に隠れた部分の間質性陰影がみられる)]。KL-6 の測定、% SpO₂ 測定。間質性肺炎は、アレルギー反応と考えられており、容量依存性ではない。また発症時期を選ばないので安心は出来ない。

(5) アルコール常飲者 [MTX 自体による肝機能障害は必発なので、出来るだけ制限する。]

2. 重要な基本的注意

(1) 連日服用しないように十分な服薬指導が必要。

(2) 通常、その患者に必要な量投与された場合、効果は 1～2 カ月後に得られる。効果は容量依存であり 8mg まで増量が必要。[欧米では 30mg まで投与される]

(4) 投与量を増量すると容量依存的な副作用たとえば、白血球減少、血小板減少等の臨床検査値異常の発現の可能性が増加する。

- (5) 副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。
対策：副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリン注 3mg を通常 1 回 2 ～ 4 アンプル（ロイコボリンとして 6 ～ 12 mg）を 6 時間ごとに筋肉内注射、又はロイコボリン錠 5mg を通常 1 回 2 錠（ロイコボリンとして 10mg）を 6 時間ごとに経口投与すること。また、尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。
- (6) 骨髄抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがある。
対策：4 週間ごとに臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うこと。検査データは常に前回と比較し、たとえその時は正常でも、血球など明らかな減少があれば十分な注意フォローが必要である。採血検査を数ヶ月に一回でよいと考えておられる医師は、投与資格なしと考えたが良い。
- (7) 投与後は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (9) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (12) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも 1 月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること。男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも 3 カ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えること。
- (13) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。
- (16) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。

3. 相互作用（表 6）併用注意（表 9）

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）
- 2) 骨髄抑制（0.1 ～ 5%未満）
- 3) 感染症（0.1 ～ 5%未満）
- 4) 劇症肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）
- 5) 急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）
- 6) 間質性肺炎（0.1 ～ 5%未満）、肺線維症（0.1%未満）
- 7) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（いずれも頻度不明）
- 8) 出血性腸炎、壊死性腸炎（いずれも頻度不明）
- 9) 膵炎（0.1%未満）
- 10) 骨粗鬆症（頻度不明）

(2) その他の副作用（表 7）

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいので、腎機能検査値に十分注意する。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- (2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

9. 過量投与

外国で週間総用量が20mgを超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。

容量依存的な副作用として、特に頻度が多いのは軽度の肝機能異常や口内炎などである。鈴木による⁴⁾、葉酸併用に関するまとめを表12に示すが、葉酸併用は副作用を軽減するものの、効果自体も減ずることが多く、MTX投与量の変更はそれぞれの患者に応じて行う必要がある。

タクロリムス投与に関して〔添付文書に沿って重要な点のみを記す〕

FK506は、多くの疾患に使用され、容量も異なることから、RAに適用のカプセル製剤に関して記載する。

【用法・用量】

関節リウマチの場合

用法・用量

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。

容量に関する注意事項

移植患者の経験から、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、トラフ値をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。RAの場合移植と異なり、5ng/mL位にとどめたが安全である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1. 肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。〕
2. 腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある。〕
3. 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
4. 感染症のある患者〔感染症が悪化する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

1. 腎障害の発現頻度が高いので、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。
2. 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロラクトン、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
3. 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
4. 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（「副作用」の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。

5. 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行うこと。
6. 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
7. 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。
8. 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
9. 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので、以下の薬剤は併用禁忌である。(表 8) 併用注意薬剤については、表 10-1, 2 に示す。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全 (各 5%未満)
- 2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害 (ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等) (5～15%未満)
- 3) 中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候 (5%未満)
- 4) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害 (5%未満)
- 5) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害 (5%未満)
- 6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各 5%未満)
- 7) イレウス：イレウス (5%未満)
- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群) (5%未満)
- 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各 5%未満)
- 10) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15%以上)
- 11) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein - Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (5%未満)
- 12) 膵炎：膵炎 (5%未満)
- 13) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化 (5%未満)、高血糖 (15%以上)

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。(表 11-1,2)

5. 高齢者への投与

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

高齢者に投与できる比較的特異な薬剤である。副作用出現に注意すれば、緩徐ながら確実に有効性が現れてくるので大事に使いたい薬物である。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- (2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

- (2) 関節リウマチでは小児等に対する安全性は確立していない。(関節リウマチでは使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。

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

10. その他の注意

- (2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗 TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 関節リウマチでは、国内、海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (5) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。

タクロリムスに関するリスクマネージメントには、川合ら⁵⁾の論文があるが、まとめを表13に示す。

【薬物動態】

代謝

1. 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。したがって、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はある。

【臨床成績】 RA に対する有効成績を、非高齢者と高齢者に対する成績を表14, 15に示す。我々の成績も容量依存であり、可能であれば3mgまで増量するのが望ましい。

【薬効薬理】

1. 本剤はインターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{6,7,8)}。
2. 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている^{6,7)}

以上、両薬剤の使用の際の注意事項をまとめてみたが、MTX に関する有効性は、多くのリウマチ医が自覚していると思われるが、一方で副作用・合併症にて不幸な転帰をとられた方もおられる。ワイス社が、適正使用情報として死亡症例の検討③として公表している。

この検討によると、

- ①患者選択の問題（投与禁忌や副作用発現の高リスク患者さんへの投与）
- ②副作用の前駆症状発現後も投与継続またはすぐに受診せず

③副作用に対する治療の遅れ、または治療の未実施

これらが死亡にいたる大きな要因と考えられる結果であり、患者教育と共に、真摯な診療が必要である。⁹⁾

一方、タクロリムスについては、市販後調査が少しずつ出てきており、副作用の出現に関してまとめられている。それによると、副作用全体が多く発現した症例の特徴としては、

高齢者

- ・入院患者
- ・合併症・既往歴を有する患者
- ・Steinbrocker の病期・機能分類がより高度な患者
- ・腎機能異常を有する患者（特に腎機能異常の程度が高い患者）
- ・本剤の平均1日投与量の少ない患者
- ・全血中濃度の平均の高い患者（肝機能が正常な患者）

（抗リウマチ薬の併用のない患者）であり、

プログラフに特徴的な副作用を発現した症例の特徴

腎機能障害については、

- ・高齢者
- ・合併症を有する患者
- ・腎機能異常を有する患者
- ・NSAID を併用している患者（特に併用薬剤数の多い患者）

耐糖能障害については、

- ・高齢者
- ・合併症を有する患者
- ・プログラフ投与前のステロイド使用期間が短い患者

感染症

- ・合併症・既往歴を有する患者
- ・プログラフ全血中濃度の平均の高い患者
- ・ステロイドを併用している患者（特にステロイド投与量の多い患者）

心機能障害

- ・プログラフ投与前のステロイド使用期間が短い患者

重篤有害事象が多く発現した症例の特徴

- ・高齢者
- ・入院患者
- ・Steinbrocker の病期・機能分類がより高度な患者
- ・合併症・既往歴を有する患者
- ・腎機能異常を有する患者
（特に腎機能異常の程度が高い患者）
- ・プログラフ全血中濃度の平均の高い患者
- ・併用ステロイド剤投与量の多い患者

重篤な感染症で最も多かったのは、

肺炎関連（肺炎、細菌性肺炎、ニューモシステイス・ジロヴェシ肺炎、気管支肺炎、クラミジア性肺炎、マイコプラズマ性肺炎）の副作用であった。

間質性肺疾患の副作用発現症例は12例あり（重篤11例、非重篤1例）、そのうち10例は間質性肺炎合併例の悪化であった。

まとめ：上記の成績から、有効な薬剤には重篤な副作用もつきものである。RAは関節破壊が必発ながら、炎症の程度、ADL障害の程度、関節外合併症の程度など進行の程度も様々である。その患者にとって有効な薬剤の選択と、容量の設定などある程度の経験も必要である。私が経験した症例を提示し、両薬剤の上手な使い方について当日発表する。

【文献】

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis guidelines : Arthritis Rheum 46 : 328-346, 2002.
- 2) <http://database.jpnic.or.jp/ctrl/attDocsList>
- 3) 厚生労働省研究班：関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）. 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン, 財団法人日本リウマチ財団発行, 2004.
- 4) 鈴木 康夫他、リウマチ科37(2) : 176-183, 2007.
- 5) 川合 眞一 他、37(1) : 69-74, 2007.
- 6) Kino, T et al.: J. Antibiot.. 40 : 1256, 1987.
- 7) Skuma, S. et al.: Br. J. Pharmacol. 130, 1655, 2000.
- 8) Skuma, S. et al.: Int. Immunopharmacol. 1, 749, 2001.
- 9) ワイス株式会社：適正使用情報vol. 13, 2007.
- 10) アステラス製薬会社：プログラフ(RA)使用成績調査（2005年4月～2007年3月）

図3 ■関節リウマチに対するメトトレキサートとタクロリムスの作用点

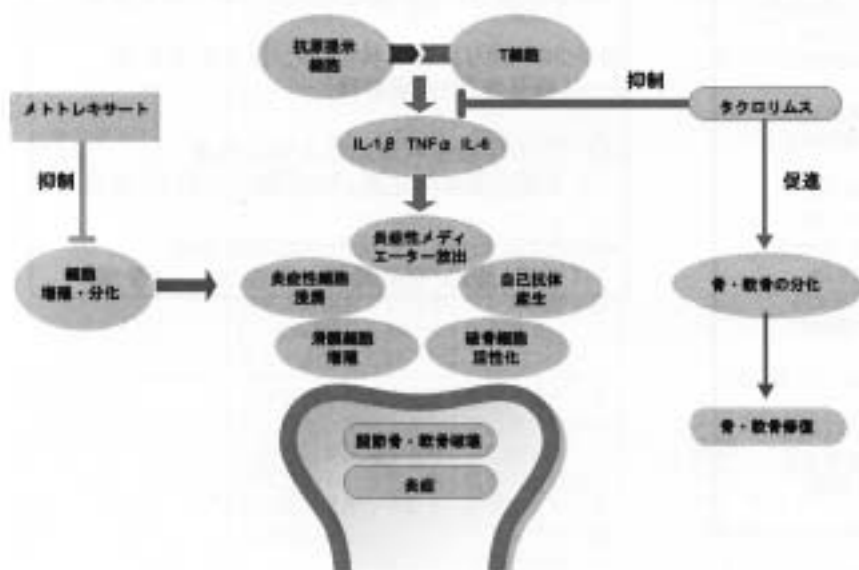


表1 主な免疫抑制薬の分類

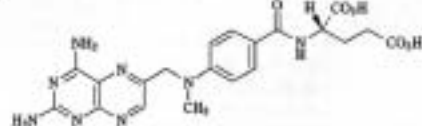
1. 代謝拮抗薬	プリン拮抗薬: アザチオプリン, ミソリピン, ミコフェノール酸モフェチル
	ピリミジン拮抗薬: レフルノミド
	葉酸拮抗薬: メトトレキサート
2. アルキル化薬	シクロホスファミド
3. カルシニューリン阻害薬	シクロスポリン タクロリムス
4. 生物学的製剤	ムロモナブ-CD3(オルソクローン/OKT3)

Panayi, G. S. et al: Arthritis Rheum 35 (7) : 729, 1992/Arndt, W. P. et al: Arthritis Rheum 38 (2) : 151, 1995/Moore, R. N. et al: Annu. Rev. Med. 51 : 207, 2000/西本豊弘: 現代医療 33 : 1179, 2001/Burger, D.: Eur. Cytokine Netw. 11 (3) : 346, 2000/鈴木康夫ほか: リウマチ科 12 : 262, 1994/Ishikawa, H.: Curr. Med. Chem. 6 (7) : 575, 1999/Breedveld, F. C. et al: Ann. Rheum. Dis. 59 (11) : 841, 2000

図1 【有効成分に関する理化学的知見】*

一般名: メトトレキサート (Methotrexate) [JAN]
 * 化学名: N-[4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl]-L-glutamic acid

構造式:



分子式: C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量: 454.44

性状: 本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。本品は光によって徐々に変化する。

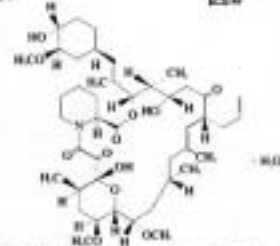
表2 メトトレキサート

【警告】
1. 本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
2. 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
3. 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。 発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口内炎、怠惑 【重要な基本的注意の(7)、(8)、(9)の項参照】
4. 使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

タクロリムス水和物カプセル プログラフR

【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: (1S,4R,8S,12S,13R,14S,17R,18R,19R,21R,22S)-2-[[1R,3R,4R]-4-hydroxy-3-methoxy-1-cyclohexyl]-1-methylpiperidin-2-yl]-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol-1-one-20-one hydrate

構造式: 図2



分子式: C₄₁H₆₆N₂O₈ · H₂O

分子量: 822.03

融点: 130-133℃

分配係数: 1000以上 (1-オクタノール/水)

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。エタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

表3

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 【催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されている。】 【妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照】
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 骨髄抑制のある患者 【骨髄抑制を増悪させるおそれがある。】
4. 慢性肝疾患のある患者 【副作用が強くなりおそれがある。】
5. 腎障害のある患者 【副作用が強くなりおそれがある。】
6. 授乳婦 【母乳中への移行が報告されている。】 【妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照】
7. 胸水、腹水等のある患者 【胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。】

【警告】

1本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身症瘻、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

2臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

3関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

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

5顆粒とカプセルの生物学約同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。(「薬物動態」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者
(「相互作用」の項参照)

3カリウム保持性利尿剤投与中の患者
(「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照)

4妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

表6

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等)が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン コロラムフェニ コール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等)が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。	両薬剤の薬代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン(ピペラシリンナトリウム等)	併用薬剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。	併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
プロベネシド		
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
ゴルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ゴルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。

表7 その他の副作用

	副作用の頻度			
	3%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ²⁾		発疹、痒疹、発熱	荨麻疹	
血液		好酸球増多	出血	低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害(ALT(GPT)、AST(GOT)、ALPの上昇等)	LDHの上昇		黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿		
消化器		嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎	口唇腫脹、消化管潰瘍・出血	メラニ、イレウス
皮膚		脱毛	紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍	光線過敏症 ²⁾ 、色素沈着、色素脱失、瘡瘍、結節
精神神経系		頭痛、めまい	意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常	項部緊張、背部痛
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
生殖系				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫	筋膜炎、結膜炎、関節痛	耳下腺炎

注2) 投与を中止すること。

注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

表8

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 髄膜炎菌生ワクチン 髄膜炎菌生ワクチン 組換えポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオウル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン (アルダクトンA、アルマトール、ディーラ等) トリウムテレン (マスハルミン、トリテレン等)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

表14タクロリムスの有効率(1)

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 (%)]

*非高齢者に対する本剤の承認された1日用量は、通常3mgである。

**実薬対照比較試験

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

表9

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等)が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコポリンカルシウムを投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等)が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコポリンカルシウムを投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメプリム		両薬剤の薬酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン (ピペラシリンナトリウム等)		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
プロベネシド		
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。

表15タクロリムスの有効率(2)

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 (%)]

*高齢者に対する本剤の承認された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。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

表10-1

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 ジオキサマイシン 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 プロモクリプテン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール トフィソバム 飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。

表10-2

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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	肝薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。

*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)。

表11-2

	15%以上	5~15%未満	5%未満
消化器		悪心、嘔吐、腹部膨満感	腸管運動障害、食欲不振、胸やけ、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下血、大腸炎、口内炎
脾臓			アミラーゼ上昇
肝臓			黄疸、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 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
皮膚			発疹、紅斑、そう痒、脱毛
その他	ほてり		胸水、腹水、喘息、咽喉頭異和感、発熱、発赤、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、眼痛、多汗、体重減少、味覚異常、月経過多

表11-1 その他の副作用

	15%以上	5~15%未満	5%未満
腎臓	腎障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)		尿量減少、多尿、頻尿、残尿感、血尿
代謝異常	尿糖、高カリウム血症	高尿酸血症、高トリグリセライド血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症
循環器		血圧上昇	浮腫、血圧低下、徐脈、頻脈、動悸、心電図異常
精神神経系		振戦、頭痛	眼振、外転神経麻痺、めまい、四肢硬直、運動失調、しびれ、感覚異常、不眠、傾眠、意識混濁、失見当識、うつ病、せん妄、興奮、幻覚、不安

表 12 MTX 治療中の葉酸投与法

副作用治療目的	① 肝酵素上昇:AST, ALT > 50IU/lが持続あるいはAST, ALT > 基準値 × 3倍 ② 口内炎, 消化管症状(嘔気, 下痢) ③ 白血球現象 < 4,000/μl, 血小板 < 100,000/μl, 大球性貧血(Hb < 10g/dl) 葉酸(フォリアミン®) 5mg服用, MTX最終投与から24~48時間 副作用が改善した治療効果が減弱した場合は葉酸の減量を考える
副作用予防目的	① MTX 0.2mg/kg体重以上の投与例 ② 以下のハイリスク例では全例 1.高齢者(70歳以上) 2.腎機能低下例:血清Cr濃度 > 1.2mg/dl(男性), > 1.0mg/dl(女性) 3.MCV > 110 葉酸(フォリアミン) 3~5mg内服, MTX最終投与から24~48時間後
重篤な副作用出現時	① 汎血球減少症, 白血球減少症(< 2,000/μl), 血小板減少 < 30,000/μl ② 重篤な感染症 ③ MTX関連リンパ増殖性疾患 ロイコボリン(ホリナートカルシウム) 10mg, 6時間ごと経口投与(MTX投与量の最低3倍量) 6~12mg, 6時間ごと筋注あるいは静注(筋注用ロイコボリン)

鈴木康夫:リウマチ科 37 (2):182,2007

表 13 タクロリムスのリスクマネージメントに必要な基礎知識

1. 常用量は3mg/日である。高齢者では1.5mg/日から開始し、必要な例では0.5~3mg/日で調節する。
2. 初期, とくに60日以内の副作用としては下痢・嘔気などの消化管症状に注意が必要だが、軽症であることが多い。
3. 他の副作用としては、耐糖能異常・高血圧・腎障害・感染症に注意が必要である。間質性肺炎増悪の報告がある。
4. 単剤使用で有効だが、MTXとの併用効果が示唆されている。
5. 他の抗リウマチ薬との併用に関するデータは不十分である。
6. 感染症リスクがあり、とくに高齢者や合併症のある患者に高い。
7. 生ワクチン接種は禁忌であるが、他の予防接種は可能である。
8. 相互作用が多いので、多剤併用傾向が強い高齢者では一層の注意が必要である。とくに、シクロスポリン・トラクリア・スピロラクトン・トリアムテレンは併用禁忌である。
9. 10ng/ml未満の薬物血中濃度(トラフ値)では副作用発現を予測しないが、それ以上では副作用発現頻度が高い。
10. 高薬価は大きな問題である。

川合眞一:リウマチ科 37(1):73,2007