

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

免疫抑制剤

タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」 タクロリムス錠 2mg「あゆみ」

タクロリムス錠 1mg「あゆみ」 タクロリムス錠 3mg「あゆみ」

タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」 タクロリムス錠 5mg「あゆみ」

Tacrolimus tablets

タクロリムス錠

剤 形	フィルムコーティング錠						
製 剤 の 規 制 区 分	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）						
規 格 ・ 含 量	1 錠中	錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
	タクロリムス水和物 (mg)	0.51	1.02	1.53	2.04	3.06	5.1
	タクロリムスとして (mg)	0.5	1	1.5	2	3	5
一 般 名	和名：タクロリムス水和物（JAN） 洋名：Tacrolimus Hydrate（JAN）						
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日		錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
	製造販売承認年月日	2014 年 8 月 15 日	2014 年 8 月 15 日	2014 年 8 月 15 日	2017 年 8 月 15 日	2014 年 8 月 15 日	2014 年 8 月 15 日
	製造販売一部 変更承認年月日	2017 年 4 月 12 日	2017 年 4 月 12 日	2017 年 4 月 12 日	—	2017 年 4 月 12 日	—
	薬価基準収載 年月日	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日	2017 年 12 月 8 日	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
	発売年月日	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日	2017 年 12 月 8 日	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社						
担 当 者 の 連 絡 先							
問 い 合 わ せ 窓 口	あゆみ製薬株式会社 学術部 電話：0120-137-413 F A X：03-6264-3549 医療関係者向けホームページ http://www.ayumi-pharma.com/med						

本 I F は 2018 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、P D F 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書の補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔 I F の様式 〕

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔 I F の作成 〕

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「 I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔 I F の発行 〕

- ① 「 I F 記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2013」においては、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないように留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	12

目次

VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	17
4. 分布	17
5. 代謝	17
6. 排泄	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	23
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	26
16. その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27
X. 管理的事項に関する項目	28
1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28

目次

6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
X I . 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
X II . 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
X III . 備考	37
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タクロリムスは1980年代に放線菌の代謝産物として発見された成分で、T細胞活性化の選択的阻害により強力な免疫抑制作用を有す。本邦では1993年にカプセル剤が上市され、臓器・骨髄移植における拒絶反応の抑制や自己免疫疾患などの治療薬として使用されている。

参天製薬株式会社は、後発医薬品として、タクロリムス錠 0.5mg・1mg・1.5mg・3mg・5mg「参天」を開発し、2013年8月申請、2014年8月に承認を取得した。

その後、2015年8月に、参天製薬株式会社からあゆみ製薬株式会社へ販売権を移譲した。

2015年12月にあゆみ製薬株式会社に製造販売承認が承継され、タクロリムス錠 0.5mg・1mg・1.5mg・3mg・5mg「あゆみ」に名称変更した。

2017年4月にタクロリムス錠 0.5mg・1mg・1.5mg・3mg「あゆみ」にループス腎炎（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）の効能又は効果が追加された。

2017年8月にタクロリムス錠 2mg「あゆみ」の製造承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) タクロリムス錠 0.5mg・1mg・1.5mg・2mg・3mg・5mg「あゆみ」は1錠中に、タクロリムスを0.5mg、1mg、1.5mg、2mg、3mg、5mgを含有する錠剤である。(IV-2. 製剤の組成 の項参照)
- (2) 関節リウマチ患者などの1日用量を考慮して、1.5mg、2mgと3mgの規格を追加している。(V-2. 用法・用量 の項参照)
- (3) 重大な副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害、可逆性後白質脳症症候群や高血圧性脳症等の中樞神経系障害、脳血管障害、血栓性微小血管障害、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆、イレウス、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、呼吸困難、間質性肺炎、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、BK ウイルス腎症、リンパ腫等の悪性腫瘍、膵炎、糖尿病、高血糖、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。(VIII-8. 副作用 の項参照)

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タクロリムス錠 0.5mg 「あゆみ」、タクロリムス錠 1mg 「あゆみ」、タクロリムス錠 1.5mg 「あゆみ」、
タクロリムス錠 2mg 「あゆみ」、タクロリムス錠 3mg 「あゆみ」、タクロリムス錠 5mg 「あゆみ」

(2) 洋名

Tacrolimus tablets 0.5mg “AYUMI”、Tacrolimus tablets 1mg “AYUMI”、Tacrolimus tablets 1.5mg “AYUMI”、
Tacrolimus tablets 2mg “AYUMI”、Tacrolimus tablets 3mg “AYUMI”、Tacrolimus tablets 5mg “AYUMI”

(3) 名称の由来

後発医薬品の販売名命名法（一般名＋剤形＋規格(含量)＋屋号）により命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タクロリムス水和物（JAN）、タクロリムス（INN）

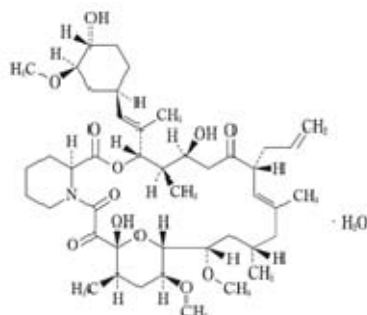
(2) 洋名（命名法）

Tacrolimus Hydrate（JAN）、tacrolimus（INN）

(3) ステム（stem）

免疫抑制剤：-imus

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量：822.03

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS登録番号

109581-93-3 (tacrolimus hydrate)、104987-11-3 (tacrolimus)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質¹⁾

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度

溶媒	日局の溶解性表現
メタノール	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	溶けやすい
エタノール(95)	溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：123～130℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

1000 以上（1-オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-112～-117°

（脱水物に換算したもの 0.2g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件			保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋 乾燥剤入りアルミパウチ ファイバードラム		48 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH			6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	熱	60℃	秤量瓶をフィルムで密閉	159 時間	変化なし
	光	25℃		120 万 lx・hr	含量低下

3. 有効成分の確認試験法

日局「タクロリムス水和物」による

4. 有効成分の定量法

日局「タクロリムス水和物」による

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

規格		錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
外形	表						
	裏						
	側面						
径(mm)		5.6	6.1	6.6	8.1	8.1	長径：13.6 短径：6.8
厚さ(mm)		2.8	3.0	3.0	3.6	3.4	4.6
重量(mg)		78	100	116	199	190	400
性状		白色の フィルムコーティング錠		淡黄色のフ ィルムコー ティング錠	ごくうすい 赤色のフィ ルムコーテ ィング錠	淡黄色の割 線入りのフ ィルムコー ティング錠	白色の楕円 形のフィル ムコーティ ング錠

(2) 製剤の物性^{2～7)}

規格	錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
硬度	61N	63N	57N	93N	63N	177N

(3) 識別コード

規格	錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
識別コード	AY 0.5	AY 1	AY 1.5	(本体表示) タクロリムス 2 あゆみ	AY 3	AY 5

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

規格	錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
タクロリムス 水和物として	0.51mg	1.02mg	1.53mg	2.04mg	3.06mg	5.1mg
タクロリムス として	0.5mg	1mg	1.5mg	2mg	3mg	5mg

(2) 添加物

賦形剤：乳糖水和物、 溶解補助剤：ヒプロメロース、 崩壊剤：クロスカルメロースナトリウム
滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム、 コーティング剤：ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、
酸化チタン、着色剤：黄色三二酸化鉄（錠 1.5mg、錠 3mg のみ）、三二酸化鉄（錠 2mg のみ）

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性^{2～8)}

保存条件		保存形態	結果					
			錠0.5mg	錠1mg	錠1.5mg	錠2mg	錠3mg	錠5mg
長期保存試験 ^{※1}	25℃、60%RH 36 ヶ月 (2mg のみ) 1 年	最終包装製品	変化なし					
	40℃、75%RH 6 ヶ月	最終包装製品	変化なし					
苛酷試験 ^{※2}	温度 60℃ 0.5 ヶ月	ガラス瓶に入れ、貼り合わせアルミ箔包装した製品	変化なし			—	変化なし	
	湿度 25℃、75%RH 3 ヶ月	開放ガラスシャーレに入れたもの	変化なし			—	変化なし	
	光 25℃ 60%RH 3000lx	60 万 lx・hr 120 万 lx・hr 開放ガラスシャーレに入れ、ラップで蓋をしたもの	類縁物質の増加が認められ規格外		変化なし		—	変化なし

※1 測定項目：性状、確認試験、純度試験、異性体（互変体）、含量均一性試験、溶出性、含量

※2 測定項目：性状、純度試験、溶出性、含量

〈無包装状態における安定性試験〉

保存条件		結果					
		錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
温度	40℃ 3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	25℃、 75%RH 3 ヶ月	硬度 61N→41N に低下 (1 ヶ月後 41N)	硬度 63N→45N に低下 (1 ヶ月後 44N)	硬度 57N→43N に低下 (1 ヶ月後 39N)	硬度 93N→56N に低下 (1 ヶ月後 56N)	硬度 68N→43N に低下 (1 ヶ月後 45N)	硬度 177N→132N に低下 (1 ヶ月後 133N)
光	120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	外観 若干の退色 (60 万 lx・hr)	変化なし	外観 若干の退色 (60 万 lx・hr)	変化なし

測定項目：外観、硬度、溶出性、含量

〈分割後における安定性試験（3mg 製剤のみ）〉

保存条件	保存形態	結果
室温、室内散光下（約 600lx） 3 ヶ月	開放プラスチックシャーレに入れ、ラップで覆い、更にアルミ箔で覆った	変化なし

測定項目：性状（表面、分割面）、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性^{9, 10)}

方 法：日局溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

条 件：回転数 50rpm、試験液 水 900mL

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：60 分間の溶出率が 70%以上（0.5mg、1mg 製剤）

60 分間の溶出率が 75%以上（1.5mg、2mg、3mg、5 mg製剤）

結 果：適合

<生物学的同等性試験>

(1)タクロリムス錠 0.5mg、1mg、5mg 「あゆみ」

方法：

「剤形（剤型）が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」および「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を行い、溶出挙動を標準製剤（カプセル剤）と比較した。

結果：

0.5mg、1mg 製剤は、全ての試験条件において両ガイドラインの判定基準に適合した。5mg 製剤は、一部の試験条件において判定基準に適合しなかった。

5mg 製剤は、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、標準製剤との生物学的同等性が確認されている（VII-1-（3）<生物学的同等性試験> の項参照）。

(2)タクロリムス錠 1.5mg、2mg、3mg 「あゆみ」

方法：

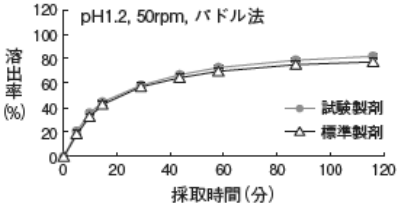
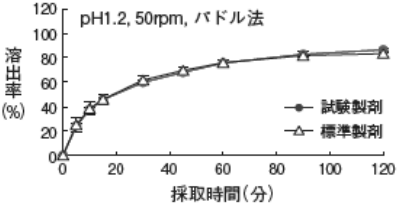
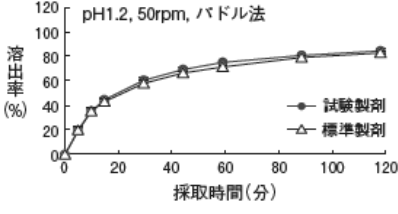
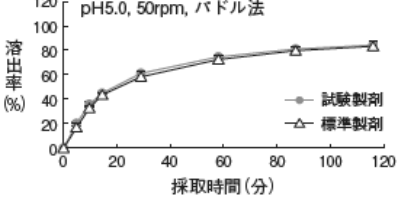
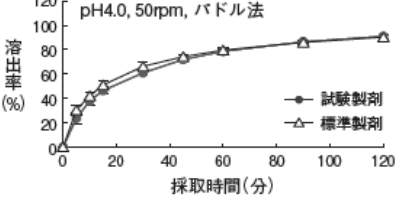
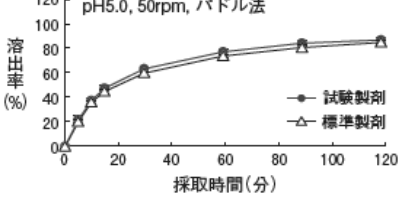
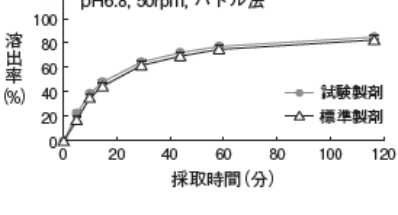
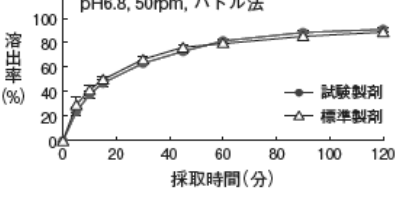
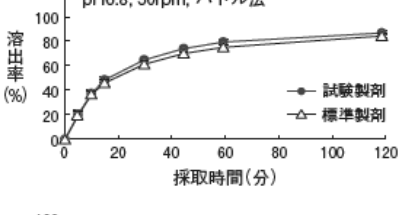
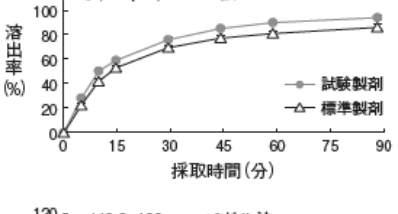
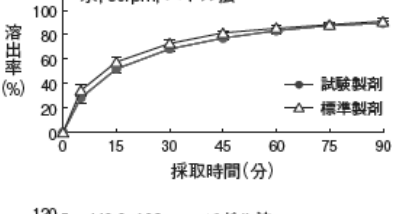
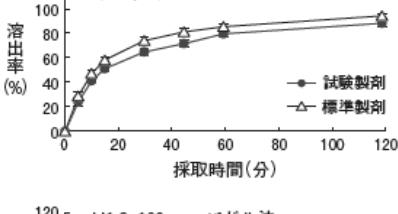
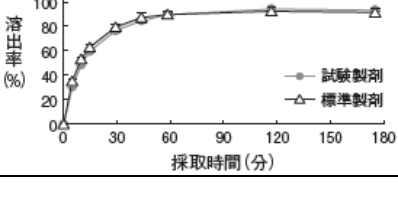
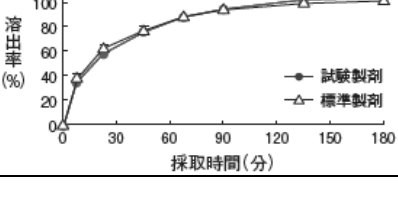
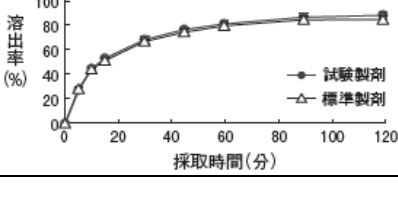
1.5mg、2mg、3mg 製剤は標準製剤（カプセル剤）にはない規格である。そのため、タクロリムス錠 1.5mg、2mg、3mg 「あゆみ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」および「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、それぞれ、ヒトでの生物学的同等性が確認されたタクロリムス錠 0.5mg 「あゆみ」とタクロリムス錠 1mg 「あゆみ」を標準製剤として溶出挙動を比較した。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

結果：

全ての試験条件において両ガイドラインの判定基準に適合し、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

タクロリムス錠 0.5mg 「あゆみ」	タクロリムス錠 1mg 「あゆみ」	タクロリムス錠 5mg 「あゆみ」
<測定条件> 試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 検体数 : n=12 回転数 : 50rpm、100rpm (pH1.2 のみ) 試験法 : バドル法 試験製剤: タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」 標準製剤: カプセル剤、0.5mg	<測定条件> 試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 検体数 : n=12 回転数 : 50rpm、100rpm (pH5.0 のみ) 試験法 : バドル法 試験製剤: タクロリムス錠 1mg「あゆみ」 標準製剤: カプセル剤、1mg	<測定条件> 試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 検体数 : n=12 回転数 : 50rpm、100rpm (pH5.0 のみ) 試験法 : バドル法 試験製剤: タクロリムス錠 5mg「あゆみ」 標準製剤: カプセル剤、5mg
pH1.2, 50rpm, バドル法	pH1.2, 50rpm, バドル法	pH1.2, 50rpm, バドル法
pH5.0, 50rpm, バドル法	pH5.0, 50rpm, バドル法	pH5.0, 50rpm, バドル法
pH6.8, 50rpm, バドル法	pH6.8, 50rpm, バドル法	pH6.8, 50rpm, バドル法
水, 50rpm, バドル法	水, 50rpm, バドル法	水, 50rpm, バドル法
pH1.2, 100rpm, バドル法	pH5.0, 100rpm, バドル法	pH5.0, 100rpm, バドル法

IV. 製剤に関する項目

タクロリムス錠 1.5mg 「あゆみ」	タクロリムス錠 2mg 「あゆみ」	タクロリムス錠 3mg 「あゆみ」
<測定条件> 試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 検体数 : n=12 回転数 : 50rpm、100rpm (pH6.8のみ) 試験法 : パドル法 試験製剤: タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」 標準製剤: タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」	<測定条件> 試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 検体数 : n=12 回転数 : 50rpm、100rpm (pH6.8のみ) 試験法 : パドル法 試験製剤: タクロリムス錠 2mg「あゆみ」 標準製剤: タクロリムス錠 1mg「あゆみ」	<測定条件> 試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 検体数 : n=12 回転数 : 50rpm、100rpm (pH1.2のみ) 試験法 : パドル法 試験製剤: タクロリムス錠 3mg「あゆみ」 標準製剤: タクロリムス錠 1mg「あゆみ」
 pH1.2, 50rpm, パドル法	 pH1.2, 50rpm, パドル法	 pH1.2, 50rpm, パドル法
 pH5.0, 50rpm, パドル法	 pH4.0, 50rpm, パドル法	 pH5.0, 50rpm, パドル法
 pH6.8, 50rpm, パドル法	 pH6.8, 50rpm, パドル法	 pH6.8, 50rpm, パドル法
 水, 50rpm, パドル法	 水, 50rpm, パドル法	 水, 50rpm, パドル法
 pH6.8, 100rpm, パドル法	 pH6.8, 100rpm, パドル法	 pH1.2, 100rpm, パドル法

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 1,3-ジニトロベンゼンによる呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

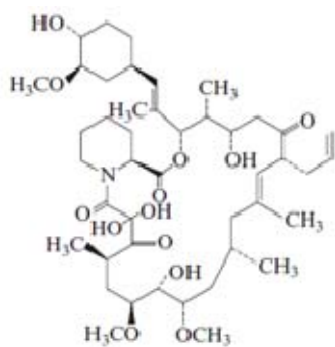
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当資料なし

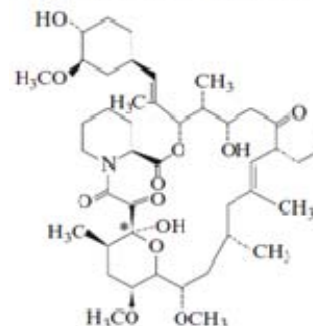
12. 混入する可能性のある夾雑物

互変体 I



互変体 II

(タクロリムスの*位置でのエピマー)



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
2. 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない]（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
3. 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
4. ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
5. 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。
6. 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

2. 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。

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小量で維持する。

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小量で維持する。

脾移植の場合

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小量で維持する。

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小量で維持する。

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（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）

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（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）

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（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）

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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 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には全血中濃度を測定すること。
- 本剤（錠剤）を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 顆粒剤と本剤（錠剤）の生物学的同等性は検証されていない。
 - 本剤（錠剤）と顆粒剤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。
- 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。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25% 以上上昇した場合には、本剤の 25% 以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。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では、他社が実施した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。
- 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10～20ng/mL とすること。
- 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 ヶ月間は 1 ヶ月に 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。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
- 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3mg に増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）

V. 治療に関する項目

9. ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ）
10. 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
11. 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
12. 潰瘍性大腸炎では、原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。
 - 1) 初回投与から2週間まで
 - ・ 初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
 - ・ 1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
 - ・ 2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。
 - 2) 2週以降
 - ・ 投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
 - 3) 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
13. 潰瘍性大腸炎への投与にあたっては、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
14. 潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
15. 潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

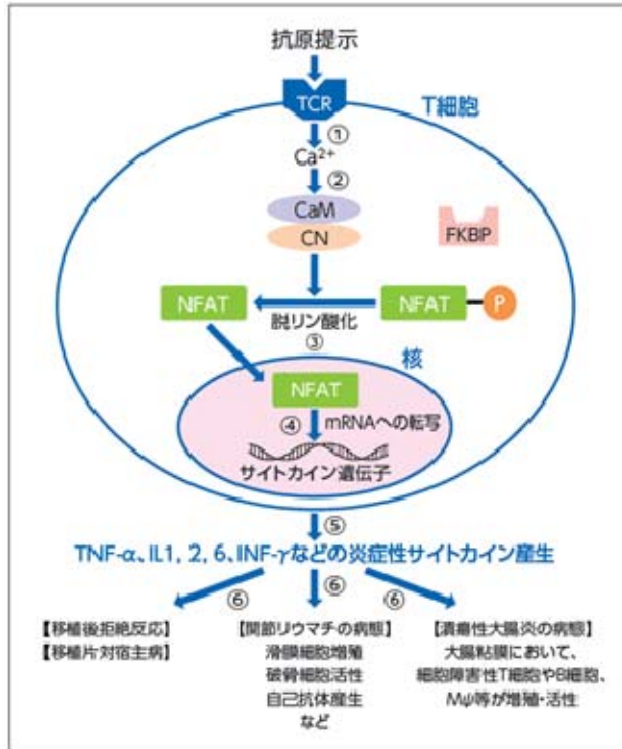
VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シクロスポリン等の免疫抑制剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序



【T細胞による炎症性サイトカイン産生機序】

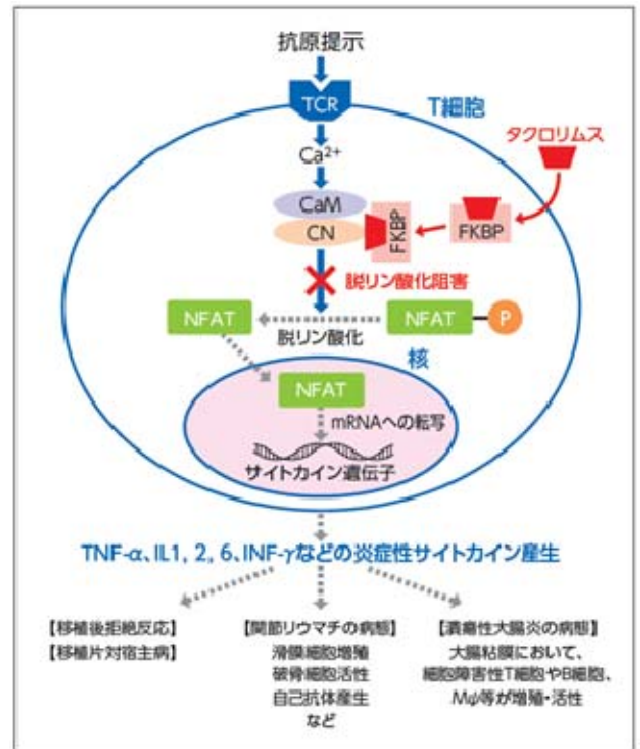
- ① T細胞レセプター（TCR）が抗原を認識すると、小胞体からCa²⁺が放出される
- ② Ca²⁺がカルモジュリン（CaM）と結合し、カルシニューリン（CN）を活性化
- ③ 活性化したCNにより、活性化T細胞の核内転写因子（NFAT）が脱リン酸化され核内に移行
- ④ 核内でNFATがサイトカイン遺伝子mRNAへの転写を引き起こす
- ⑤ 炎症性サイトカインが産生される
- ⑥ 各疾患の病態を引き起こす

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



【推定されるタクロリムスの作用機序】

タクロリムスはT細胞内で、タクロリムス結合タンパク（FKBP）と結合することで、左記③の脱リン酸化を阻害。

それにより、T細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制し、各疾患における免疫異常を抑え、効果を発揮する。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男性に、各含量のタクロリムス錠1錠を絶食単回経口投与した時の最高血中濃度到達時間（Tmax）は下表のとおりであった。

規格（例数）	0.5mg（48例）	1mg（48例）	5mg（32例）
Tmax (hr)	1.48	1.46	1.30

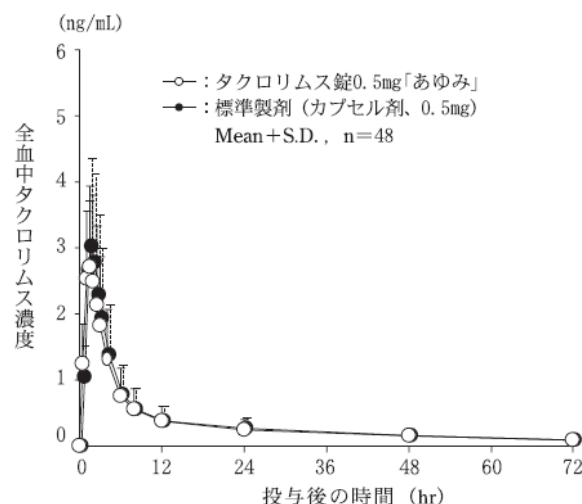
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」、1mg「あゆみ」、5mg「あゆみ」

タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」1錠と標準製剤1カプセル（タクロリムスとして0.5mg）を、クロスオーバー法により健康成人男性（48例）に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC₇₂、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

また、タクロリムス錠1mg「あゆみ」、タクロリムス錠5mg「あゆみ」においても同様に試験を行い、標準製剤との生物学的同等性が確認された。

タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」



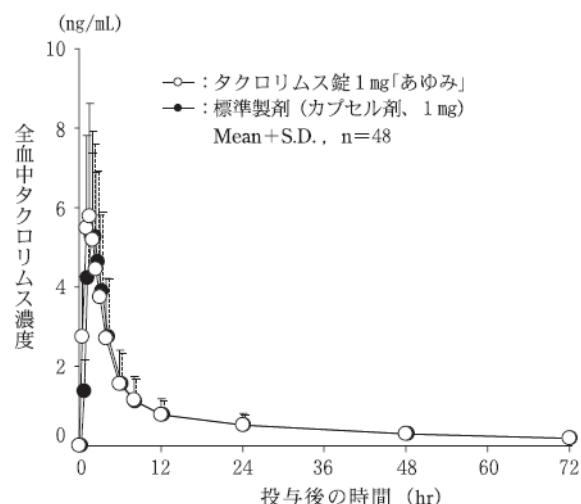
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」	24.39±13.29	2.8652±1.2801	1.48±0.57	32.95±6.65
標準製剤 (カプセル剤、0.5mg)	25.30±13.50	3.1958±1.3563	1.45±0.38	31.95±7.19

(Mean±S.D., n=48)

全血中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

VII. 薬物動態に関する項目

タクロリムス錠 1mg 「あゆみ」

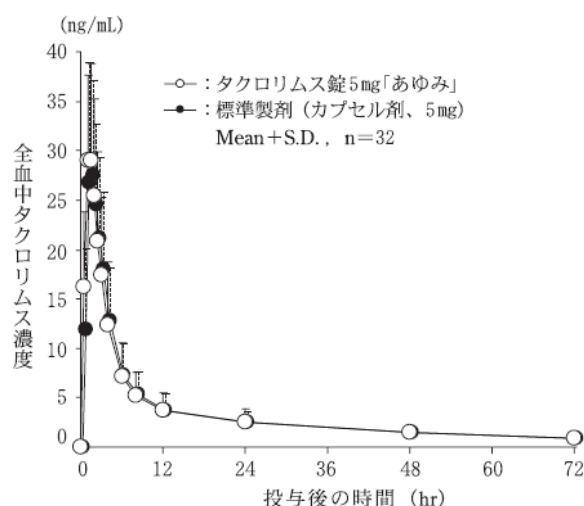


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タクロリムス錠 1mg「あゆみ」	50.4±25.9	6.2991±2.7281	1.46±0.50	30.62±3.35
標準製剤 (カプセル剤, 1mg)	48.3±23.1	5.7603±2.2964	1.67±0.47	30.66±3.24

(Mean ± S.D., n = 48)

全血中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、
体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。
る。

タクロリムス錠 5mg 「あゆみ」



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
タクロリムス錠 5mg「あゆみ」	244.2±101.6	33.170±8.986	1.30±0.49	31.61±3.93
標準製剤 (カプセル, 5mg)	240.6±91.9	31.579±10.363	1.53±0.65	30.31±3.71

(Mean ± S.D., n = 32)

全血中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、
体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) タクロリムス錠 1.5mg 「あゆみ」、2mg 「あゆみ」、3mg 「あゆみ」

該当資料なし

＜参考＞ IV-7. -＜生物学的同等性試験＞ の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

VIII-7. 相互作用 の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人男性に、各含量のタクロリムス錠 1 錠を絶食単回経口投与した時の消失速度定数 ($ke1$) は下表のとおりであった。

規格 (例数)	0.5mg (48 例)	1mg (48 例)	5mg (32 例)
$ke1$ (hr^{-1})	0.0234 ± 0.0147	0.02290 ± 0.00251	0.02224 ± 0.00256

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) の項参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 2) の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主として薬物代謝酵素 (CYP3A4) で代謝される。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

＜参考＞ VIII-13. 過量投与 の項参照

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

- 1) 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- 2) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 3) 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
- 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。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
- 5) 顆粒剤と本剤（錠剤）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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- 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〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V. -1. 効能又は効果 の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 用法及び用量 の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- 1) 肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある〕
- 2) 腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある〕
- 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 4) 感染症のある患者〔感染症が悪化する可能性がある〕
- 5) 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者〔間質性肺炎が悪化する可能性がある。〕「副作用」の項参照〕（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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、クレアチニークリアランス、尿中NAG、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- 3) 高血糖、尿糖等の**膵機能障害**の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- 4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。
なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合は多いことから、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。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- 6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- 7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。
- 8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 9) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。(本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。)(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 10) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- 11) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- 12) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

7. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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 ^{注1)} 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	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。	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る。
テラプレビル	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。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	
グラゾプレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾプレビルの CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	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。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。

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 ^{注2)} 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤 等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート 等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるの で、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

注 1) 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。

注 2) 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）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

- (1) **急性腎障害、ネフローゼ症候群**：急性腎障害、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2) **心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害**：心筋障害（ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

- (4) **脳血管障害**：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (5) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (6) **汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) **イレウス**：イレウスがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (8) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (9) **呼吸困難**：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
- (10) **間質性肺炎**：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ）
- (11) **感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- (12) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (13) **BK ウイルス腎症**：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (14) **リンパ腫等の悪性腫瘍**：Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (15) **腓炎**：腓炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (16) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (17) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療用医薬品医療機器総合機構ホームページ）参照

<http://www.pmda.go.jp/>

(3) 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。

種類 \ 頻度	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)、尿量減少、血尿、多尿、頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇、アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖
循環器	血圧上昇、浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下、徐脈
精神神経系	振戦、運動失調、幻覚、しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常、めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ、消化管出血、腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感、下血
膵臓	アミラーゼ上昇
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)
血液	好中球減少、貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少、リンパ球減少
皮膚	発疹、紅斑、そう痒、脱毛
その他	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔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

9. 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。(錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ)

10. 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¹¹⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹²⁾。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^{13、14)}。〕

2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている〕

<参考> XⅡ-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

- 1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない(心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎では使用経験がない)。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 3) 心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。(錠 5mg のみ)

＜参考＞ XⅡ-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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

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

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

- 1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
- 2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗 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。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 3) ループス腎炎患者では、28 週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28 週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 4) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 5) ラット(1.0～3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

16. その他

該当しない

* 「使用上の注意」は改訂されることがありますので、最新添付文書も併せてご覧ください。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考> VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)、VIII-15-4)その他の注意 の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

外箱に記載

3. 貯法・保存条件

室温保存（開封後は湿気、光を避けて保存すること）

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照。

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

服薬指導箋：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」 : (PTP) 100 錠 (10 錠×10)

タクロリムス錠 1mg「あゆみ」 : (PTP) 100 錠 (10 錠×10)

タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」 : (PTP) 30 錠 (10 錠×3)

タクロリムス錠 2mg「あゆみ」 : (PTP) 30 錠 (10 錠×3)

タクロリムス錠 3mg「あゆみ」 : (PTP) 30 錠 (10 錠×3)

タクロリムス錠 5mg「あゆみ」 : (PTP) 20 錠 (10 錠×2)

7. 容器の材質

P T P：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネート

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg、プログラフ顆粒 0.2mg・1mg、グラセプターカプセル 0.5mg・1mg・5mg、プログラフ注射液 2mg・5mg、プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用、タリムス点眼液 0.1%

同効薬：

（移植領域）シクロスポリン

（関節リウマチ）メトトレキサート、レフルノミド、ミゾリビン 等

9. 国際誕生年月日

1993 年 4 月 2 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」	2014年8月15日	22600AMX01069000
タクロリムス錠1mg「あゆみ」	2014年8月15日	22600AMX01070000
タクロリムス錠1.5mg「あゆみ」	2014年8月15日	22600AMX01071000
タクロリムス錠2mg「あゆみ」	2017年8月15日	22900AMX00680000
タクロリムス錠3mg「あゆみ」	2014年8月15日	22600AMX01072000
タクロリムス錠5mg「あゆみ」	2014年8月15日	22600AMX01073000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」	2015年12月11日
タクロリムス錠1mg「あゆみ」	2015年12月11日
タクロリムス錠1.5mg「あゆみ」	2015年12月11日
タクロリムス錠2mg「あゆみ」	2017年12月 8日
タクロリムス錠3mg「あゆみ」	2015年12月11日
タクロリムス錠5mg「あゆみ」	2015年12月11日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2015 年 2 月 10 日、次の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg 及び錠 3mg のみ)

効能又は効果	重症筋無力症
用法及び用量	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。

2017 年 4 月 12 日、次の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg 及び錠 3mg のみ)

効能又は効果	ループス腎炎
用法及び用量	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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」	1238433030101	3999014F1058	622384303
タクロリムス錠1mg「あゆみ」	1238440030101	3999014F2054	622384403
タクロリムス錠1.5mg「あゆみ」	1238457030101	3999014F3042	622384503
タクロリムス錠2mg「あゆみ」	1259094010101	3999014F6025	622590901
タクロリムス錠3mg「あゆみ」	1238464030101	3999014F4049	622384603
タクロリムス錠5mg「あゆみ」	1238471030101	3999014F5053	622384703

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品である。

本剤を投与している臓器移植後、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎又は潰瘍性大腸炎の患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」の算定が認められている。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書
- 2) あゆみ製薬㈱ 社内資料 安定性試験 (錠 0.5mg)
- 3) あゆみ製薬㈱ 社内資料 安定性試験 (錠 1mg)
- 4) あゆみ製薬㈱ 社内資料 安定性試験 (錠 1.5mg)
- 5) あゆみ製薬㈱ 社内資料 安定性試験 (錠 2mg)
- 6) あゆみ製薬㈱ 社内資料 安定性試験 (錠 3mg)
- 7) あゆみ製薬㈱ 社内資料 安定性試験 (錠 5mg)
- 8) あゆみ製薬㈱ 社内資料 分割後の安定性試験 (錠 3mg)
- 9) あゆみ製薬㈱ 社内資料 生物学的同等性試験 (錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 3mg、錠 5mg)
- 10) あゆみ製薬㈱ 社内資料 生物学的同等性試験 (錠 2mg)
- 11) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26 (3) : 969, 1992
- 12) Zheng, S. et al. : Br J Clin Pharmacol. 76 (6) : 988, 2013
- 13) Coscia, L.A. et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28 (8) : 1174, 2014
- 14) Jain, A. et al. : Transplantation 64 (4) : 559, 1997

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類：C 2014年3月現在）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

〔使用上の注意〕

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。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある。〕

2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている〕

オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

米国の添付文書（2018年5月）

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to PROGRAF during pregnancy. The Transplantation Pregnancy Registry International (TPRI) is a voluntary pregnancy exposure registry that monitors outcomes of pregnancy in female transplant recipients and those fathered by male transplant recipients exposed to immunosuppressants including tacrolimus. Healthcare providers are encouraged to advise their patients to register by contacting the Transplantation Pregnancy Registry International at 1-877-955-6877 or <https://www.transplantpregnancyregistry.org/>.

Risk Summary

Tacrolimus can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from postmarketing surveillance and TPRI suggest that infants exposed to tacrolimus *in utero* are at a risk of prematurity, birth defects/congenital anomalies, low birth weight, and fetal distress [see Human Data]. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits and rats throughout the period of organogenesis was associated with maternal toxicity/lethality, and an increased incidence of abortion, malformation and embryofetal death at clinically relevant doses (0.5 to 6.9 times the recommended clinical dose range [0.2 to 0.075 mg/kg/day], on a mg/m² basis).

Administration of oral tacrolimus to pregnant rats after organogenesis and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, reduced pup viability and reduced pup weight at clinically relevant doses (0.8 to 6.9 times the recommended clinical dose range, on a mg/m² basis).

Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation produced maternal toxicity/lethality, marked effects on parturition, embryofetal loss, malformations, and reduced pup viability at clinically relevant doses (0.8 to 6.9 times the recommended clinical dose range, on a mg/m² basis). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died [see Animal Data].

The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations*Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk*

Risks during pregnancy are increased in organ transplant recipients.

The risk of premature delivery following transplantation is increased. Pre-existing hypertension and diabetes confer additional risk to the pregnancy of an organ transplant recipient.

Pre-gestational and gestational diabetes are associated with birth defects/congenital anomalies, hypertension, low birth weight and fetal death.

Cholestasis of pregnancy (COP) was reported in 7% of liver or liver-kidney (LK) transplant recipients, compared with approximately 1% of pregnancies in the general population. However, COP symptoms resolved postpartum and no longterm effects on the offspring were reported.

Maternal Adverse Reactions

PROGRAF may increase hyperglycemia in pregnant women with diabetes (including gestational diabetes). Monitor maternal blood glucose levels regularly.

PROGRAF may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Renal dysfunction, transient neonatal hyperkalemia and low birth weight have been reported at the time of delivery in infants of mothers taking PROGRAF.

Labor or Delivery

There is an increased risk for premature delivery (< 37 weeks) following transplantation and maternal exposure to PROGRAF.

Data*Human Data*

There are no adequate and well controlled studies on the effects of tacrolimus in human pregnancy.

Safety data from the TPRI and postmarketing surveillance suggest infants exposed to tacrolimus in utero have an increased risk for miscarriage, pre-term delivery (< 37 weeks), low birth weight (<2500 g), birth defects/congenital anomalies and fetal distress.

TPRI reported 450 and 241 total pregnancies in kidney and liver transplant recipients exposed to tacrolimus, respectively. The TPRI pregnancy outcomes are summarized in Table 15. In the table below, the number of recipients exposed to tacrolimus concomitantly with mycophenolic acid (MPA) products during the preconception and first trimester periods is high (27% and 29% for renal and liver transplant recipients, respectively). Because MPA products may also cause birth defects, the birth defect rate may be confounded and this should be taken into consideration when reviewing the data, particularly for birth defects. Birth defects observed include cardiac malformations, craniofacial malformations, renal/urogenital disorders, skeletal abnormalities, neurological abnormalities and multiple malformations.

Table 16. TPRI Reported Pregnancy Outcomes in Transplant Recipients with Exposure to Tacrolimus

	Kidney	Liver
Pregnancy Outcomes*	462	253
Miscarriage	24.5%	25%
Live births	331	180
Pre-term delivery (< 37 weeks)	49%	42%
Low birth weight (< 2500 g)	42%	30%
Birth defects	8%†	5%

*Includes multiple births and terminations.

†Birth defect rate confounded by concomitant MPA products exposure in over half of offspring with birth defects..

Additional information reported by TPRI in pregnant transplant patients receiving tacrolimus included diabetes during pregnancy in 9% of kidney recipients and 13% of liver recipients and hypertension during pregnancy in 53% of kidney recipients and 16.2% of liver recipients.

Animal Data

Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits throughout organogenesis produced maternal toxicity and abortion at 0.32 mg/kg (0.5 to 1.4 times the recommended clinical dose range [0.2 to 0.075 mg/kg/day], on a mg/m² basis). At 1 mg/kg (1.6 to 4.3 times the recommended clinical dose range), embryofetal lethality and fetal malformations (ventricular hypoplasia, interventricular septal defect, bulbous aortic arch, stenosis of ductus arteriosus, omphalocele, gallbladder agenesis, skeletal anomalies) were observed. Administration of 3.2 mg/kg oral tacrolimus (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range) to pregnant rats throughout organogenesis produced maternal toxicity/lethality, embryofetal lethality and decreased fetal body weight in the offspring of C-sectioned dams; and decreased pup viability and interventricular septal defect in offspring of dams that delivered. In a peri-/postnatal development study, oral administration of tacrolimus to pregnant rats during late gestation (after organogenesis) and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range); among these pups that died early, an increased incidence of kidney hydronephrosis was observed. Reduced pup weight was observed at 1.0 mg/kg (0.8 to 2.2 times the recommended clinical dose range). Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation produced maternal toxicity/lethality, embryofetal loss and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died. Effects on parturition (incomplete delivery of nonviable pups) were observed at 1 mg/kg (0.8 to 2.2 times the recommended clinical dose range).

8.2 Lactation

Risk Summary

Controlled lactation studies have not been conducted in humans; however tacrolimus has been reported to be present in human milk. The effects of tacrolimus on the breastfed infant, or on milk production have not been assessed. Tacrolimus is excreted in rat milk and in peri-/postnatal rat studies, exposure to tacrolimus during the postnatal period was associated with developmental toxicity in the offspring at clinically relevant doses.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PROGRAF and any potential adverse effects on the breastfed child from PROGRAF or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

PROGRAF can cause fetal harm when administered to pregnant women. Advise female and male patients of reproductive potential to speak to their healthcare provider on family planning options including appropriate contraception prior to starting treatment with PROGRAF.

Infertility

Based on findings in animals, male and female fertility may be compromised by treatment with PROGRAF.

(2) 小児等への投与に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

〔使用上の注意〕 小児等への投与

- 1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない(心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び重症筋無力症では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない)。(錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ)
- 3) 心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない(心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植では使用経験が少なく、潰瘍性大腸炎では使用経験がない)。(5mg 製剤のみ)

米国の添付文書（2018年5月）

INDICATIONS AND USAGE

PROGRAF is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic liver, kidney or heart transplants, in combination with other immunosuppressants.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.4 Dosing for Pediatric Kidney, Liver, and Heart Transplant Patients

Oral formulations (capsules or oral suspension)

Pediatric patients in general need higher tacrolimus doses compared to adults: the higher dose requirements may decrease as the child grows older. Recommendations for the initial oral dosing for pediatric transplant patients and whole blood trough concentration range are shown in Table 3. Perform TDM to ensure that patients are within the ranges listed in Table 3.

Table 3. Summary of Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing Recommendations and Whole Blood Trough Concentration Range in Children

Patient Population	Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing	Whole Blood Trough Concentration Range
Pediatric kidney transplant patients†	0.3 mg/kg/day capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric liver transplant patients‡	0.15-0.2 mg/kg/day capsules or 0.2mg/kg/day oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric heart transplant patients†	0.3 mg/kg/day* capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL

*0.1 mg/kg/day if cell depleting induction treatment is administered.

†PROGRAF Granules Pharmacokinetics in Pediatric Patients

‡Liver Transplantation

For conversion of pediatric from PROGRAF Granules to PROGRAF capsules or PROGRAF capsules to PROGRAF Granules, the total daily dose should remain the same. Following conversion from one formulation to another formulation of tacrolimus, therapeutic drug monitoring is recommended. If a patient is unable to receive an oral formulation, the patient may be started on PROGRAF injection. For pediatric liver transplant patients, the intravenous dose is 0.03-0.05 mg/kg/day.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have been established in pediatric liver, kidney, and heart transplant patients.

Liver transplant:

Safety and efficacy using PROGRAF Granules in pediatric *de novo* liver transplant patients less than 16 years of age are based on evidence from active controlled studies that included 56 pediatric patients, 31 of which received PROGRAF and supported by two pharmacokinetic and safety studies in 151 children who received PROGRAF. Additionally, 122 pediatric patients were studied in an uncontrolled trial of tacrolimus in living related donor liver transplantation. Dose adjustments were made in the PK studies based on clinical status and whole blood concentrations. Pediatric patients generally required higher doses of PROGRAF to maintain blood trough concentrations of tacrolimus similar to adult patients.

Kidney and heart transplant:

Use of PROGRAF capsules and PROGRAF Granules in pediatric kidney and heart transplant patients is supported by adequate and well-controlled studies and pharmacokinetic data in adult kidney and heart transplant patients with additional pharmacokinetic data in pediatric kidney and heart transplant patients and safety data in pediatric liver transplant patients.

英国の SPC (2015 年 6 月)

Therapeutic indications

< Prograf 0.5mg, 1mg, 5mg Hard Capsules >

Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients.

Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products.

< Modigraf 0.2mg & 1mg granules for oral suspension >

Prophylaxis of transplant rejection in adult and paediatric, kidney, liver or heart allograft recipients.

Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult and paediatric patients.

Paediatric patients

< Prograf 0.5mg, 1mg, 5mg Hard Capsules >

< Modigraf 0.2mg & 1mg granules for oral suspension >

In general, paediatric patients require doses 1½ - 2 times higher than the adult doses to achieve similar blood levels.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

-----MEMO-----

[illegible]

-----MEMO-----

This image shows a full page of primary-ruled paper. It features multiple sets of horizontal lines designed to guide young learners' handwriting. Each set consists of three lines: two dashed outer lines and one solid middle line. These sets are repeated down the entire page, providing ample space for practicing letter formation and alignment. The paper is otherwise completely blank, with no text or other markings.



E14075
2018年7月
(H-18AYM)