2024年1月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号：873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤
タクロリムス錠

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

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)] 注)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 電話：0120-137-413　ＦＡＸ：0120-431-374 医療関係者向けホームページ https://www.ayumi-pharma.com/med						

本ＩＦは2024年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている.この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第３小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領2008以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，ＩＦ記載要領2018が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し,一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦ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ＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは,ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦ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，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等,あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに,ＩＦの使用にあたっては,最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある.

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」,「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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

ＩＦを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いただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について,製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており,ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより,利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き,医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

目次

Ⅰ．概要に関する項目 ･･･ 1
１．開発の経緯 ･･･ 1
２．製品の治療学的特性 ･･･ 1
３．製品の製剤学的特性 ･･･ 1
４．適正使用に関して周知すべき特性 ･･･ 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ･･･ 2
６．ＲＭＰの概要 ･･･ 2
Ⅱ．名称に関する項目 ･･･ 3
１．販売名 ･･･ 3
２．一般名 ･･･ 3
３．構造式又は示性式 ･･･ 3
４．分子式及び分子量 ･･･ 3
５．化学名（命名法）又は本質 ･･･ 3
６．慣用名、別名、略号、記号番号 ･･･ 3
Ⅲ．有効成分に関する項目 ･･･ 4
１．物理化学的性質 ･･･ 4
２．有効成分の各種条件下における安定性 ･･･ 4
３．有効成分の確認試験法、定量法 ･･･ 4
Ⅳ．製剤に関する項目 ･･･ 5
１．剤形 ･･･ 5
２．製剤の組成 ･･･ 6
３．添付溶解液の組成及び容量 ･･･ 6
４．力価 ･･･ 6
５．混入する可能性のある夾雑物 ･･･ 6
６．製剤の各種条件下における安定性 ･･･ 7
７．調製法及び溶解後の安定性 ･･･ 10
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） ･･･ 10
９．溶出性 ･･･ 10
10．容器・包装 ･･･ 12
11．別途提供される資材類 ･･･ 13
12．その他 ･･･ 13
Ⅴ．治療に関する項目 ･･･ 14
１．効能又は効果 ･･･ 14
２．効能又は効果に関連する注意 ･･･ 14
３．用法及び用量 ･･･ 14
４．用法及び用量に関連する注意 ･･･ 16
５．臨床成績 ･･･ 18
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ･･･ 38
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ･･･ 38
２．薬理作用 ･･･ 38
Ⅶ．薬物動態に関する項目 ･･･ 43
１．血中濃度の推移 ･･･ 43
２．薬物速度論的パラメータ ･･･ 48
３．母集団（ポピュレーション）解析 ･･･ 49
４．吸収 ･･･ 49

目次

５．分布 49
６．代謝 51
７．排泄 51
８．トランスポーターに関する情報 52
９．透析等による除去率 52
10. 特定の背景を有する患者 52
11. その他 52
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 53
１．警告内容とその理由 53
２．禁忌内容とその理由 54
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 54
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 55
５．重要な基本的注意とその理由 55
６．特定の背景を有する患者に関する注意 56
７．相互作用 60
８．副作用 63
９．臨床検査結果に及ぼす影響 71
10. 過量投与 71
11. 適用上の注意 72
12. その他の注意 72
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 74
１．薬理試験 74
２．毒性試験 74
Ⅹ．管理的事項に関する項目 76
１．規制区分 76
２．有効期間 76
３．包装状態での貯法 76
４．取扱い上の注意 76
５．患者向け資材 76
６．同一成分・同効薬 76
７．国際誕生年月日 77
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 77
９．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 77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 78
11. 再審査期間 78
12. 投薬期間制限に関する情報 78
13. 各種コード 78
14. 保険給付上の注意 78
ⅩⅠ．文献 79
１．引用文献 79
２．その他の参考文献 82
ⅩⅡ．参考資料 83
１．主な外国での発売状況 83
２．海外における臨床支援情報 83
ⅩⅢ．備考 87

目次

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ･･･ 87
２．その他の関連資料 ･･･ 90

略語表

略 語	略 語 内 容
ACR	米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）
ACR20	米国リウマチ学会 20%改善基準
ADL	日常生活動作（activities of daily living）
Al-P	アルカリフォスターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血中濃度－時間曲線下面積（area under the blood concentration-time curve）
AUC_{0-24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{72}	投与後 72 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
BLM	ブレオマイシン（Bleomycin）
BUN	血中尿素窒素（blood urea nitrogen）
C_{max}	最高血中濃度
conA	コンカナバリン A（Concanavalin A）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
CYP	シトクロム P450（Cytochrome P450）
DAI	Disease Activity Index
DAS28(4/ESR)	Disease Activity Score28-ESR4
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug）
dsDNA	二本鎖 DNA（double stranded DNA）
DSS	デキストラン硫酸ナトリウム塩（Dextran Sulfate Sodium Salt）
EBV	エプスタイン・バーウイルス（Epstein-Barr virus）
ESR	赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-glutamyl transpeptidase）
GVHD	移植片対宿主病（graft versus host disease）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（Hemoglobin A1c）
HLA	ヒト白血球抗原（Human Leukocyte Antigen）
IFN-γ	インターフェロン-γ（interferon-γ）
IL	インターロイキン（interleukin）
INN	国際一般的名称（international nonproprietary name）
IUPAC	国際純正および応用化学連合 （International Union of Pure and Applied Chemistry）
JAN	日本医薬品一般的名称（japanese accepted names for pharmaceuticals）
LD_{50}	50%致死量（Lethal Dose 50）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate Dehydrogenase）
LPMC	粘膜固有層単核細胞（lamina propria mononuclear cell）
LPS	糖脂質（lipopolysaccharide）
MEPP	自発性微小終板電位（miniature endplate potential）
MG	重症筋無力症（myasthenia gravis）
MRI	磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging）
MTX	メトトレキサート（Methotrexate）
NAG	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（N-acetyl-β-D-glucosaminidase）

略 語	略 語 内 容
NFAT	nuclear factor for actvated T cell
N.S.	有意ではない（not significant）
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug）
PMA	ホルポールミリスチン酸アセテート（Phorobol Myristate Acetate）
PML	進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy）
PTP	press through pack
QMG スコア	Quantitative myasthenia gravis score
RH	相対湿度（relative humidity）
RMP	医薬品リスク管理計画（risk management plan）
rpm	1 分間当たりの回転数（rotations per minute）
S.D.	標準偏差（standard deviation）
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SEB	ブドウ球菌エンテロトキシン B（staphylococcal enterotoxin B）
SPC	製品情報サマリー（summary of product characteristics）
$t_{1/2}$	半減期
TCR	T 細胞受容体（T-Cell Receptor）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
T_{max}	最高血中濃度到達時間

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」の開発を企画し、安定性試験（加速試験、苛酷試験、長期保存試験）、生物学的同等性試験を実施し、2013年8月申請、2014年8月に承認を取得した（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）。

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。

また、タクロリムス錠2mg「あゆみ」の開発を企画し、安定性試験（加速試験、長期保存試験）、生物学的同等性試験を実施し、2017年8月に製造承認を取得した（薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）。

2023年12月にタクロリムス錠0.5mg・1mg・1.5mg・2mg・3mg「あゆみ」に多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の効能又は効果が追加された。

２．製品の治療学的特性

1. 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）と結合しFKBPの脱リン酸化を阻害することにより、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制する。
2. タクロリムスは、臨床的には腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応、移植片対宿主病の抑制、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)及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対して、有用性が認められている。
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枢神経系障害、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、クリーゼがあらわれることがある。(Ⅷ.８.副作用 の項参照)

３．製品の製剤学的特性

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.(1).有効成分（活性成分）の含量及び添加物の項参照)
2. 関節リウマチ患者などの１日用量（Ⅴ．２.用法・用量の項参照）を考慮して、1.5mg、2mg及び3mgの規格を追加している。
3. 製品名・含量をPTPシートへ、１錠ごと両面に表示させている。
4. PTPシート裏面下部にGS1コードを表記している。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 / 無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2024 年 1 月 22 日時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

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。
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日薬食審査発第 0922001 号)〕

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)

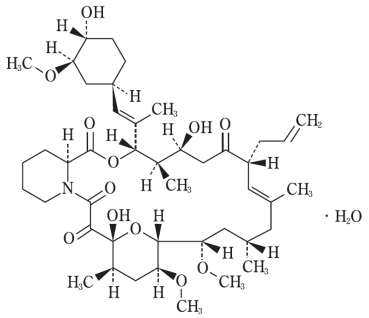
(2) 洋名（命名法）

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：$C_{44}H_{69}NO_{12}$・H_2O
分子量：822.03

５．化学名（命名法）又は本質

(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 (IUPAC)

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である[1)]。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度[1)]

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
N,N-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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度　〔α〕$^{25}_{D}$：-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 ヵ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH		6 ヵ月	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、定量法

日局「タクロリムス水和物」による

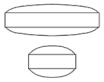
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」：フィルムコーティング錠
タクロリムス錠 1mg「あゆみ」：フィルムコーティング錠
タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」：フィルムコーティング錠
タクロリムス錠 2mg「あゆみ」：フィルムコーティング錠
タクロリムス錠 3mg「あゆみ」：フィルムコーティング錠
タクロリムス錠 5mg「あゆみ」：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

規 格	錠 0.5mg	錠 1mg	錠 1.5mg	錠 2mg	錠 3mg	錠 5mg
表示場所	錠剤、PTP シート（裏面）			錠 剤	錠剤、PTP シート（裏面）	
識別コード	AY 0.5	AY 1	AY 1.5	—*	AY 3	AY 5

＊ただし、錠表面に「タクロリムス　２　あゆみ」の印字あり

(4) 製剤の物性

規 格	錠 0.5mg[2)]	錠 1mg[3)]	錠 1.5mg[4)]	錠 2mg[5)]	錠 3mg[6)]	錠 5mg[7)]
硬 度	61N	63N	57N	93N	63N	177N

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

1）有効成分

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 のみ該当）、三二酸化鉄（錠 2mg のみ該当）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

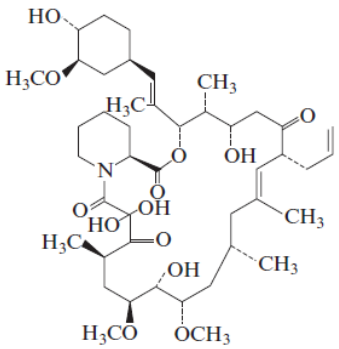
該当しない

４．力価

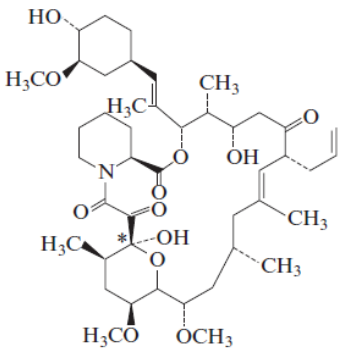
該当しない

５．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）



６．製剤の各種条件下における安定性

《タクロリムス錠 0.5 mg「あゆみ」[2,8]》

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	3 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体（互変体）、製剤均一性、溶出率、含量

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
無包装状態の安定性	40℃	ガラス瓶に入れ 密栓・遮光	3 箇月	硬度 61N→75N に上昇 その他の試験項目は規格内
	25℃、75％RH	シャーレに入れて開放	3 箇月	硬度 61N→41N に低下 その他の試験項目は規格内
	D65 蛍光灯照射 25℃、60％RH	シャーレ+ラップ	120 万 lx・hr	規格内

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

《タクロリムス錠 1 mg「あゆみ」[3,9]》

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装し貼り合せ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	3 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体（互変体）、製剤均一性、溶出率、含量

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
無包装状態の安定性	40℃	ガラス瓶に入れ 密栓・遮光	3 箇月	硬度 63N→81N に上昇 その他の試験項目は規格内
	25℃、75％RH	シャーレに 入れて開放	3 箇月	硬度 63N→45N に低下 その他の試験項目は規格内
	D65 蛍光灯照射 25℃、60％RH	シャーレ+ラップ	120 万 lx・hr	規格内

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

《タクロリムス錠 1.5 mg「あゆみ」[4,10)]》

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	3 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体（互変体）、製剤均一性、溶出率、含量

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
無包装状態の 安定性	40℃	ガラス瓶に入れ 密栓・遮光	3 箇月	硬度 57N→72N に上昇 その他の試験項目は規格内
	25℃、75%RH	シャーレに 入れて開放	3 箇月	硬度 57N→43N に低下 その他の試験項目は規格内
	D65 蛍光灯照射 25℃、60%RH	シャーレ+ラップ	120 万 lx・hr	外観 若干の退色が認められた その他の試験項目は規格内

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

《タクロリムス錠 2 mg「あゆみ」[5,11)]》

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	1 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体（互変体）、製剤均一性、溶出率、含量

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
無包装状態の 安定性	40℃	ガラス瓶 アルミピロー包装	3 箇月	規格内
	25℃、75%RH	シャーレに 入れて開放	3 箇月	硬度 93N→56N に低下 その他の試験項目は規格内
	D65 蛍光灯照射 25℃、60%RH	シャーレ、ラップ	120 万 lx・hr	規格内

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

《タクロリムス錠３mg「あゆみ」[6,12,13)]》

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	3 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体（互変体）、製剤均一性、溶出率、含量

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
無包装状態の安定性	40℃	ガラス瓶に入れ 密栓・遮光	3 箇月	硬度 68N→82N に上昇 その他の試験項目は規格内
	25℃、75%RH	シャーレに 入れて開放	3 箇月	硬度 68N→43N に低下 その他の試験項目は規格内
	D65 蛍光灯照射 25℃、60%	シャーレ+ラップ	120 万 lx・hr	外観 若干の退色が認められた。 硬度 68N→58N に低下 その他の試験項目は規格内

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
分割後の安定性	25℃、60%RH 遮光	開放プラスチック シャーレに入れたもの	3 箇月	規格内
	25℃、60%RH 3000lx	ラップで蓋をした 開放プラスチック シャーレに入れたもの	60 万 lx・hr	規格内

試験項目：性状（表面・分割面）、溶出率、含量

《タクロリムス錠５mg「あゆみ」[7,14)]》

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	3 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装し貼り合わせ アルミ箔包装した製品 （乾燥剤入り）	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体（互変体）、製剤均一性、溶出率、含量

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
無包装状態の安定性	40℃	ガラス瓶に入れ 密栓・遮光	3 箇月	規格内
	25℃、75%RH	シャーレに 入れて開放	3 箇月	硬度 177N→132N に低下 その他の試験項目は規格内
	D65 蛍光灯照射 25℃、60%RH	シャーレ+ラップ	120 万 lx・hr	硬度 177N→119N に低下 その他の試験項目は規格内

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

方　法：日局溶出試験法（パドル法）により試験を行った。
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%以上のときは適合とする（0.5mg、1mg 製剤）。
60 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする（1.5mg、2mg、3mg、5 mg製剤）。
結　果：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」はいずれも設定された溶出規格に適合した。

＜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」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発第 0229 第 10 号)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.(2).10）.生物学的同等性試験の項参照)。

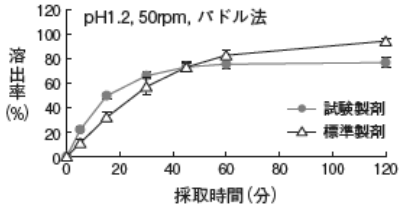
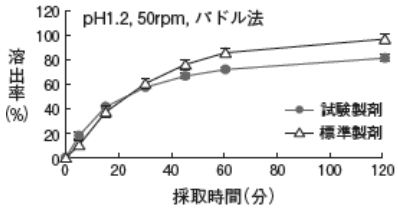
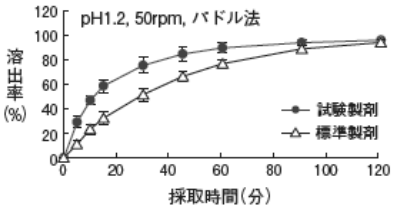
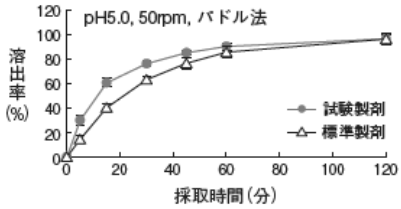
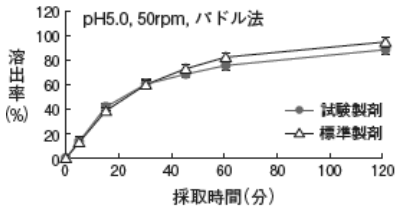
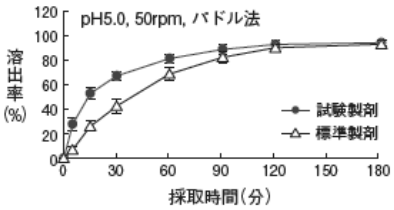
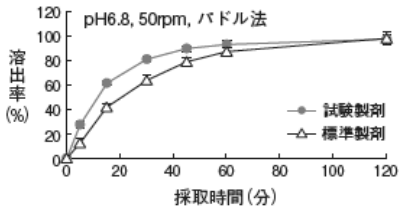
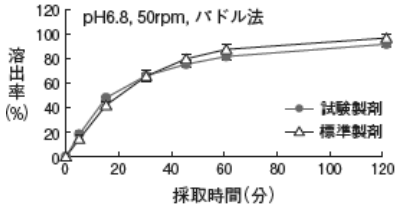
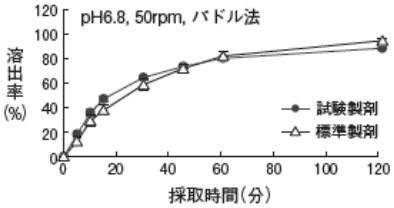
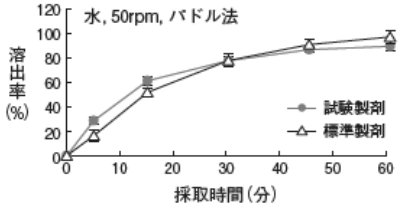
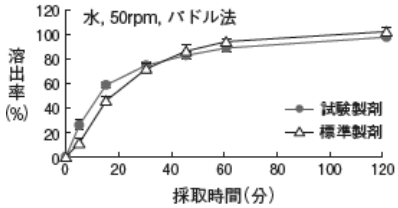
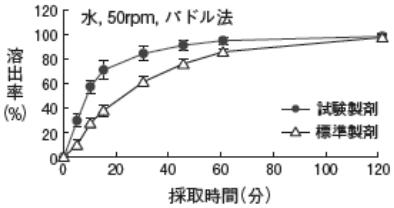
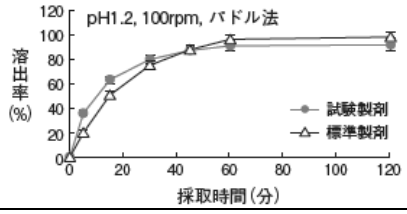
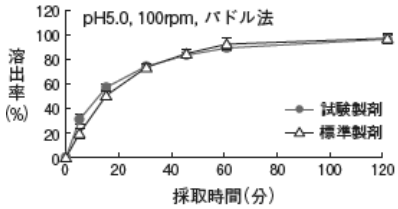
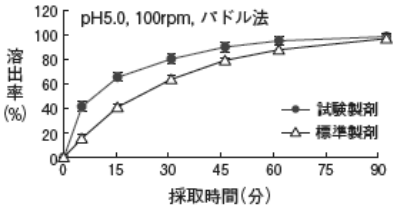
(2) タクロリムス錠 1.5mg、2mg、3mg「あゆみ」

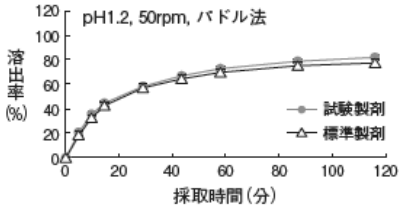
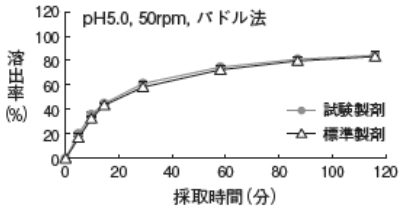
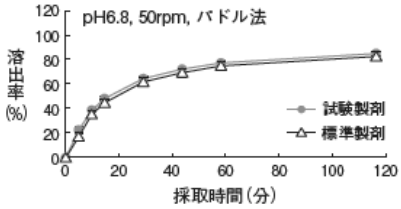
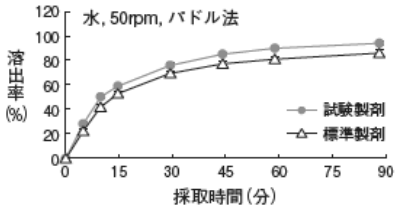
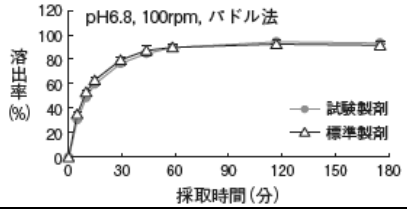
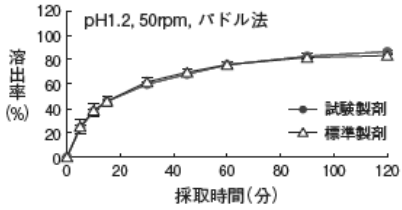
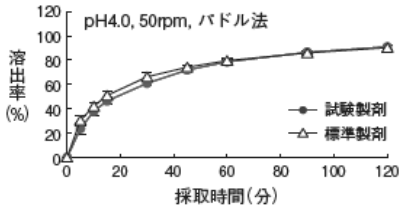
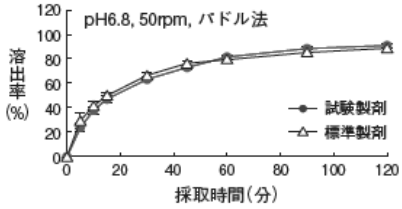
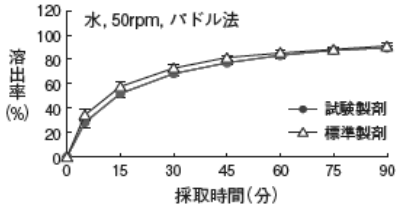
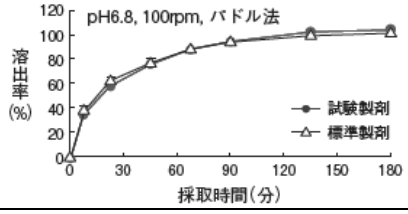
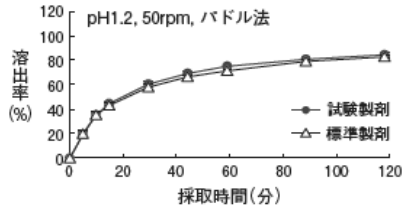
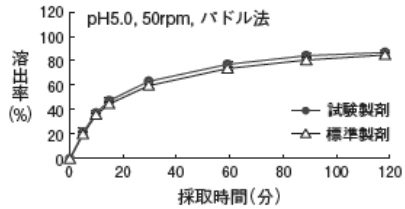
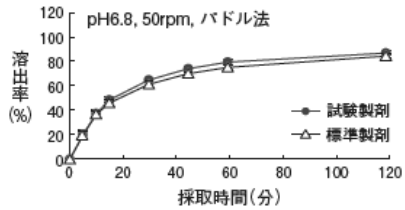
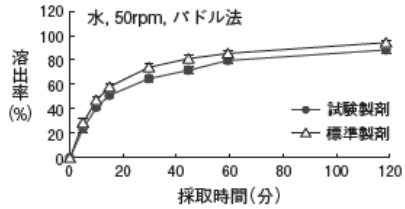
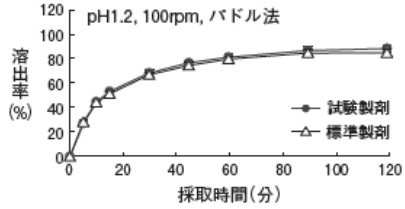
方法：

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」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発第 0229 第 10 号)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[15～17]。

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　：パドル法 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　：パドル法 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　：パドル法 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
		
		
		
		
		

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」     

10. 容器・包装

(1) 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

(2) 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）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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（**錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当**）
○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 のみ該当**）
○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 のみ該当**）
○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（**錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当**）

２．効能又は効果に関連する注意

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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）
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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）
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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）
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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）
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。
〈潰瘍性大腸炎〉（錠 5mg のみ該当）
5.2 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。
5.3 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。

（解説）
先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜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＞（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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 のみ該当）

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 のみ該当）

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＞

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

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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 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。

7.2.1 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。［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；16.1.8 参照］

7.2.2 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。

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。

〈効能共通〉（錠 5mg のみ該当）

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 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。

7.2.1 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。［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；16.1.5 参照］

7.2.2 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。

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。［17.2.1、17.2.5 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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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

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

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

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 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。

〈潰瘍性大腸炎〉（錠 5mg のみ該当）

7.8 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。

7.9 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。[17.1.8 参照]

7.9.1 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。

7.9.2　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。

7.9.3 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。

7.10 0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.11 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。

7.12 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〉（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ該当）

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 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]

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

1）肝移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験

1990～1995 年に生体部分肝移植を受けた小児患者 120 例に、タクロリムス注射液の初期量として 0.075mg/kg(16 例)又は 0.03mg/kg(45 例)を 12 時間ごとに 4 時間点滴し、内服可能となればタクロリムスカプセルの初期量として 1回 0.15mg/kgを 1日2回の経口投与に変更、あるいは術前より初期量として 0.075mg/kg/日を 1日 2回経口投与(59 例)した。これらの患者の6ヵ月生存率は各々75%、87%、80%で、全例の平均は 81.7%であった[18]。

(注)肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。

肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「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。」である。

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

① 移植片対宿主病（GVHD）予防効果

対象及び投与方法： HLA 完全一致の成人骨髄移植患者 23 例を対象として、移植1日前より1回 0.15mg/kg を1日2回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで1回 0.05mg/kg を 4時間以上かけて 1日2回点滴静注投与した。投与量は臨床経過をもとに調節した。

結果：移植後100日時点までに、有効性解析対象症例21例中9例に急性GVHDが発現し、そのうちgradeⅡ以上の GVHD の発症は 2例(9.5%)であった。血中濃度と有効性及び安全性との関連について検討し、本剤の至適血中トラフ濃度は10から15又は20ng/mLの間にあると判断された[19]。

承認時までの臨床試験(1991～1996 年)において、国内で骨髄移植後の GVHD の予防を目的に、タクロリムス注射液の初期量として 1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上かけて 1 日 2 回又は 24 時間点滴静注し、内服可能になればタクロリムスカプセルの初期量として 1 回 0.075mg/kg 又は 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与に切り換えた。有効性解析対象症例 66 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる gradeⅡ以上の急性 GVHD の累積発症率は 17.5%であった[19～21]。

② 移植片対宿主病（GVHD）治療効果

承認時までの臨床試験(1990～1993 年)において、骨髄移植後の GVHD 発現例 39 例(急性 GVHD 13 例、慢性 GVHD 26 例)に、タクロリムスの初期投与量として原則タクロリムスカプセルの初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、静脈内投与する場合はタクロリムス注射液 0.05mg/kg を 1 日 2 回、4 時間以上をかけて点滴静注した。その結果、有効以上の効果は急性 GVHD で 53.8%、慢性 GVHD で 46.2%であった[22]。

GVHD治療効果

診断名	著効	有効	やや有効	無効	計
急性GVHD	5 (38.5)	2 (53.8)	2	4	13
慢性GVHD	2 (7.7)	10 (46.2)	8	6	26
計	7 (17.9)	12 (48.7)	10	10	39

（累積%）

評価期間（日）：急性 GVHD 中央値 18(最小 7 - 最大 63)
慢性 GVHD 中央値 48(最小 9 - 最大 143)

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。

骨髄移植に対する承認された経口剤の用法及び用量は、「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。」である。

3) 腎移植における拒絶反応の抑制

一次治療

対象及び投与方法： 腎移植患者 37 例を対象とし、初期量としてタクロリムス 1 回 0.075mg/kg を 12 時間ごとに 4 時間点滴静注し、内服可能になれば初期量として 1 回 0.15mg/kg を 12 時間ごとの経口投与(カプセル)に切り換えた。

結果：移植後 12 週目時点で有効性解析対象症例 35 例全例が生存し、移植腎も全例生着していた。拒絶反応は 35 例中 16 例(45.7%)でみられた。また、血中濃度と有効性及び安全性との関係について検討したところ、主な副作用の発現時平均血中トラフ濃度は 20ng/mL 以上であり、拒絶反応発現時のそれは 15ng/mL であることから、血中トラフ濃度を投与量調節の参考とすることが可能と判断された。静注の点滴時間については、腸管運動障害の発現頻度が高いため、見直しが必要と考えられた[23]。

上記の成績を含め、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、このうち 35 例ではタクロリムス注射液の初期量として 1 回 0.075mg/kg を 12 時間ご

とに4時間点滴し、内服可能になればタクロリムスカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを12時間ごとの経口投与に切り換えた。その他の症例は移植2日前より初期量として1回0.15mg/kg を12時間ごとに経口投与し、術後はタクロリムス注射液の初期量として1回0.10mg/kg を24時間点滴静注後、内服可能になればタクロリムスカプセルの初期量として1回0.15mg/kg を12時間ごとの経口投与に切り換えた。

その結果、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 91.3%であった。拒絶反応は74/186例(39.8%)で延べ101回みられた[23～26]。

1993～1994年に米国で腎移植を受け、その後3年間の追跡調査が可能であった205例の累積生存率は91.7%、生着率は81.9%であった[27]。

4）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

5）重症筋無力症（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ該当）

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19例(18～59歳)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、タクロリムスカプセルを投与した。本試験(前期第Ⅱ相試験)の評価期間は16週間で、本剤は1日1回3mgを夕食後経口投与とし、効果不十分でかつ安全性に問題がないことが確認できた場合、医師の判断で1 回0.5mg又は1mgを目安として増量してもよいこととしたが、1日の投与量の上限は5mgとした。

その結果、14 例で筋力等の改善を認め、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。また、ステロイド剤を併用していた18例中3例でステロイド剤の減量が可能となった[28～30]。

(注)重症筋無力症に対する承認された用法及び用量は、「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。」である。

6）関節リウマチ（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ該当）

対象及び投与方法: 関節リウマチに対する臨床推奨用量を予備的に検討するため、本剤1.5mg 及び3mgの1日1回16週間投与による有効性及び安全性を非盲検無作為化群間比較法にて評価した。

結果： 有効性解析対象症例64 例において、最終全般改善度の中等度改善以上の改善率は1.5mg群51.7%(15/29例)、3mg群65.7%(23/35 例)で両群ともに有効性が示唆された。疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)無効例27例における有効性については、中等度改善以上の改善率は1.5mg群20.0%(2/10例)、3mg群58.8%(10/17例)であり、3mg群でより高い有効性が示唆された。副作用は、安全性解析対象68例において、随伴症状が1.5mg群で33例中6 例(18.2%)に9件、3mg群で35例中2例(5.7%)に4 件、臨床検査値異常変動が1.5mg群で30例中11 例(36.7%)に29 件、3mg群で36例中15例(41.7%)に39 件発現した。

重篤な副作用として、3mg群に脳塞栓が発現した。主な副作用は、消化管障害、腎機能異常及び電解質異常、並びに耐糖能異常であった。認められた副作用の多くは消失又は軽快した。クレアチニン値の推移については、3mg群で上昇例が多く、NSAID 2剤併用例ではクレアチニン値上昇が発現しやすい傾向が認められた[31]。

(注)関節リウマチに対する承認された効能・効果は、「関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)」であり、用法及び用量は「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。」である。

7）ループス腎炎（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ該当）

対象及び投与方法： 通常量のステロイドによる治療では効果不十分、あるいは副作用等によりステロイドによる治療が困難で、腎炎の臨床所見が寛解に至らないループス腎炎患者21例に本剤を投与した。本試験(第Ⅱ相試験)の主要な評価期間は28週間で、同じ膠原病の代表疾患である関節リウマチにおける本剤用法及び用量に準じて、1回3mg、1日1回夕食後の経口投与で開始することにしたが、投与開始後12週時点で安全性に問題がなく、効果不十分の場合は5mg/日を上限として、1mg/日刻みで増量可能とした。

結果： 有効性解析対象症例 16 例では、1 日尿蛋白量の減少傾向を認めるとともに、免疫学的活動性［抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、補体(C3、C4、CH50)］では有意な増減を認め、全般改善度では中等度改善以上の改善率が 62.5%(10/16 例)と高かった。また、進行性病変を形成する本疾患で、悪化(軽度以上の悪化)の症例はなく、全例が不変～著明改善と判定されている。
本剤との因果関係が否定されなかった重篤な副作用として耐糖能障害、投与中止を要した下痢、胸痛がそれぞれ 1 例にみられたが、本剤の中止・休薬及びその他の適切な処置により消失(回復)した。その他の症例では治験の継続に影響するような副作用を認めなかった[32]。
(注)ループス腎炎に対する承認された用法及び用量は「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。」である。

8）潰瘍性大腸炎

対象及び投与方法: 30mg/日以上のステロイド剤(経口又は点滴静注)を 2 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られないステロイド抵抗性の中等症～重症の活動期潰瘍性大腸炎患者 10 例に本剤を投与した。本試験(前期第Ⅱ相試験(短期))の評価期間は 4 週で、海外での症例報告及び本邦における移植領域での安全性情報を参考に初期の用法及び用量を 1 回 0.05mg/kg の 1 日 2 回経口投与とした。投与開始初期は目標トラフ濃度 10～15ng/mL、寛解導入後は 5～10ng/mL として投与量の調整を行った。投与量の上限を 0.3mg/kg/日とした。

結果：「DAI スコアによる改善度」でみた改善率は、投与後 2 週 100%(10/10 例)及び 4 週 9/9 例であった。また、血中濃度と有効性及び安全性との関係について、移植領域における安全性情報より、副作用が発現しやすくなるとされているトラフ濃度は 20ng/mL 以上とされている。本試験では 7/10 例が投与初期 2 週間において 1 回以上 20ng/mL を超えたことから、初回投与量が過量であったと考えられた。
死亡例、重篤な有害事象の発現はみられなかった。副作用の発現率は、投与後 2 週で 50.0%(5/10 例)、4 週で 70.0%(7/10 例)であり、発現率の最も高かった事象は手指振戦で、投与後 2 週までに 30.0%(3/10 例)、4 週までに 50.0%(5/10 例)に認められた[33]。
(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法及び用量は「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。」である。

9）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

対象及び投与方法： 多発性筋炎・皮膚筋炎(皮膚限局型皮膚筋炎を含む)に間質性肺炎を合併し、初発又は寛解導入・安定化後の再発のために治療を必要とする患者 25 例に本剤を投与した。海外及び本邦での研究報告、本邦における移植領域での安全性情報、代表的な自己免疫疾患である関節リウマチや重症筋無力症における本剤の用法及び用量を参考に、本試験では初期投与量として 0.075mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 52 週間投与した。定期的に全血中トラフ濃度の測定を行い、臨床反応の忍容性に応じて最大投与量 0.3mg/kg/日、全血中トラフ濃度 5～10ng/mL の範囲で投与量調節を可能とした。

結果：全血中トラフ濃度は、ほぼすべての時期において 5～10ng/mL の症例が多く、本試験で設定した用量調節方法により、目的とする全血中トラフ濃度が得られた。本剤とステロイド併用治療の結果はこれまでに報告された臨床試験の結果と同程度であり、また、ステロイド単独治療より優るものであったことから、本剤の臨床的有効性が示された。また、本試験で得られた安全性情報は、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患で行った製造販売後での検討と比べ、安全性に関して新たな対応を必要とする事象は認められなかった[34]。
(注) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する承認された用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜先発医薬品（プログラフ®）＞

① 無作為化並行用量反応試験

i）肝移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

ii）骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

a）移植片対宿主病（GVHD）予防効果

対象及び投与方法：骨髄移植患者 40 例(HLA 不適合者間及び小児を含む)を対象として、原則として移植 1 日前より 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで 1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上かけて 1 日 2 回点滴静注投与した。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。

結果：移植後 100 日時点までに、有効性解析対象症例 38 例中 18 例に急性 GVHD が発現し、そのうち gradeⅡ以上の GVHD の発現は 9 例(23.7%)であった。HLA 適合同胞間移植での gradeⅡ以上の GVHD 発現は 28 例中 3 例(10.7%)で、HLA 適合同胞間以外の移植では 10 例中 6 例(60.0%)であった。

血中トラフ濃度の推移:経口投与時の血中トラフ濃度の中央値は移植日が 15.0ng/mL であり、4 日後には 47.5ng/mL まで上昇したが、以降は徐々に低下し、12 週後には 8.4ng/mL であった。血中濃度と急性 GVHD 又は腎機能障害との関係より、急性 GVHD 好発期である骨髄移植後 2 から 3 週までの目標血中トラフ濃度は 25ng/mL 程度が妥当であることが示唆された。また、血中トラフ濃度が移植後 4 日目に 47.5ng/mL と高値を示すことから、本剤の投与量を低く設定することが望ましいと考えられた[21)]。

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。

骨髄移植に対する承認された経口剤の用法及び用量は、「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。」である。

b）移植片対宿主病（GVHD）治療効果

該当資料なし

iii）腎移植における拒絶反応の抑制

a）一次治療

対象及び投与方法:腎移植患者 70 例を対象として、移植 2 日前からタクロリムス 1 回 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与(カプセル)し、術後は 1 回 0.10mg/kg を 24 時間持続点滴静注(原則として 3 日以内)の後、1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)とした。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。

結果：移植後 3 ヵ月の時点で有効性解析対象症例 69 例中 66 例(95.7%)が生存し、移植腎は 65 例(94.2%)で生着、拒絶反応は 69 例中 25 例(36.2%)でみられた。本試験の用法・用量における本剤の有効性と安全性は良好であり、腎移植後の治療に対し有用な薬剤であることおよび本剤の血中濃度モニタリングの重要性が再確認されたと考えられた[24)]。

有 効 性

	生 存 率	生 着 率	拒絶反応
生体腎移植	100% (15/15)	93.3% (14/15)	13.3% (2/15)
死体腎移植	2/2	2/2	0/2
全　体	100% (17/17)	94.1% (16/17)	11.8% (2/17)

b）救済的治療効果

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、原則としてタクロリムスカプセルの 1 回 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与し、55 例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた[35)]。

救 済 的 治 療 効 果

例数(%)		著 効	有 効	やや有効	無 効	判定不能	計
総合効果		24 (23.1)	31 (29.8)	17 (16.3)	25 (24.0)	7	104
切り換え理由別効果	拒絶反応治療	17 (20.2)	24 (28.6)	16 (19.0)	21 (25.0)	6	84
	維持免疫抑制効果不十分	4 (50.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1	8
	副作用・臨床検査値異常*	11 (52.4)	4 (19.0)	1 (4.8)	3 (14.3)	2	21

＊：副作用症状あるいは臨床検査値異常を複数有する症例もある事から件数で示す（18例、21件）

(注)腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「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。」である。

ⅳ）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

ⅴ）重症筋無力症（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

該当資料なし

ⅵ）関節リウマチ（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

a）後期第Ⅱ相用量検索試験（非高齢者）

対象及び投与方法：過去の治療において他の DMARD の少なくとも 1 剤で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、本剤の臨床推奨用量を決定する目的で本剤の 1.5mg、3mg 又はそのプラセボ(P)を 1 日 1 回 16 週間経口投与し、本剤の有効性及び安全性を二重盲検群間比較法にて検討した。

結果：ACR20 改善率は用量依存的に高くなり、P 群と 1.5mg 群との間に有意差は認められなかったが、P 群と 3mg 群との間、並びに 1.5mg 群と 3mg 群との間に有意差が認められた。層別では、MTX 無効例における ACR20 改善率において P 群と実薬群(1.5mg 群及び 3mg 群)の間に有意差が認められた。

随伴症状、臨床検査値異常変動及び感染症について、全事象並びに副作用の発現率は、P 群と実薬群(1.5mg 群又は 3mg 群)との間に有意差は認められず、また、1.5mg 群と 3mg 群との間にも有意差は認められなかった。有害事象による投与中止例が用量依存的に増加する傾向は認められなかった。腎機能に関する検査値異常の発現率は、P 群に比べて実薬群で高かった。概括安全度において、「安全である」の率で 1.5mg は P 群に有意に劣ったが、P 群と 3mg

群の間には有意差は認められなかった。ほとんどの副作用は、回復又は軽快した[36,37]。

(注)関節リウマチに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

b）後期第Ⅱ相用量検索試験（高齢者）

対象及び投与方法:過去の治療において他のDMARDの少なくとも1剤で効果不十分な65歳以上の関節リウマチ患者を対象に、本剤の1.5mg又は3mgを1日1回16週間経口投与し、本剤の有効性及び安全性を非盲検試験にて検討した。

結果：ACR20改善率は1.5mg群33.3%(9/27例)、3mg群44.0%(11/25例)であり、MTX無効例でのACR20の改善率は、1.5mg群42.9%、3mg群36.4%であったことから、本剤の1.5mg/日及び3mg/日はいずれも有効性を期待し得る用量であると考えられた。

副作用の発現率は、随伴症状では1.5mg群18.8%、3mg群32.1%であり、3mg群で高かった。臨床検査値異常変動及び感染症の発現率は両群で同様であった。主な副作用は、消化管障害及びBUN上昇等の腎機能異常であった。概括安全度において、「安全である」の率は1.5mg群59.4%、3mg群50.0%であったが、ほとんどの副作用は回復した。

重篤な副作用は、3mg群で2例に嘔吐・食欲不振・頭痛・失見当識及びP波消失・徐脈・不整脈・腎機能障害が発現(後者は安全性解析除外例)し、処置により回復した。これらのことから、高齢の関節リウマチ患者における本剤3mg/日の安全性については、留意する必要があると考えられた。以上より、65歳以上の高齢者における臨床推奨用量は1.5mg/日～3mg/日と推定された[38]。

(注)関節リウマチに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

vii）ループス腎炎（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ該当）

該当資料なし

viii）潰瘍性大腸炎

対象及び投与方法：30mg/日以上のステロイド剤(経口又は点滴静注)を2週間以上投与したにもかかわらず効果の得られないステロイド抵抗性又は難治性の中等症～重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として本剤を投与した。本試験(後期第Ⅱ相試験(短期))では、タクロリムスの投与群として、高トラフ濃度目標群(以下高トラフ群、目標トラフ濃度10～15ng/mL)と低トラフ濃度目標群(以下低トラフ群、目標トラフ濃度5～10ng/mL)を設定し、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験を2週間実施した。初回の用法及び用量を、1回0.025mg/kgの1日2回経口投与とし、目標トラフ濃度を維持するため、盲検下で投与量の調節を行った。投与量の上限を0.3mg/kg/日とした。

結果:「DAIスコアによる改善度」でみた改善率は、高トラフ群68.4%(13/19例)、低トラフ群38.1%(8/21例)、プラセボ群10.0%(2/20例)であり、高トラフ群ではプラセボ群と有意差がみられたが、低トラフ群ではプラセボ群と有意差がなかった。

副作用の発現率は、高トラフ群90.5%(19/21例)、低トラフ群50.0%(11/22例)、プラセボ群30.0%(6/20例)であった。高トラフ群で高かったが、多くの症例で軽度であり、臨床上特に問題となるものはほとんど認めなかった。高トラフ群及び低トラフ群ともに発現率の高かった副作用は、血中マグネシウム減少及び手指振戦であり、高トラフ群でそれぞれ38.1%(8/21例)、19.0%(4/21例)、低トラフ群でそれぞれ14.3%(3/21例)、9.1%(2/22例)に認められた。

重篤な有害事象は高トラフ群に胃腸炎が1例、低トラフ群に敗血症が1例発現し、投与中止又は対症療法により回復した。以上より、活動期患者を寛解導入に導くにはタクロリム

スの血中濃度を 10～15ng/mL(症状に応じて 5～10ng/mL)に調節維持する方法が適切と考えた[39]。

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法及び用量は「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。」である。

ix) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

該当資料なし

② 比較試験

i) 肝移植における拒絶反応の抑制

国内では比較臨床試験を実施していないが、米国でシクロスポリンとの多施設無作為比較臨床試験が実施された。小児 30 例を含む肝移植患者 263 例に、タクロリムス 0.075mg/kg を 12 時間ごとに 4 時間かけて点滴静注又は 0.05mg/kg を 12 時間かけて 1 日 2 回点滴静注し、内服可能になれば 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与した。なお副作用、血中濃度により投与量を調整した。両剤の 1 年生存率、1 年生着率、急性拒絶反応発現率、及び副作用による投与中止率を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた[40]。なお、肝移植後 5 年間の追跡調査が可能であった 263 例の累積生存率は 79.0%、生着率は 71.8%であった[41]。

(注)肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。

肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「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。」である。

ii) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

a) 移植片対宿主病（GVHD）予防効果

国内及び米国でシクロスポリンとの無作為化非盲検群間比較試験を実施した。

国内において骨髄移植患者 68 例にタクロリムスを移植 1 日前より 1 回 0.075mg/kg、1 日 2 回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで 1 回 0.05mg/kg を 24 時間持続点滴した。投与量は臨床経過、血中濃度及び血清クレアチニン値をもとに調節した。両剤の累積急性 GVHD 発現率(gradeⅡ以上)、累積生存率、累積再発率、随伴症状発現率及び臨床検査値異常発現率を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた[20]。

また米国において、HLA 適合同胞間移植患者 165 例及び非血縁間移植患者 90 例に本剤を移植 1 日前より 1 回 0.03mg/kg、24 時間持続点滴し、内服が可能になれば経口投与に切り換えた。経口投与量は直近の静脈内投与量の 4 倍とした。両剤の累積急性 GVHD 発現率(gradeⅡ以上)、累積生存率、累積再発率及び有害事象を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた[42,43]。

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。

骨髄移植に対する承認された経口剤の用法及び用量は、「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。」である。

b）移植片対宿主病（GVHD）治療効果

該当資料なし

iii）腎移植における拒絶反応の抑制（一次治療）

腎移植における救済的治療については比較試験を実施していないが、一次治療についてシクロスポリンの historical data と比較した。

腎移植患者 82 例に移植 2 日前からタクロリムス 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与(カプセル)し、術後は 0.10mg/kg を 24 時間持続点滴静注、その後原則として 3 日以内に、1 回 0.15mg/kg の 12 時間ごとの経口投与(カプセル)とした。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。両剤の 1 年生存率、生着率、拒絶反応及びステロイド節減効果を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた[25)]。

iv）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

v）重症筋無力症（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

対象及び投与方法：ステロイド非抵抗性※胸腺摘除及び非摘除の重症筋無力症患者を対象として、プラセボを対照とした 28 週の二重盲検群間比較試験を実施した。用法及び用量は 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後の経口投与とした。併用ステロイド剤は治験薬投与 4 週後より 5mg/隔日/4 週の割合にて減量した。

結果：有効性・安全性解析対象症例は 80 例(タクロリムス群 40 例、プラセボ群 40 例)であった。治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量は、タクロリムス群 4.91mg/日、プラセボ群 6.51mg/日であり、両群間に有意差はみられなかった。ステロイド平均投与量(プレドニゾロン換算量)の経時的変化では、両群とも投与 20 週後まで経時的に減少していた。プラセボ群ではその後増加傾向がみられたのに対し、タクロリムス群では投与終了時まで減少傾向を維持しており、最終時にはプラセボ群との間に有意差が認められた。また、ステロイド 75%減量達成率及びステロイド投与量 5mg/日以下達成率についても、最終時の評価では、両群間に有意差が認められた。

最終時の合計 QMG スコア(筋力の評価指標)及び合計 MG-ADL スコア(日常生活改善度の評価指標)は、プラセボ群では投与開始時に比べ悪化傾向がみられたのに対し、タクロリムス群では改善傾向がみられた。

有 効 性

評価項目	時 期	タクロリムス群 [n=40]	プラセボ群 [n=40]	検 定
ステロイド平均投与量	治験薬投与終了前 12週間	4.91±4.041mg/日	6.51±4.889mg/日	p=0.078[a)]
時期別ステロイド平均投与量	最終時	3.81±4.066mg/日	7.23±7.319mg/日	p=0.008[a)]
ステロイド投与量 75%減量達成率	最終時	67.5%	45.0%	p=0.034[b)]
ステロイド投与量 5mg/日以下達成率	最終時	77.5%	52.5%	p=0.011[b)]
合計QMGスコア	最終時	4.4±3.62	5.8±5.09	p=0.187[a)]
合計MG-ADLスコア	最終時	1.2±1.33	2.3±3.00	p=0.054[a)]

(平均±S.D)

a)治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量とした共分散分析

b)治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量としたロジスティック回帰分析

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、タクロリムス群 87.5%(35/40 例)、プラセボ群 80.0%(32/40 例)で、2 群間に有意差を認めなかった。重篤な副作用は、タクロリムス群 2 例 2 件、プラセボ群 1 例 1 件にみられ、タクロリムス群 2 例(5.0%)では投与を中止した。副作用による死亡はなかった[44]。

※：治験薬投与開始前 12 週間(84 日間)のステロイド投与量の変動が 5mg/隔日以内である患者。ただし、治験薬投与開始前 4 週間(28 日間)のステロイド投与量は 20～40mg/隔日(1 日平均投与量として 10～20mg/日)の範囲内で変動なく一定であること。

vi) 関節リウマチ（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

ミゾリビン以外の既存 DMARD の 1 剤以上で効果不十分な非高齢の関節リウマチ患者を対象とした本剤 3mg/日とミゾリビン 150mg/日との 28 週間の二重盲検比較試験を実施した。無作為化された 204 例に治験薬が投与された。204 例の内訳は、タクロリムス群 103 例(MTX 効果不十分例 54 例、MTX 以外の DMARD 効果不十分例 49 例)、ミゾリビン群 101 例(MTX 効果不十分例 48 例、MTX 以外の DMARD 効果不十分例 53 例)であった。本剤の疾患活動性に対する改善効果はミゾリビンより優れていることが検証され、さらに MTX 効果不十分例に対してもミゾリビンより明らかに効果が高かった。ACR 基準による各評価項目の変化率の推移において、4 週後よりほとんどの項目で有意な群間差を認め、タクロリムス群では効果発現が早かった。したがって、本剤 3mg/日は、関節リウマチに対して高い有効性を示し得る薬剤であると考えられた。

有害事象(副作用)の発現率はミゾリビン群に比べタクロリムス群で有意に高く、クレアチニン上昇の発現率はタクロリムス群で多い傾向があり、耐糖能検査値異常発現率は両群で同様であった。タクロリムス群では本剤に特徴的な副作用が多く認められたが、ほとんどが回復した。有害事象(副作用)による中止率は、両群で同様であった[45,46]。

vii) ループス腎炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

対象及び投与方法: ステロイドだけでは治療困難な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を対象として、プラセボを対照とした 28 週の二重盲検群間比較試験を実施した。用法及び用量は 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後の経口投与とした。

結果：有効性解析対象症例は 63 例(タクロリムス群 28 例、プラセボ群 35 例)であった。最終時の疾患活動性合計スコア※の変化率はプラセボ群に比べ有意に大きかった。個々の疾患活動性指標のうち、腎炎臨床所見の指標とされる 1 日尿蛋白量が、投与 4 週後からプラセボ群と比較して有意に減少し、28 週後まで持続した。また免疫学的活動性の指標となる抗体及び補体(C3)を改善し、特に補体は 4 週以降から早期に改善し、28 週後まで持続した。最終時の全般改善度でも、中等度以上の改善率がタクロリムス群 50.0%(13/26 例)、プラセボ群 8.6%(3/35 例)で 2 群間に有意差が見られた。疾患活動性合計スコア※の変化率は -32.9%であった。

有害事象(副作用)の発現率は、タクロリムス群 92.9%(26/28 例)、プラセボ群 80.0%(28/35 例)で 2 群間に有意差を認めなかった。重篤な有害事象はタクロリムス群 4 例 4 件、プラセボ群 3 例 8 件にみられ、その処置として、治験薬の投与が中止されたのはタクロリムス群 5 例(17.9%)、プラセボ群 4 例(11.4%)であった[47,48]。

	タクロリムス群 [n=27]	プラセボ群 [n=34]
疾患活動性合計スコア※の変化率(%) mean±S.D.	-32.9±31.0	2.3±38.2

※：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。

viii) 潰瘍性大腸炎

対象及び投与方法：中等症～重症の難治性(ステロイド抵抗性※、ステロイド依存性)潰瘍性大

腸炎患者を対象として本剤を投与した。本試験(第Ⅲ相試験(短期))では、タクロリムスの目標トラフ濃度を後期第Ⅱ相試験(短期)の高トラフ群と同じ10～15ng/mLに設定し、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験を2週間実施した。初期の用法及び用量を主に1回1～2.5mg(0.025mg/kg 相当)の1日2回経口投与とし、目標トラフ濃度を維持するために、盲検下で投与量の調節を行った注)。投与量の上限を0.3mg/kg/日とした。

結果：「DAIスコアによる改善度」でみた改善率は、タクロリムス群50.0%(16/32例)、プラセボ群13.3%(4/30例)であり、タクロリムス群ではプラセボ群に対し有意な改善がみられた。また、各評価項目(排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価)では、下部消化管内視鏡所見においてプラセボ群に対し有意差がみられた。

副作用の発現率は、タクロリムス群59.4%(19/32例)、プラセボ群33.3%(10/30例)であった。重篤な有害事象はみられなかった[49)]。

また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5～10ng/mLとしてタクロリムスカプセルを最長12週間投与した。最終投与時における改善率(DAIスコアによる改善度)は、それぞれ61.9%(13/21例)及び66.7%(6/9例)であった[50)]。

※：ステロイド剤(経口又は点滴静注)30～40mg/日を2週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者、もしくはステロイド剤(経口又は点滴静注)40mg/日以上あるいは1mg/kg/日以上を1週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法及び用量は「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。」である。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法

以下の通り用量を規定し、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。

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

Dnew：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}=Dold×12.5/(C_{24h}×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}=Dold×12.5/(C_{12h}×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。

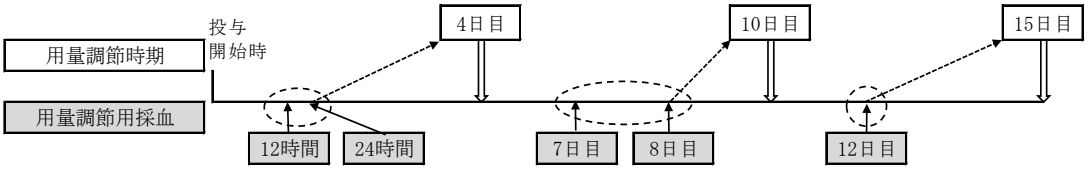
＊3：$C^{\#}$が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。

$C^{\$}$：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



ix）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）
該当資料なし

2）安全性試験

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

①肝移植における拒絶反応の抑制
該当資料なし

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

i）移植片対宿主病（GVHD）予防効果

a）長期投与試験（経口剤はカプセルを使用）

第Ⅱ相試験対象症例 63 例のうち、44 例で移植後 100 日までの評価期間終了後もタクロリムスが継続投与された。安全解析対象 42 例において、移植後 100 日までに新たに発症した、本剤との因果関係が否定できない随伴症状は21例(50.0%)、臨床検査値異常変動は34例(81.0%)であった。移植後 100 日以降に新たに発症した、本剤との因果関係が否定できない随伴症状は 3 例(7.1%)、臨床検査値異常変動は 6 例(14.3%)であった[51]。

第Ⅲ相比較試験対象症例 68 例のうち、33 例で移植後 100 日までの評価期間終了後もタクロリムスが継続投与された。安全解析対象 67 例において、移植後 100 日までに新たに発症した、本剤との因果関係が否定できない随伴症状は 2 例(6.1%)、臨床検査値異常変動は 22 例(66.7%)であった。移植後 100 日以降に新たに発症した、本剤との因果関係が否定できない随伴症状は 1 例(3.0%)、臨床検査値異常変動は 9 例(27.3%)であった[20]。

b）長期投与及び追跡調査（経口剤は顆粒を使用）

第Ⅲ相試験の有効性解析対象症例 9 例のうち、5 例で移植後 100 日までの評価期間終了後もタクロリムスが継続投与された(移植後 112～270 日間)。

移植後 101 日以降に認められた顆粒との因果関係が否定できない随伴症状・臨床検査値異常変動は、下肢浮腫及びトリグリセリド上昇各々1 例であった。移植後 101 日以降、急性 GVHD 及び慢性 GVHD の新たな発現はみられなかった。

第Ⅲ相試験の有効性解析対象症例 9 例の生存・死亡及び原疾患の再発について、タクロリムス投与中止・終了後も追跡調査を行った。その結果、観察時期の中央値は移植後 327 日で、原疾患の再発が 1 例、死亡はこの原疾患の再発による 1 例を含め 2 例認められた[52]。

ii）移植片対宿主病（GVHD）治療効果
該当資料なし

③ 腎移植における拒絶反応の抑制

前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の有効性解析対象症例 104 例について、3 ヵ月の評価期間終了後も追跡調査を実施した。これらの症例の生存率及び生着率は以下のごとくであった(経口剤はカプセルを使用)[26]。

生 存 率 、生 着 率

調 査 期 間			(3ヵ月)	1 年	2 年	3 年
調 査 例 数			104	104	104	61
生 存	生体腎移植	死亡例数 生 存 率	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)
	死体腎移植	死亡例数 生 存 率	3 (91.2)	3 (91.2)	3 (91.2)	3 (91.2)
	全 例	死亡例数 生 存 率	3 (97.1)	3 (97.1)	3 (97.1)	3 (97.1)
生 着	生体腎移植	非生着例数 生 着 率	0 (100)	0 (100)	1 (98.6)	2 (95.9)
	死体腎移植	非生着例数 生 着 率	4 (88.2)	6 (82.4)	6 (82.4)	7* (79.4)
	全 例	非生着例数 生 着 率	4 (96.2)	6 (94.2)	7 (93.3)	9* (90.1)

(%)

(注) 死亡例数、非生着例数には他剤切り換え後の死亡、非生着例も含む。
3年生存率、生着率の算出においては調査期間が3 年未満の症例も含まれるため累積生存率、累積生着率で示した。
＊：この他に3 年以降に機能廃絶した症例が1例(死体腎移植)あり。

また安全性については、継続投与中に新たに発現した副作用及び臨床検査値異常の発現頻度は、下記のごとく 3 ヵ月までの発現頻度に比べ減少した[26]。

投与期間別副作用及び臨床検査値異常発現頻度

	～3ヵ月	4ヵ月～1年	～2年	2年超	継続期間 (4ヵ月以降)
副 作 用	77.4% (82/106)	21.5% (17/79)	7.1% (5/70)	3.1% (2/64)	26.6% (21/79)
臨床検査値異常	46.2% (49/106)	12.7% (10/79)	8.6% (6/70)	4.7% (3/64)	22.8% (18/79)

④ 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

⑤ 重症筋無力症（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

全身型重症筋無力症患者を対象とした前期第Ⅱ相試験(評価期間:16 週)を完了した 16 例のうち、継続投与を希望した 12 例を対象に、最長 2 年間(前期第Ⅱ相試験での評価期間 16 週を含む)の長期投与試験を実施した。8 例で前期第Ⅱ相試験終了時にみられた効果(筋力等の改善)が持続、又は更に改善した。また、ステロイド剤を継続投与していた 12 例中 2 例でステロイド剤の減量が可能となった。

長期投与試験中に本剤との因果関係が否定できない随伴症状として 1 例に頭痛・眼痛・結膜出血がみられたが、いずれの症状も休薬及び対症療法により消失している。

臨床検査値異常変動として 1 例に軽度のγ-GTP 上昇がみられたが、投与は継続された[28]。

重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験(評価期間：28 週)を完了した 73 例(タクロリムス群 38 例、プラセボ群 35 例)又は第Ⅲ相非盲検非対照試験(評価期間：28 週)を完了した 10 例のうち、継続投与を希望した 70 例を対象に、最長 56 週間(第Ⅲ相試験での評価期間 28 週を含む)の継続投与試験を実施した。ステロイド投与量は、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例及びプラセボ群移行例では試験期間を通して緩やか

な減少傾向がみられ、第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例では前試験からの減量傾向が持続した。合計 QMG スコア及び合計 MG-ADL スコアは、第Ⅲ相プラセボ対照比較試験タクロリムス群移行例では試験期間を通して大きな変化はみられず、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験プラセボ群移行例及び第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例では試験期間内に減少傾向が認められた。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例 57.6%(19/33 例)、プラセボ群移行例 71.0%(22/31 例)、第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例 83.3%(5/6 例)であった。前試験からタクロリムスを投与していた第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例と第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例を併合したときの副作用は 61.5%(24/39 例)であり、長期投与による副作用の増加はみられなかった[53]。

⑥ 関節リウマチ（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

i）国内における長期投与成績

複数の試験にまたがる国内の長期投与成績を統合し、6 ヵ月以上投与 238 例、1 年以上投与 176 例の成績について解析した結果、長期投与時に有効性が減弱する傾向は認められなかった。長期投与例での主な副作用は、腎機能異常、消化管障害及び耐糖能異常であった。長期投与継続により副作用発現率が増加する傾向は認めなかった[54]。

ii）米国長期投与試験

成人関節リウマチ患者 896 例に 12 ヵ月間(投与日数別症例数：183 日間以上 621 例、365 日間以上 228 例、547 日間以上 24 例)投与した。その結果、投与終了時の ACR20 改善率は 38.4%であり、短期的な投与でみられた ACR 改善率は長期の投与期間中も維持され、効力が減弱することはなかった。また、896 例中 529 例(59.0%)において副作用が発現した。主な副作用は、下痢、悪心及び振戦であった。器官別には、消化器障害、神経症状及び腎機能異常が多かった。重篤な副作用は 24 例に発現し、主なものは肺炎及び高血糖であった。大部分の有害事象の発現時期別頻度は、投与期間が長期になっても高くならなかった(外国人データ)[55]。

⑦ ループス腎炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

第Ⅱ相試験(28 週)から 28 週以降最長 104 週までの継続試験には 13 例が移行し、うち 9 例が 104 週以降の継続試験に移行したが、第Ⅱ相試験(28 週)で得られた腎炎臨床所見及び免疫学的活動性に対する改善効果に減弱を認めなかった。また第Ⅲ相試験(28 週)から第Ⅲ相試験(28 週以降)に移行した 29 例についても同様であった。

第Ⅱ相試験(28 週)開始時のステロイド投与量と比較して、104 週までに 9/13 例(69.2%)が減量され、104 週以降も継続投与を受けた 9 例中 3 例では、さらに維持量(5～15mg/日)まで減量され、ステロイド減量による明らかな症状悪化を認めなかった[56]。

第Ⅲ相試験(28 週)での主な副作用は、胃腸障害、鼻咽頭炎、NAG 増加であったが、すべて既知の副作用であった[47]。

⑧ 潰瘍性大腸炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

第Ⅲ相試験(短期)においてタクロリムス投与により responder※の基準を満たした潰瘍性大腸炎患者を対象に、開始後 10 週、合計 12 週の継続試験を実施した。ステロイド投与量(平均値)は、投与前の 24.2mg/日(21 例)から 12 週後 8.9mg/日(16 例)と漸減し、最終時のステロイド投与量は平均 10.6mg/日(21 例)であった。

副作用の発現率は 76.2%(16/21 例)であり、振戦が最も多く 23.8%(5/21 例)に認められ、次いで NAG 増加が 19.0%(4/21 例)に認められた。なお、手指振戦及び NAG 増加の程度はいずれも「軽度」であった[49]。

※：排便回数及び顕血便がともに改善した症例

⑨ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

1) 肝移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

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

該当資料なし

3) 腎移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

4) 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

5) 重症筋無力症（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

ステロイド抵抗性※かつ胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象に、タクロリムス(カプセル)を 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後に 28 週間経口投与する非盲検非対照試験を実施した［中間成績］。本剤の投与量は 3mg/日を上限として適宜用量変更することを可とした。

最終時の合計 QMG スコア(筋力の評価指標)は、投与開始時と比較して 10 例中 8 例が減少、1 例が不変、1 例が悪化であった。合計 QMG スコアの平均値は、投与開始時 13.3±5.17 から最終時 10.6±6.17 まで経時的に減少した。また、最終時の合計 MG-ADL スコア(日常生活改善度の評価指標)は、投与開始時と比較して 10 例中 8 例が減少、1 例が不変、1 例が悪化であった。合計 MG-ADL スコアの平均値は、投与開始時 6.1±2.42 から最終時 3.9±3.14 まで経時的に減少した[57]。

有 効 性

評価項目	時期	n=10
合計QMGスコア	投与開始時	13.3±5.17
	最終時	10.6±6.17
合計MG-ADLスコア	投与開始時	6.1±2.42
	最終時	3.9±3.14

（平均±S.D.）

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は 70.0%(7/10 例)であった。副作用による死亡、重篤な副作用はなく、副作用による投与中止例もなかった[57]。

※：40mg/隔日以上のステロイド治療(4 週間以上)にもかかわらず、症状の安定が得られない患者

6) 関節リウマチ（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

① 高齢者試験

過去の治療において既存の DMARD の少なくとも 1 剤で効果不十分な高齢者(65 歳以上)を対象に、本剤 1.5mg/日から投与を開始し、3mg/日まで増量可能とする非盲検非対照試験を実施した。有効性解析対象症例 54 例において、ACR20 改善率は 50.0%(27/54 例)であった。層別での ACR20 改善率は、増量例 45.8%、非増量例 53.3%であった。 MTX 効果不十分例における ACR20 改善率は 40.0%、MTX 以外の DMARD 効果不十分例では 58.6%であった。安全性解析対象症例 54 例において、重篤な副作用は 2 例に 5 件(アレルギー性血管炎・好中球増多・リンパ球減少、血糖上昇・HbA1c 上昇)認められたが、いずれも本剤の投与中止により回復した。主な副作用は、腎機能検査値異常であり、他に皮膚障害、消化管障害及び耐糖能異常が多かった。発現した副作用の多くは回復した。本剤が増量された 24 例において、増量後にクレアチニン値が上昇する傾向は認められなかった[58,59]。

② 米国 MTX 併用二重盲検比較試験及び継続試験

米国において、発症後 6 ヵ月以上経過したメトトレキサート(MTX)効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、MTX 単独投与と、本剤 3mg/日と MTX との併用投与の 6 ヵ月間の二重盲検比較試験並びに以降 6 ヵ月間の継続非盲検試験を行った。

本剤 3mg/日と MTX(最大 25mg/週)との併用は、関節リウマチ患者における疼痛関節数及び腫脹関節数の減少に効果的であることが示され、またびらん性関節リウマチ患者においてはこれら薬剤の併用により構造的損傷を遅延できる事が示唆された。更に、ACR 改善率に経時的な減弱は認められず、逆にこれら併用薬剤の投与期間が長くなるに伴い ACR 改善率は増加すると考えられた。また、関節リウマチの治療における本剤 3mg/日と MTX 併用時の副作用は、MTX 単独投与時より多いが、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた(外国人データ)[60]。

7) ループス腎炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

該当資料なし

8) 潰瘍性大腸炎

重症の難治性(ステロイド抵抗性※、ステロイド依存性)潰瘍性大腸炎患者を対象に、タクロリムスカプセルを 2 週間投与した第Ⅲ相試験（短期）における改善率(DAI スコアによる改善度、2 週時)は 45.5%(5/11 例)であった。

第Ⅲ相試験(短期)においてタクロリムス投与により responder※※の基準を満たした潰瘍性大腸炎患者を対象に、開始後 10 週、合計 12 週の継続試験を実施した。「DAI スコアによる改善度」でみた最終時(投与 12 週後又は中止時)の改善率は 6/9 例で、DAI スコアの各評価項目についても、全項目でスコアの低下がみられた。臨床的寛解に至った症例は 6/9 例、内視鏡的寛解に至った症例は 3/9 例、寛解導入に至った症例は 5/9 例であった。ステロイド投与量(平均値)は、投与開始前 38.9mg/日から 12 週後 8.6mg/日と漸減した。全例に副作用がみられたが、ほとんどが軽度であった[50]。

※：ステロイド剤(経口又は点滴静注)40mg/日以上あるいは 1mg/kg/日以上を 1 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者

※※：排便回数及び顕血便がともに改善した症例

9) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

多発性筋炎・皮膚筋炎(皮膚限局型皮膚筋炎を含む)に間質性肺炎を合併し、初発又は寛解導入・安定化後の再発のために治療を必要とする患者を対象に、ステロイドと併用して本剤を 1 日 2 回朝・夕食後に 52 週間経口投与する非盲検非対照試験を実施した。本剤の投与量は、初期投与量を 0.075mg/kg/日、定期的に全血中トラフ濃度を測定し、臨床反応・忍容性に応じて最大投与量 0.3mg/kg/日、全血中トラフ濃度 5～10ng/mL の範囲で調節した。

有効性解析対象症例 25 例において、全生存率(Overall survival)は 88.0%(52 週時点で 25 例中 22 例生存)、無増悪生存率は 76.4%(52 週時点で 25 例中 20 例生存)であった。

また、呼吸器検査及び動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADL 及び QOL 指標の変動、胸部 CT 所見の変化については、ほとんどの項目で投与開始前に比べ改善が認められた。ステロイド投与量(中央値)は、治療開始時 0.9381mg/kg/日から 52 週後 0.1869mg/kg/日まで減量が可能であった。

副作用は 25 例全例(100%)に認められた。主な副作用は、血中免疫グロブリン G 減少、便秘、糖尿病、脂質異常、間質性肺疾患などであった。多くは、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患領域で行った製造販売後調査と比較して、新たな対策を要する事象は認められなかった。死亡例は 4 例で、死亡に至った有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 8 例認められたが、転帰はすべて回復又は軽快であった[61]。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査　特定使用成績調査　使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈本剤〉

関節リウマチ（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

長期使用に関する特定使用成績調査

本剤の使用実態を確認するとともに、安全性及び有効性情報を収集し、適正使用を推進することを目的に、本剤を初めて投与される関節リウマチ患者を対象とし、2015 年 1 月から 2017 年 6 月にかけて、観察期間 24 週間の製造販売後調査を実施した。

安全性解析対象症例 649 例中、65 例 83 件の副作用が発現し、その副作用発現率は 10.0%であった。

器官別大分類では感染症及び寄生虫症が最も多く 21 例（3.2%）であった。重篤な副作用は 17 例 22 件発生し、複数件発生した副作用は肺炎（4 件）、細菌性肺炎（2 件）であった。
有効性解析対象症例 536 例において、投与 24 週後の DAS28(4/ESR)及び SDAI が有意な低下を示した（対応のある *t* 検定）[62]。

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

①腎移植における拒絶反応の抑制

使用成績調査・長期特別調査

市販後の調査（1996～2002 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%であった[63]。

②心移植における拒絶反応の抑制

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[64]。

③肺移植における拒絶反応の抑制

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[65]。

④膵移植における拒絶反応の抑制

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[66]。

⑤骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査における 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[67]。

［治療投与］

市販後の調査における急性 GVHD に対する有効率は、56.8%（42/74 例）であった[67]。

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

該当しない

(7) その他

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

1）心移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植におけるタクロリムス(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。

＜参考＞

① 米国救済的治療試験（心移植）

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の心移植患者 16 例を対象に、タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。
観察期間中、患者生存率、臓器生着率はともに 100％であり、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の心移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。
20％以上の頻度でみられた有害事象は下痢、頭痛、腎機能異常、うつ病、肺炎、皮疹であった[47]。

② ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）

心移植患者 122 例を対象にタクロリムスを用いた基礎免疫抑制療法の有効性及び安全性について

検討された。
1年累積患者生存率は90%、また、拒絶反応発現頻度は0.09 episodes/100 patient days [注)]で本剤の有用性が認められた。
安全性に関しては、クレアチニン増加、高血圧、糖尿病、感染症等がみられた[68)]。
注）術後100日間で患者1 人あたりに急性拒絶反応が発現する頻度

2）肺移植における拒絶反応の抑制

外国において肺移植におけるタクロリムス(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。
＜参考＞

① 米国救済的治療試験（肺移植）

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の肺移植患者15例を対象に、タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。
観察期間中、患者生存率は66.7%、臓器生着率は60.0%であり、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の肺移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。
20%以上の頻度でみられた有害事象は腎機能異常、呼吸困難、悪心、肺炎であった[47)]。

② ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）

肺移植患者 66 例を対象にタクロリムスを用いた基礎免疫抑制療法の有効性及び安全性について検討された。1年累積患者生存率は83%、また急性拒絶反応発現頻度は0.85 episodes/100 patient days であった。移植後長期間フォローした際の病態及び生存率に最も影響を及ぼす閉塞性細気管支炎の発現率は21.7%であった。
安全性に関しては、腎障害、高血圧、感染症等がみられた[69)]。

③ ミュンヘン大学単一施設報告（臨床報告）

肺移植患者を対象にタクロリムス-アザチオプリン療法(30例)、タクロリムス-ミコフェノール酸モフェチル療法(12例)の有効性と安全性について検討された。
タクロリムス-アザチオプリン療法群の3年累積患者生存率は71%であった。また、急性拒絶反応発現頻度はタクロリムス-アザチオプリン療法群で0.6 episodes/100 patient days、タクロリムス-ミコフェノール酸モフェチル療法群で0.3 episodes/100 patient days であった。
安全性に関しては、クレアチニン増加、耐糖能異常、感染症等がみられた[70)]。

3）膵移植における拒絶反応の抑制

外国において膵移植におけるタクロリムス(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。
＜参考＞

① 米国多施設解析報告（臨床報告）

1994年5月1日より1995年11月15日の期間に米国14施設でタクロリムスが投与された膵移植患者362例について解析が行われた。
膵移植後にタクロリムスをプライマリー療法として用いた骨髄移植非併用群(215例)の1年累積患者生存率は95%、1年累積移植膵生着率は85%であり、骨髄移植併用群(35例)の1年累積患者生存率は91%、1年累積移植膵生着率は71%であった。また、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の膵移植患者(112例)の救済的治療において有効であった。
有害事象として、腎障害、振戦、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染等がみられた[70)]。

② ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）

タクロリムスを基礎免疫抑制剤として用いた123例の膵移植患者での有効性について検討された。抗体インダクション療法を施行しないタクロリムス療法において 18 ヵ月(中央値)の観察期間中の患者生存率は98%、移植膵生着率は83%であり、急性の細胞性拒絶反応による移植膵機能の廃絶例はなかった[71)]。

4）小腸移植における拒絶反応の抑制

外国において小腸移植におけるタクロリムス(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。

① ウエスタンオンタリオ大学及びマイアミ大学施設報告（臨床報告）

タクロリムスを用いたウエスタンオンタリオ大学の小腸移植 9 例の 1～4.5 年の患者生存率は 78%、臓器生着率は 67%、マイアミ大学の小腸移植 19 例の 1 年患者生存率は 64%、臓器生着率は 60%であった。ウエスタンオンタリオ大学 9 例での有害事象は、腎障害 5 例、移植後リンパ腫 1 例、細菌性敗血症 2 例及びウイルス性腸炎 2 例などであった[72)]。

② ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）

1990 年から 1997 年までに実施された小腸移植 98 例について検討された。小腸移植後にタクロリムスを用いた 1 年、5 年の患者生存率と臓器生着率は、それぞれ 72%、48%、及び 64%、40%であった[73)]。

5）重症筋無力症（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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、タクロリムス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[j)]。

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、タクロリムスカプセルを 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[74)]。

ステロイド平均投与量※(mg/日)の推移

時 期	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

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、タクロリムスカプセルを 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)[75)]。

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.)

6）関節リウマチ（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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、タクロリムスカプセルを後期第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、タクロリムスカプセルの第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[36,38, 45,58)]。

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（%）］

※：非高齢者に対するタクロリムス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（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（%）］

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（%）］

※：高齢者に対するタクロリムス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。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

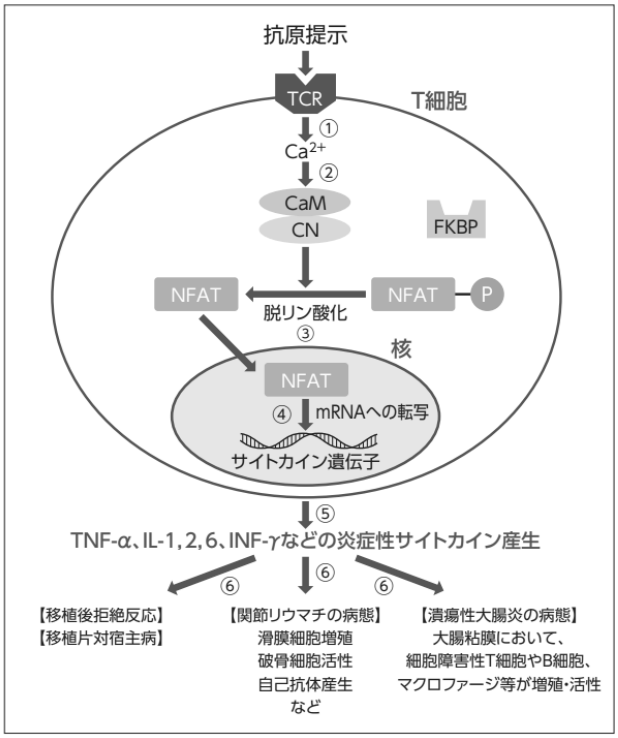
シクロスポリン等の免疫抑制剤

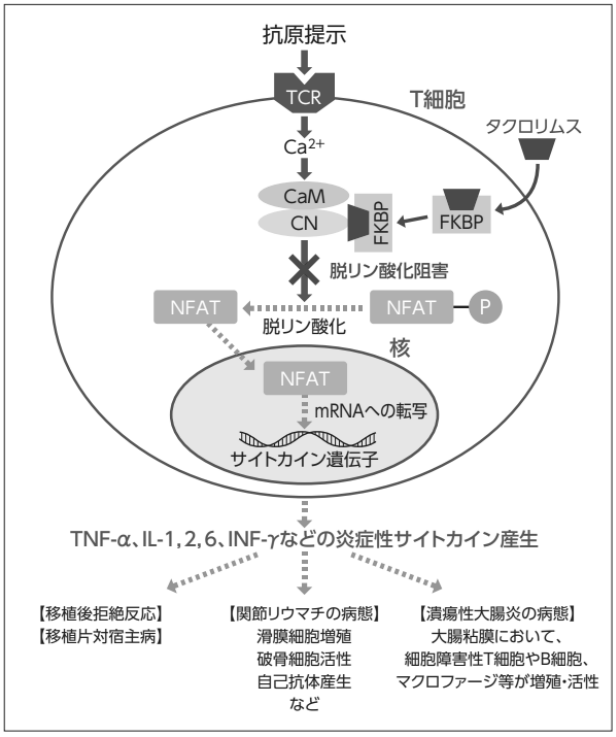
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・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[76]。





【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 Ca^{2+}が放出される
② Ca^{2+}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

【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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）免疫系に対する作用

マウスの脾臓細胞を用いたリンパ球混合培養反応において、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[77]、更に、ヒト末梢血単核球を抗 CD3/CD28 で刺激する反応において、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 1β並びにインターロイキン 6 の産生も抑制する[78,79]。一方、骨髄細胞の増殖抑制作用はこれらの作用に比較して弱く、選択性が示されている[77,78]。

2）免疫系以外に対する作用

ラット再生肝の促進[80]及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復[81]、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果[82]を有する。

3）臓器移植モデルに対する作用

①動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる（カニクイザル[83]、イヌ[84]、ラット[85]）。

②移植片対宿主病モデル（マウス、ラット）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[86,87]。

③腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる（ヒヒ[88]、イヌ[89]、ラット[86]）。

④心移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を抑制し、生着期間を延長させる（ラット）[90]。

ラット異所性心移植に対するタクロリムスの効果

薬 剤	投与量(mg/kg)	例 数	移植心生着日数(日)
対 照	—	5	6(3匹),7,8
タクロリムス	0.32	8	5, 6(3匹),7,9,10,11
	1.0	8	9,35,68,＞100(5匹)
	3.2	8	6,26,45,＞100(5匹)
	10.0	8	15*,21,25*,＞100(5匹)
シクロスポリン	3.2	6	5,6,8,9(2匹),12
	10.0	8	5,18,＞100(6匹)

＊：生着死亡例

⑤肺移植モデルにおいて、生存期間を延長させる（イヌ）[91]。

イヌ肺移植に対するタクロリムスの効果

薬 剤	投与量(mg/kg)	投与経路	例 数	生存日数(日)及び死亡原因
対 照	—	—	5	7～20(4 匹)[a],13[b]
タクロリムス	0.1	筋注	5	7[a],＞28(4 匹)
シクロスポリン	20	経口	5	＞28(5 匹)

a：拒絶 b：気管支吻合部離解のため犠牲死

⑥膵移植モデルにおいて、生存期間を延長させる（イヌ）[92]。

イヌ膵移植に対するタクロリムスの効果

投与群	投与量(mg/kg)	例 数	移植膵生着日数(日)
対 照	—	5	7,9,11,12,21
連日投与	0.1 筋注	7	7,8,11,12,13,22,27
	0.2 筋注	4	10,18,21,33
	0.3 筋注	5	18,18,19,26,73
	1.0 経口	5	19,24,29,30,53
短期大量投与	1.0×5 日(4～8 日)筋注	5	18,21,24,38,44
	1.0×3 日(4～6 日)筋注[a]	6	21,28,31,50,63,73

a：20日以上生着例には10日毎に1.0mg/kg 筋注投与した。

⑦小腸移植モデルにおいて、生存期間を延長させる(ラット)[93]。

ラット小腸移植に対するタクロリムスの効果

薬 剤	筋注投与量(mg/kg)	例 数	生存日数(日)
対 照	—	11	6,6,7,7,7,7,7,7,8,9,9
タクロリムス	2[a]	10	7,9,13,25,33,36,38,96,118,131
シクロスポリン	20[b]	7	5,7,9,10,11,13,23

a：術後8～30 日は1mg/kg を隔日投与
b：術後8～30 日は20mg/kg を隔日投与

4) 重症筋無力症モデルに対する作用

＜参考＞

ラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位(MEPP)の振幅を改善する[94]。

ヒトα125-147[注)]で誘導した自己抗体とMEPPに対する作用

処 置 群	ラット No.	抗ラットAChR 抗体 (nmol/L)	MEPP振幅(mV) n：測定回数	
Control(無処置正常群) (平均±S.D.)	計10匹	0.024±0.032	0.72±0.104 (n=100 10匹×10回)	
プラセボ (腹腔内投与) (計5匹)	1	0.99	0.59±0.140 (n=20)	＊＊＊
	2	0.75	0.47±0.227 (n=20)	＊＊＊
	3	0.78	0.65±0.196 (n=20)	
	4	1.06	0.62±0.240 (n=20)	＊＊
	5	0.68	0.46±0.217 (n=20)	＊＊＊
タクロリムス 1mg/kg/day (腹腔内投与) (計5匹)	1	0.16	0.73±0.211 (n=20)	
	2	0.23	0.72±0.167 (n=20)	
	3	0.18	0.68±0.231 (n=20)	
	4	0.26	0.73±0.166 (n=20)	
	5	0.50	0.53±0.234 (n=20)	＊

MEPP 試験ではF-test の後、Student t-test 又はWelch t-test で検定した
Control(無処置正常群)に対して有意差あり ＊P＜0.05、＊＊P＜0.01、＊＊＊P＜0.005
注)ヒトアセチルコリン受容体α サブユニット残基番号125-147

5) 関節炎モデルに対する作用

ラット関節炎モデルにおいて、炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節における炎症並びに骨・軟骨病変を改善する[95～97]。

ラットコラーゲン関節炎における膝関節病変の組織学的検討

処 置	投与量 (mg/kg)	ス コ ア				
		炎症細胞浸潤	滑膜細胞増生	関節軟骨破壊	骨破壊	合 計
無 処 置		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
対 照		1.5±0.4##	1.8±0.2##	0.9±0.3##	0.7±0.3#	4.9±1.0##
プラセボ		2.1±0.4	2.1±0.3	0.9±0.2	0.9±0.2	6.0±1.1
タクロリムス	1.0	1.9±0.4	1.6±0.5	1.2±0.4	0.8±0.3	5.5±1.3
	1.8	0.7±0.3	0.6±0.3*	0.2±0.2	0.2±0.2	1.7±1.0*
	3.2	0.0±0.0*	0.0±0.0**	0.0±0.0*	0.0±0.0	0.0±0.0**

平均値±標準誤差(n=10)
プラセボ：本試験に用いたタクロリムスに含まれる賦形剤
0：正常、1：軽度、2：中等度、3：高度
#, ##：無処置群と比較してP＜0.05、P＜0.01 で有意(Wilcoxon の順位和検定)
＊, ＊＊：対照群と比較してP＜0.05、P＜0.01 で有意(Kruskal-Wallis モデルによるDunnett の多重比較)

6) 腎炎モデルに対する作用

①マウス GVH 腎炎モデルにおいて自己免疫成立後からの投与により、尿中アルブミン濃度の上昇を抑制し、糸球体腎炎病理像の悪化を抑制した[98)]。

②マウス GVH 腎炎モデルにおいて脾細胞移入時からの予防的投与により、血清中自己抗体［抗二重鎖 DNA(dsDNA)抗体］の上昇及び血清中補体 C3 の低下を抑制し、免疫複合体の糸球体への沈着を抑制した[98)]。

③ラット抗 Thy1.1 抗体誘発腎炎モデルにおいて、尿蛋白の増加を抑制するとともに、糸球体における IL-2、IFN-γの mRNA 発現を抑制した[98)]。

7）大腸炎モデルに対する作用

①大腸炎が未発症もしくは軽微と考えられる 4 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、経口投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落を抑制する[99)]。

②大腸炎を既に発症していると推定される 9 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、経口投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤を抑制する[99)]。

③大腸炎が未発症もしくは軽微と考えられる 4 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、皮下投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落を抑制する[99)]。

④9 週齢の IL-10 欠損マウスから採取した大腸 LPMC において、ConA 又は LPS の刺激による IFN-γ及び TNF-α産生増加をタクロリムスは有意に抑制する(in vitro)[99)]。

⑤DSS 誘発大腸炎マウスにおいて、単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加を抑制する[99)]。

8）間質性肺炎モデル、肺傷害モデルに対する作用

①自己免疫疾患マウス SEB 誘発間質性肺炎モデルにおいて、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[100)]。

②イヌ LPS/PMA 誘発急性肺傷害モデルにおいて、肺機能低下に対する抑制作用を示し、生存率を改善する[101)]。

ＬＰＳ/ＰＭＡ 感作後の生存率

投与群	例数	LPS/PMA感作後時間(hr)								p値[a)]
		ベースライン	0	1	2	3	4	5	6	
対照群	6	100	100	100	100	100	83	67	33	
プレドニゾロン群	5	100	100	100	100	100	80	80	80	N.S.
タクロリムス低用量群	5	100	100	100	100	100	100	60	60	N.S.
タクロリムス中用量群	5	100	100	100	100	100	100	100	80	p＜0.05
タクロリムス高用量群	5	100	100	100	100	100	100	100	100	p＜0.01

生存率(%)
a)：Peto 検定(vs 対照群)
LPS：リポポリサッカリド
PMA：酢酸ミリスチン酸ホルボール

③マウス BLM 誘発肺傷害モデルにおいて、肺胞の構造変化を抑制し、生存率を改善する[102)]。

9）タクロリムスとシクロスポリンとの作用比較

試験項目	使用動物及び投与方法※	試験成績※※		文献
		タクロリムス	シクロスポリン	
in vitro での免疫抑制作用				
リンパ球混合培養反応	ヒト	0.18ng/mL	17ng/mL	77)
	マウス	0.3ng/mL	40ng/mL	103)
細胞傷害性T細胞生成	マウス	0.23ng/mL	37ng/mL	
インターロイキン2生成	マウス	0.1ng/mL	18ng/mL	77)
インターフェロンγ生成	マウス	0.1ng/mL	4.5ng/mL	77)
B細胞増殖(抗IgM刺激)	マウス	0.2ng/mL		104)
in vivo での免疫抑制作用				
抗体産生	マウス(po)	4.7mg/kg	35mg/kg	103)
移植臓器拒絶反応抑制作用				
肝移植	イヌ(po)	1mg/kg	20mg/kg	84)
	サル(po)	10mg/kg		83)
	ラット(sc)	1mg/kg	10mg/kg	85)
腎移植　予防的投与	ラット(po)	1mg/kg	3.2mg/kg	86)
治療的投与	ラット(po)	3.2mg/kgの4日後よりの投与で有効	10mg/kgの4日後よりの投与では無効	86)
心移植	ラット(po)	1mg/kg	10mg/kg	90)
GVHD 抑制作用	マウス(po)	3.2mg/kg	100mg/kg	86)
(予防的投与)	ラット(im)	1mg/kg	15mg/kg	105)
(治療的投与)	マウス(po)	1mg/kg	32mg/kg	86)
	ラット(im)	1mg/kg	25mg/kgで生存期間の延長認められず	87)
その他の作用				
骨髄細胞増殖抑制	マウス	1100ng/mL	960ng/mL	77)
肝細胞増殖促進	イヌ(iv)	0.1mg/kg	0.6mg/kg	81)

※：po：経口投与、sc：皮下投与、im：筋肉内投与、iv：静脈内投与
※※：in vitro の試験は50%作用濃度、in vivo の試験は50%作用投与量又は最少有効投与量
なお、in vivo でのタクロリムス用量は無水物換算にて表示

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)〈先発医薬品（プログラフ®）〉

腎移植

承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者 9 例に移植日の初回静脈内投与時及び移植後 7～112 日目の経口投与(タクロリムスカプセル)時にそれぞれ血中濃度推移を検討した。

i)静脈内投与

0.075mg/kg 4 時間点滴静脈内投与時の血中濃度推移より算出した薬物動態パラメータを以下に示す[23]。

静脈内投与後の薬物動態パラメータ

$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	Cl※ (L/h/kg)	Vd_{ss}※※ (L/kg)
7.93±5.16	470±132	746±314	0.12±0.05	1.010±0.382

※：クリアランス　　(平均±S.D.)
※※：分布容積

ii)経口投与(タクロリムスカプセル)

0.16±0.03mg/kg(平均投与量±S.D.)投与時の血中濃度推移より算出した薬物動態パラメータを以下に示す[23]。

カプセル投与後の薬物動態パラメータ

T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-12h}(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)〈先発医薬品（プログラフ®）〉

肝移植

小児肝移植患者 16 例(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(外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ)[106]。

3)〈先発医薬品（プログラフ®）〉

小腸移植（外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ）

小児小腸移植患者(平均年齢 2.9 歳)においては、成人に比べ体重換算で 1.3～2.5 倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[107]。

4)〈先発医薬品（プログラフ®）〉

骨髄移植

①静脈内投与

外国人骨髄移植患者 12 例にタクロリムス 0.017±0.004mg/kg を 4 時間静脈内持続注入したときの薬物動態パラメータを以下の表に示す[108]。

静脈内投与後の薬物動態パラメータ

$t_{1/2}$(h)	AUC_{0-24h}(ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$(ng・h/mL)	C_{max}(ng/mL)
18.2±12.1	216±90	320±252	30.8±35.2

(平均±S.D.)

②経口投与（タクロリムスカプセル）

外国人骨髄移植患者11例にタクロリムス0.063±0.031mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す[108]。

経口投与後の薬物動態パラメータ

T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-12h}(ng・h/mL)
1.6±1.0	44.6±34.4	406±395

(平均±S.D.)

5) 〈先発医薬品（プログラフ®）〉

関節リウマチ（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ該当）

成人関節リウマチ患者12例にタクロリムスカプセル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[109](外国人データ)。

関節リウマチ患者に3mg 経口投与したときの薬物動態パラメータ

T_{max}(h)	C_{max}(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タクロリムスカプセル1.5 mg及び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り、被験者間で大きな変動がみられたが、平均値でみると C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増加した[109]。

関節リウマチ患者に1.5mg、3mg 経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-24h}(ng・h/mL)
1.5	4	6.5±1.9	9.2±6.2	90.3±38.8
3	3	3.3±1.2	19.0±11.4	165.9±142.6

(平均±S.D.)

高齢関節リウマチ患者(65歳以上)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薬物動態パラメータは次のとおりであり、被験者間で大きな変動がみられたが、平均値でみると AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増加した[109]。

高齢関節リウマチ患者に1.5mg、3mg 経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-24h}(ng・h/mL)
1.5	4	3.3±2.2	5.7±2.6	42.6±23.5
3	7	5.1±2.0	6.9±3.6	74.4±35.2

(平均±S.D.)

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、タクロリムス投与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[110]。

6) 〈先発医薬品（プログラフ®）〉

ループス腎炎（錠0.5mg、錠1mg、錠1.5mg、錠2mg及び錠3mgのみ該当）

成人ループス腎炎患者25例にタクロリムスカプセル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[106,111]。(第Ⅲ相試験データ)

成人ループス腎炎患者にタクロリムス3mg を経口投与したときの血中濃度

観察時期(週後)	2	4	8	12	16	20	24	28	最終時
例数	12	19	14	14	13	12	13	13	25
平均血中濃度(ng/mL)	4.78	4.07	4.34	4.49	4.63	4.83	4.05	3.40	4.57

安全性解析対象症例 65 例の測定値のうち、移植領域の集積データに合わせ投与後 8～16 時間の血中濃度で検討した結果、投与後 8～16 時間の測定値を有する症例では、全投与期間を通した全血中濃度の最高値の平均値±S.D.は 6.36±2.65ng/mL(55 例)であり、5ng/mL 未満 20 例(36.4%)、5ng/mL 以上 10ng/mL 未満は 29 例(52.7%)、10ng/mL 以上(最高値 13ng/mL)6 例(10.9%)で、ほとんどの症例では 10ng/mL 未満であった。また、投与後 16 時間以上経過後にのみ測定された症例では、全投与期間を通した全血中濃度の最高値の平均値±S.D.は 5.57±4.85ng/mL(7 例)であり、5ng/mL 未満 5 例(71.4%)、5ng/mL 以上 10ng/mL 未満は 1 例(14.3%)、15ng/mL 以上(最高値 16ng/mL)1 例(14.3%)であった[112]。

ループス腎炎患者投与時の平均血中濃度と最高血中濃度

血 中 濃 度	n 平均値±S.D. 中央値 第1－第3 四分位 最小～最大	分 布				
		0 ng/mL	0＜～＜5 ng/mL	5≦～＜10 ng/mL	10≦～＜15 ng/mL	15≦～＜20 ng/mL
平均血中濃度	55 4.37±1.75 4.18 3.00－5.50 1.35～10.50		38 (69.1)	16 (29.1)	1 (1.8)	
最高血中濃度 投与後8～16時間値	55 6.36±2.65 5.90 4.30－7.80 1.70～13.00		20 (36.4)	29 (52.7)	6 (10.9)	
最高血中濃度 投与後16～24時間値	7 5.57±4.85 4.30 2.80－6.50 1.70～16.00		5 (71.4)	1 (14.3)		1 (14.3)

(%)

以上より、長期に亘り高い血中濃度が持続した症例はなかったと考えられる[112]。

7) **〈先発医薬品（プログラフ®）〉**

潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にタクロリムスカプセル 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[113]。

T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-12h}(ng・h/mL)
2.4±1.4	22±13	136±105

(平均±S.D.)

8) 〈先発医薬品（プログラフ®）〉

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例にタクロリムスカプセルを 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[114]。

9) 〈先発医薬品（プログラフ®）〉

タクロリムスカプセルとタクロリムス顆粒の比較

成人腎移植患者 9 例において、タクロリムスカプセルから顆粒へ同用量で切り換えた際のカプセル投与時(顆粒切り換え前日)と顆粒投与時(顆粒に切り換え 1 週間後)の体内動態を比較検討した結果、カプセルに対する C_{max} 比及び AUC_{0-12h} 比はそれぞれ 1.18±0.50 及び 1.08±0.51 で、顆粒がカプセルよりやや高い値を示したが、ほぼ 1 に近い値であった[115]。また、個々の症例の C_{max} 比及び AUC_{0-12h} 比の範囲は 0.51～2.10 及び 0.40～2.21 であった[115]。

カプセルから顆粒への切り換え時の薬物動態パラメータ

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	C_{max}	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

また、同一患者における血中トラフ濃度を以下に示すが、顆粒とカプセルの血中トラフ濃度比の平均値は 0.92 とほぼ 1 に近い値であった[115]。

顆粒及びカプセル経口投与時の平均血中トラフ濃度

症例番号	投与量		カプセル	顆粒	比 (顆粒/カプセル)
	(mg/回)	(mg/kg/回)	平均値±S.D (ng/mL)	平均値±S.D (ng・/mL)	
1	2	0.03	2.4±0.3	3.2±1.2	1.33
2	1	0.02	3.0±1.4	2.6±1.2	0.86
3	3	0.06	6.8±2.6	4.2±1.3	0.61
4	1	0.02	4.3±2.5	3.2±1.2	0.73
6	1	0.02	1.6±0.6	2.0±0.9	1.22
7	2	0.03	5.4±3.4	5.9±1.3	1.09
8	1	0.02	0.8±0.7	0.5±0.4	0.70
9	1	0.02	2.2±0.3	1.4±0.2	0.63
10	3	0.04	11.8±2.1	13.3±1.2	1.13
平均値±S.D.	－	－	－	－	0.92±0.28

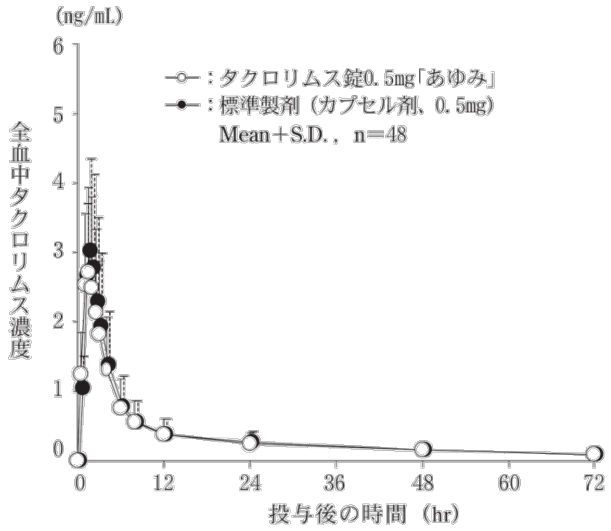
10) 生物学的同等性試験

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（AUC_{72}、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[116～118]。

タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」

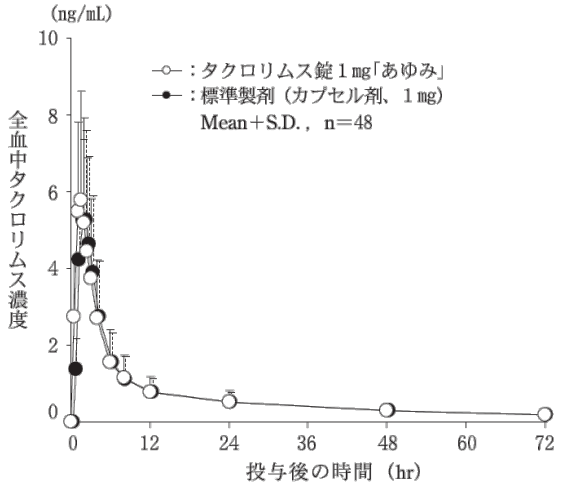


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{72} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」	24.39±13.29	2.8652±1.2801	1.48±0.57	32.95±6.65
標準製剤 (カプセル剤、0.5mg)	25.30±13.50	3.1958±1.3563	1.45±0.38	31.95±7.19

（Mean±S.D.，n＝48）

全血中濃度並びに AUC、Cmax 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。

タクロリムス錠 1mg「あゆみ」

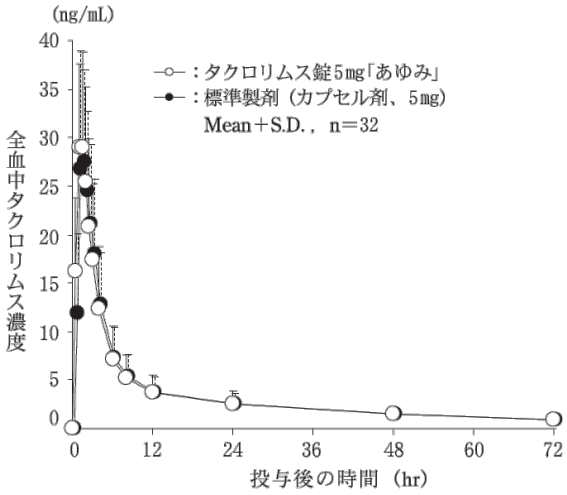


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{72} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タクロリムス錠 1mg「あゆみ」	50.4±25.9	6.2991±2.7281	1.46±0.50	30.62±3.35
標準製剤 (カプセル剤、1mg)	48.3±23.1	5.7603±2.2964	1.67±0.47	30.66±3.24

（Mean±S.D.，n＝48）

全血中濃度並びに AUC、Cmax 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。

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、Cmax 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．9．溶出性　＜生物学的同等性試験＞(2) の項参照

(3) 中毒域

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。(Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説 の項参照)

(4) 食事・併用薬の影響

Ⅷ．7．相互作用 の項参照

1) 食事の影響

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

健康成人にて食事による本剤の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 C_{max} 及び AUC の低下がみられ、T_{max} は延長した [119]（外国人データ）。

2) 併用薬の影響

タクロリムス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タクロリムス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タクロリムスの血中濃度が低下する可能性がある。一方、タクロリムスが 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、タクロリムス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 [120,121]（Ⅷ．7．相互作用 の項参照）。

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) 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（kel）は下表のとおりであった[8,9,14]。

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

(4) クリアランス

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

0.120±0.050L/h/kg(最小0.0611～最大0.200)

(腎移植患者9例に0.075mg/kgを4時間点滴投与時[23])

(5) 分布容積

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

1.010±0.382L/kg(最小0.562～最大1.615)

(腎移植患者9例に0.075mg/kgを4時間点滴投与時)[23]

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

成人生体肝移植患者においては、CL/F は移植肝の重量に依存し、移植後その増大に伴って徐々にCL/Fが増大する(移植後1ヵ月で50%程度)[122]。

潰瘍性大腸炎患者においては、絶食及び内視鏡検査により血中濃度は、61%及び24%上昇するので注意すること[113]。

4．吸収

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

1) 健康成人にて食事によるタクロリムス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C_{max}及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した[119]（外国人データ)。

2) 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、タクロリムス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[113]。

5．分布

(1) 血液—脳関門通過性

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

脳内移行性(ラット)

ラットに^{14}C 標識タクロリムス0.32mg/kg を静脈内投与したところ、5分後には大脳及び小脳でそれぞれ最高25±6及び32±10ng eq./g(平均値±S.E.)検出された。ラットに1mg/kg 経口投与時には、投与後24時間までに大脳及び小脳ではいずれも検出限界以下であった[120]。

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

タクロリムスを投与された妊婦の分娩3日後までの平均血漿中濃度*は1.46ng/mL(15例)、臍帯血濃度は

0.71ng/mL(13 例)、羊水中濃度は 0.2ng/mL 未満(2 例)で、このとき新生児の平均血漿中濃度*は 0.54ng/mL(7 例)、髄液中濃度(1 例)は測定限界以下であった[123](外国人肝移植患者)。また、タクロリムスを投与された妊婦の分娩時の平均血中濃度は 9.0ng/mL(8 例)、臍帯血濃度(静脈血)は 6.6ng/mL(7 例)であり、ヒトで胎盤を通過することが報告されている[124](外国人臓器移植患者)。

＊血漿中濃度：国内では通常、全血(whole blood)にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

＜参考＞　Ⅷ. 6．(5) 妊婦　の項参照

(3) 乳汁への移行性

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

タクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均血漿中濃度*は 1.46ng/mL(15 例)で、このとき平均乳汁中濃度は 0.79ng/mL(6 例)と母体血漿中濃度*のほぼ半分であった[123]。(外国人肝移植患者)

＊血漿中濃度：国内では通常、全血(whole blood)にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

＜参考＞　Ⅷ. 6．(6) 授乳婦　の項参照

(4) 髄液への移行性

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

外国人患者 1 例で、髄液中に本剤は検出されず(＜0.1ng/mL)、このときの血漿中濃度*は 3.3ng/mL であった[125]。

＊血漿中濃度：国内では通常、全血(whole blood)にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

(5) その他の組織への移行性

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

組織への分布(ラット)

^{14}C 標識タクロリムスをラットに 0.32mg/kg 静脈内投与時及び 1mg/kg 経口投与時の各種組織への分布は以下のとおりである[120]。

ラットに静注後の組織内分布(ng eq./g or mL)

	投与後時間 (h)				
	1/12	2	8	24	72
血中濃度	85±5	27±2	13±1	−	−
大 脳	25±6	14±0	17±1	17±4	15±3
小 脳	32±10	19±2	18±2	14±2	7±1
甲状腺	1139±36	440±10	271±42	90±3	−
心 臓	1823±316	523±23	250±8	112±3	22±2
肺	1941±120	939±22	447±1	156±3	25±3
肝 臓	865±77	558±42	328±8	141±5	49±1
腎 臓	956±67	420±12	219±11	84±2	26±2
副 腎	2586±332	978±27	426±14	123±8	24±1
膵 臓	711±24	523±28	284±2	139±8	23±2
胃	619±71	346±20	220±11	143±7	43±2
大 腸	263±20	241±13	172±9	150±11	58±1
小 腸	382±26	393±38	238±5	116±7	29±2

平均値±S.D.

ラットに経口投与後の組織内分布(ng eq./g or mL)

	投与後時間(h)		
	2	8	24
血中濃度	10±0	7±1	7±2
大脳	−	−	−
小脳	−	−	−
甲状腺	−	−	−
心臓	23±2	27±7	−
肺	58±6	46±8	16±3
肝臓	192±24	121±19	33±2
腎臓	84±15	93±3	76±9
副腎	−	30±6	10±1
膵臓	12±1	29±3	10±4
胃	1120±364	621±210	32±3
大腸	−	265±121	46±13
小腸	425±37	347±58	23±1

平均値±S.D.

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は以下のとおりである[126]。

血漿蛋白結合率

測定法	化合物	濃度(ng/mL)	蛋白結合率(%)
平衡透析法	タクロリムス	1.0 10	＞98.5 99.0±0.2
平衡透析法	^{3}H-dihydro-タクロリムス	0.5 5.0	99.2±0.5 99.0±0.2

平均値±S.D. (n=3～8)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓、消化管

代謝経路：〈先発医薬品（プログラフ®)〉肝移植患者での血中、尿中代謝物は主として脱メチル体であったが、胆汁中代謝物は主として水酸化体であった[127]。(外国人データ)

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

CYP3A[128,129]。

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

In vitro 試験の結果、タクロリムスの主代謝物 M-I(13-脱メチル体)は、CYP3A3、3A4 及び 3A5 の発現系において生成され、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 2E1 では生成されなかった。M-I の代謝による代謝物 M-VII(13-,15-脱メチル体)においても同様に、CYP3A のサブファミリーの発現系のみで生成された。タクロリムス及び M-I の代謝には CYP3A4 が最も寄与をしていた。

(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活性化、存在比率

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

ラット肝ミクロゾームによる *in vitro* 反応系を用いて同定された 8 種類の代謝物のうち、主代謝物である 13 位の *O* -脱メチル体の薬理活性はタクロリムスに比べて非常に弱かった[130]。

7. 排泄

〈先発医薬品（プログラフ®)〉

肝臓で代謝され、代謝物の大部分は胆汁中に排泄される。胆汁中及び尿中の未変化体は、それぞれ投与量の 5%以下、1%以下であった(外国人データ)[131]。

８．トランスポーターに関する情報

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

In vitro 試験の結果、タクロリムスはP-糖蛋白質の基質であると考えられる[132,133]。

９．透析等による除去率

〈先発医薬品（プログラフ®）〉

血液透析

透析液中の濃度は検出限界以下であり、透析により除去されない[125]。（外国人データ）

＜参考＞　Ⅷ.10．過量投与 の項参照

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

該当資料なし

Ⅷ. 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. 警告

〈効能共通〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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。[16.1.8 参照]

〈効能共通〉（錠 5mg のみ該当）

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。[16.1.5 参照]

〈臓器移植〉

1.3 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。

〈関節リウマチ〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

1.4 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該当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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

1.5 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

1.1「重大な副作用」の項にも記載しているとおり、本剤の投与により、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、汎血球減少症等の重篤な副作用が発現することが知られている。これらは致死的な経過をたどることもあるため、安全性を考慮し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のもとで本剤をご使用いただくよう記載した。

1.2 顆粒は錠剤との生物学的同等性が検証されていないため、「警告」の項を設けて両剤の切り換え又は併用に際して血中濃度を確認する旨記載するとともに、「用法及び用量に関連する注意」の項に顆粒(錠剤)使用時の留意点を記載した。

1.3 臓器移植後の免疫抑制下ではさまざまな感染症、拒絶反応、副作用などが発現することがあり、個々の患者の状態に応じて免疫抑制剤の用量調節が必要である。また、本剤は個体間及び個体内での血中濃度のばらつきが大きいため、移植領域の専門医による血中トラフ濃度に応じた投与量の調節が必要となる。このため、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本剤をご使用いただくよう記載した。

1.4 関節リウマチ患者に対し、本剤は十分にリスク・ベネフィットを勘案した上で適切に使用すべきであることから、関節リウマチの治療に精通している医師が使用することとした。また、関節リウマチ患者は外来で管理される場合が多く、かつ本剤の投与が長期にわたることが想定されるため、患者に本剤の危険性等を十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与することとした。さらに、服用中に何らかの異常がみられた場合には適切な処置が必要になることから、本剤の服用を中止し、医師の指示を仰ぐよう記載した。

1.5 ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害で、ループス腎炎そのものが腎障害であること及び本剤が長期投与されることを考慮すると、他の領域よりも腎機能障害の発現予防にはより一層の注意喚起が必要である。また、現在の全身性エリテマトーデス(SLE)の治療実態からは、臓器障害を伴わない単なる SLE 患者には免疫抑制剤である本剤の必要性が低く、さらに臨床試験成績では、ループス腎炎以外の SLE 症状に対し有効性を示す明らかな成績は得られていない。このため、本剤の適正使用をより確たるものにする具体的方策として、本剤の使用をループス腎炎の治療に精通した医師に限定することとした。

1.6 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は、多発性筋炎・皮膚筋炎患者に高頻度で合併し、予後が悪く、急性進行性のものが多いことで知られている疾患である。そのため、発症初期から適切な治療法を選択することが、患者の生命予後に大きく影響することから、本剤を適正に使用するため、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療に精通した医師が本剤を使用するよう記載した。

２．禁忌内容とその理由

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］

（解説）
先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

2.1 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。

2.2 タクロリムスは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝される。シクロスポリンも本剤と同様に CYP3A4 で代謝されるため、併用によりシクロスポリンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。ボセンタンについては、動物実験にて本剤との併用によりボセンタンの血漿中濃度が著しく増加することが知られている。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されること及び CYP3A4 の誘導作用を有することから、併用によりタクロリムスの血中濃度が何らかの影響を受ける可能性がある。

2.3 本剤は高カリウム血症の発現頻度が高いことが知られており、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)との併用により、高カリウム血症発現の可能性が高まるおそれがある。

2.4 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制療法を受けている者に生ワクチンを接種すると、発症するおそれがあるとの報告があるため、本剤投与中の患者では生ワクチンの接種を禁忌とした。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照.

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照.

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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]

（錠 5mg のみ該当）

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。[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]

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

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(「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。[8.13、11.1.2 参照]

（錠 5mg のみ該当）

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。[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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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

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

で注意すること。[8.1 参照]

〈ループス腎炎〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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

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。

〈潰瘍性大腸炎〉（錠 5mg のみ該当）

8.10 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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴のある患者

9.1 合併症・既往歴のある患者

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]

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

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]

9.1.4 C 型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者

C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、本剤の増量が必要となった症例が報告されており、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬による抗ウイルス治療に伴い、使用中の本剤の用量調節が必要になる可能性がある。本剤を使用している患者に C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、本剤血中濃度のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

（錠 5mg のみ該当）

9.1.2 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]

9.1.3 C型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者
C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、本剤の増量が必要となった症例が報告されており、C型肝炎直接型抗ウイルス薬による抗ウイルス治療に伴い、使用中の本剤の用量調節が必要になる可能性がある。本剤を使用している患者にC型肝炎直接型抗ウイルス薬を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、本剤血中濃度のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

（解説）
先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

9.1.1 本剤等の免疫抑制剤の投与を受けた患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。また、既に感染症に罹患している場合はその症状を悪化させる可能性がある。

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

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者では、本剤の投与により間質性肺炎が悪化する可能性がある。関節リウマチ患者に投与する場合は、発熱、咳嗽、呼吸困難などの呼吸器症状に注意する。

9.1.3 B型又はC型肝炎ウイルスキャリア患者において、本剤を含む免疫抑制剤の投与後に「B型肝炎ウイルスの再活性化及びC型肝炎の悪化」が報告されたことから、注意喚起のために記載した。なお、「重大な副作用」の項にも記載している。

9.1.4 C 型肝炎直接型抗ウイルス薬(DAA)の「重要な基本的注意」の項に本剤併用時の注意が記載されていること及び本剤の市販後においても DAA による治療中に本剤の血中濃度が変動した症例の報告があることから、本剤においても「特定の背景を有する患者に関する注意」(合併症・既往歴等のある患者)の項に追記し、注意喚起することとした。

（錠 5mg のみ該当）

9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルスキャリア患者において、本剤を含む免疫抑制剤の投与後に「B型肝炎ウイルスの再活性化及び C 型肝炎の悪化」が報告されたことから、注意喚起のために記載した。なお、「重大な副作用」の項にも記載している。

9.1.3 C 型肝炎直接型抗ウイルス薬(DAA)の「重要な基本的注意」の項に本剤併用時の注意が記載されていること及び本剤の市販後においても DAA による治療中に本剤の血中濃度が変動した症例の報告があることから、本剤においても「特定の背景を有する患者に関する注意」(合併症・既往歴等のある患者)の項に追記し、注意喚起することとした。

(2) 腎機能障害患者

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。

（解説）
先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

＜効能共通＞

腎障害は高頻度に認められる副作用であり、使用理由あるいは原疾患に関わらず腎障害患者に本剤を投与して血中濃度が高くなった場合は腎障害が悪化する可能性がある。

＜関節リウマチ＞（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

5.重要な基本的注意とその理由 8.11 の項参照

＜ループス腎炎＞（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

ループス腎炎は全身性エリテマトーデス(SLE)に合併する腎障害であるが、臨床試験において、他領域と比較して特有な副作用は認められていない。しかし腎障害の悪化にはより一層の注意が必要である。(5.重要な基本的注意とその理由 8.12 の項参照)

(3) 肝機能障害患者

> 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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

タクロリムスは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 にて代謝されるため、肝障害を有する患者では薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現する可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

> 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[134]。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[123,135]。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

本剤の妊婦等への使用については、ウサギを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性及び胎児毒性が確認された[134]ため、1993 年 4 月先発医薬品（プログラフ®カプセル）承認時より、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は「禁忌」としてきた。

2018 年 5 月、妊婦等における最新の知見を添付文書に反映することを目的として、厚生労働省の事業として設置された「妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループ委員会」は、本剤の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与について、「禁忌」の項から削除し、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨の注意喚起に改訂することが適切であると判断した。これを受け、当局が添付文書改訂案について検討した。

本件について、平成 30 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会にて検討された結果、上記提案が了承され、今回の改訂に関する通知が発出された。（「Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

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]

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

外国人肝移植患者で先発医薬品（プログラフ®）を投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均乳汁中濃度は 0.79ng/mL(6 例)であり、母体の平均血漿中濃度 1.46ng/mL(15 例)の約半分の移行が認められたとの報告がある[123]。このため、安全性に配慮し、本剤使用中は授乳をしないことが望ましいとした。(「Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

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]

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

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。

（錠 5mg のみ該当）

骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び潰瘍性大腸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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

先発医薬品（プログラフ®）との因果関係が否定できない 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が報告されている。特に、同ウイルス抗体の保有率が少ない 2 歳未満の乳幼児例の過免疫抑制時において発現の可能性が高くなると考えられる。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

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]

（錠 5mg のみ該当）

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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

近年、高齢者の移植も実施されるようになり、また重症筋無力症においても市販後に高齢者への先発医薬品（プログラフ®）使用経験がある。さらに、関節リウマチ領域においては他領域よりも高齢患者の割合が多いことを踏まえ、高齢者の投与に際しては患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう記載した。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。
（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）（「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」7.9 の項参照）

7．相互作用

10.相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。[16.4.1 参照]

（解説）
先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝されるため、CYP3A4 及び CYP3A5 の活性に影響を及ぼす薬物や食品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。本剤とこれらの薬物や医薬品を併用する場合には本剤の血中濃度を測定し、必要に応じて減量・休薬等の処置を行うこと

(1) 併用禁忌とその理由

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[136]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[136]。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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

1)生ワクチン

明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制療法を受けている者に生ワクチンを接種すると、発症するおそれがあるとの報告があるため、本剤投与中の患者では生ワクチンの接種を禁忌とした。

2)シクロスポリン

タクロリムス及びシクロスポリンはどちらも主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、併用によりシクロスポリンの代謝が阻害され血中濃度が上昇し、毒性が発現したとの報告[136)]があることから、シクロスポリンとの併用を禁忌とした。なお、シクロスポリンから本剤への切り換え時の注意については、先発医薬品（プログラフ®）の米国添付文書の記載を参考に「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。」とした。

3)ボセンタン

本剤とボセンタンとの併用に関する臨床での知見はなく、またボセンタンとの併用時におけるタクロリムスの血中濃度の変動の有無は不明であるが、ボセンタンは CYP3A で代謝されること及び CYP3A4 の誘導作用を有することから、併用により本剤の血中濃度に何らかの影響があると考えられる。

4)カリウム保持性利尿剤

本剤は高カリウム血症の発現頻度が高く、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)との併用により、高カリウム血症発現の可能性が高まることから、カリウム保持性利尿剤との併用を禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

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 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、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、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。
レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、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。
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。

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。併用が必要な場合には、腎機能と本剤の血中濃度を継続的にモニターし、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
カスポファンギン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ用量調節等の処置を行う。	機序不明
mTOR 阻害剤 ［11.1.5 参照］	移植患者において、mTOR 阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明
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)。

（解説）
先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

８．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。［10.2 参照］

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）（**錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当**）
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］

11.1.10 **感染症**（15%以上）（**錠 5mg のみ該当**）
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、9.1.2 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〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

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

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]

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
https://www.pmda.go.jp/

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

＜効能共通＞

11.1.1 急性腎障害、ネフローゼ症候群

タクロリムスの投与による急性腎障害あるいはネフローゼ症候群が報告されている。本剤投与時はクレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等の臨床検査を頻回に行い、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。前臨床試験より、タクロリムスによる腎障害は主として腎細動脈に対する血管収縮作用に基づくと考えられる。腎細動脈の収縮は腎血流量と糸球体ろ過量の低下をきたし、さらには尿細管細胞への栄養補給を滞らせることにより、尿細管細胞の障害を引き起こすと考えられている。この前臨床でみられる腎障害は臨床の場合と同様、用量依存的でかつ休薬によって回復する可逆的なものと考えられる[137]。

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

タクロリムスによる心症状として、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、狭心症、心膜液貯留が報告されている。また、文献報告では、肝臓あるいは多臓器移植後に本剤を投与した小児患者において可逆的な心室壁肥厚が観察されたとの報告[138]、また腎移植患者を対象として本剤投与開始から 24 週間にわたり心血管系副作用発現の有無を観察した結果、心血管系副作用が高頻度で発現し本剤の血中濃度上昇に伴いトロポニン T 上昇及び胸痛等が認められたとの報告[139]などがある。本剤の使用に際しては、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あるいは休薬等の適切な処置を行う。

11.1.3 中枢神経系障害

タクロリムスの投与による中枢神経系障害として可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等が報告されている。中枢毒性発現の危険因子としては、免疫抑制剤の血中濃度上昇、低 Mg 血症、腎・肝機能障害、低コレステロール血症、高血圧、低 Na 血症、Al 過量負荷、ステロイドのパルス療法、放射線照射等の治療歴等があると言われており[140]、免疫抑制剤投与の際にはこれらの危険因子に注意が必要である。また中枢神経系症状の危険因子に関連する一般臨床検査(腎・肝機能、コレステロール、電解質、血圧等)を行い、その変動を薬剤の血中濃度や臨床症状と対応させて評価するとともに、脳症の症状(全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等)が現れた場合には、神経学的検査ならびに MRI、CT 等の画像診断を行い、減量・休薬、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行う。中枢神経症状の発現時期は遅いことがあるものの、移植領域の場合、移植後 1 ヵ月(特に 1 週間)以内の初期に発現することが多く、また移植後初期の 1～2 週間は予期せぬ血中濃度の上昇を招く危険性が高いことから、中枢毒性の発現を予防するためにはこの時期の血中濃度モニタリングは特に重要であると考えられる[140]。

本剤による中枢神経系障害の発現機序

カルシニューリンやFK結合蛋白(FKBP)は中枢神経組織に多く、特に海馬、視床下部、大脳皮質及び大脳基底核にはカルシニューリン及びFKBPが共に多く存在する。また、カルシニューリンは脳内の総蛋白質の 1%以上を占め、各種神経伝達物質の動態や機能に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。このことから、脳内のFKBPと結合したタクロリムスがカルシニューリンを阻害することにより中枢系の作用を引き起こすと考えられている[141,142]。

11.1.4 脳血管障害

タクロリムスの投与による脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されている。このような症状が現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。

11.1.6 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

タクロリムスの投与による脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されている。このような症状が現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。

また、骨髄移植後ではGVHD、免疫抑制剤、サイトメガロウイルス感染症等の様々な原因により血管内皮細胞が障害を受け、同時に血栓を形成する血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy：BMT-TMA)を発症することが知られている。典型的な症例に限ればその発症頻度は 5～10%と高くはないが、無治療で自然軽快するものから致命的経過をたどるものまでその臨床像は多彩であり、BMT-TMA は常に念頭におかなければならない重要な移植後の合併症とされている[143]。

なお、腎移植領域における本剤投与後の血栓性微小血管症の発現頻度をシクロスポリン投与後と比較したところ、発現頻度に差は認められなかったとの報告[144]がある。

11.1.7 イレウス

タクロリムスの投与によるイレウスが報告されている。イレウスの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。

先発医薬品（プログラフ®）の腎移植における前期第Ⅱ相試験成績では腹部膨満感などの腸管運動障害が36例中11例(30.6%)に認められたが、ほとんどが本剤静脈内投与中に発現しており、プロスタグランジンE_2投与及び本剤の経口投与への変更にて速やかに消失している[23]。

また動物実験において、ラット肺移植後100日以上の長期生着例6例中1例を除き、最大体重より13～55%の体重減少を認めた。体重減少例はX線写真上でイレウス像を呈しており、死亡直前の腹部は全てガス像を有していた。本症例は腸管膜動脈に異常所見は認めず、移植後に認めた体重減少は本剤による麻痺性イレウスが原因と考えられた[145]。

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)

移植領域にてタクロリムス投与例での皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)が報告されている。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。

治療法としては、早期の副腎皮質ステロイドの全身投与を主体とし、二次感染防止のための抗生物質の全身投与、発熱などの全身症状の程度に応じた補液の施行、外用剤(抗生物質軟膏、副腎皮質ステロイド軟膏)の使用などが挙げられる[146]。

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群

移植片対宿主病(GVHD)に対するタクロリムスの予防効果を検討した臨床試験において、呼吸困難及び急性呼吸窮迫症候群が認められている。本剤投与時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.10 感染症

タクロリムスを含む免疫抑制剤を投与された患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症の発現あるいは増悪、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の発現やC型肝炎の悪化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。

なお、ステロイドあるいはアザチオプリン投与時には細菌感染及び真菌感染が高頻度に認められるが、シクロスポリンあるいは本剤投与時にはサイトメガロウイルスやEpstein-Barr ウイルス(EBV)などのヘルペス属を中心としたウイルス感染が問題になっている。ウイルス感染が増加する理由としてはカルシニューリンインヒビターによってTリンパ機能が抑制されたためと考えられている。また、発現頻度は低いものの、EBV 感染に続き、posttransplant lymphoproliferative disorder(PTLD)が発症し致死的な転帰をたどることもある[147]。

11.1.11 進行性多巣性白質脳症(PML)

タクロリムスを含む免疫抑制剤による過度の免疫抑制に起因すると思われる進行性多巣性白質脳症(PML)の症例が報告されている。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、PML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

タクロリムス含む免疫抑制剤による過度の免疫抑制に起因すると思われる BK ウイルス腎症の症例が報告されている。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。

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍

タクロリムスとの因果関係が否定できない 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が報告されている。特に、抗リンパ球抗体併用時の過免疫抑制時において発現の可能性が高くなると考えられる。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。(5.重要な基本的注意とその理由 8.7 及び 6.(7)小児等の項参照)

11.1.14 膵炎

膵臓への影響が少ないと考えられている腎移植において、重篤な膵炎の症例が報告されている。なお、肝移植では膵・胆道系に手術侵襲が及ぶことがあること、骨髄移植ではGVHD、GVHD に対する治療(ステロイドパルス)、更には免疫能低下によるウイルス感染など様々な成因が複合して種々の有害事象が発現すると考えられていることより、肝移植及び骨髄移植患者における膵炎の重篤化に対する本剤の関与は必ずしも明確ではないと考えられる。

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖

タクロリムスの投与による糖尿病、高血糖が報告されている。本剤の投与にあたっては、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必要がある。異常が認められた場合には減量・休薬など適切な処置を行う。なお耐糖能異常は本剤でよく認められる副作用である。

タクロリムスによる耐糖能異常発症のメカニズムについては、主に膵β細胞のインスリン mRNA 転写阻害に基づく膵β細胞からのインスリン産生抑制によるものと考えられている[148,149]。

11.1.16 肝機能障害、黄疸

本剤の投与による AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されている。本剤投与時は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

＜重症筋無力症＞（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

11.1.17 クリーゼ

重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、その旨を記載した。本剤投与時に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。

＜関節リウマチ＞（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

11.1.18 間質性肺炎

関節リウマチにおいて、タクロリムスとの関連性が否定できない間質性肺炎の症例が報告されている。また関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者で、間質性肺炎の悪化が報告されている。「間質性肺炎」又は「間質性肺炎の悪化」は移植領域、重症筋無力症、ループス腎炎の領域ではほとんど報告されておらず、関節リウマチ領域に特徴的と考えられる。関節リウマチの患者に本剤を投与する場合には、胸部X線やCT検査にて間質性肺炎の変化を確認するとともに、発熱、咳嗽、

呼吸困難等の呼吸器症状に注意する必要がある。またこれらの症状が認められた場合には、病状の進行を防ぐため本剤の投与を中止し、速やかに検査を実施して感染症との鑑別診断を行う。

(2) その他の副作用

11.2 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。

	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
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

発現頻度は先発医薬品（プログラフ®）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。

◆副作用発現頻度一覧表（特定使用成績調査結果 － 長期使用に関する調査[62]）

調査対象：これまでにタクロリムス錠「あゆみ」（旧名：タクロリムス錠「参天」）を使用したことのない関節リウマチ患者

調査期間：2015年1月～2017年6月

	重篤度			TAC新規例*	TAC切替例**
	全体	非重篤	重篤		
調査症例数	649			252	397
発現症例数	65			31	34
発現率	10.02%			12.30%	8.56%
発現件数	83	61	22	39	44
感染症および寄生虫症	21（3.24%）	11	10	10（3.97%）	11（2.77%）
菌血症	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
気管支炎	3（0.46%）	3	－	1（0.40%）	2（0.50%）
膀胱炎	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
帯状疱疹	2（0.31%）	2	－	1（0.40%）	1（0.25%）
インフルエンザ	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
咽頭炎	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
肺炎	5（0.77%）	1	4	1（0.40%）	4（1.01%）
腎盂腎炎	1（0.15%）	－	1	1（0.40%）	
鼻炎	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
扁桃炎	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
結核性胸膜炎	1（0.15%）	－	1	1（0.40%）	
ウイルス性上気道感染	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
細菌性肺炎	2（0.31%）	－	2	1（0.40%）	1（0.25%）
気道感染	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
感染性脊椎炎	1（0.15%）	－	1	1（0.40%）	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1（0.15%）	－	1	1（0.40%）	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3（0.46%）	1	2	1（0.40%）	2（0.50%）
肺腺癌	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
肝転移	1（0.15%）	－	1	1（0.40%）	
皮膚の新生物	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
血液およびリンパ系障害	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
汎血球減少症	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
代謝および栄養障害	2（0.31%）	1	1	1（0.40%）	1（0.25%）
糖尿病	1（0.15%）	－	1	1（0.40%）	
高血糖	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
精神障害	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
幻覚	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
神経系障害	4（0.62%）	3	1	3（1.19%）	1（0.25%）
脳梗塞	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
浮動性めまい	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
頭痛	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
感覚鈍麻	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
心臓障害	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
動悸	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	

	重篤度			TAC 新規例*	TAC 切替例**
	全体	非重篤	重篤		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6（0.92%）	5	1	3（1.19%）	3（0.76%）
呼吸困難	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
間質性肺疾患	2（0.31%）	1	1	2（0.79%）	
胸膜炎	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
上気道の炎症	2（0.31%）	2	－		2（0.50%）
胃腸障害	6（0.92%）	4	2	1（0.40%）	5（1.26%）
虚血性大腸炎	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
便秘	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
胃炎	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
悪心	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
急性膵炎	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
口内炎	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
肝胆道系障害	3（0.46%）	2	1		3（0.76%）
閉塞性胆石症	1（0.15%）	－	1		1（0.25%）
脂肪肝	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
肝障害	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
皮膚および皮下組織障害	8（1.23%）	8	－	5（1.98%）	3（0.76%）
脱毛症	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
そう痒症	3（0.46%）	3	－	1（0.40%）	2（0.50%）
壊疽性膿皮症	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
発疹	3（0.46%）	3	－	3（1.19%）	
顔面腫脹	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
腎および尿路障害	4（0.62%）	4	－	2（0.79%）	2（0.50%）
腎機能障害	3（0.46%）	3	－	1（0.40%）	2（0.50%）
慢性腎臓病	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
一般・全身障害および投与部位の状態	9（1.39%）	7	2	4（1.59%）	5（1.26%）
胸痛	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
死亡	1（0.15%）	－	1	1（0.40%）	
倦怠感	3（0.46%）	3	－		3（0.76%）
末梢性浮腫	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
発熱	2（0.31%）	1	1	2（0.79%）	
小結節	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
臨床検査	9（1.39%）	9	－	3（1.19%）	6（1.51%）
血中クレアチニン増加	3（0.46%）	3	－	1（0.40%）	2（0.50%）
血圧上昇	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
血中尿素増加	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
薬物濃度増加	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
血小板数減少	1（0.15%）	1	－	1（0.40%）	
血中 β-D-グルカン増加	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
胸部コンピュータ断層撮影異常	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）
腎機能検査異常	1（0.15%）	1	－		1（0.25%）

MedDRA/J version（20.0）

＊TAC 新規例：タクロリムス製剤として初めて本剤を使用した症例
＊＊TAC 切替例：本剤投与前（3 ヵ月以内）に本剤以外のタクロリムス製剤を使用し本剤へ切り替えて使用した症例

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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[151,152]。

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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

13.1 タクロリムスの過量投与による BUN、血清クレアチニン上昇、悪心、手振戦及び肝酵素上昇等が報告されていることから記載した。

13.2 これらの症例の過量投与時の処置として、本剤の一時投与中止、胃洗浄、活性炭投与及び痙攣予防や代謝酵素誘導による代謝促進を目的としたフェニトイン投与があげられる。
また、胃洗浄ならびに活性炭の効果を最大にするにはタクロリムス過量投与後 1 時間以内の処置が望ましく、血液透析はタクロリムスが脂溶性で比較的分子が大きく、さらに広範囲の組織に分布することから有用ではないとの報告[146,150,151]がある。

＜参考＞

タクロリムスの過量投与 12 例の報告。12 例中 11 例は単回投与、他の 1 例は 2 日間にわたり 3 度の投与による過量投与例である。過量投与の最高量は所定量の 30 倍であった。
12 例中 7 例に BUN 上昇及び血清クレアチニンの軽度上昇、悪心、手振戦及び肝機能異常がみられた。また、タクロリムスによる維持療法中の 1 例が腎不全、ヒストプラズマ症及び敗血症を発症したが、タクロリムスとの因果関係は不明であった。
これらの症状がみられた上記 8 例全例が投与中止あるいは所定量による投与再開にて症状が消失した。また、3 度の投与で過量投与となった症例のタクロリムスの血中濃度は 19ng/mL、単回投与例のタクロリムスの血中濃度は 51.6～197ng/mL であった。
過量投与の処置として、(1)胃洗浄、(2)活性炭経口投与、(3)発作予防とチトクローム P450 によるタクロリムスの代謝亢進を目的としたフェニトイン投与、(4)米国添付文書に記載の注意事項に従った十分な観察を行った[150]。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 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。

（解説）

14.1 日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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

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

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。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

15.1.1 移植領域において免疫抑制剤投与によりリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現率が増加することが一般的に知られていることから、その旨を記載した。(5.重要な基本的注意とその理由 8.7 の項参照)

〈関節リウマチ〉（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

15.1.2 関節リウマチ患者において、本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬及び抗 TNFα 製剤との併用については十分な情報がなく、それらを併用した際の有効性及び安全性は確立していないことから、その旨を記載した。

15.1.3 一般的に免疫抑制剤の投与中は、周術期(術前/術中/術後)の感染症発現に対する注意が必要である。臓器移植領域における周術期の免疫抑制剤の使用はリスク・ベネフィットの観点からやむを得ないものの、関節リウマチのような非致死性の疾患においては、関節症状の進行に伴う外科的手術等の周術期での本剤の使用は回避することを考慮すべきであると考えられる。
なお、国内の関節リウマチ患者での臨床試験では、タクロリムス投与期間中の膝、股関節などの人工関節置換術を含む(入院を要する)外科的治療を行うことを禁止(併用禁止療法)していたため、手術前後におけるタクロリムスの安全性に関する成績は得られていない。

＜ループス腎炎＞（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当）

15.1.4 ループス腎炎以外の領域における従前の臨床試験では、クレアチニンクリアランスは必須測定項目とされていなかったことから、クレアチニンクリアランスに関する情報は乏しかったが、ルー

プス腎炎での臨床試験では全例についてクレアチニンクリアランスを測定し、軽度ながら明らかなクレアチニンクリアランス低下を認めることが判明した。先発医薬品（プログラフ®）における、ループス腎炎患者を対象とした市販後の調査(安全性解析対象症例数 1355 例)において、長期投与時の安全性(平均投与期間 1508 日)について検討した結果、長期投与により副作用発現頻度の上昇は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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[152)]。

（解説）

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

ラットにタクロリムス 1.0～3.0mg/kg/日を 2 週間皮下投与した試験系において、雄性生殖能を検討したところ、用量依存的に精巣上体尾部の精子数の減少及び精子活性の低下が見られ、3mg/kg/日投与群で着床数及び着床率の低下傾向が認められた[152)]ことから記載した。

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) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

単回投与毒性 LD50(mg/kg)[153]

動物種 / 性 / 投与経路	ラット		ヒヒ
	雄	雌	
静 注	57.0	23.6	50*
経 口	134	194	＞250

＊致死量

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び DNA 損傷試験いずれにおいても、本剤は遺伝毒性を示さなかった[154]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)で、母動物における分娩不全及び出生児における生存率の低下、発育抑制等が高用量群で認められた[155]。

2) 器官形成期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)では母動物及び胎児に体重増加量の抑制が高用量群に、また、ウサギ(0.1～1.0mg/kg、経口投与)では母動物に体重増加量の抑制あるいは体重減少がすべての群で、流産が中用量以上の群で、及び胎児に形態異常児数の増加が高用量群で認められた[155]。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)で、母動物及び出生児の体重増加量の抑制、出生児生存率の低下等が高用量群で認められた[155]。

4) 精子形成及び運動能に及ぼす影響

ラット(1.0～3.0mg/kg、皮下投与)で精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[152]。

＜参考＞ Ⅷ.6. (5)妊婦 の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

マウス及びモルモットを用いた試験で、本剤は抗原性を示さなかった[156)]。

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)]

注）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

使用期限：　タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」　３年（外箱に記載）
タクロリムス錠 1mg「あゆみ」　３年（外箱に記載）
タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」　３年（外箱に記載）
タクロリムス錠 2mg「あゆみ」　２年（外箱に記載）
タクロリムス錠 3mg「あゆみ」　３年（外箱に記載）
タクロリムス錠 5mg「あゆみ」　３年（外箱に記載）

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気、光を避けて保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり　　：有り
その他の患者向け資材：指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される患者さんへ』（適応疾患共通）
指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される臓器移植・骨髄移植後の患者さんへ』
指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される重症筋無力症の患者さんへ』
指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される関節リウマチの患者さんへ』
指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用されるループス腎炎の患者さんへ』
指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される潰瘍性大腸炎の患者さんへ』
指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の患者さんへ』
冊子『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される患者さんへ』（関節リウマチ）
冊子『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される患者さんへ』（潰瘍性大腸炎）
（「ⅩⅢ．2.その他の関連資料」の項参照）

６．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、重症筋無力症）シクロスポリン
（関節リウマチ）メトトレキサート、ミゾリビン、レフルノミド
（ループス腎炎）ミゾリビン
（潰瘍性大腸炎）アザチオプリン
（多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎）なし

７．国際誕生年月日

1993 年 4 月 2 日（日本）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名[注)] タクロリムス錠0.5mg「参天」	2014年8月15日	22600AMX01069000	2014年12月12日	2014年12月12日
販売名変更 タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」			2015年12月11日	
旧販売名[注)] タクロリムス錠1mg「参天」	2014年8月15日	22600AMX01070000	2014年12月12日	2014年12月12日
販売名変更 タクロリムス錠1mg「あゆみ」			2015年12月11日	
旧販売名[注)] タクロリムス錠1.5mg「参天」	2014年8月15日	22600AMX01071000	2014年12月12日	2014年12月12日
販売名変更 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8月15日	22900AMX00680000	2017年12月 8日	2017年12月8日
旧販売名[注)] タクロリムス錠3mg「参天」	2014年8月15日	22600AMX01072000	2014年12月12日	2014年12月12日
販売名変更 タクロリムス錠3mg「あゆみ」			2015年12月11日	
旧販売名[注)] タクロリムス錠5mg「参天」	2014年8月15日	22600AMX01073000	2014年12月12日	2014年12月12日
販売名変更 タクロリムス錠5mg「あゆみ」			2015年12月11日	

注）経過措置期間：2016 年 3 月 31 日

９．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 5 mgを除く）。

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 5 mgを除く）。

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。

2023 年 12 月 13 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 5 mgを除く）。

効能又は効果	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
用法及び用量	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。

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第 107 号：平成 18 年 3 月 6 日付)とその一部改正(厚生労働省告示第 97 号：平成 20 年 3 月 19 日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（ＹＪコード）	ＨＯＴ（9桁）番号	レセプト電算コード
タクロリムス錠0.5mg「あゆみ」	3999014F1058	3999014F1058	123843303	622384303
タクロリムス錠1mg「あゆみ」	3999014F2054	3999014F2054	123844003	622384403
タクロリムス錠1.5mg「あゆみ」	3999014F3042	3999014F3042	123845703	622384503
タクロリムス錠2mg「あゆみ」	3999014F6025	3999014F6025	125909401	622590901
タクロリムス錠3mg「あゆみ」	3999014F4049	3999014F4049	123846403	622384603
タクロリムス錠5mg「あゆみ」	3999014F5053	3999014F5053	123847103	622384703

14. 保険給付上の注意

1) 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。

2) 本剤を投与している臓器移植後、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎又は間質性肺炎(多発性筋炎又は皮膚筋炎に合併するものに限る。)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。

注)重症筋無力症：錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当
関節リウマチ：錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当
ループス腎炎：錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当
間質性肺炎(多発性筋炎又は皮膚筋炎に合併するものに限る。)：錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 2mg 及び錠 3mg のみ該当

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書
2) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」安定性試験
3) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 1mg「あゆみ」安定性試験
4) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」安定性試験
5) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 2mg「あゆみ」安定性試験
6) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 3mg「あゆみ」安定性試験
7) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 5mg「あゆみ」安定性試験
8) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」無包装状態の安定性
9) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 1mg「あゆみ」無包装状態の安定性
10) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」無包装状態の安定性
11) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 2mg「あゆみ」無包装状態の安定性
12) あゆみ製薬㈱　社内資料　分割後の安定性試験（錠 3mg）
13) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 3mg「あゆみ」無包装状態の安定性
14) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 5mg「あゆみ」無包装状態の安定性
15) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」溶出試験
16) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 2mg「あゆみ」生物学的同等性試験
17) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 3mg「あゆみ」溶出試験
18) Inomata, Y. et al. : Transplantation 1996 ; 61(2) : 247-252 (PMID : 8600632)〔63793〕
19) 平岡 諦 他：今日の移植 1997 ; 10(4) : 593-604〔63797〕
20) 平岡 諦 他：今日の移植 1998 ; 11(5) : 649-676〔63790〕
21) 金丸 昭久 他：今日の移植 1998 ; 11(3) : 367-380〔63798〕
22) 正岡 徹 他：今日の移植 1993 ; 6(3) : 313-320〔63800〕
23) 石橋 道男 他：移植 1994 ; 29(3) : 294-313〔63801〕
24) 深尾 立 他：移植 1994 ; 29(6) : 614-631〔63802〕
25) 落合 武徳 他：移植 1994 ; 29(6) : 650-681〔63803〕
26) 打田 和治 他：移植 1994 ; 29(6) : 632-649〔63828〕
27) Jensik, S. C. et al. : Transplant. Proc. 1998 ; 30(4) : 1216-1218 (PMID : 9636494)〔63805〕
28) 全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要ト.2）
29) 小西 哲郎 他：神経免疫学 Neuroimmunology 2000 ; 8(1) : 156-157〔63821〕
30) Konishi, T. et al. : Muscle & Nerve 2003 ; 28(5) : 570-574 (PMID : 14571458)〔63822〕
31) 関節リウマチ患者・前期第Ⅱ相試験（短期投与）（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.2）
32) ループス腎炎患者・第Ⅱ相試験（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.5.4.1 、2.7.6.2）
33) 潰瘍性大腸炎患者・前期第Ⅱ相試験(短期)（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.4、2.7.3.2.3、2.7.3.4.2.1）
34) 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（プログラフカプセル：2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
35) 高橋 公太 他：移植 1994 ; 29(6) : 682-697〔63804〕
36) Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 2004 ; 31(2) : 243-251 (PMID : 14760792)〔63819〕
37) 関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相用量検索試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.3）
38) 関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.1.4）
39) 潰瘍性大腸炎患者・後期第Ⅱ相試験(短期)（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.3、2.7.6.5）
40) The U. S. Multicenter FK506 Liver Study Group : N. Engl. J. Med. 1994 ; 331(17) : 1110-1115 (PMID : 7523946)〔63823〕
41) Wiesner, RH : Transplantation 1998 ; 66(4) : 493-499 (PMID : 9734494)〔63796〕

42) Ratanatharathorn, V. et al. : Blood 1998 ; 92(7) : 2303-2314 (PMID : 9746768)〔63791〕
43) Nash, R. A. et al. : Blood 1997 ; 90(10) Suppl. 1, Pt.1 : 561a〔63824〕
44) 重症筋無力症患者・第 III 相プラセボ対照二重盲検群間比較試験（プログラフカプセル：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
45) 関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.1.5）
46) Kawai, S. et al. : J. Rheumatol. 2006 ; 33(11) : 2153-2161 (PMID : 16960930)〔63825〕
47) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 1998 ; 65(1) : 109-113 (PMID : 9448154)〔63810〕00
48) ループス腎炎患者・第Ⅲ相試験(28 週)（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.3.3）
49) 潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
50) 潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験(プログラフカプセル:2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
51) 岡本 真一郎 他：今日の移植 1998 ; 11(5) : 637-648〔63827〕
52) 平岡 諦 他：今日の移植. 2000 ; 13(3) : 277-288〔63799〕
53) 重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験(プログラフカプセル:2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
54) 関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.11、ト.3、ト.9）
55) Yocum, D. E. et al. : Rheumatology 2004 ; 43(8) : 992-999 (PMID : 15014199)〔63829〕
56) ループス腎炎患者・第Ⅲ相試験(28 週)（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.1 ）
57) 重症筋無力症患者・第 III 相非盲検試験（プログラフカプセル：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
58) Kawai, S. et al. : Rheumatology 2006 ; 45(4) : 441-444 (PMID : 16263777)〔63820〕
59) 関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相用量検索試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.3）
60) 米国 MTX 併用二重盲検比較試験及び継続試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.3.参）
61) 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（プログラフカプセル：2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.7.6.1、2.7.4.2.1.1）
62) 針谷正祥 他：リウマチ科, 2018 ; 60(3) : 330-346〔AYM180205〕
63) 鯉渕康全 他：今日の移植. 2009 ; 22(2) : 255-260〔AYM230033〕
64) 心移植に関する使用成績調査及び特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
65) 肺移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
66) 膵移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
67) 藤澤弘佳：今日の移植 2009 ; 22(2) : 245-253〔AYM230035〕
68) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996 ; 111(4) : 764-772 (PMID : 8614136)〔63811〕
69) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 1995 ; 60(3) : 580-585 (PMID : 7545889)〔63812〕
70) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 1999 ; 68(1) : 67-71 (PMID : 10428269)〔63813〕
71) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 1998 ; 30(2) : 521 (PMID : 9532157)〔63815〕
72) Atkison, P et al. : Pediatr. Transplant. 1997 ; 1(2) : 111-118 (PMID : 10084770)〔63816〕
73) Abu-Elmagd, K. et al. : J. Am. Coll. Surg. 1998 ; 186(5) : 512-527 (PMID : 9583691)〔63818〕
74) 重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験(プログラフカプセル:2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
75) 重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（プログラフカプセル：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.2）
76) 奥原正國 他：日本農芸化学会誌. 1996 ; 70(1) : 1-8〔AYM190075〕
77) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 1987 ; 40(9) : 1256-1265 (PMID : 2445722)〔63830〕
78) Sakuma,S.et al. : Br.J.Pharmacol. 2000 ; 130(7) : 1655-1663(PMID : 10928971)〔63831〕
79) Sakuma,S.et al. : Int.Immunopharmacol. 2001 ; 1(4) : 749-757(PMID : 11357886)〔63832〕
80) 岡村直孝：移植. 1991 ; 26(5) : 436-444〔63833〕
81) Mazzaferro,V.et al. : Transplant.Proc. 1990 ; 22(1)Suppl.1 : 93-95(PMID : 1689913)〔63834〕
82) Loreal,O.et al. : Transplant.Proc. 1991 ; 23(6) : 2825-2828(PMID : 1721289)〔AYM190074〕
83) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22(1) Suppl.1 : 66-71 (PMID : 1689904)〔63836〕
84) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 1987 ; 19(5) Suppl.6 : 64-67 (PMID : 2445079)

85) 稲垣 和郎：広島大学医学雑誌 1988；36(1)：81-89〔63838〕
86) 効力を裏付ける薬理試験（プログラフカプセル/注射液：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1)
87) Markus,P.M.et al.：Surgery. 1991；110(2)：357-364(PMID：1713358)〔63839〕
88) Todo,S.et al.：Surgery. 1989；106(2)：444-451(PMID：2474865)〔63841〕
89) Ochiai,T.et al.：Transplant.Proc. 1987；19(5)Suppl.6：53-56(PMID：2445075)〔73842〕
90) Ochiai,T.et al.：Transplantation. 1987；44(6)：734-738(PMID：2447689)〔63843〕
91) 和田洋巳 他：今日の移植. 1992；5(4)：387-391〔63844〕
92) 剣持 敬 他：日本外科学会雑誌. 1992；93(6)：626-631〔63846〕
93) Hoffman, A. L. et al.：Transplantation 1990；49(3)：483-490 (PMID：1690469)〔63845〕
94) Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10(1)：11-16 (PMID：9080295)〔63847〕
95) Sakuma, S. et al.：Inflamm. Res. 2001；50(10)：509-514 (PMID：11713905)〔63848〕
96) Magari, K. et al.：Inflamm. Res. 2003；52(12)：524-529 (PMID：14991082)〔63849〕
97) Magari, K. et al.：J. Rheumatol. 2003；30(10)：2193-2200 (PMID：14528517)〔63850〕
98) マウス腎炎モデル・薬理作用（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
99) IL10 欠損マウス・薬理作用（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
100) Fujiki, M. et al.：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999；21(6)：675-683 (PMID：10572064)
101) Koshika, T. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001；163(1)：79-84 (PMID：11208629)
102) Koshika, T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005；515(1-3)：169-178 (PMID：15894307)〔AYM230031 〕
103) Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40(9)：1249-1255 (PMID：2445721)
104) Walliser, P. et al.：Immunology 1989；68(3)：434-435 (PMID：2480331)〔63853〕
105) Markus, P. M. et al.：Transplantation 1991；52(4)：590-594 (PMID：1718063)〔63840〕
106) McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993；55(6)：1328-1332 (PMID：7685933)〔63854〕
107) Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994；26(3)：1609-1610 (PMID：7518149)〔63855〕
108) Boswell, G. W. et al.：Bone Marrow Transplant. 1998；21(1)：23-28 (PMID：9486490)〔63856〕
109) 関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.1.2).(1))
110) 腎障害等のリスクと本剤の TDM の必要性について（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、審査報告書)
111) ループス腎炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
112) ループス腎炎患者･有効性の概括評価(プログラフカプセル:2007 年 1 月 26 日承認､申請資料概要 2.5.4.4)
113) 潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
114) 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（プログラフカプセル：2013 年 6 月 1 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.1、2.5.4.5, 2.5.5.2.1)
115) 高原史郎 他：今日の移植. 1999；12(5)：537-543〔63807〕
116) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」生物学的同等性試験
117) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 1mg「あゆみ」生物学的同等性試験
118) あゆみ製薬㈱　社内資料　タクロリムス錠 5mg「あゆみ」生物学的同等性試験
119) Dressler, D. et. al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996；59(2)：151〔63858〕
120) Iwasaki,K.et al.：薬物動態. 1998；13(3)：259-265〔63859〕
121) 分布（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要へ.1.2)
122) Fukatsu, S. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001；57(6-7)：479-484 (PMID：11699612)〔AYM230056〕
123) Jain, A. et al.:Transplantation 1997; 64(4):559-565 (PMID: 9293865)〔63860〕
124) Zheng, S.et al.：Br J Clin Pharmacol. 2013; 76(6)：988-996 (PMID: 23528073)〔AYM180144〕
125) Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1)：52-56 (PMID：1689899)〔63861〕
126) Iwasaki, K. et al.：Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1996；94(3)：251-257 (PMID：9029671)〔63857〕
127) Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2741-2744 (PMID：1721262)〔63862〕
128) 白神歳文 他：薬物動態 1999；14(4)：277-285〔AYM230032〕
129) Shiraga, T. et al.：Biochem. Pharmacol. 1994；47(4)：727-735 (PMID：7510480)〔63863〕
130) 岩崎 一秀 他：今日の移植 1999；12(1)：11-18〔63864〕
131) Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2736-2740 (PMID：1721261)〔63865〕

132) Oda, K. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2014 ; 35 : 135-144 (PMID : 24822242)〔AYM230057〕
133) Tamura, S. et al. : J. Pharm. Sci. 2002 ; 91(3) : 719-729 (PMID : 11920757)〔AYM230058〕
134) Saegusa,T.et al.： 基礎と臨床 1992; 26(3) : 969-981〔63911〕
135) Coscia, L.A.et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28(8):1174-1187 (PMID: 25175414)〔AYM180145〕
136) Fung,J.J.et al. : Transplant.Proc. 1990 ; 22(1)Suppl.1 : 6-12〔63874〕
137) 坂井宣彦 他 : 日腎会誌 2016 ; 58(7) : 1073-1078〔AYM230059〕
138) Atkison, P. et al. : Lancet 1995 ; 345(8954) : 894-896 (PMID : 7535875)〔63899〕
139) Seino, Y. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2003 ; 17(2) : 141-149 (PMID : 12975596)〔63900〕
140) 首藤 秀樹 他 : 月刊薬事 2001 ; 43(3) : 539-546〔63901〕
141) Dawson, T. M. et.al. : Neuroscience 1994 ; 62(2) : 569-580 (PMID : 7530348)〔63902〕
142) Bechstein, W. O. : Transpl. Int. 2000 ; 13(5) : 313-326 (PMID : 11052266)〔63903〕
143) 岡本 真一郎 : 血栓と循環 1999 ; 7(2) : 169-174〔63904〕
144) Tanabe, K. et al. : Transplant. Proc. 2002 ; 34(5) : 1819-1820 (PMID : 12176590)〔63905〕
145) 栗本 義彦 他 : 日本胸部外科学会雑誌 1996 ; 44(増刊号) : 1574〔63906〕
146) Yeh, C. N. et al. Dig. Dis. Sci. 1999 ; 44(8) : 1650-1652 (PMID : 10492148)〔63915〕
147) 堀 誠司 他 : 腎と透析 2001 ; 51(4) : 513-518〔63908〕
148) Tamura, K. et al. : Transplant. Proc. 1995 ; 27(1) : 357-361 (PMID : 7533409)〔63909〕
149) Ishida, H. et al. : Toxicology 1997 ; 123(3) : 167-175 (PMID : 9355935)〔63910〕
150) Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996 ; 62(9) : 1376-1377 (PMID : 8932293)〔63913〕
151) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997 ; 35(4) : 395-399 (PMID : 9204100)〔63914〕
152) Hisatomi, A. et al. : Toxicology 1996 ; 109(2-3) : 75-83 (PMID : 8658548)〔63916〕
153) Ohara, K. et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22(1) : Suppl.1 : 83-86 (PMID : 1689910)〔63917〕
154) Hirai, O. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(3) : 989-1001〔63921〕
155) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(3) : 969-981〔63911〕
156) Hirano, Y. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(3) : 983-987〔63920〕
157) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 0.5 mg「あゆみ」粉砕後の安定性
158) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 1 mg「あゆみ」粉砕後の安定性
159) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 1.5 mg「あゆみ」粉砕後の安定性
160) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 3 mg「あゆみ」粉砕後の安定性
161) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 5 mg「あゆみ」粉砕後の安定性
162) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」 簡易懸濁法およびチューブ通過性試験
163) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 1mg「あゆみ」 簡易懸濁法およびチューブ通過性試験
164) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」 簡易懸濁法およびチューブ通過性試験
165) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 2mg「あゆみ」 簡易懸濁法およびチューブ通過性試験
166) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 3mg「あゆみ」 簡易懸濁法およびチューブ通過性試験
167) あゆみ製薬㈱ 社内資料 タクロリムス錠 5mg「あゆみ」 簡易懸濁法およびチューブ通過性試験

２．その他の参考文献

なし

ＸⅡ．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　2023 年 7 月現在）

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」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。

〔本邦における使用上の注意〕

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[134)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[124)]。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[123,135)]。

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]

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 Prograf®の添付文書（2022 年 11 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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 *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

PROGRAF may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure *[see Warnings and Precautions (5.7, 5.8)]*.

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 16. 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 toTacrolimus

	Kidney	Liver
Pregnancy Outcomes[1]	**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%[2]	5%

1. Includes multiple births and terminations.
2. 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/m^2 basis). At 1 mg/kg (1.6 to 4.3 times the recommended clinical dose range), embryofetal lethality and fetal malformations (ventricular hypoplasia, interventricularseptal 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) *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

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 *[see Use in Specific Populations (8.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility
Based on findings in animals, male and female fertility may be compromised by treatment with PROGRAF *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

(2) 小児等への投与に関する記載

本邦における添付文書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。

〔本邦における使用上の注意〕

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］

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

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。

（錠 5mg のみ該当）

骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び潰瘍性大腸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。

米国 Prograf®の添付文書（2022 年 11 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
2.3 Dosage Recommendations for Pediatric Kidney, Liver, Heart, or Lung 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 DosingRecommendations 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[1]	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[2]	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[1]	0.3 mg/kg/day[3] capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric lung transplant patients	0.3 mg/kg/day[3,4] capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Week 1-2: 10-20 ng/mL Week 2 to Month 12: 10-15 ng/mL

1. PROGRAF Granules Pharmacokinetics in Pediatric Patients
2. Liver Transplantation
3. 0.1 mg/kg/day if cell depleting induction treatment is administered.
4. Patients with cystic fibrosis may require higher doses due to lower bioavailability *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In lung transplantation, cystic fibrosis patients may have a reduced bioavailability of orally administered tacrolimus resulting in the need for higher doses to achieve target tacrolimus trough concentrations. Monitor tacrolimus trough concentrations and adjust the dose accordingly.

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 *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Intravenous Injection
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, heart and lung transplant patients.Liver transplantation
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 studiedin 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 *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)]*.Kidney and heart transplantation
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 *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Lung Transplantation
The use of PROGRAF capsules and PROGRAF Granules in pediatric lung transplantation is supported by the experience in the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) including 450 pediatric patients receiving tacrolimus immediate-release products in combination with mycophenolate mofetil and 72 pediatric patients receiving tacrolimus immediate-release products in combination with azathioprine between 1999-2017.

英国(Prograf® hard capsules)のSPC（2022年12月）

4.1 Therapeutic indications
Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients.
Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products.

4.2 Posology and method of administration
Paediatric patients
In general, paediatric patients require doses 1½ - 2 times higher than the adult doses to achieve similar blood levels.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

本剤を粉砕しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を実施していない。

＜参考＞ Ⅷ.1. 警告内容とその理由 1.2 の項参照

錠剤を粉砕する場合には飛散による暴露による健康への影響に注意し、慎重に取り扱うこと。

（保存条件）

・室内散光（成り行き温度、成り行き湿度、約 600 lx）
　保存形態：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う
　保存期間：1、2、3 週間
・遮光（成り行き温度、成り行き湿度）
　保存形態：開放したプラスチックシャーレをラップで覆い、さらにアルミ箔で覆う
　保存期間：1、2 箇月

（結果）

〈 タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」[157] 〉

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 ヵ月後	2 ヵ月後
室内散光	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末		
	含量(%) (残存率(%))	101.2 (100)	88.1 (87.1)	78.2 (77.3)	72.7 (71.8)		
遮光	外観	白色の粉末				白色の粉末	白色の粉末
	含量(%) (残存率(%))	101.2 (100)				98.4 (97.2)	99.3 (98.1)

〈 タクロリムス錠 1mg「あゆみ」[158] 〉

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 ヵ月後	2 ヵ月後
室内散光	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末		
	含量(%) (残存率(%))	97.7 (100)	90.0 (92.1)	82.8 (84.7)	73.0 (74.7)		
遮光	外観	白色の粉末				白色の粉末	白色の粉末
	含量(%) (残存率(%))	97.7 (100)				98.8 (101.1)	100.3 (102.7)

〈 タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」[159] 〉

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 ヵ月後	2 ヵ月後
室内散光	外観	白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※		
	含量(%) (残存率(%))	96.3 (100)	86.1 (89.4)	84.0 (87.2)	81.0 (84.1)		
遮光	外観	白色の粉末※				白色の粉末※	白色の粉末※
	含量(%) (残存率(%))	96.3 (100)				98.3 (102.1)	92.3 (95.8)

※粉末中に淡黄色のフィルム破片が混在

〈 タクロリムス錠 2mg「あゆみ」 〉

該当資料なし

〈 タクロリムス錠 3mg「あゆみ」[160] 〉

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 ヵ月後	2 ヵ月後
室内散光	外観	白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※		
	含量(%) (残存率(%))	96.7 (100)	92.7 (95.9)	88.3 (91.3)	84.4 (87.3)		
遮光	外観	白色の粉末※				白色の粉末※	白色の粉末※
	含量(%) (残存率(%))	96.7 (100)				97.7 (101.0)	97.8 (101.1)

※粉末中に淡黄色のフィルム破片が混在

〈 タクロリムス錠 5mg「あゆみ」[161] 〉

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 ヵ月後	2 ヵ月後
室内散光	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末		
	含量(%) (残存率(%))	97.5 (100)	95.6 (98.1)	92.4 (94.8)	90.0 (92.3)		
遮光	外観	白色の粉末				白色の粉末	白色の粉末
	含量(%) (残存率(%))	97.5 (100)				96.3 (98.8)	97.1 (96.6)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤の簡易懸濁法による投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を実施していない。

（試験方法）

①ディスペンサー（Exacta-Med オーラルディスペンサー）のピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。

②水浴を用いて 55±1℃に設定した温湯をディスペンサー口から約 20mL 吸い取り、キャップ（Exacta-Med オーラルディスペンサーとセットで同封）で閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。

③ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。

④崩壊していることが確認されれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は放置時間を 60 分とした懸濁液を調製した上で崩壊・懸濁の状況を確認し、別途⑤の操作へ進む。

⑤錠剤はペンチで軽くつぶしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。

⑥ディスペンサーからキャップを取り外し、チューブ（予め挿入口から 2／3 を水平にし、ディスペンサー

装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を押しこむ。
⑦チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
⑧懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL をディスペンサーで注入し、洗いこむ。
⑨洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
⑩通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う

（結果）

〈タクロリムス錠 0.5mg「あゆみ」[162]〉

水 55℃	崩壊状況	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブを抵抗なく通過した
	残存	ほとんどなかった
	崩壊後のｐH	6.30

〈タクロリムス錠 1mg「あゆみ」[163]〉

水 55℃	崩壊状況	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブを抵抗なく通過した
	残存	ほとんどなかった
	崩壊後のｐH	6.03

〈タクロリムス錠 1.5mg「あゆみ」[164]〉

水 55℃	崩壊状況	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブを抵抗なく通過した
	残存	ほとんどなかった
	崩壊後のｐH	6.49

〈タクロリムス錠 2mg「あゆみ」[165]〉

水 55℃	崩壊状況	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブを抵抗なく通過した
	残存	ほとんどなかった
	崩壊後のｐH	7.7
水 60℃	崩壊状況	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブを抵抗なく通過した
	残存	ほとんどなかった
	崩壊後のｐH	7.5

〈タクロリムス錠 3mg「あゆみ」[166]〉

水 55℃	崩壊状況	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブを抵抗なく通過した
	残存	ほとんどなかった
	崩壊後のｐH	6.63

〈タクロリムス錠 5mg「あゆみ」[167]〉

水 55℃	崩壊状況	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブを抵抗なく通過した
	残存	ほとんどなかった
	崩壊後のｐH	6.88

２．その他の関連資料

■患者さん向け説明用資材・指導箋

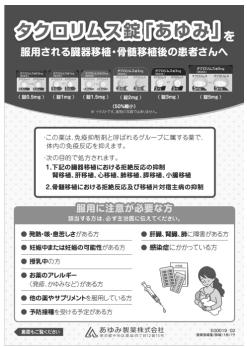
https://www.ayumi-pharma.com/medical/document/

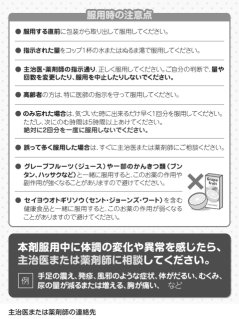
■使用期限検索

https://www.ayumi-pharma.com/medical/limit/

① 指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される患者さんへ』（適応疾患共通）
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）

② 指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される臓器移植・骨髄移植後の患者さんへ』
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）





③ 指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される重症筋無力症の患者さんへ』
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）

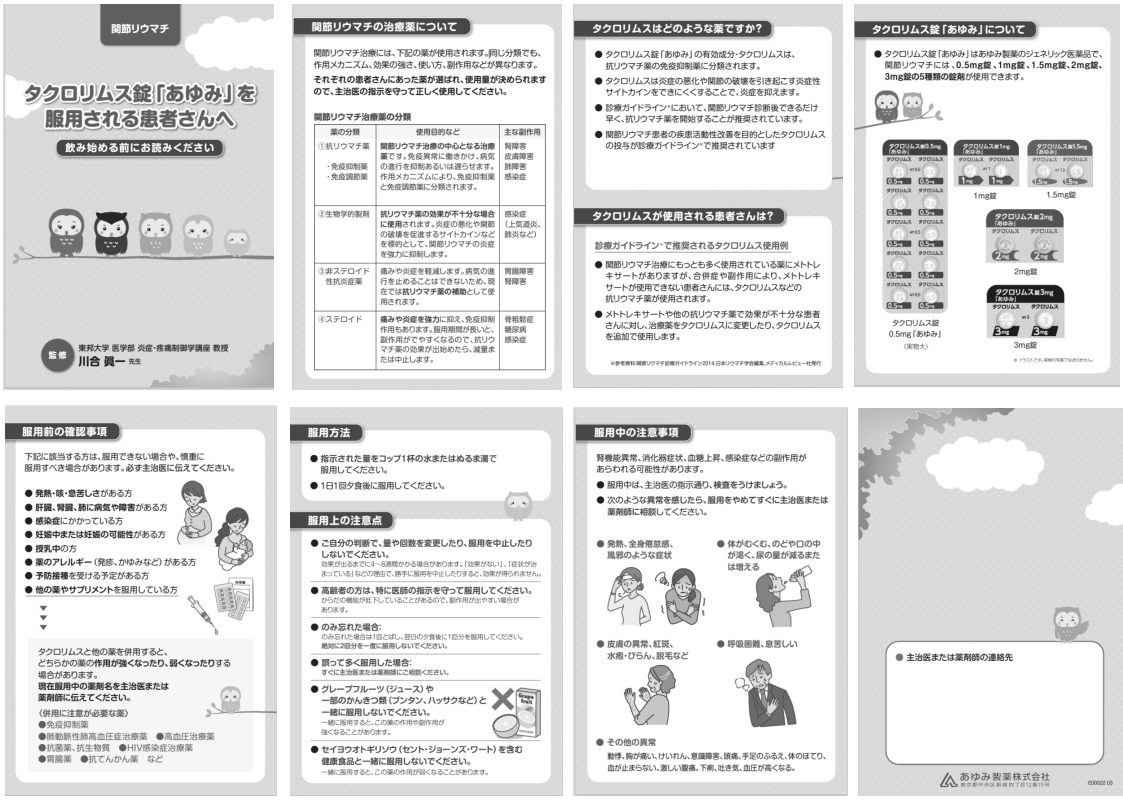
④ 指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される関節リウマチの患者さんへ』
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）

⑤ 指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用されるループス腎炎の患者さんへ』
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）

⑥ 指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される潰瘍性大腸炎の患者さんへ』
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）

⑦ 指導箋『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の患者さんへ』
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）

⑧ 冊子『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される患者さんへ』（関節リウマチ）
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）



⑨ 冊子『タクロリムス錠「あゆみ」を服用される患者さんへ』（潰瘍性大腸炎）
（「Ⅹ．５．患者向け資材」の項参照）

あゆみ製薬株式会社

2024年1月

(L-24AYM)