

平成 30 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 薬事分科会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

タクロリムス水和物の使用上の注意の改訂について

< 目 次 >

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書	1
タクロリムス水和物添付文書改訂資料 (WG 報告書)	17
添付文書	78

薬機発第 0615027 号

平成 30 年 6 月 15 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

理事長 近藤 達也

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書

平成 30 年 5 月 29 日付薬生安発第 0529 第 5 号により厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長より依頼があった、タクロリムス水和物の添付文書における妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂案に関する調査について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査の結果を以下のとおり報告する。

調査結果報告書

平成 30 年 6 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	タクロリムス水和物
[販売名]	プログラフカプセル 0.5mg 他（別添のとおり）
[承認取得者]	アステラス製薬株式会社 他（別添のとおり）
[効能・効果]	別添のとおり
[用法・用量]	別添のとおり
[備考]	特になし
[調査担当部]	安全第二部

II. 今回の調査の経緯

タクロリムス水和物（以下「本薬」）は、初回承認申請時に提出された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ため、経口剤、注射剤、軟膏剤及び点眼剤のいずれの製剤も、現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされている。

平成 30 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」（以下「ワーキンググループ」）は、本薬を含有する製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。

ワーキンググループの報告書を受けて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、平成 30 年 5 月 29 日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）に対して、本薬を含有する製剤の添付文書に関し、ワーキンググループの報告書に基づく改訂案について調査を依頼した。機構は当該調査依頼を受け、本薬の添付文書改訂案について検討した。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

III. 機構における調査

ワーキンググループは、最新の知見及び医療環境を踏まえ、本薬を含有する製剤の添付文書を以下のとおり改訂することが適切であると、ワーキンググループの報告書において判断している。

- ① 現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされていることについて

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨の注意喚起を記載した上で、「禁忌」の項から、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除するよう添付文書を改訂することが適切である。

- ② 妊娠に係るリスク情報の追記について

経口剤及び注射剤については、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、使用者がリスクを判断するための情報として、動物実験における結果に加え、ヒトにおいて胎盤通過性がある旨、並びに臓器移植後の妊婦において早産、低出生体重児及び児の先天奇形の報告がある旨を追記するとともに、海外添付文書に記載のある「妊娠中に本薬を使用した患者から出生した児」において、高カリウム血症及び腎機能障害があらわれたとの報告がある旨を併せて記載し、使用者に対して情報提供することが適切である。

一方、軟膏剤及び点眼剤については、局所適用製剤であり、児に影響を及ぼす本薬の血中濃度は明らかではないものの、ヒトへの投与後の本薬の血中濃度は、経口剤及び注射剤よりも低値であり、高い血中濃度を認めても一過性で持続しないことを踏まえると、経口剤及び注射剤と比較し、局所適用製剤のリスクがより高いとする蓋然性は乏しいと考えられること、また、軟膏剤及び点眼剤の効能又は効果を考慮し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、臓器移植後の妊婦における情報及び出生した児に発現した有害事象の報告については記載せず、動物実験における結果に加え、本薬の特性として、ヒトにおける胎盤通過性を追記することが適切である。

機構は、ワーキンググループの報告書を踏まえ、検討を行った結果、ワーキンググループで検討された添付文書の改訂案について、「婦人」の記載を「女性」に変更する等、一部記載整備を行った上で、添付文書の改訂を行うことは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

IV. 総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することは可能と判断した。

【改訂案】タクロリムス水和物（経口剤、注射剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) ～ (3) (略)</p> <p><u>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</u></p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) ～ (3) (略)</p> <p>(削除)</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある<u>婦人</u>には投与しないこと。[動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。]</p> <p>(2) (略)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>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³⁾。<u>ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁴⁾。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある⁵⁾⁶⁾。]</u></p> <p>(2) (略)</p>
<p>【主要文献】</p> <p>1) ～3) (略)</p> <p>(新設)</p> <p><u>26) Jain A. et al. : Transplantation 64 (4) : 559, 1997</u></p> <p><u>4) ～25) (略)</u></p> <p><u>27) ～97) (略)</u></p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) ～3) (略)</p> <p><u>4) Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76 (6) : 988, 2013</u></p> <p><u>5) Coscia LA et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28 (8) : 1174, 2014</u></p> <p><u>6) Jain A. et al. : Transplantation 64 (4) : 559, 1997</u></p> <p><u>7) ～28) (略)</u></p> <p><u>29) ～99) (略)</u></p>

※当該改訂案の主要文献番号は、プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg の添付文書の記載を示す。

【改訂案】タクロリムス水和物（軟膏剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>〔禁忌（次の場合には使用しないこと）〕 (1) ～ (3) (略) <u>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照）</u> <u>(5) ～ (7) (略)</u></p>	<p>〔禁忌（次の場合には使用しないこと）〕 (1) ～ (3) (略) (削除) <u>(4) ～ (6) (略)</u></p>
<p>〔使用上の注意〕 6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。〕 (2) (略)</p>	<p>〔使用上の注意〕 6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。〕 (2) (略)</p>
<p>〔主要文献〕 (新設) 1) ～ 14) (略)</p>	<p>〔主要文献〕 1) <u>Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26 (3) : 969, 1992</u> 2) <u>Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76 (6) : 988, 2013</u> 3) ～ 16) (略)</p>

※当該改訂案の「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項番号及び主要文献番号は、軟膏 0.1%の添付文書の記載を示す。

【改訂案】タクロリムス水和物（点眼剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) ～ (2) (略) <u>(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</u></p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) ～ (2) (略) (削除)</p>
<p>【使用上の注意】 4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。] (2) (略)</p>	<p>【使用上の注意】 4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある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、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。] (2) (略)</p>
<p>【主要文献】 (新設) 1) ～7) (略)</p>	<p>【主要文献】 1) <u>Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26, 969, 1992</u> 2) <u>Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76, 988, 2013</u> 3) ～9) (略)</p>

調査対象医薬品一覧

平成 30 年 6 月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg 他	アステラス 製薬株式会 社 他	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 	<p>腎移植の場合</p> <p>通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合</p> <p>通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/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 0.10 mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合</p> <p>通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15 mg/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 0.075～0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。</p> <p>肺移植の場合</p> <p>通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。</p> <p>膵移植の場合</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 mg/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。</p> <p>小腸移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 mg/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。</p> <p>骨髄移植の場合 通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>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20 ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。</p> <p>関節リウマチの場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5 mg 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 3 mg まで増量できる。</p> <p>ループス腎炎の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。</p> <p>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 0.025 mg/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 ~15 ng/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 5~10 ng/mL とし投与量を調節する。</p> <p>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 0.0375 mg/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 5~10 ng/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。</p>
プログラフカプセル 5mg 他	アステラス 製薬株式会	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移	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 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期には

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
	社 他	植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 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）	タクロリムスとして1回 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 0.10 mg/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 0.03～0.15 mg/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 0.075～0.15 mg/kg を1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。 肺移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.05～0.15 mg/kg を1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。 脾移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.15 mg/kg を1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。 小腸移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.15 mg/kg

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>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。</p> <p>骨髄移植の場合</p> <p>通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>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20 ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>潰瘍性大腸炎の場合</p> <p>通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025 mg/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10～15 ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリング</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>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5～10 ng/mLとし投与量を調節する。</p>
<p>プログラフ注射液 2mg、同注射液 5mg</p>	<p>アステラス 製薬株式会 社</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 	<p>腎移植の場合 通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p> <p>肝移植の場合 通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p> <p>心移植の場合 通常、タクロリムスとして1回 0.05 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p> <p>肺移植の場合 通常、タクロリムスとして1回 0.05 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p> <p>膵移植の場合 通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>小腸移植の場合 通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p> <p>骨髄移植の場合 通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回 0.03 mg/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 0.10 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p> <p>なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。</p>
<p>プログラフ顆粒 0.2mg、同顆粒 1mg</p>	<p>アステラス製薬株式会社</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 	<p>腎移植の場合 通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
		3. 重症筋無力症	<p>状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 mg/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0.10 mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15 mg/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0.075～0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>肺移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>膵移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>小腸移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>骨髄移植の場合</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>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 20 ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。</p>
グラセプターカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg、同カプセル 5mg	アステラス製薬株式会社	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対 	<p>腎移植の場合 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 0.15～0.20 mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
		宿主病の抑制	<p>肝移植の場合</p> <p>通常、術後初期にはタクロリムスとして 0.10～0.15 mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、骨髄移植）</p> <p>通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一 1 日用量を 1 日 1 回朝経口投与する。</p> <p>なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が 20 ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p>
プロトピック軟膏 0.1% 他	マルホ株式会社 他	アトピー性皮膚炎	通常、成人には 1 日 1～2 回、適量を患部に塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 5 g までとする。
プロトピック軟膏 0.03%小児用	マルホ株式会社	アトピー性皮膚炎	通常、小児には 1 日 1～2 回、適量を患部に塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 5 g までとするが、年齢により適宜減量する。
タリムス点眼液 0.1%	千寿製薬株式会社	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）	用時よく振り混ぜたのち、通常、1 回 1 滴を 1 日 2 回点眼する。

平成 29 年度
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
成果物

平成 30 年 3 月 30 日

(報告書：平成 30 年 5 月 24 日追加提出)

妊娠と薬情報センター

村島温子

タクロリムス水和物 添付文書改訂資料

2018年5月24日

1. 品目の概要

一般名	タクロリムス水和物
販売名	① プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg 他 ② プログラフ注射液 2 mg、同注射液 5 mg ③ プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg ④ グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg ⑤ プロトピック軟膏 0.1 %、同軟膏 0.03 %小児用 他 ⑥ タリムス点眼液 0.1 %
承認取得者	①～④ アステラス製薬株式会社 他 ⑤ マルホ株式会社 他 ⑥ 千寿製薬株式会社
承認年月	① 1 mg、5 mg : 1993年4月、0.5 mg : 1996年4月 他 ② 2 mg : 2011年1月、5 mg : 1993年4月 ③ 2001年1月 ④ 2008年7月 ⑤ 0.1 % : 1999年6月、0.03 %小児用 : 2003年7月 他 ⑥ 2008年1月
効能・効果	①～④ 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 (①0.5 mg、1 mg、③0.2mg、1 mg) 4. 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) (①0.5mg、1mg) 5. ループス腎炎 (ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合) (①0.5 mg、1 mg) 6. 難治性 (ステロイド抵抗性、ステロイド依存性) の活動期潰瘍性大腸炎 (中等症～重症に限る) (①0.5 mg、1 mg、5 mg) 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 (①0.5 mg、1 mg) ⑤ アトピー性皮膚炎 ⑥ 春季カタル (抗アレルギー剤が効果不十分な場合)
妊婦への投与	①～④ 妊婦等 : 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験 (ウサギ) で催奇形作用、胎児毒性が報告されている ¹⁾ 。] ¹⁾ Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992; 26: 969 ⑤ 妊婦等 : 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。[動物実験 (ウサギ、経口投与) で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。] ⑥ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ウサギ、経口投与) で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。]

2. 背景

タクロリムス水和物（以下、「本薬」）は、脱リン酸化酵素のカルシニューリンを阻害することにより T 細胞の活性化を特異的に阻害する免疫抑制薬であり、臓器移植後患者の移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応の抑制、膠原病や潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患、アトピー性皮膚炎、春季カタルに用いられている。本薬の妊婦等への使用については、経口剤の 1993 年 4 月 2 日の製造販売承認時に、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ため、経口剤、注射剤、軟膏剤及び点眼剤のいずれの製剤も、添付文書において「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」とされている。

しかし、本薬を含む新規免疫抑制薬の開発等により臓器移植の長期予後の改善が得られるようになり、近年は移植後の妊娠・出産例が増加している¹⁾。また、自己免疫疾患においても、好発年齢が妊娠・出産可能年齢と重なる疾患が存在する^{2), 3)}。妊娠中の疾患活動性は、早産、出生児低体重等の児や母体における有害事象の発現と関連しているとの報告があり^{4), 5)}、疾患に対する適切な治療の継続が必要となる。

2005 年 10 月に国立成育医療研究センター内に設立された「妊娠と薬情報センター」は、厚生労働省の事業として、妊婦・胎児に対する服薬の影響に関する相談・情報収集を実施している。2017 年 5 月までの約 12 年間で、妊娠と薬情報センターへの妊娠中における本薬に関する相談例は 120 例であった。妊婦の基礎疾患の内訳は臓器移植 22 例、自己免疫疾患 102 例（全身性エリテマトーデス 56 例、関節リウマチ 22 例、潰瘍性大腸炎 2 例など）、その他 4 例であった。

2016 年 10 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、厚生労働省の妊娠と薬情報センター事業として、妊娠と薬情報センターに「情報提供ワーキンググループ」（以下、「ワーキンググループ」）が設置された。本薬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には投与しないこと。」の注意喚起について、ワーキンググループにて最新の知見及び医療環境を踏まえて見直し検討するに至った。

3. 海外添付文書における記載状況

本薬を含有する経口剤、注射剤及び軟膏剤について、海外 6 カ国（米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州）におけるそれぞれの添付文書の記載状況を確認した結果、いずれの国の添付文書においても、妊婦への投与は「禁忌」とはされていない⁶⁾⁻¹²⁾。

経口剤と注射剤の添付文書に関しては、米国及び加国においては、「タクロリムスは胎盤を通過する。ヒトにおいて妊娠中のタクロリムスの使用と新生児高カリウム血症・腎機能障害は関連する」、「潜在的なベネフィットが胎児への潜在的リスクよりも大きい場合のみに使用されるべき」旨が注意喚起されている^{6), 8)}。英国、独国、仏国においては、「ヒトでのデータはタクロリムスが胎盤を通過することを示している」、「治療の必要性から、より安全な他の代替薬がなく、潜在的な利益が胎児への潜在的リスクよりも大きい場合に、妊婦でのタクロリムスによる治療が考慮され得る」、「子宮内曝露がある場合、タクロリムスの潜在的副作用（特に腎臓への影響）について、新生児のモニタリングが推奨される」、「新生児における高カリウム血症、妊娠 37 週未満の早産のリスクがある」旨が注意喚起されている⁷⁾。豪州においては、「妊娠中のタクロリムスの使用と新

生児高カリウム血症及び腎機能障害は関連する」、「潜在的なベネフィットが胎児への潜在的リスクよりも大きい場合のみに使用されるべき」旨が注意喚起されている⁹⁾。

軟膏剤について、米国及び加国においては、「タクロリムスは胎盤を通過する。妊娠中のタクロリムスの全身投与は、新生児高カリウム血症・腎機能障害と関連している。妊娠中には、母親への潜在的なベネフィットが胎児への潜在的リスクよりも大きい場合のみに使用されるべき」旨が注意喚起されている^{10), 12)}。欧州 SmPC においては、「ヒトに対する潜在的リスクは不明である。軟膏剤は、明らかに必要な場合を除き、妊娠中は使用するべきではない」旨が注意喚起されている¹¹⁾。

なお、経口剤及び注射剤は、米国においては、臓器移植患者における拒絶反応の予防 (Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplant, Prophylaxis of Organ Rejection in Liver Transplant, Prophylaxis of Organ Rejection in Heart Transplant)⁶⁾、英国、独国、仏国においても、臓器移植患者における拒絶反応の予防又は治療に対して承認されており、自己免疫疾患への適応は有していないが⁷⁾、加国においては、移植領域に加え、「抗リウマチ薬 (DMARD) が有効でない又は適切ではない、成人患者における活動性関節リウマチの治療」(Treatment of active rheumatoid arthritis in adult patients for whom disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy is ineffective or inappropriate.) に対しても承認されている⁸⁾。軟膏剤は、米国、加国及び欧州において、アトピー性皮膚炎 (Atopic dermatitis) に対して承認されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。

また、本薬を含有する軟膏剤については、豪州では販売されておらず、点眼剤については、当該6カ国において、販売されていない。

4. 動物試験

本薬の初回承認申請時にはラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の成績が提出されている。ラットの器官形成期試験では、0.32~3.2 mg/kg (体表面積換算でヒト 0.05~0.5 mg/kg に相当) を経口投与したとき、母動物及び胎児の体重が低値を示したが、形態異常は認められなかった¹³⁾。ウサギの器官形成期試験では、0.1~1.0 mg/kg (体表面積換算でヒト 0.03~0.32 mg/kg に相当) を経口投与したとき、対照群と比較し、本薬投与により総奇形胎児数及び胸骨癒合を有する胎児数の増加が認められたが、母体毒性が発現する用量における胎児影響と考察されている¹³⁾。

また、製造販売承認以降に複数の生殖発生毒性又は遺伝毒性に係る文献が公表されているが¹⁴⁾⁻²⁶⁾、本報告書に追記すべき催奇形性に係る情報は確認できなかった。

5. 臨床使用に関する報告

本薬と妊娠に関する公表文献について、システマティックレビューを行った。検索用データベースとして CINAHL、EMBASE、MEDLINE、PubMed 及び Web of Science を用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH (Medical Subject Headings) 等の統制語を考慮し、キーワードとして「Tacrolimus」、「Pregnancy」、「Pregnancy Outcomes」、「Fetus」、「Abnormalities」等を用いた (検索年月日: 2016年8月10日)。抽出した公表文献は2,891件で、そのうちタイトル又は抄録から、①in vitro 試験、②動物試験、③既報告のデータ引用のみの文献を除外し、68件を選定した。さら

に、免疫抑制薬への曝露症例を多く含む米国の移植後妊娠登録機関からの報告は追加し、詳細を検討した。本薬の胎盤通過性については、タクロリムスが経口投与された臓器移植後の妊婦 8 例における本薬の母体血中濃度は 9.0 ± 3.4 ng/mL、うち 7 例の臍帯静脈血中濃度は 6.6 ± 1.8 ng/mL であったと報告されている²⁷⁾。

妊娠転帰又は児への影響に関する臨床報告に関し、経口剤及び注射剤については、これまで臓器移植後妊娠症例を対象としたものを中心に、先天奇形は認められなかったとの報告が複数ある^{28), 29)}。また、米国の移植後妊娠登録機関に登録された腎移植、肝移植、膵腎移植及び心移植後の妊娠転帰に関する報告³⁰⁾において、タクロリムスをベースとした治療（アザチオプリン、ミコフェノール酸製剤又はプレドニゾン（本邦未承認）が含まれている可能性がある）を受けた妊婦 412 例（693 妊娠）の妊娠転帰 715 件（腎移植 393 件、肝移植 209 件、膵腎移植 61 件、心移植 52 件）の内訳は、治療的流産 約 2%、自然流産 約 30%、子宮外妊娠 約 2%、死産 約 2%、生産 約 70% であった。生産児 507 例のうち、移植臓器別では早産は 43~73%、低出生体重児は 30~58%、先天奇形は 4.0~7.8% に認められたと報告されている。また、移植領域以外においては、妊娠中のループス腎炎に対する緩解維持又は増悪治療のためにタクロリムスを使用した妊婦 9 例では、全例が生産で先天奇形は認められず、出生時体重も妊娠期間に相当していたと報告されている³¹⁾。

評価例数は少ないものの、児に先天奇形以外の有害事象が認められた報告として、タクロリムスが投与されている肝移植後妊婦から出生した児のうち、出生時の血清カリウム値を測定した児 4/11 例で血清カリウム値 7.0 meq/L を超える高カリウム血症が認められ、血清クレアチニン値を測定した児 7 例全例で軽度で可逆性の腎機能障害が認められたとの報告がある³²⁾。

軟膏剤及び点眼剤については、妊婦への使用ではないものの、本薬の血中濃度を検討する目的で製造販売後臨床試験が実施されている。軟膏剤の製造販売後臨床試験において、皮疹の程度が高度かつ皮疹が広範に分布している患者 294 例を対象に、1 回 5 g、1 日 2 回塗布で治療を開始したとき、血中濃度の中央値（評価例数）は、治療開始 3 日後で 0.7 ng/mL（292 例）、1 週後で 0.6 ng/mL（284 例）、12 週後で 0.0 ng/mL（248 例）、血中濃度が 3 ng/mL 以上を示した症例は治療開始 3 日後で 20/292 例（6.8%）、1 週後で 7/284 例（2.5%）、12 週後で 1/248 例（0.4%）であり、皮疹の維持・改善と共に血中濃度は低下した³³⁾。また、点眼剤の製造販売後臨床試験において、春季カタル患者 52 例を対象に、1 回 1 滴、1 日 2 回、約 12 週間（70~97 日間）点眼したとき、平均血中濃度は、点眼開始 4 週後で 0.286 ng/mL（50 例）、12 週後で 0.305 ng/mL（51 例）、投与終了時で 0.305 ng/mL（51 例）であった³⁴⁾。

6. 国内外の成書及びガイドライン

国内外で一般的に利用されている産科領域の成書である「*Drugs in Pregnancy and Lactation*, 11th ed. 2017」では、ヒトで得られているデータからは、妊婦に対する本薬の投与はリスクが低いと考えられることが記載されている³⁵⁾。

本邦のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 「妊娠高血圧症候群の診療指針 2015」（日本妊娠高血圧学会編）において、腎移植後の妊婦について、免疫抑制薬以外に拒絶反応を防ぐ有効な方策はないこと、妊娠継続の場合に

は本薬を含む免疫抑制薬の継続は止むを得ないこと、患者及び家族にも妊娠時における免疫抑制薬に関する説明と同意は不可欠であることが記載されている³⁶⁾。

- 「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編）では、臓器移植後、並びに他の医薬品で治療効果が不十分な自己免疫疾患及びその類縁疾患においては、妊娠中であっても投与される医薬品として本薬が推奨されている³⁷⁾。

海外のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 欧州の「European Best Practice Guidelines expert group」の移植に関するガイドラインの妊婦の項において、血中濃度を治療域に維持した上で本薬の使用が推奨されている³⁸⁾。
- 欧州の「European Crohn's and Colitis Organisation」が作成した、炎症性腸疾患を有する妊婦に関するコンセンサスペーパーにおいて、妊婦に対する本薬の投与のリスクは低いと考えられることが記載されている⁴⁾。
- 英国の「The British Society for Rheumatology」及び「British Health Professionals in Rheumatology」のリウマチ性疾患を有する妊婦に関するガイドラインにおいて、最低有効量における本薬の妊婦への使用は許容される旨が記載されている³⁹⁾。

7. 国内副作用報告の集積状況

本薬を含有する経口剤、注射剤、軟膏剤及び点眼剤に関して、2004年4月1日から2017年10月31日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された国内副作用報告のうち、妊娠中に本薬を投与された女性に認められた副作用は69例99件、妊娠中に本薬を投与された女性から出生した児に認められた副作用は39例53件であった。

8. 禁忌解除の妥当性

ワーキンググループにおいて、非臨床試験で認められた催奇形性並びに臨床における移植領域における妊娠転帰に関する情報、児における高カリウム血症及び腎機能障害等、本薬の妊娠に係るリスク情報として添付文書で注意喚起することを前提に、以下の理由から、本薬の妊婦への投与については、「禁忌」の項から削除し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨の注意喚起を記載することが適切であると判断した。

- ① 国内外の成書又はガイドラインにおいて、妊娠中であっても使用可能な医薬品として本薬が挙げられていること。
- ② 非臨床試験では催奇形性が認められており、臨床での報告においても奇形を有する児を認めたとの報告があるが、先天奇形の一般的な発生率と比較して、本薬に曝露した妊婦における先天奇形発生率が有意に上昇したとの報告はないこと。
- ③ 欧米等6カ国の海外添付文書において、本薬の妊婦への投与はいずれの国においても禁忌とされておらず、潜在的利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与すべきとされていること。

9. 添付文書の改訂案

ワーキンググループは、上記の判断を踏まえ、本薬を含有する医薬品（経口剤、注射剤、軟膏剤及び点眼剤）の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与する」旨の注意喚起を記載した上で、「禁忌」の項から、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除するよう添付文書を改訂することが適切であると判断した。

また、経口剤及び注射剤については、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、使用者がリスクを判断するための情報として、動物実験における結果に加え、ヒトにおいて胎盤通過性がある旨、並びに臓器移植後の妊婦において早産、低出生体重児及び児の先天奇形の報告がある旨を追記するとともに、海外添付文書に記載のある「妊娠中に本薬を使用した患者から出生した児」において、高カリウム血症及び腎機能障害があらわれたとの報告がある旨を併せて記載し、使用者に対して情報提供することが適切であると判断した。

一方、軟膏剤及び点眼剤については、局所適用製剤であり、児に影響を及ぼす本薬の血中濃度は明らかではないものの、ヒトへの投与後の本薬の血中濃度は、経口剤及び注射剤よりも低値であり、高い血中濃度を認めても一過性で持続しないことを踏まえると、経口剤及び注射剤と比較し、局所適用製剤のリスクがより高いとする蓋然性は乏しいと考えられること、また、局所適用製剤の効能又は効果を考慮し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、臓器移植後の妊婦における情報及び出生した児に発現した有害事象の報告については記載せず、動物実験における結果に加え、本薬の特性として、ヒトにおける胎盤通過性を追記することが適切と判断した。

10. 引用文献一覧

- 1) 剣持 敬ら. 臓器移植後妊娠・出産ガイドライン. 移植. 2014; 49: 393-401. [別添 2. 背景 (7)]
- 2) Dennis L et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. 2015; 19: 2124-5 [別添 2. (9)]
- 3) 潰瘍性大腸炎（指定難病 97）. 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62>, (参照 2018-4-25) [別添 2. (14)]
- 4) van der Woude CJ et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2015; 9: 107-24. [別添 2. (17)、別添 6. (9)]
- 5) Ateka-Barrutia O et al. The challenge of pregnancy for patients with SLE. Lupus. 2013; 22: 1295-308. [別添 2. (10)]
- 6) 米国添付文書 [別添 3. (1), (2)]
- 7) 英国添付文書、仏国添付文書、独国添付文書 [別添 3. (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10)]
- 8) 加国添付文書 [別添 3. (11), (12)]
- 9) 豪州添付文書 [別添 3. (13), (14)]
- 10) 米国添付文書（軟膏剤） [別添 3. (15)]
- 11) 欧州 SmPC（軟膏剤） [別添 3. (16), (17)]
- 12) 加国添付文書（軟膏剤） [別添 3. (18)]

- 13) Saegusa T et al. Reproductive and developmental studies of tacrolimus (FK506) in rats and rabbits. 基礎と臨床. 1992; 26: 969-81. [別添 4. (2), (3)]
- 14) Shivaswamy V et al. Tacrolimus and sirolimus induce reproductive abnormalities in female rats. Transplantation. 2011; 91: 1333-9.
- 15) Abou-Shaab RRA et al. Effect of a calcineurin inhibitor tacrolimus (FK506) treatment on meiotic chromosomes in testes, epididymal spermatozoa and fertility in swiss albino male mice. African Journal of Biotechnology. 2011; 10: 463-9.
- 16) Unver Dogan N et al. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of cyclosporine A, tacrolimus and their combinations with prednisolone. Regul Toxicol Pharmacol. 2016; 77: 213-22.
- 17) Kabat-Koperska J et al. The influence of intrauterine exposure to immunosuppressive treatment on changes in the immune system in juvenile Wister rats. Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 2279-88.
- 18) Albaghdadi AJ et al. Tacrolimus in the prevention of adverse pregnancy outcomes and diabetes-associated embryopathies in obese and diabetic mice. J Transl Med. 2017; 15:32.
- 19) Liu L et al. New insights of subfertility among transplanted women: Immunosuppressive drug FK506 leads to calcium leak and oocyte activation before fertilization. J Cell Biochem. 2018; 119: 2964-77.
- 20) Y Yu et al. Mutagenicity of the new immunosuppressive drugs, FK506, and Spergualin. Transplant Proc. 1993; 25: 2116-8.
- 21) Kurtoglu EL et al. Genotoxic effects of tacrolimus on human lymphocyte cells. Russ J Genet. 2012; 48: 651-5.
- 22) Oliveira VD et al. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte culture. Exp Clin Transplant. 2004; 2: 273-9.
- 23) Ciliao HL et al. Cytotoxic and genotoxic effects of high concentrations of the immunosuppressive drugs cyclosporine and tacrolimus in MRC-5 cells. Exp Toxicol Pathol. 2015; 67: 179-187.
- 24) Ferjani H et al. Combination of tacrolimus and mycophenolate mofetil induces oxidative stress and genotoxicity in spleen and bone marrow of Wister rats. Mutat Res. 2016; 810: 48-55.
- 25) Ozturk S et al. Effect of cyclosporin A and tacrolimus on sister chromatid exchange frequency in renal transplant patients. Genet Test. 2008; 12: 427-30.
- 26) Ciliao HL et al. Long-term genotoxic effects of immunosuppressive drugs on lymphocytes of kidney transplant recipients. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016; 806: 47-52.
- 27) Zheng S et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. Br J Clin Pharmacol. 2013; 76: 988-96. [別添 5. (1)]
- 28) Westbrook RH et al. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: the King's college hospital experience. Liver Transpl. 2015; 21: 1153-9. [別添 5. (6)]
- 29) Oliveira LG et al. Pregnancy after renal transplantation-a five-yr single-center experience. Clin Transplant. 2007; 21: 301-4. [別添 5. (12)]
- 30) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87. [別添 5. (5)]

- ³¹⁾ Webster P et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus*. 2014; 23: 1192-6. [別添 5. (18)]
- ³²⁾ Jain A et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation*. 1997; 64: 559-65. [別添 5. (3), (20)]
- ³³⁾ プロトピック軟膏 0.1 % 製造販売後臨床試験. マルホ株式会社 [別添 5. (28)]
- ³⁴⁾ タリムス点眼液 0.1 % 製造販売後臨床試験. 千寿製薬株式会社 [別添 5. (31)]
- ³⁵⁾ Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2017, 1366-9. [別添 6. (1)]
- ³⁶⁾ 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 Best Practice Guide. メジカルビュー社, 2015. [別添 6. (5)]
- ³⁷⁾ 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017. 日本産科婦人科学会, 2017. [別添 6. (4)]
- ³⁸⁾ EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 4: 50-5. [別添 6. (7)]
- ³⁹⁾ Flint J et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 1693-7. [別添 6. (11)]

タクロリムス水和物 添付文書改訂資料 別添

2018年5月24日

1. 品目の概要

一般名	タクロリムス水和物
販売名	<p>① プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg</p> <p>② プログラフ注射液 2 mg、同注射液 5 mg</p> <p>③ プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg</p> <p>④ グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg</p> <p>⑤ タクロリムスカプセル 0.5 mg 「ファイザー」、同カプセル 1 mg 「ファイザー」、同カプセル 5 mg 「ファイザー」</p> <p>⑥ タクロリムス錠 0.5 mg 「トーワ」、同錠 1.5 mg 「トーワ」、同錠 1 mg 「トーワ」、同錠 2 mg 「トーワ」、同錠 3 mg 「トーワ」、同錠 5 mg 「トーワ」</p> <p>⑦ タクロリムス錠 0.5 mg 「日医工」、同錠 1 mg 「日医工」、同錠 5 mg 「日医工」</p> <p>⑧ タクロリムスカプセル 0.5 mg 「JG」、同カプセル 1 mg 「JG」、同カプセル 5 mg 「JG」</p> <p>⑨ タクロリムスカプセル 0.5 mg 「サンド」、同カプセル 1 mg 「サンド」、同カプセル 5 mg 「サンド」</p> <p>⑩ タクロリムスカプセル 0.5 mg 「ニプロ」、同カプセル 1 mg 「ニプロ」、同カプセル 5 mg 「ニプロ」</p> <p>⑪ タクロリムス錠 0.5 mg 「あゆみ」、同錠 1.5 mg 「あゆみ」、同錠 1 mg 「あゆみ」、同錠 2 mg 「あゆみ」、同錠 3 mg 「あゆみ」、同錠 5 mg 「あゆみ」</p> <p>⑫ プロトピック軟膏 0.1%、同軟膏 0.03%小児用</p> <p>⑬ タクロリムス軟膏 0.1% 「NP」</p> <p>⑭ タクロリムス軟膏 0.1% 「PP」</p> <p>⑮ タクロリムス軟膏 0.1% 「イワキ」</p> <p>⑯ タクロリムス軟膏 0.1% 「タカタ」</p> <p>⑰ タリムス点眼液 0.1%</p>
承認取得者	<p>①～④ アステラス製薬株式会社</p> <p>⑤ マイラン製薬株式会社</p> <p>⑥ 東和薬品株式会社</p> <p>⑦ 日医工株式会社</p> <p>⑧ 日本ジェネリック株式会社</p> <p>⑨ ニプロファーマ株式会社</p> <p>⑩ ニプロ株式会社</p> <p>⑪ あゆみ製薬株式会社</p> <p>⑫ マルホ株式会社</p> <p>⑬ ニプロ株式会社</p> <p>⑭ 株式会社ポーラファルマ</p> <p>⑮ 岩城製薬株式会社</p> <p>⑯ 高田製薬株式会社</p> <p>⑰ 千寿製薬株式会社</p>

承認年月	<p>① 1 mg、5 mg：1993年4月、0.5 mg：1996年4月</p> <p>② 2 mg：2011年1月、5 mg：1993年4月</p> <p>③ 2001年1月</p> <p>④ 2008年7月</p> <p>⑤～⑪：2013年2月～2017年8月</p> <p>⑫ 0.1%：1999年6月、0.03%小児用：2003年7月</p> <p>⑬～⑯ 2012年2月</p> <p>⑰ 2008年1月</p>
効能・効果	<p>①～⑪</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症（①0.5 mg、1 mg、③⑤～⑪0.2 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、3 mg） 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）（①0.5mg、1mg、⑤～⑪0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、3 mg） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）（①0.5 mg、1 mg⑤～⑨） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）（①0.5 mg、1 mg、5 mg、⑤～⑪0.5 mg、1 mg、1.5 mg、3 mg） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（①0.5 mg、1 mg） <p>⑫～⑯ アトピー性皮膚炎</p> <p>⑰ 春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）</p>
用法・用量	<p>①、③～⑪（経口剤）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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0.15 mg/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0.15 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/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0.10 mg/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0.03～0.15 mg/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0.075～0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。 肺移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。 膵移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.15 mg/kg を1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.15 mg/kg を1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

2. 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 0.06 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 20 ng/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。

3. 重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg を1日1回夕食後に経口投与する。

4. 関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg を1日1回夕食後に経口投与する。

なお、高齢者には1.5 mg 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3 mg まで増量できる。

5. ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg を1日1回夕食後に経口投与する。

6. 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 0.025 mg/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10~15 ng/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5~10 ng/mL とし投与量を調節する。

7. 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 0.0375 mg/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5~10 ng/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 (注射剤)

1. 腎移植の場合

通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/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。

肝移植の場合

通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/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。

心移植の場合

通常、タクロリムスとして1回 0.05 mg/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。

肺移植の場合

通常、タクロリムスとして1回 0.05 mg/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。

膵移植の場合

通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/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。

小腸移植の場合

通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/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。

2 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 0.03 mg/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 0.10 mg/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。

なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。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。

⑫～⑯（軟膏剤：0.1%）

通常、成人には1日 1～2 回、適量を患部に塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 5 g までとする。

⑫（軟膏剤：0.03%小児用）

通常、小児には1日 1～2 回、適量を患部に塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 5 g までとするが、年齢により適宜減量する。

⑰（点眼剤）

用時よく振り混ぜたのち、通常、1 回 1 滴を1日 2 回点眼する。

<p>妊婦への 投与</p>	<p>①～⑪（経口剤、注射剤） 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている¹⁾。〕 ¹⁾ Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992; 26: 969</p> <p>⑫～⑯（軟膏剤：0.1%、0.03%小児用） 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。〕</p> <p>⑰（点眼剤） 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。〕</p>
--------------------	---

2. 背景

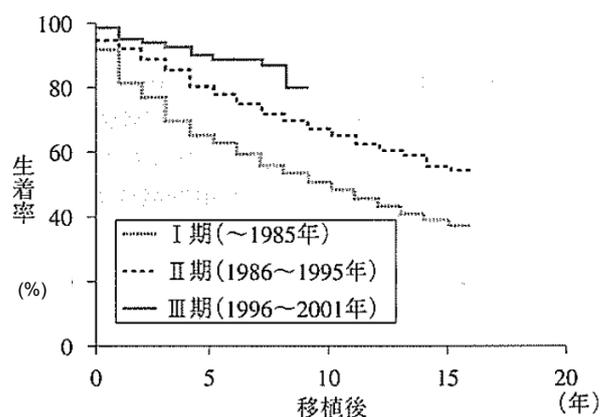
臓器移植医療

- (1) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 (2016) 2015 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植. 2016; 51: 124-44.
- (2) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2016; 51: 145-59.
- (3) 日本心臓移植研究会. 日本における心臓移植報告 (2015 年度). 移植. 2016; 51: 160-4.
- (4) 日本肺および心肺移植研究会. 本邦肺移植症例登録報告-2016. 移植. 2016; 51: 165-70.

固形臓器移植医療は、本邦では近年は年間約 1500 件の腎移植が行われている。2015 年末までに、肝移植は 8,387 例、心移植は 266 例、肺移植は 464 例、心肺同時移植 2 例の移植症例が報告されている。

- (5) 服部元史. 小児腎移植の現況. 移植. 2014; 49: 210-4.

腎移植における術後移植腎の 5 年生着率は、アザチオプリンとステロイドのみで免疫抑制されていた 1985 年まで (I 期) は 63 %であったが、タクロリムスと同じカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン導入後の 1986 年からの 10 年間 (II 期) では 78 %、タクロリムスが導入された 1996 年からの 6 年間 (III 期) では補助治療の介入による影響もあるものの、90 %まで改善を認めている。



- (6) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87.

北米ではすでに 1991 年から臓器移植後妊娠の登録機関としてフィラデルフィアのトーマスジェファーソン大学に National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) が設立され、2013 年末における登録症例数は 2300 例を超えている。

主な臓器移植後妊娠例では、約 70~80 %が生児を得ているが、早産、低出生体重児の頻度が高いと報告されている。

- (7) 剣持 敬ら. 臓器移植後妊娠・出産ガイドライン. 移植. 2014; 49: 393-401.

本邦ではこれまでに臓器移植後妊娠に関する調査において、腎移植後の妊娠・出産例が 500 例以上、肝移植後の妊娠・出産例が 30 例以上報告されている。

- (8) Deshpande NA et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 2012; 18: 621-9.

PubMed/MEDLINE、Embase、Web of science に 2000 年 1 月から 2011 年 1 月までに登録された、肝移植後妊娠における妊娠転帰、産科的合併症、出産転帰が報告されている公表文献を収集し、システマティックレビューを行った。抽出した公表文献 638 件のうち、レター、臨床試験、症例報告、総説、コメント、英語以外の言語で記載された文献、非臨床研究、非肝移植患者、多臓器移植患者、悪性腫瘍、妊娠転帰が記載されていない研究、同一コホート研究を除外し、8 件が採択された。その結果、肝移植後妊娠では子癩前症 (21.9%) 及び早産 (39.4%) のリスクが、2006 年の米国平均 (子癩前症 3.8%、早産 12.5%) と比較して高く、妊娠期間 (36.5 週) が短い (米国平均 38.7 週) と報告されている。

膠原病

(9) Dennis L et al. HARRISON'S PRINCIPALES OF INTERNAL MEDICINE 19th Edition. 2015; 19: 2124-5

全身性エリテマトーデス (SLE) は、組織結合性自己抗体や免疫複合体によって臓器や組織の障害が惹起される自己免疫疾患である。診断時、患者の 90 %は妊娠可能な女性である。

(10) Ateka-Barrutia O et al. The challenge of pregnancy for patients with SLE. Lupus. 2013; 22: 1295-1308.

SLE は若年女性に多くみられ、妊娠は切り離せない重要なテーマである。妊娠前の 6 カ月間、疾患活動性が安定していることが妊娠が許容される条件で、腎病変を有する場合、妊娠前 12~18 カ月にわたり寛解状態であることが望ましいと考えられている。

(11) Hannah J et al. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2016; 15: 93-101.

SLE 腎炎の治療はステロイド大量投与に免疫抑制薬を併用することが基本である。併用する免疫抑制薬は、シクロホスファミドの間歇的大量静注療法 (IVCY) が世界的標準療法として受け入れられてきた。その後、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) により寛解導入期においてシクロホスファミドの間歇的大量静注療法を超える寛解率が得られると報告されるようになった。ループス腎炎の管理におけるタクロリムスの効果を評価するために、コクランデータベース、SCOPUS、Web of Science、OVID (EMBASE 及び MEDLINE) で、ループス腎炎及びタクロリムス又は FK506 のキーワードを用いて公表論文を収集し、システマティックレビューを行った (検索日 2015 年 6 月 17 日)。この結果から、タクロリムスは IVCY よりも効果的であるが、MMF とは差がないと報告されている。

(12) Ostensen M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Ther. 2006; 8: 1-19.

妊娠を希望する SLE 患者の治療を考える際、IVCY による治療は、性腺機能低下をもたらす可能性があり、将来の不妊の原因となることがあるため注意を要する。MMF は催奇形性を有する。したがって、タクロリムスが良い治療選択肢となりえるが、添付文書において禁忌のため使用しにくいという問題がある。妊娠中に免疫抑制薬を用いない場合には、ステロイド増量を行うことになるが、妊娠中のステロイド投与量が多い場合、母体の高血圧、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、感染症、前期破水など母体合併症と関連することが報告されている。

(13) Clowse ME et al. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2011; 38: 1012-16.

腎炎を有する SLE 患者の妊娠において、約 30%に早産と妊娠高血圧腎症が認められたとの報告もある。

炎症性腸疾患

(14) 潰瘍性大腸炎（指定難病 97）. 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62> （難病情報センター/潰瘍性大腸炎）（参照 2018-4-25）

(15) クロウン病（指定難病 96）. 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/81> （難病情報センター/クロウン病）（参照 2018-4-25）

炎症性腸疾患（IBD）は大きく潰瘍性大腸炎とクロウン病に分類される。いずれも世界中で増加傾向にあり、日本では難病特定疾患に指定され、登録者数は年々増加し、潰瘍性大腸炎の 2013 年度末の特定疾患医療受給者証及び登録者証交付件数の合計は 166,060 人、クロウン病の 2013 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 39,799 人である。女性の発症年齢は、潰瘍性大腸炎では 25～29 歳、クロウン病では 15～19 歳が最も多い。

(16) 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎・クロウン病 診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版

IBD は発症時や活動期には 5-ASA（アミノサリチル酸）製剤（メサラジン、サラゾスルファピリジン）やステロイドで治療開始する。ステロイドに対する治療抵抗性が強い場合や病勢が重篤な場合に抗 TNF α 阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブ）やカルシニューリン阻害薬（タクロリムス、シクロスポリン）が寛解導入薬として使用される。

(17) van der Woude CJ et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2015; 9: 107-24.

IBD の妊娠例に関して活動期の妊娠例では、流産や早産、低出生児出産との関連が認められたとの報告が複数あり、近年妊娠中の母体及び胎児への最大の危険因子は IBD の疾患活動性である。

(18) Pedersen N et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. Aliment Pharmacol Ther. 2013, 38: 501-12.

IBD の妊娠にあたっては寛解期での妊娠が望ましいと考えられるが、IBD は寛解、再燃を繰り返す疾患である。妊娠していない女性と比較して、潰瘍性大腸炎の女性では妊娠中、出産後ともに再燃のリスクが高かった。

妊娠と薬情報センター相談事例

2005年10月1日(開設)から～2017年3月31日までに本剤に関する相談例は78例であった。妊婦の疾患の内訳は、SLEなどの自己免疫疾患102例、臓器移植22例、その他4例であった(重複を含むため疾患の合計は128例)。

疾患名	総計
臓器移植	22
腎移植	16
肝移植	5
膵腎移植	1
自己免疫疾患	102
SLE	56
関節リウマチ	22
シェーグレン症候群	5
混合性結合組織病	4
重症筋無力症	3
成人スチル病	3
潰瘍性大腸炎	2
膠原病	2
多発性筋炎	2
CLIPPERS (クリッパーズ)	1
強皮症	1
大動脈炎症候群	1
その他	4
IgA 腎症	1
ネフローゼ症候群微小変化型	1
原発性免疫不全症候群	1
臍帯血移植 (慢性活動性 EB ウイルス感染症)	1
総計	128

3. 海外添付文書における記載状況

経口剤、注射剤（米国）

(1) 製品名	PROGRAF [®] (tacrolimus) capsules, USP, PROGRAF [®] (tacrolimus) injection, (for intravenous use)
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplant Prograf is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic kidney transplants. It is recommended that Prograf be used concomitantly with azathioprine or mycophenolate mofetil (MMF) and adrenal corticosteroids [see Clinical Studies (14.1)]. Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients receiving Prograf [see Dosage and Administration (2.6)].</p> <p>1.2 Prophylaxis of Organ Rejection in Liver Transplant Prograf is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic liver transplants. It is recommended that Prograf be used concomitantly with adrenal corticosteroids [see Clinical Studies (14.2)]. Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients receiving Prograf [see Dosage and Administration (2.6)].</p> <p>1.3 Prophylaxis of Organ Rejection in Heart Transplant Prograf is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic heart transplants. It is recommended that Prograf be used concomitantly with azathioprine or mycophenolate mofetil (MMF) and adrenal corticosteroids [see Clinical Studies (14.3)]. Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients receiving Prograf [see Dosage and Administration (2.6)].</p> <p>1.4 Limitations of Use Prograf should not be used simultaneously with cyclosporine [see Dosage and Administration (2.5)]. Prograf injection should be reserved for patients unable to take Prograf capsules orally [see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.11)]. Use with sirolimus is not recommended in liver and heart transplant. The safety and efficacy of Prograf with sirolimus has not been established in kidney transplant [see Warnings and Precautions (5.12)].</p>
妊婦への投与	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy Pregnancy Category C - There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of tacrolimus during pregnancy in humans has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. Tacrolimus given orally to pregnant rabbits at 0.5 to 4.3 times the clinical dose and pregnant rats at 0.8 to 6.9 times the clinical dose was associated with an increased incidence of fetal death <i>in utero</i>, fetal malformations (cardiovascular, skeletal, omphalocele, and gallbladder agenesis) and maternal toxicity. Prograf should be used during pregnancy only if the potential benefit to the</p>

	<p>mother justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>In pregnant rabbits, tacrolimus at oral doses of 0.32 and 1.0 mg/kg, 0.5 to 4.3 times the clinical dose range (0.075 – 0.2 mg/kg) based on body surface area, was associated with maternal toxicity as well as an increased incidence of abortions. At the 1 mg/kg dose, fetal rabbits showed an increased incidence of malformations (ventricular hypoplasia, interventricular septal defect, bulbous aortic arch, stenosis of ductus arteriosus, interrupted ossification of vertebral arch, vertebral and rib malformations, omphalocele, and gallbladder agenesis) and developmental variations. In pregnant rats, tacrolimus at oral doses of 3.2 mg/kg, 2.6 to 6.9 times the clinical dose range was associated with maternal toxicity, an increase in late resorptions, decreased numbers of live births, and decreased pup weight and viability. Tacrolimus, given orally to pregnant rats after organogenesis and during lactation at 1.0 and 3.2 mg/kg, 0.8 to 6.9 times the recommended clinical dose range was associated with reduced pup weights and pup viability (3.2 mg/kg only); among the high dose pups that died early, an increased incidence of kidney hydronephrosis was observed.</p>
--	--

経口剤（米国）

(2) 製品名 ASTAGRAF XL (tacrolimus extended-release capsules), for oral use	
<p>効能・効果</p>	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>ASTAGRAF XL is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney transplant patients in combination with other immunosuppressants.</p> <p><u>Limitation of Use</u></p> <p>ASTAGRAF XL extended-release capsules are not interchangeable or substitutable with other tacrolimus extended-release or immediate-release products [see Warnings and Precautions (5.4)].</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Pregnancy Category C-- There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of tacrolimus during pregnancy in humans has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. Tacrolimus given orally to pregnant rabbits at 0.5 times the maximum clinical dose and pregnant rats at 0.8 times the maximum clinical dose was associated with an increased incidence of fetal death <i>in utero</i>, fetal malformations (cardiovascular, skeletal, omphalocele, and gallbladder agenesis) and maternal toxicity. ASTAGRAF XL should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>In pregnant rabbits, tacrolimus at oral doses of 0.32 and 1.0 mg/kg (0.5 and 1.6 times the maximum clinical dose based on body surface area, respectively) was associated with maternal toxicity as well as an increased incidence of abortions. At the 1 mg/kg dose, fetal rabbits showed an increased incidence of malformations (ventricular hypoplasia, interventricular septal defect, bulbous aortic arch, stenosis of ductus arteriosus, interrupted ossification of vertebral arch, vertebral and rib malformations, omphalocele, and gallbladder agenesis) and</p>

	developmental variations. In pregnant rats, tacrolimus at oral doses of 3.2 mg/kg (2.6 times the maximum clinical dose) was associated with maternal toxicity, an increase in late resorptions, decreased numbers of live births, and decreased pup weight and viability. Tacrolimus, given orally to pregnant rats after organogenesis and during lactation at 1.0 and 3.2 mg/kg (0.8 and 2.6 times the maximum recommended clinical dose, respectively) was associated with reduced pup weights and pup viability (3.2 mg/kg only); among the high dose pups that died early, an increased incidence of kidney hydronephrosis was observed.
--	---

経口剤（英国、独国、仏国）

(3) 製品名	Prograf 0.5 mg hard capsules, Prograf 1 mg hard capsules, Prograf 5 mg hard capsules
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products.</p>
妊婦への 投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Human data show that tacrolimus is able to cross the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse effects on the course and outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Due to the need of treatment, tacrolimus can be considered in pregnant women when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse effects of tacrolimus is recommended (in particular the effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) as well as for hyperkalaemia in the newborn, which, however, normalizes spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus. When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 ng/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Prograf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic dosages and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p>

	A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.
--	--

注射剤（英国、独国、仏国）

(4) 製品名	Prograf 5 mg/mL concentrate for solution for infusion
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products.</p>
妊婦への投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Human data show that tacrolimus is able to cross the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse effects on the course and outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Due to the need of treatment, tacrolimus can be considered in pregnant women when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse effects of tacrolimus is recommended (in particular the effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) as well as for hyperkalaemia in the newborn, which, however, normalizes spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.</p> <p>When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 ng/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Prograf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic dosages and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p> <p>A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.</p>

経口剤（英国、独国、仏国）

(5) 製品名	Advagraf 0.5 mg prolonged-release hard capsules
効能・効果	4.1 Therapeutic indications

	<p>Prophylaxis of transplant rejection in adult kidney or liver allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.</p>
妊婦への 投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Human data show that tacrolimus crosses the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse reactions on the course and outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Tacrolimus treatment can be considered in pregnant women, when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse events of tacrolimus is recommended (in particular effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) (incidence of 66 of 123 births, i.e. 53.7%; however, data showed that the majority of the newborns had normal birth weight for their gestational age) as well as for hyperkalaemia in the newborn (incidence 8 of 111 neonates, i.e. 7.2 %) which, however normalises spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofoetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.</p> <p>When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 ng/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Advagraf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofoetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic doses and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p> <p>A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.</p>

経口剤（英国、独国、仏国）

(6) 製品名	Advagraf 1 mg prolonged-release hard capsules
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in adult kidney or liver allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.</p>

妊婦への 投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Human data show that tacrolimus crosses the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse reactions on the course and outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Tacrolimus treatment can be considered in pregnant women, when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse events of tacrolimus is recommended (in particular effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) (incidence of 66 of 123 births, i.e. 53.7%; however, data showed that the majority of the newborns had normal birth weight for their gestational age) as well as for hyperkalaemia in the newborn (incidence 8 of 111 neonates, i.e. 7.2 %) which, however normalises spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.</p> <p>When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 ng/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Advagraf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic doses and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p> <p>A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.</p>
------------	--

経口剤（英国、独国、仏国）

(7) 製品名	Advagraf 3 mg prolonged-release hard capsules
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in adult kidney or liver allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.</p>
妊婦への 投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Human data show that tacrolimus crosses the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse reactions on the course and</p>

	<p>outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Tacrolimus treatment can be considered in pregnant women, when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse events of tacrolimus is recommended (in particular effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) (incidence of 66 of 123 births, i.e. 53.7%; however, data showed that the majority of the newborns had normal birth weight for their gestational age) as well as for hyperkalaemia in the newborn (incidence 8 of 111 neonates, i.e. 7.2 %) which, however normalises spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.</p> <p>When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 ng/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Advagraf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic doses and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p> <p>A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.</p>
--	--

経口剤（英国、独国、仏国）

(8) 製品名	Advagraf 5 mg prolonged-release hard capsules
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in adult kidney or liver allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.</p>
妊婦への投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Human data show that tacrolimus crosses the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse reactions on the course and outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Tacrolimus treatment can be considered in pregnant women, when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the</p>

	<p>potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse events of tacrolimus is recommended (in particular effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) (incidence of 66 of 123 births, i.e. 53.7%; however, data showed that the majority of the newborns had normal birth weight for their gestational age) as well as for hyperkalaemia in the newborn (incidence 8 of 111 neonates, i.e. 7.2 %) which, however normalises spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.</p> <p>When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 ng/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Advagraf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic doses and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p> <p>A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.</p>
--	--

経口剤（英国、独国、仏国）

(9) 製品名	Modigraf 0.2 mg granules for oral suspension
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in adult and paediatric, kidney, liver or heart allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult and paediatric patients.</p>
妊婦への投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Human data show that tacrolimus crosses the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse reactions on the course and outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Tacrolimus treatment can be considered in pregnant women, when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse events of tacrolimus is recommended (in particular effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) (incidence of 66 of 123 births, i.e.</p>

	<p>53.7%; however, data showed that the majority of the newborns had normal birth weight for their gestational age) as well as for hyperkalaemia in the newborn (incidence 8 of 111 neonates, i.e. 7.2%) which, however normalises spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3). Tacrolimus affected fertility in male rats (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.</p> <p>When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 nanogram/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Modigraf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic doses and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p> <p>A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.</p>
--	--

経口剤（英国、独国、仏国）

(10) 製品名	Modigraf 1 mg granules for oral suspension
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in adult and paediatric, kidney, liver or heart allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult and paediatric patients.</p>
妊婦への投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Human data show that tacrolimus crosses the placenta. Limited data from organ transplant recipients show no evidence of an increased risk of adverse reactions on the course and outcome of pregnancy under tacrolimus treatment compared with other immunosuppressive medicinal products. However, cases of spontaneous abortion have been reported. To date, no other relevant epidemiological data are available. Tacrolimus treatment can be considered in pregnant women, when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus. In case of <i>in utero</i> exposure, monitoring of the newborn for the potential adverse events of tacrolimus is recommended (in particular effects on the kidneys). There is a risk for premature delivery (<37 week) (incidence of 66 of 123 births, i.e. 53.7%; however, data showed that the majority of the newborns had normal birth weight for</p>

	<p>their gestational age) as well as for hyperkalaemia in the newborn (incidence 8 of 111 neonates, i.e. 7.2%) which, however normalises spontaneously.</p> <p>In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3). Tacrolimus affected fertility in male rats (see section 5.3).</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.</p> <p>When tacrolimus is administered intravenously as rapid infusion/bolus injection at a dose of 0.1 to 1.0 mg/kg, QTc prolongation has been observed in some animal species. Peak blood concentrations achieved with these doses were above 150 nanogram/mL which is more than 6-fold higher than mean peak concentrations observed with Modigraf in clinical transplantation.</p> <p>Embryofetal toxicity was observed in rats and rabbits and was limited to doses that caused significant toxicity in maternal animals. In rats, female reproductive function including birth was impaired at toxic doses and the offspring showed reduced birth weights, viability and growth.</p> <p>A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats.</p>
--	--

経口剤、注射剤（加国）

<p>(11) 製品名 Prograf® tacrolimus for injection 5 mg/mL, tacrolimus immediate release capsules, USP 0.5 mg, 1 mg and 5 mg</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p><u>Transplantation</u></p> <p>Prograf® (tacrolimus) is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic liver, kidney or heart transplants. ● treatment of refractory rejection in patients receiving allogeneic liver or kidney transplants. <p>Prograf is to be used concomitantly with adrenal corticosteroids and other immunosuppressive agents. The safety and efficacy of the use of Prograf with sirolimus has not been established.</p> <p>Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of organ transplant should prescribe Prograf (tacrolimus). Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient.</p> <p><u>Rheumatoid Arthritis</u></p>

	<p>Prograf (tacrolimus immediate release capsules) is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● treatment of active rheumatoid arthritis in adult patients for whom disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy is ineffective or inappropriate. <p>Prograf may be used as monotherapy or in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or steroids, although the possibility of increased toxicity has not been fully explored (see Warnings and Precautions and Drug Interactions).</p> <p>Combined use of Prograf with gold, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine or azathioprine has not been studied.</p> <p>There is currently insufficient data to support the concomitant use of Prograf and methotrexate.</p> <p>Careful monitoring of Prograf treated patients is mandatory. Prograf should only be prescribed for rheumatoid arthritis by physicians experienced with the use of immunosuppressants.</p> <p>Geriatrics (> 65 years of age): The safety and efficacy of Prograf in patients older than 65 years of age has not been established.</p> <p>Pediatrics (< 18 years of age): Experience with Prograf in pediatric kidney and heart transplant patients is limited. Successful liver transplants have been performed in pediatric patients (ages 4 months up to 16 years) using Prograf, with the majority of these patients under 5 years of age (see Warnings and Precautions).</p> <p>Prograf is not indicated for the use of rheumatoid arthritis in children younger than 18 years of age.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p><u>Special Populations</u></p> <p>Pregnant Women</p> <p>Tacrolimus at oral doses of 0.32 and 1.0 mg/kg during organogenesis in rabbits, was associated with maternal toxicity as well as an increase in incidence of abortions; these doses are equivalent to 0.33X and 1.0X (based on body surface area corrections) the recommended clinical dose (0.3 mg/kg). At the higher dose only, an increased incidence of malformations and developmental variations was also seen. Tacrolimus, at oral doses of 3.2 mg/kg during organogenesis in rats, was associated with maternal toxicity and caused an increase in late resorptions, decreased numbers of live births, and decreased pup weight and viability. Tacrolimus, given orally at 1.0 and 3.2 mg/kg (equivalent to 0.5X and 1.5X), the recommended clinical dose based on body surface area corrections to pregnant rats after organogenesis and during lactation, was associated with reduced pup weights.</p> <p>Tacrolimus, given orally at 1.0 mg/kg (0.5X the recommended clinical dose based on body surface area corrections) to male and female rats, prior to and during mating, as well as to dams during gestation and lactation, was associated with adverse effects on female reproduction and embryo lethality. Effects on female reproductive function (parturition) and embryo lethal effects were indicated by a higher rate of pre-implantation loss and increased</p>

numbers of undelivered and nonviable pups. When given at 3.2 mg/kg (1.5X the recommended clinical dose based on body surface area correction), tacrolimus was associated with maternal and paternal toxicity as well as reproductive toxicity including marked adverse effects on estrous cycles, parturition, pup viability and pup malformations. Toxicities to parental rats were indicated by tremors and circling, as well as reduced weight gains and food consumption in males; and reduced food consumption during gestation and lactation in females. Adverse effects on reproductive parameters included: 1) increased copulatory intervals, 2) increased pre- and post-implantation loss of fetuses (resulting in smaller litter sizes), and 3) decreased numbers of dams delivering. No reduction in male or female fertility was evident. Adverse effects seen in pups were markedly reduced viability and a slight increase in the incidence of malformation (3 pups from 3 dams).

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. Prograf should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies potential risk to the fetus.

In experience reported by the University of Pittsburgh, eleven female transplant patients maintained on tacrolimus therapy throughout pregnancy delivered twelve babies, with one patient conceiving twice. These patients received tacrolimus from week one to 20 months prior to conception. Ten of the pregnancies were successful, four with C-sections. The neonates showed no growth retardation or congenital anomalies. Hyperkalemia was observed in the majority of babies, but resolved within 24-48 hours without adverse effects. Two babies (both premature 22 and 24 weeks) died shortly after birth. One pregnancy was complicated by diabetes, hypertension and proteinuria, the other by CMV infection requiring ganciclovir therapy. Additional information includes a report of one newborn who had temporary anuria associated with high cord blood tacrolimus concentration, however, renal function was normal within one week. Another reference reports on the successful pregnancy (normal healthy male) in a 28 year old female with bolus steroids and increased doses of tacrolimus for liver graft rejection. In this case, the cord blood plasma concentration was approximately one half that noted in maternal plasma.

DETAILED PHARMACOLOGY

Animal Studies

When ¹⁴C-tacrolimus was dosed orally to pregnant or lactating rats, trace amounts of tacrolimus were found in fetal liver and in breast milk, respectively.

TOXICOLOGY

Reproductive and Developmental Toxicity

Oral doses of tacrolimus at 1 and 3.2 mg/kg/day produced overt signs of parental toxicity and changes in the fertility and general reproductive performance study (Segment I) of rats. Effects on reproduction included some embryo lethality, reduced number of implantations, increased incidence of post-implantation loss, and reduced embryo and offspring viability. In this study, the no-observable effect level of tacrolimus in the rat was considered to be 0.32 mg/kg/day (1 to 2 times the recommended human dose).

	<p>In a rat teratology study (Segment II), increased post-implantation loss was observed at 3.2 mg/kg/day PO. Maternal doses of 1 mg/kg/day decreased the body weight of F₁ offspring. Decreased body weight, reduced survival number, and some skeletal alterations were seen in F₁ offspring at maternal doses of 3.2 mg/kg/day. The maternal and developmental no-observable effect level was 1 mg/kg/day (3 to 6 times the recommended human dose).</p> <p>In a rabbit teratology study (Segment II), signs of maternal toxicity including reduced body weight were produced at all oral doses of tacrolimus administered (0.1, 0.32, or 1 mg/kg/day). Doses of 0.32 and 1 mg/kg/day produced signs of developmental toxicity, such as increased incidence of post-implantation losses, reduced number of viable fetuses, and increased incidences of morphological variations. The incidence of toxicity relative to that in controls suggests that the no-observable-effect dose of tacrolimus may be 0.32 mg/kg/day (1 to 2 times the recommended human dose).</p> <p>In a Segment III study, oral doses of 3.2 mg/kg/day produced a decrease in body weight and food consumption in F₀ dams during gestation and lactation. The no-observable effect level with respect to maternal and developmental toxicity was 1 mg/kg/day (3 times the recommended human dose) and greater than 3.2 mg/kg/day with respect to reproductive potential.</p>
--	---

経口剤（加国）

(12) 製品名	Advagraf [®] tacrolimus extended release capsules 0.5 mg, 1 mg, 3 mg and 5 mg capsules
効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p><u>De novo</u></p> <p>Advagraf[®] (tacrolimus extended release capsules) is indicated for prophylaxis of organ rejection in adult patients receiving allogeneic kidney and liver transplants.</p> <p>Advagraf is to be used concomitantly with adrenal corticosteroids and mycophenolate mofetil (MMF) in de novo renal transplant recipients and adrenal corticosteroids in de novo liver transplants. Antibody induction therapy should also be used in kidney transplant recipients.</p> <p><u>Conversion</u></p> <p>Stable renal transplant patients may be converted from Prograf[®] (twice daily) to Advagraf (once daily), in combination with adrenal corticosteroids and MMF, based on equivalent tacrolimus whole blood trough concentrations. Stable liver transplant patients may be converted from Prograf (immediate release formulation) to Advagraf (extended release formulation), in combination with adrenal corticosteroids, based on equivalent tacrolimus whole blood trough concentrations (See Dosage and Administration).</p> <p>Any changes in immunosuppressive therapy must be initiated by physicians experienced in immunosuppressive therapy and the management of transplant patients.</p> <p>Pediatrics (< 18 years of age): A safe and effective dose of Advagraf (extended release</p>

	<p>formulation) in pediatric liver and kidney transplant recipients has not been determined.</p> <p>Geriatrics (≥ 65 years of age): Experience with Advagraf in patients older than 65 years of age is limited.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p><u>Special Populations</u></p> <p>Pregnant Women</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. Advagraf (extended release formulation) should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies potential risk to the fetus (Please see Detailed Pharmacology - Human studies and Toxicology - Reproductive and Developmental Toxicity).</p> <p>DETAILED PHARMACOLOGY</p> <p><u>Animal Studies</u></p> <p>When ¹⁴C-tacrolimus was dosed orally to pregnant or lactating rats, trace amounts of tacrolimus were found in fetal liver and in breast milk, respectively.</p> <p><u>Human Studies</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. Advagraf should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies potential risk to the fetus.</p> <p>In experience reported by the University of Pittsburgh, eleven female transplant patients maintained on tacrolimus therapy throughout pregnancy delivered twelve babies, with one patient conceiving twice. These patients received tacrolimus from week one to 20 months prior to conception. Ten of the pregnancies were successful, four with C-sections. The neonates showed no growth retardation or congenital anomalies. Hyperkalemia was observed in the majority of babies, but resolved within 24-48 hours without adverse effects. Two babies (both premature 22 and 24 weeks) died shortly after birth. One pregnancy was complicated by diabetes, hypertension and proteinuria, the other by CMV infection requiring ganciclovir therapy. Additional information includes a report of one newborn who had temporary anuria associated with high cord blood tacrolimus concentration, however, renal function was normal within one week. Another reference reports on the successful pregnancy (normal healthy male) in a 28 year old female with bolus steroids and increased doses of tacrolimus for liver graft rejection. In this case, the cord blood plasma concentration was approximately one half that noted in maternal plasma.</p> <p>TOXICOLOGY</p> <p><u>Reproductive and Developmental Toxicity</u></p> <p>The reproductive toxicity of tacrolimus was evaluated in Segment 1 (rats), Segment 2 (rats and</p>

rabbits) and Segment 3 (rats) studies. The results of these studies are summarized below in Table 27.

Table 27: Reproductive and Developmental Toxicity Studies of Orally Administered Tacrolimus			
Study	Oral Dose (mg/kg/day)	Major Findings	
		Parental	F ₁ Offspring
Segment 1, Rat	0.32	No observable effect	No observable effect
	1	Incomplete delivery	No observable effect
	3.2	↓Body weight with ↓food consumption ↓Male copulatory index ↑Copulatory interval Incomplete delivery ↑Female diestrus period	Some lethality; ↓Implantation ↑Post-implantation loss ↓Embryo/offspring viability
Segment 2, Rat	0.32	No observable effect	No observable effect
	1	No observable effect	↓Fetal body weight
	3.2	Some lethality; ↓Body weight with ↓food consumption	↓Fetal body weight ↑Post-implantation loss ↓Offspring viability ↑Skeletal variations
Segment 2, Rabbit	0.1	↓Body weight	No observable effect
	0.32	↓Body weight Abortions	↑Developmental variations
	1	↓Body weight Abortions	↑Developmental variations ↑Post-implantation loss ↓Viable fetuses ↑Morphological variations
Segment 3, Rat	0.32, 1	No observable effect	No observable effect
	3.2	↓Body weight	↓Body weight

Tacrolimus at oral doses of 0.32 and 1.0 mg/kg during organogenesis in rabbits, was associated with maternal toxicity as well as an increase in incidence of abortions; these doses are equivalent to 0.33X and 1.0X (based on body surface area corrections) the recommended clinical dose (0.3 mg/kg). At the higher dose only, an increased incidence of malformations and developmental variations was also seen. Tacrolimus, at oral doses of 3.2 mg/kg during organogenesis in rats, was associated with maternal toxicity and caused an increase in late resorptions, decreased numbers of live births, and decreased pup weight and viability.

Tacrolimus, given orally at 1.0 and 3.2 mg/kg (equivalent to 0.5X and 1.5X), the recommended clinical dose based on body surface area corrections to pregnant rats after organogenesis and during lactation, was associated with reduced pup weights.

Tacrolimus, given orally at 1.0 mg/kg (0.5X the recommended clinical dose based on body surface area corrections) to male and female rats, prior to and during mating, as well as to dams during gestation and lactation, was associated with adverse effects on female reproduction and embryo lethality. Effects on female reproductive function (parturition) and embryo lethal effects were indicated by a higher rate of pre-implantation loss and increased numbers of undelivered and nonviable pups. When given at 3.2 mg/kg (1.5X the recommended clinical dose based on body surface area correction), tacrolimus was associated with maternal and paternal toxicity as well as reproductive toxicity including marked adverse effects on estrus cycles, parturition, pup viability and pup malformations. Toxicities to parental rats were indicated by tremors and circling, as well as reduced weight gains and food

	consumption in males; and reduced food consumption during gestation and lactation in females. Adverse effects on reproductive parameters included: 1) increased copulatory intervals, 2) increased pre- and post-implantation loss of fetuses (resulting in smaller litter sizes), and 3) decreased numbers of dams delivering. No reduction in male or female fertility was evident. Adverse effects seen in pups were markedly reduced viability and a slight increase in the incidence of malformation (3 pups from 3 dams).
--	---

経口剤、注射剤（豪州）

(13) 製品名 PROGRAF [®] Tacrolimus 0.5 mg, 1 mg, 5 mg Capsules & 5 mg/mL Concentrated Injection PROGRAF [®] XL Tacrolimus 0.5 mg, 1 mg, 5 mg Prolonged-Release Capsules	
効能・効果	INDICATIONS PROGRAF and PROGRAF XL are indicated for use as an adjunct to liver, kidney, lung or heart allograft transplantation in adults and children.
妊婦への 投与	PRECAUTIONS Use in Pregnancy Category C In reproduction studies in rats and rabbits, adverse effects on the fetus were observed mainly at dose levels that were toxic to the dams. Tacrolimus at oral doses of 0.32 mg/kg during organogenesis in rabbits was associated with maternal toxicity as well as an increase in the incidence of abortions. At 1.0 mg/kg increased incidences of malformations and developmental variations were also seen (a dose of 1.0 mg/kg resulted in a blood exposure approximately equivalent to the exposure achieved after the maximum recommended clinical dose, 0.3mg/kg, based on AUC). Tacrolimus, at oral doses of 3.2mg/kg during organogenesis in rats, was associated with maternal toxicity and caused an increase in late resorptions, decreased numbers of live births and decreased pup weight and viability (a dose of 3.2 mg/kg resulted in a blood exposure less than the exposure achieved after the maximum recommended clinical dose, 0.3 mg/kg, based on AUC). Tacrolimus given orally at 1.0 and 3.2 mg/kg to pregnant rats after organogenesis and during lactation was associated with reduced pup weights. No reduction in male or female fertility was evident. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalaemia and renal dysfunction. Tacrolimus should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies potential risk to the fetus.

経口剤（豪州）

(14) 製品名 ADVAGRAF [®] XL Tacrolimus 0.5 mg, 1 mg, 5 mg Prolonged-Release Capsules	
効能・効果	INDICATIONS ADVAGRAF XL is indicated for use as an adjunct to liver, kidney, lung or heart allograft transplantation in adults and children.
妊婦への 投与	PRECAUTIONS Use in Pregnancy Category C

	<p>In reproduction studies in rats and rabbits, adverse effects on the fetus were observed mainly at dose levels that were toxic to the dams. Tacrolimus at oral doses of 0.32 mg/kg during organogenesis in rabbits was associated with maternal toxicity as well as an increase in the incidence of abortions. At 1.0 mg/kg increased incidences of malformations and developmental variations were also seen (a dose of 1.0 mg/kg resulted in a blood exposure approximately equivalent to the exposure achieved after the maximum recommended clinical dose, 0.3mg/kg, based on AUC). Tacrolimus, at oral doses of 3.2mg/kg during organogenesis in rats, was associated with maternal toxicity and caused an increase in late resorptions, decreased numbers of live births and decreased pup weight and viability (a dose of 3.2 mg/kg resulted in a blood exposure less than the exposure achieved after the maximum recommended clinical dose, 0.3 mg/kg, based on AUC). Tacrolimus given orally at 1.0 and 3.2 mg/kg to pregnant rats after organogenesis and during lactation was associated with reduced pup weights. No reduction in male or female fertility was evident.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalaemia and renal dysfunction. Tacrolimus should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies potential risk to the fetus.</p>
--	--

軟膏剤（米国）

(15) 製品名	PROTOPIC® (tacrolimus) Ointment 0.03 %, Ointment 0.1 %
効能・効果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>PROTOPIC Ointment, both 0.03 % and 0.1 % for adults, and only 0.03 % for children aged 2 to 15 years, is indicated as second-line therapy for the short- term and non-continuous chronic treatment of moderate to severe atopic dermatitis in non-immunocompromised adults and children who have failed to respond adequately to other topical prescription treatments for atopic dermatitis, or when those treatments are not advisable.</p>
妊婦への 投与	<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pregnancy</p> <p>Teratogenic Effects: Pregnancy Category C</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of topically administered tacrolimus in pregnant women. The experience with PROTOPIC Ointment when used by pregnant women is too limited to permit assessment of the safety of its use during pregnancy.</p> <p>Reproduction studies were carried out with systemically administered tacrolimus in rats and rabbits. Adverse effects on the fetus were observed mainly at oral dose levels that were toxic to dams. Tacrolimus at oral doses of 0.32 and 1.0 mg/kg (0.04X-0.12X MRHD based on BSA) during organogenesis in rabbits was associated with maternal toxicity as well as an increase in incidence of abortions. At the higher dose only, an increased incidence of malformations and developmental variations was also seen. Tacrolimus, at oral doses of 3.2 mg/kg during organogenesis in rats, was associated with maternal toxicity and caused an increase in late resorptions, decreased numbers of live births, and decreased pup weight and viability. Tacrolimus, given orally at 1.0 and 3.2 mg/kg (0.04X-0.12X MRHD based on BSA) to pregnant rats after organogenesis and during lactation, was associated with reduced pup</p>

	<p>weights.</p> <p>No reduction in male or female fertility was evident.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of systemically administered tacrolimus in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of systemically administered tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. PROTOPIC Ointment should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies a potential risk to the fetus.</p>
--	---

軟膏剤（欧州 SmPC）

(16) 製品名	Protopic 0.03 % ointment
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Protopic 0.03 % ointment is indicated in adults, adolescents and children from the age of 2 years.</p> <p><u>Flare treatment</u></p> <p>Adults and adolescents (16 years of age and above)</p> <p>Treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults who are not adequately responsive to or are intolerant of conventional therapies such as topical corticosteroids.</p> <p>Children (2 years of age and above)</p> <p>Treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children who failed to respond adequately to conventional therapies such as topical corticosteroids.</p> <p><u>Maintenance treatment</u></p> <p>Treatment of moderate to severe atopic dermatitis for the prevention of flares and the prolongation of flare-free intervals in patients experiencing a high frequency of disease exacerbations (i.e. occurring 4 or more times per year) who have had an initial response to a maximum of 6 weeks treatment of twice daily tacrolimus ointment (lesions cleared, almost cleared or mildly affected).</p>
妊婦への 投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no fertility data available.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no adequate data from the use of tacrolimus ointment in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity following systemic administration (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.</p> <p>Protopic ointment should not be used during pregnancy unless clearly necessary.</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p><u>Mutagenicity</u></p> <p>In vitro and in vivo tests did not indicate a genotoxic potential of tacrolimus.</p> <p><u>Reproduction toxicity</u></p> <p>Embryo/foetal toxicity was observed in rats and rabbits, but only at doses that caused significant toxicity in maternal animals. Reduced sperm function was noted in male rats at</p>

	high subcutaneous doses of tacrolimus.
--	--

軟膏剤（欧州 SmPC）

(17) 製品名	Protopic 0.1 % ointment
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Protopic 0.1 % ointment is indicated in adults and adolescents (16 years of age and above).</p> <p><u>Flare treatment</u></p> <p>Adults and adolescents (16 years of age and above)</p> <p>Treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults who are not adequately responsive to or are intolerant of conventional therapies such as topical corticosteroids.</p> <p><u>Maintenance treatment</u></p> <p>Treatment of moderate to severe atopic dermatitis for the prevention of flares and the prolongation of flare-free intervals in patients experiencing a high frequency of disease exacerbations (i.e. occurring 4 or more times per year) who have had an initial response to a maximum of 6 weeks treatment of twice daily tacrolimus ointment (lesions cleared, almost cleared or mildly affected).</p>
妊婦への投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no fertility data available.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no adequate data from the use of tacrolimus ointment in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity following systemic administration (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.</p> <p>Protopic ointment should not be used during pregnancy unless clearly necessary.</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p><u>Mutagenicity</u></p> <p><i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> tests did not indicate a genotoxic potential of tacrolimus.</p> <p><u>Reproduction toxicity</u></p> <p>Embryo/foetal toxicity was observed in rats and rabbits, but only at doses that caused significant toxicity in maternal animals. Reduced sperm function was noted in male rats at high subcutaneous doses of tacrolimus.</p>

軟膏剤（加国）

(18) 製品名	Protopic®
効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p>Treatment</p> <p>Protopic, both 0.03 % and 0.1 % for adults and only 0.03 % for children aged 2 to 15 years, is indicated as a second-line therapy for short and long-term intermittent treatment of moderate to severe atopic dermatitis in non-immunocompromised patients, in whom the use of conventional therapies are deemed inadvisable because of potential risks, or who are not adequately responsive to or intolerant of conventional therapies.</p>

	<p>Maintenance</p> <p>Protopic is also indicated for maintenance therapy to prevent flares and prolong flare-free intervals in patients with moderate to severe atopic dermatitis experiencing a high frequency of flares (i.e., occurring 5 or more times per year) who have had an initial response (i.e., lesions cleared, almost cleared or mildly affected) with up to 6 weeks of treatment with twice daily Protopic.</p> <p>For additional safety information, please refer to the WARNINGS AND PRECAUTIONS Section.</p> <p>Geriatrics (≥ 65 years of age): In Phase 3 studies, 405 patients ≥ 65 years old received Protopic. The adverse event profile for these patients was consistent with that for other adult patients.</p> <p>Pediatrics (2 to 15 years): Protopic, 0.03 % strength only, is indicated for use in children aged 2 to 15 years. The safety and efficacy of Protopic have not been established in pediatric patients below 2 years of age, and its use in this age group is not recommended.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p><u>Special Populations</u></p> <p>Pregnant Women: There are no studies on the use of Protopic in pregnant women. Reproduction studies were carried out with systemically administered tacrolimus in rats and rabbits. Adverse effects on the fetus were observed mainly at oral dose levels that were toxic to dams. Tacrolimus at oral doses of 0.32 and 1.0 mg/kg during organogenesis in rabbits was associated with maternal toxicity as well as an increase in incidence of abortions. At the higher dose only, an increased incidence of malformations and developmental variations was also seen. Tacrolimus, at oral doses of 3.2 mg/kg during organogenesis in rats, was associated with maternal toxicity and caused an increase in late resorptions, decreased numbers of live births, and decreased pup weight and viability. Tacrolimus, given orally at 1.0 and 3.2 mg/kg to pregnant rats after organogenesis and during lactation, was associated with reduced pup weights. No reduction in male or female fertility was evident.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of systemically administered tacrolimus in pregnant women. Tacrolimus is transferred across the placenta. The use of systemically administered tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction. Protopic should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies a potential risk to the fetus.</p> <p><u>Reproduction and Teratology</u></p> <p>No reproductive studies were performed with tacrolimus ointment. Reproductive studies have been completed with oral tacrolimus formulations.</p> <p>The reproductive toxicity of tacrolimus was evaluated in Segment I (rats), Segment II (rats and rabbits) and Segment III (rats) studies. Orally (gavage) administered tacrolimus altered reproductive function in female animals and reduced offspring viability during reproductive toxicity studies with rats (Segment I, fertility; Segment II teratology; and Segment III perinatal</p>

	<p>and postnatal toxicity) and rabbits (Segment II teratology). Male reproductive behaviour was only slightly altered. The changes in reproductive parameters observed during these studies included increased copulatory intervals, decreased implantation, increased loss of fetuses, fewer births, and smaller litter sizes. No reduction in male or female fertility was evident. Adverse effects in offspring whose mothers received tacrolimus during pregnancy included markedly reduced viability and slightly increased incidence of malformation.</p>
--	---

4. 動物試験

(1) ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験	
動物種 (動物数)	ラット (雌雄各 30 匹/群)
投与期間	雄：交配 60 日前から交配終了まで 雌：交配 14 日前から妊娠 13 日 (雌 10 匹/群) 又は児離乳後 (雌 20 匹/群)
投与量・投与経路	0.32、1.0、3.2 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	3.2 mg/kg/day 投与群で雌雄親動物の体重低値、摂餌量減少、着床数、生存胚数及び生存分娩児数の低下、出生児生存率 (生後 4 日) 低下、出生児体重 (生後 4 及び 7 日) の低値が認められた。1.0 及び 0.32 mg/kg/day 群では投与の影響は認められなかった。
公表文献	Saegusa T et al. Reproductive and developmental studies of tacrolimus (FK506) in rats and rabbits. Kiso To Rinsho. 1992; 26: 969-81.

(2) ラット胎児の器官形成期投与試験	
動物種 (動物数)	ラット (29-32 匹/群)
投与期間	妊娠 7 日から妊娠 17 日
投与量・投与経路	0.32、1.0、3.2 mg/kg/day (強制経口投与) (体表面積換算でヒト 0.05、0.16、0.5 mg/kg/day に相当)
結果の概要	3.2 mg/kg/day 投与群で母動物の体重低値、摂餌量減少、胎児体重低下が認められた。薬物投与に起因する胎児の外表・内臓・骨格異常は認められなかった。雌親の生殖、児動物の成長及び行動に投与の影響は認められなかった。
公表文献	Saegusa T et al. Reproductive and developmental studies of tacrolimus (FK506) in rats and rabbits. Kiso To Rinsho. 1992; 26: 969-81.

(3) ウサギ胎児の器官形成期投与試験	
動物種 (動物数)	ウサギ (16-19 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日
投与量・投与経路	0.1、0.32、1.0 mg/kg/day (強制経口投与) (体表面積換算でヒト 0.03、0.10、0.32 mg/kg/day に相当)
結果の概要	投与量依存的な母動物の体重増加抑制傾向がみられたが、1.0 mg/kg/day 投与群でも対照群との差は認められず、母体の体重増加量の個体差によると推察される。1.0 mg/kg/day 投与群で総奇形胎児数、胸骨癒合を有する胎児数が増加したが、母体毒性発現量における胎児影響と考えられた。
公表文献	Saegusa T et al. Reproductive and developmental studies of tacrolimus (FK506) in rats and rabbits. Kiso To Rinsho. 1992; 26: 969-81.

(4) ラット周産期及び授乳期投与試験	
動物種 (動物数)	ラット (20-24 匹/群)

投与期間	妊娠 17 日から分娩後 21 日
投与量・投与経路	0.32、1.0、3.2 mg/kg/day (強制経口投与)
結果の概要	3.2 mg/kg/day 投与群で母動物の体重低値、摂餌量減少、出生児体重低値(出生時及び離乳時)、1.0 mg/kg/day 投与群で出生児体重(離乳時)低値がみられた。母動物の生殖能に投与の影響は認められなかった。
公表文献	Saegusa T et al. Reproductive and developmental studies of tacrolimus (FK506) in rats and rabbits. Kiso To Rinsho. 1992; 26: 969-81.

(5) マウス発生毒性試験	
動物種 (動物数)	マウス (8-10 匹/群)
投与期間	妊娠 1 日から妊娠 16 日
投与量・投与経路	0.17、1.37 mg/kg/day (筋肉内投与)
結果の概要	1.37 mg/kg/day 投与群で全例に全胚吸収がみられ、生存胎児は得られなかった。0.17 mg/kg/day 投与群では母動物に体重増加抑制は認められなかったが、胚死亡が増加した。
公表文献	Farley DE et al. The effect of two new immunosuppressive agents, FK506 and didemnin B, in murine pregnancy. Transplantation. 1991; 52: 106-10.

5. 臨床使用に関する報告

経口剤、注射剤

タクロリムスと妊娠に関する公表文献について、システマティックレビューを行った。

検索用データベースとして CINAHL、EMBASE、MEDLINE、Pubmed 及び Web of Science を用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH (Medical Subject Headings) 等の統制語を考慮し、キーワードとして「Tacrolimus」、「Pregnancy」、「Pregnancy Outcomes」、「Fetus」、「Abnormalities」等を用いた (検索年月日 2016 年 8 月 10 日)。

抽出した公表文献 2891 件のうち、①*in vitro* 試験、②動物試験、③既報告のデータ引用のみの文献を除外し、68 件を選定した。さらに、免疫抑制薬への曝露症例を多く含む米国の移植後妊娠登録機関からの報告は追加し、詳細を検討した。

臨床使用に関する報告について、胎盤通過性に関する公表文献 4 件と、妊娠転帰又は児への影響に関する公表文献のうち移植領域では 10 症例以上の症例が含まれている公表文献 11 件、自己免疫疾患領域では 1 例以上の症例が含まれている公表文献 4 件、先天奇形以外の有害事象に関する報告が含まれる公表文献 6 件を取り上げて記載した。

胎盤通過性

(1) Zheng S et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. Br J Clin Pharmacol. 2013; 76: 988-96.	
概要	タクロリムスを経口投与している妊婦 8 例（投与量は平均 7.5±2.6 mg/day、範囲 4-12 mg/day）において、母体血中濃度は 9.0±3.4 ng/mL であり、うち 7 例のタクロリムスの臍帯静脈濃度は 6.6±1.8 ng/mL、臍帯静脈血濃度は母体血中濃度の 45-99%であった。
(2) Midtvedt K et al. Successful pregnancies in a combined pancreas and renal allograft recipient and in a renal graft recipient on tacrolimus treatment. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 2764-5.	
概要	タクロリムスを経口投与している妊婦 2 例において、1 例では投与量は 15 mg/day、臍帯血中濃度は 13.2 ng/mL、母体血中濃度は 11.8 ng/mL、臍帯血／母体血濃度比は 1.12 であった。もう 1 例では投与量は 10 mg/day、臍帯血中濃度は 5.9 ng/mL、母体血濃度は 31.2 ng/mL、臍帯血／母体血濃度比は 0.19 であった。
(3) Jain A et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. Transplantation. 1997; 64: 559-65.	
概要	タクロリムスを経口投与している妊婦 12 例（平均投与量 10 mg/day）において、臍帯血／母体血漿濃度比は 0.36 であった。
(4) Resch B et al. FK 506 and successful pregnancy in a patient after renal transplantation. Transplant Proc. 1998; 30: 163-4.	
概要	タクロリムスを経口投与している妊婦 1 例（投与量不明）において、分娩時の臍帯静脈血中濃度は 8.1 ng/mL（母体血漿中濃度は不明）、新生児血漿中濃度は分娩後 2 日目に 6.4 ng/mL、8 日目に 5 ng/mL 未満であった。

妊娠転帰又は児への影響（移植領域）

(5) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87.	
対象疾患	腎移植、肝移植、膵腎移植、心移植
評価例数	腎移植：236 例 385 妊娠、肝移植：114 例 200 妊娠、膵腎移植：29 例 56 妊娠、心移植：33 例 52 妊娠
概要	1991 年に北米に設立された移植後妊娠登録機関 NTPR（National Transplantation Pregnancy Registry）からの報告である。 2013 年 12 月 31 日までの集計では、全臓器移植併せて 1,348 例 2,368 妊娠、2,453 児（多胎含む）が登録されている。タクロリムスをベースとした治療を受けた症例における主な臓器移植後の妊娠及び出生児の転帰は以下のとおりであった。（タクロリムスをベースとした治療にはアザチオプリン、ミコフェノール酸製剤又はプレドニゾン（本邦未承認）が含まれている可能性がある）

	腎 移植後	肝 移植後	膵腎 移植後	心 移植後
人数/妊娠数	236/385	114/200	29/56	33/52
高血圧 (妊娠中)	53 %	19 %	35 %	42 %
糖尿病 (妊娠中)	9 %	14 %	6 %	6 %
感染症 (妊娠中)	21 %	14 %	20 %	23 %
妊娠高血圧腎症	34 %	20 %	27 %	21 %
妊娠転帰	393	209	61	52
生産児数	281	150	40	36
生産児	71.5 %	72.2 %	66 %	67 %
自然流産	24.7 %	23.9 %	30 %	31 %
子宮外妊娠	0.5 %	1 %	2 %	2 %
死産	1.5 %	1.4 %	0	0
治療的流産	1.8 %	1.4 %	2 %	0
早産 (妊娠 37 週未 満)	53 %	43 %	73 %	47 %
低出生体重児 (2,500g 未満)	43 %	30 %	58 %	36 %
先天奇形	7.8 %	4.0 %	-	-
ミコフェノール酸 の曝露	23 %	18 %	14 %	42 %

(6) Westbrook RH et al. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: the King's college hospital experience. Liver Transpl. 2015; 21: 1153-9.

対象疾患	肝移植
評価例数	81 妊娠
概要	<p>英国の単一施設における 1988 年から 2011 年までの肝移植後妊婦 79 例 117 妊娠に関する報告である。</p> <p>117 妊娠のうち、タクロリムスを投与されていた 81 妊娠における妊娠転帰は、生産 55 件 (68%)、自然流産 15 件 (19%)、人工中絶 11 件 (14%) であった。妊娠中の母体合併症として高血圧 18 件 (22%)、妊娠高血圧腎症 11 件 (14%)、子癇発作 2 件 (2%)、妊娠糖尿病 7 件 (9%)、敗血症 5 件 (6%)、ウイルス感染 3 件 (4%) が認められた。出生児 55 児については、37 週未満の早産 16 児 (29%)、低出生/極低出生体重児 14 児 (25%)、集中治療室への入院治療を要した児が 4 児 (7%) であった。全出生児で先天奇形は認められなかった。妊娠高血圧腎症の発症頻度は、英国の一般の妊娠での妊娠高血圧腎症の発症頻度 (2-6%) と比較して高値であると考察されている。</p>

(7) Alvaro E et al. Pregnancy and orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 2013; 45: 1966-8.

対象疾患	肝移植
評価例数	18 例 30 妊娠 (うちタクロリムスが投与されたのは 75%)
概要	スペインの単一施設における 1986 年から 2011 年までの肝移植後妊婦

	18例30妊娠（うちタクロリムスが投与された妊娠は75%）の妊娠転帰は、生産20件、流産8件、死産2件であった。生産児において先天奇形は認められなかった。
--	---

(8) Jain AB et al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. Transplantation. 2003; 76: 827-32.	
対象疾患	肝移植
評価例数	37例49妊娠
概要	アメリカの単一施設における13年間（時期は不明）の肝移植後妊娠例のうち、分娩に至った37例49妊娠に関する報告である。 37例全例で妊娠全期間を通してタクロリムスを使用し、一部は他剤（アザチオプリン、プレドニゾン（本邦未承認））を併用していた。生産児は49児であり、うち2児は早産児（妊娠23週及び妊娠24週）で、出生後まもなく死亡した。残る生産児47例の妊娠週数は36週以上の満期が32例（68%）、32-36週での出生が12例（26%）、32週未満での出生が3例（6%）であった。生産児のうち2児に先天奇形がみられ、うち1児は遺伝性の多発奇形症候群であるアラジール症候群で、気管食道瘻と弁膜性心疾患を有しており、生後4ヶ月で死亡した。他の1児は片側性無機能嚢胞腎と右側の過剰乳頭がみられたが、過剰乳頭は移植前に出産した兄2人にも同様の奇形があった。（1人の兄は片側、もう1人の兄は両側）

(9) Jain AB et al. Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. Transplantation. 2004; 77: 897-902.	
対象疾患	腎移植、膵腎移植
評価例数	腎移植後妊娠13例19妊娠、膵腎移植後2例3妊娠
概要	米国の単一施設で1993年から2002年までに妊娠中にタクロリムスを投与された腎移植及び膵腎移植後妊婦15例22妊娠の妊娠転帰は、生産21件、死産1件であった。生産児に先天奇形は認められなかった。

(10) Garcia-Donaire JA et al. Tacrolimus as basic immunosuppression in pregnancy after renal transplantation. A single-center experience. Transplant Proc. 2005; 37: 3754-5.	
対象疾患	腎移植
評価例数	16例19妊娠
概要	スペインの単一施設で1997年から2004年までに妊娠中にタクロリムスを投与された腎移植後妊婦16例19妊娠の妊娠転帰は、生産10件、流産4件（全例とも第1三半期での流産）、人工妊娠中絶5件（うち、1例は心奇形の疑いのため中絶）であった。生産児は全例で先天奇形は認められなかった。

(11) Nagy S et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. Obstet Gynecol. 2003; 102: 121-8.	
対象疾患	肝移植
評価例数	29例38妊娠

概要	アメリカの単一施設において、1992年から2002年までの肝移植後妊婦29例38妊娠（うちタクロリムス投与例は約15例）の妊娠転帰は、生産24件、妊娠第1三半期での自然流産4件、人工中絶10件であり、胎児死亡、新生児死亡は認められなかった。生産児24児のうち4児に先天奇形を認め、うち3児がタクロリムス曝露例であった（膜性部心室中隔欠損2児、両側陰嚢水腫1例）。
----	---

(12) Oliveira LG et al. Pregnancy after renal transplantation-a five-yr single-center experience. Clin Transplant. 2007; 21: 301-4.	
対象疾患	腎移植
評価例数	52例52妊娠
概要	ブラジルの単一施設における2001年から2005年までの腎移植後妊婦52例52妊娠（うちタクロリムス投与例は16例16妊娠）の妊娠転帰は、全例が生産であったが新生児死亡1件認められた。生産児54児（双胎2例）に先天奇形は認められなかった。

(13) Akturk S et al. Pregnancy After Kidney Transplantation: Outcomes, Tacrolimus Doses, and Trough Levels. Transplant Proc. 2015; 47: 1442-4.	
対象疾患	腎移植
評価例数	12例16妊娠
概要	トルコにおける2004年から2014年までの腎移植後妊婦12例16妊娠（全例でタクロリムス、アザチオプリン、プレドニゾロンの3種免疫抑制薬が投与）の妊娠転帰は、生産11件、自然流産4件、出産後の新生児死亡1件であった。生産児のうち、全例で先天奇形は認められなかった。

(14) Debska-Slizien A et al. Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. Transplant Proc. 2014; 46: 2668-72.	
対象疾患	腎移植
評価例数	17例22妊娠
概要	ポーランドの単一施設における1980年から2012年までの腎移植後妊婦17例22妊娠（うちタクロリムス投与例数は不明）の妊娠転帰は、生産17件、流産2件、中絶1件、死産2件であった。生産児のうち、タクロリムス、プレドニゾン（本邦未承認）及びアザチオプリンに曝露された児において、多発奇形及び脳性まひが1例ずつ認められた。

(15) Hebral AL et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 1786-93.	
対象疾患	腎移植
評価例数	46例61妊娠
概要	フランスの単一施設における1969年から2011年までの腎移植後妊婦63例81妊娠のうち、データが不完全だった9例10妊娠（すべて生産）、第1三半期の自然流産8例10妊娠を除外した46例61妊娠（うちタ

	クロリムス投与例は 32 例) の妊娠転帰は、生産 57 件、人工中絶 3 件 (人工中絶の理由はそれぞれ 18 トリソミー、心奇形、心肺奇形)、死産 1 件 (交通事故後) であった。2 組の双生児を含め、生産児は 59 例であり、うち 3 例に先天異常 (21 トリソミー、幽門狭窄、肝動静脈瘻) が認められた。
--	--

妊娠転帰又は児への影響 (自己免疫疾患領域)

(16) Baumgart DC et al. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. Gut. 2005; 54: 1822-3.	
対象疾患	潰瘍性大腸炎
概要	タクロリムスを投与している潰瘍性大腸炎の妊婦 1 例から出生した児に先天奇形は認められなかった。

(17) Alsuwaida A. Successful management of systemic lupus erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus. Mod Rheumatol. 2011; 21: 73-5.	
対象疾患	SLE
概要	タクロリムスを投与しているループス腎炎の妊婦 1 例から出生した児に先天奇形は認められなかった。

(18) Webster P et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. Lupus. 201; 23: 1192-6.	
対象疾患	SLE
概要	妊娠中のループス腎炎に対する緩解維持又は増悪治療のためにタクロリムスを投与している妊婦 9 例において、全例が生産で先天奇形は認められず、出生時体重も妊娠期間に相当していた。

(19) Izumi Y et al. Safety of tacrolimus treatment during pregnancy and lactation in systemic lupus erythematosus: a report of two patients. Tohoku J Exp Med. 2014; 234: 51-6.	
対象疾患	SLE
概要	SLE のループス腎炎の患者の妊婦 2 例から出生した児に先天奇形は認められなかった。

先天奇形以外の有害事象

(20) Jain A et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. Transplantation. 1997; 64: 559-65.	
有害事象	高カリウム血症、腎機能障害
概要	肝移植後妊婦 21 例 (タクロリムス投与量は中央値 10 mg/day) から出生した児のうち、出生時血清カリウム値を測定した児 11 例のうち 4 例で血清カリウム値 7.0 meq/L を超える高カリウム血症が認められ、出生時のクレアチニン値を測定した 7 児に軽度で可逆性の腎機能障害が認められた。

(21) Jain A et al. FK506 and pregnancy in liver transplant patients. <i>Transplantation</i> . 1993; 56: 1588-9.	
有害事象	高カリウム血症
概要	肝移植後妊婦 9 例（タクロリムス投与量は 2-64 mg/day）から出生した児のうち、出生時血清カリウム値を測定した児 7 例のうち 5 例に高カリウム血症（血清カリウム値 6.1-10.9 mEq/L）が認められたが、いずれも 24-48 時間以内に無治療で回復した。
(22) Yoshimura N et al. A case report of pregnancy in renal transplant recipient treated with FK506 (tacrolimus). <i>Transplantation</i> . 1996; 61: 1552-3.	
有害事象	高カリウム血症、高ビリルビン血症
概要	タクロリムス 12 mg/day を投与されていた腎移植後妊婦 1 例から妊娠 33 週に 1,312 g で出生した女兒に、軽度の高カリウム血症（血清カリウム値 5.96 mmol/L）と新生児高ビリルビン血症遷延が認められた。
(23) Kruszka SJ et al. Successful pregnancy outcome in a lung transplant recipient with tacrolimus immunosuppression. A case report. <i>J Reprod Med</i> . 2002; 47: 60-2.	
有害事象	高ビリルビン血症
概要	タクロリムス 12 mg/day を経口投与されていた肺移植後妊婦 1 例が同種移植拒絶疑いのため誘発分娩にて、妊娠 34 週で 2,208 g の女兒を正常経膣分娩した。女兒に一過性の高ビリルビン血症が認められた。
(24) Vyas S et al. Outcome of twin pregnancy in a renal transplant recipient treated with tacrolimus. <i>Transplantation</i> . 1999; 67: 490-2.	
有害事象	拡張型心筋症
概要	腎移植後妊婦 1 例(双胎)の報告。妊娠判明時にタクロリムス 10 mg/day を経口投与されており、妊娠 17 週に 12 mg/day に増量された。妊娠 32 週に胎児仮死及び妊娠高血圧症のため緊急帝王切開が施行された。1 児は 1,055g で出生したが、生後 3 日に腎不全、重篤な貧血、全身浮腫をきたして死亡した。解剖の結果、血栓性拡張型心筋症による心不全と肺胞出血をきたしていた。他の 1 児は 1,445g で出生し、拡張型心筋症を呈していたが、治療により改善した。
(25) Ono E et al. Immunophenotypic profile and increased risk of hospital admission for infection in infants born to female kidney transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> . 2015; 15: 1654-65.	
有害事象	B 細胞数、CD4+T 細胞数及び NKT 細胞数の減少、入院率の増加
概要	腎移植後妊婦 27 例 27 妊娠（うちタクロリムス投与例は 19 例、全例でアザチオプリン及びプレドニゾロン併用）から出生した児 28 例と、健康な妊婦から出生した児 40 例における免疫能を比較した。移植後妊婦から出生した児は健康な妊婦から出生した児と比較して臍帯血中の B 細胞数、CD4+T 細胞数及び NKT 細胞数の減少がみられ、生後 1 年間の入院率が高かったが、生後 8 カ月に移植後妊婦から出生した児の多くの免疫能は正常に回復しており、薬剤による免疫能への影響は一過性のものと推測された。なお、入院した児はすべてタクロリ

ムスに曝露していた。

軟膏剤、点眼剤

患者に対して使用された際の血中濃度が添付文書又はインタビューフォームに記載されている臨床試験及び製造販売後臨床試験概要を以下に示した。

プロトピック軟膏 0.1%

(26) 川島 眞ら. アトピー性皮膚炎患者における FK506 軟膏の安全性確認試験. 臨床医薬. 1997; 13: 1483-92.

濃度・ 塗布量	症例 No.	血中濃度 (ng/mL)							
		3 時間	6 時間	9 時間	12 時間	24 時間	36 時間	48 時間	72 時間
0.1%・ 1.25 g	1-1	0.84	0.87	0.80	0.67	0.49	0.40	0.32	0.20
	1-2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	1-3	0.091	0.27	0.22	0.12	0.11	0.087	0.070	N.D.
0.3%・ 1.25 g	2-1	2.4	2.7	2.1	1.4	1.1	1.0	0.68	0.57
	2-2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	2-3	0.21	0.18	0.13	0.087	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	2-4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.083	N.D.	N.D.	N.D.
0.1%・ 5 g	3-1	1.1	1.8	1.5	1.2	0.93	0.68	0.46	0.29
	3-2	N.D.	0.085	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	3-3	1.2	1.0	0.73	0.67	0.45	0.30	0.24	0.14
0.1%・ 10 g	4-1	1.0	1.1	0.84	0.53	0.45	0.31	0.40	0.32
	4-2	1.5	1.0	0.51	0.58	0.30	0.31	0.23	0.12
	4-3	15	20	16	13	9.6	7.1	5.6	2.9

N.D. : 検出限界以下 (<0.05 ng/mL)

<連続外用>
血中濃度測定結果は以下のとおりであった。1例で外用開始1日後に20 ng/mLに上昇したが、以後漸減し、外用7日後には3.9 ng/mLとなった。それ以外の症例では全例とも3日後に最高血中濃度(0.93~4.7 ng/mL)に達し、外用7日後には全例漸減した(0.54~2.7 ng/mL)。

濃度・ 外用量	症例 No.	血中濃度 (ng/mL)				
		1日後	3日後	6日後	7日後 (終了1日後)	10日後 (終了4日後)
0.1%・ 5 g/回	5-1*	1.6	2.1	-	0.74 (8日後)	0.062 (15日後)
	5-2**	0.99				
	5-3	0.90	1.4	1.0	1.2	0.36

	5-4	3.9	4.4	2.2	1.3	0.34
	5-5	0.48	0.93	0.63	0.54	0.16
0.1%・ 10g/回	6-1	20	14	4.9	3.9	1.4
	6-2	3.9	4.7	2.9	2.7	0.61
	6-3	0.60	0.97	0.86	0.80	0.08
N.D. : 検出限界以下 (<0.05 ng/mL)						
* : 4日間にて外用中止 (症状改善による患者の希望のため)						
** : 2日間にて外用中止 (抗生剤による肝障害発現のため)						

(27) FK506 軟膏研究会. アトピー性皮膚炎に対する FK506 (タクロリムス) 軟膏の長期観察試験—1年間の成績—. 臨床医薬. 1998; 14: 2405-32.

概要	<p>16～65歳の中等症以上 (Rajka and Langeland の基準) のアトピー性皮膚炎患者 568 例を対象に、原則として顔面・頸部を含むすべての皮疹部に対して 1 回最大 10 g を 1 日 1～2 回単純塗布した。観察期間は、6 カ月 (26 週間) ～1 年間 (52 週間) とした。なお、治療開始後 1 年後に経過良好で、かつ患者の同意が得られた場合、さらに 1 年を限度 (最長 2 年) として外用及び観察を継続できることとした。血中濃度は治療開始 1 週後、2 週後及び 26 週後に測定した。1 回 10 g 程度を塗布する患者は可能な限り 3 日後も測定し、また 2 週後に 3 ng/mL 以上検出された症例については、その後 3 ng/mL 未満に下がるまで 2 週毎に測定した。結果は以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時期</th> <th rowspan="2">測定例数</th> <th colspan="3">血中濃度 (ng/mL)</th> </tr> <tr> <th>平均値±S.D.</th> <th>中央値</th> <th>最大値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 日後</td> <td>131</td> <td>1.85±2.62</td> <td>0.86</td> <td>14.0</td> </tr> <tr> <td>1 週後</td> <td>501</td> <td>0.72±1.13</td> <td>N.D.</td> <td>7.4</td> </tr> <tr> <td>2 週後</td> <td>496</td> <td>0.56±0.93</td> <td>N.D.</td> <td>7.1</td> </tr> <tr> <td>4 週後</td> <td>95</td> <td>0.63±0.87</td> <td>N.D.</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>6 週後</td> <td>90</td> <td>0.77±1.22</td> <td>0.53</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td>10 週後</td> <td>69</td> <td>0.67±1.21</td> <td>N.D.</td> <td>5.8</td> </tr> <tr> <td>14 週後</td> <td>47</td> <td>0.98±2.02</td> <td>N.D.</td> <td>9.1</td> </tr> <tr> <td>18 週後</td> <td>42</td> <td>0.50±1.02</td> <td>N.D.</td> <td>5.1</td> </tr> <tr> <td>22 週後</td> <td>39</td> <td>0.44±0.91</td> <td>N.D.</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>26 週後</td> <td>337</td> <td>0.30±0.93</td> <td>N.D.</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>34 週後</td> <td>39</td> <td>0.64±1.28</td> <td>N.D.</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>42 週後</td> <td>33</td> <td>0.50±0.91</td> <td>N.D.</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>50 週後</td> <td>35</td> <td>0.39±0.56</td> <td>N.D.</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>52 週後</td> <td>70</td> <td>0.38±0.87</td> <td>N.D.</td> <td>5.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>N.D. : 定量限界 (0.50 ng/mL) 以下</p>					測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)			平均値±S.D.	中央値	最大値	3 日後	131	1.85±2.62	0.86	14.0	1 週後	501	0.72±1.13	N.D.	7.4	2 週後	496	0.56±0.93	N.D.	7.1	4 週後	95	0.63±0.87	N.D.	3.7	6 週後	90	0.77±1.22	0.53	7.0	10 週後	69	0.67±1.21	N.D.	5.8	14 週後	47	0.98±2.02	N.D.	9.1	18 週後	42	0.50±1.02	N.D.	5.1	22 週後	39	0.44±0.91	N.D.	3.4	26 週後	337	0.30±0.93	N.D.	12.0	34 週後	39	0.64±1.28	N.D.	5.5	42 週後	33	0.50±0.91	N.D.	3.6	50 週後	35	0.39±0.56	N.D.	1.8	52 週後	70	0.38±0.87	N.D.	5.4
測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)																																																																																	
		平均値±S.D.	中央値	最大値																																																																															
3 日後	131	1.85±2.62	0.86	14.0																																																																															
1 週後	501	0.72±1.13	N.D.	7.4																																																																															
2 週後	496	0.56±0.93	N.D.	7.1																																																																															
4 週後	95	0.63±0.87	N.D.	3.7																																																																															
6 週後	90	0.77±1.22	0.53	7.0																																																																															
10 週後	69	0.67±1.21	N.D.	5.8																																																																															
14 週後	47	0.98±2.02	N.D.	9.1																																																																															
18 週後	42	0.50±1.02	N.D.	5.1																																																																															
22 週後	39	0.44±0.91	N.D.	3.4																																																																															
26 週後	337	0.30±0.93	N.D.	12.0																																																																															
34 週後	39	0.64±1.28	N.D.	5.5																																																																															
42 週後	33	0.50±0.91	N.D.	3.6																																																																															
50 週後	35	0.39±0.56	N.D.	1.8																																																																															
52 週後	70	0.38±0.87	N.D.	5.4																																																																															

(28) 製造販売後臨床試験. マルホ株式会社 社内資料

概要	<p>皮疹の程度が高度かつ皮疹が広範に分布している患者を対象とし、用量の上限である 1 回 5 g、1 日 2 回塗布で治療を開始した際の血中濃度の検討を目的に試験を実施した (血中濃度解析対象 294 例)。使用開始 3 日後、1 週間後及び 12 週間後の血中濃度を測定したところ、以下のとおりであった。血中タクロリムスが検出された症例は 3 日後 : 174/292 例 (59.6%)、1 週後 : 158/284 例 (55.6%)、12 週後 :</p>
----	---

	55/248例(22.2%)であった。このうち3 ng/mL以上を示した症例はそれぞれ20/292例(6.8%)、7/284例(2.5%)、1/248例(0.4%)であった。3日後の血中濃度が3 ng/mL以上を示した20例中1例を除いて、皮疹の維持・改善と共に1週間後の血中濃度は低下していた。						
血中濃度 (ng/mL)	3日後	1週後	12週後	中止時	1週後までの最高値	12週後までの最高値	
N	292	284	248	19	292	292	
Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Median	0.7	0.6	0.0	0.8	0.8	0.8	
Q3	1.2	1.0	0.0	1.8	1.4	1.4	

プロトピック軟膏 0.03%小児用

(29) 川島 眞ら. FK506 (タクロリムス) 軟膏の小児アトピー性皮膚炎患者に対する長期観察試験. 臨床医薬. 2003; 19: 597-636.

概要	2～15歳中等症～重症 (Rajka and Langeland の基準) のアトピー性皮膚炎患者104例を対象に、1回最大5gを1日1～2回単純塗布した。観察期間は52週間とし、血中濃度は第4日(可能な限り測定)、1、2、12、28、52週後又は中止時に測定した。結果は以下のとおりであった。							
	測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)					最大
			N.D.	<1	1≤～<3	3≤～<5	5≤	
	第4日	52	48 (92.3)	3 (5.8)	1 (1.9)			1.50
	1週後	104	99 (95.2)	4 (3.8)	1 (1.0)			1.39
	2週後	101	97 (96.0)	4 (4.0)				0.93
	12週後	98	97 (99.0)	1 (1.0)				0.59
	28週後	96	93 (96.9)	3 (3.1)				0.86
	52週後	97	96 (99.0)	1 (1.0)				0.54
	() : %, N.D. : 定量限界 (0.50 ng/mL) 未満							

タリムス点眼液 0.1%

(30) 臨床試験. 千寿製薬株式会社 社内資料

概要	春季カタル患者に本剤を1回1滴、1日2回、4週間点眼したときの血中濃度は以下のとおりであった。			
	測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
			平均値±S.D.	最小値～最大値
	1週後	2	0.315±0.445	N.D.～0.63
	2週後	56	0.219±0.367	N.D.～1.34
	4週後	53	0.297±0.446	N.D.～1.36
	N.D. : 定量限界 (0.50 ng/mL) 未満			

(31) 製造販売後臨床試験. 千寿製薬株式会社 社内資料

概要	春季カタル患者52例を対象に1回1滴、1日2回、12週間点眼したときの血中濃度は以下のとおりであった。	
	測定時期	例
		血中濃度 (ng/mL)

	数	平均值	標準偏差	最小値～最小値
4 週間後	50	0.286	0.485	nd～1.690
12 週間後	51	0.305	0.525	nd～1.83
投与終了時	51	0.305	0.525	nd～1.83

nd : 定量限界 (0.50 ng/mL) 未満

6. 国内外の成書及びガイドライン

成書

(1) Drugs in Pregnancy and Lactation (11th Edition.2017)

《Pregnancy Recommendation》

評価：Human Data Suggest Low Risk

評価基準の定義 (Human Data Suggest Low Risk)：

There is limited human pregnancy experience, either for the drug itself or drugs in the same class or with similar mechanisms of action, including the 1st trimester, suggesting that the drug does not represent a significant risk of developmental toxicity (growth restriction, structural anomalies, functional/behavioral deficits, or death) at any time in pregnancy. The limited human pregnancy data outweigh any animal reproduction data.

Tacrolimus has demonstrated abortifacient properties in three animal species and dose-related teratogenicity in one, but the use of this agent during human pregnancy has not been associated with either of these outcomes. The available human pregnancy experience continues to suggest that the embryo–fetal risk for congenital malformations is low. Common complications in infants, however, are hyperkalemia, which usually resolves untreated within 24–48 hours, renal toxicity, intrauterine growth restriction (IUGR), and premature delivery (because of hypertension, preeclampsia, and premature rupture of membranes). Based on one report, renal dysfunction is more common with cyclosporine than it is with tacrolimus. Moreover, IUGR and premature delivery are associated with the use of all immunosuppressant agents in pregnant transplant recipients. Because of the risk of cytomegalovirus infection in the mother and fetus, two reviews advised waiting at least 6 months before conception is attempted following transplantation and during periods of rejection when high doses of immunosuppressant agents may be used (i.e., the periods when infection with the virus is most likely) (1,2). Another report suggested waiting for 1 year to lower the risk of low birth weight and prematurity (3). Nevertheless, recent data suggest that the overall risk to the embryo–fetus is low. However, the long-term consequences of in utero exposure to tacrolimus, such as functional and/or neurobehavioral deficits, have not been studied.

1. Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 388–94.
2. Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. *Sem Perinatol* 1998; 22: 149–55.
3. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O’Grady JG, Heneghan MA. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1138–43.

データベース

(2) Reprotox®※ (最終確認日 2016.11.2)

Quick take:

Based on experimental animal studies, tacrolimus is not expected to increase the risk of congenital anomalies. Hypertension, prematurity, and neonatal hyperkalemia were suggested by case reports as

possible adverse tacrolimus effects.

※The Reproductive Toxicology Center より提供されているデータベース
(<http://www.reprotox.org/Default.aspx>)

(3) TERIS*** (最終確認日 2016.11.2)

Magnitude of teratogenic risk to child born after exposure during gestation
UNDETERMINED

Quality and quantity of data on which risk estimate is based
LIMITED

Comments

Neonatal hyperkalemia has been reported in several infants born to women who were treated with tacrolimus during pregnancy.

***ワシントン大学より提供されているデータベース (<http://depts.washington.edu/terisdb/index.html>)

国内ガイドライン (産婦人科領域)

(4) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会 (編集) 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017

CQ104-2 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品は？
臓器移植後と他の医薬品では治療効果が不十分な自己免疫疾患およびその類縁疾患に対する医薬品としてアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物が記載されている。

国内ガイドライン (臓器移植後)

(5) 日本妊娠高血圧学会 (編集) 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015

VI腎疾患合併妊娠 CQ9 腎移植患者の妊娠と管理は？

4. 免疫抑制薬の血中濃度を治療域に維持する。(グレードB: タイプII、III又はIVのエビデンスがあり、調査結果は概して一貫している)

(解説抜粋)

- ・ Cyclosporin や Tacrolimus は治療域であること。
- ・ Cyclosporin や Tacrolimus のような免疫抑制薬は、わが国では妊婦禁忌となっているが、腎移植後のように特定の病態であり、他に有効な拒絶反応を防ぐ方策はない。妊娠継続の場合には、同薬の継続はやむをえない。
- ・ 患者・家族にも妊娠時における免疫抑制薬に関する説明と同意は不可欠といえる。

国内ガイドライン (炎症性腸疾患)

(6) 日本消化器病学会 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2016

CQ9-1 IBD 患者における妊娠・出産の際の治療は？

IBD 合併妊娠では、多くは治療による有益性が投薬による有害性を上回るため、原則的に妊娠中も治療を継続することを推奨する。(推奨の強さ1 (デルファイ法 中央値9)、エビデンスレベルB (中程度の質のエビデンス(Moderate)。効果の推定値が中程度信頼できる。))

海外ガイドライン（臓器移植後）

(7) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guideline for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient: IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(Suppl 4): 50-5.

Table IV.8. Criteria for considering pregnancy in renal transplant recipients

1. Good general health for about 2 years after transplantation
2. Good stable allograft function [serum creatinine < 177 $\mu\text{mol/l}$ (2mg/dl). preferably < 133 $\mu\text{mol/l}$ (< 1.5g/dl)]
3. No recent episodes of acute rejection and no evidence of ongoing rejection
4. Normal blood pressure of minimal anti-hypertensive regimen (only one drug)
5. Absence of or minimal proteinuria (< 0.50 g/day)
6. Normal allograft ultrasound (absence of pelvicalyceal distension)
7. Recommended immunosuppression:
 - Prednisone < 15 mg/day
 - Azathioprine \leq 2 mg/kg/day
 - Cyclosporine or tacrolimus at therapeutic levels
 - MMF and sirolimus are contra-indicated
 - MMF and sirolimus should be stopped 6 weeks before conception is attempted

(8) McKay DB et al. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5: 1592-99.

Table 1: Consensus Summary

Obstetrical management: :

- Immunosuppression must be maintained during pregnancy to avoid rejection

What are the risks to the baby of a female transplant recipient?

The US registry data have failed to demonstrate any pattern of congenital anomalies associated with the use of calcineurin inhibitors, azathioprine or steroids. While this is encouraging one must be aware that registry numbers are still too small to permit firm conclusions regarding the use of these therapies, especially, several newer immunosuppressive agents such as TOR inhibitors, therapeutic antibodies, or antimetabolites such as mycophenolate mofetil.

海外ガイドライン（炎症性腸疾患）

(9) van der Woude CJ et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *ECCO/Guidelines/ Consensus Paper. J Crohns Colitis*. 2015; 9: 107-24.

5.2. Medical treatment of IBD and adverse pregnancy outcomes

ECCO statement

Most drugs used for the treatment of IBD are considered to be of low risk during pregnancy. However, methotrexate and thalidomide, are contraindicated.

5.2.3. Azathioprine (AZA) and 6-mercaptopurine (6-MP)

5.2.4. Ciclosporin and tacrolimus

Both ciclosporin and tacrolimus are widely used for treatment and prevention of graft vs host reaction after bone marrow transplantations, and to inhibit rejection after solid organ transplantation. Therefore most of the data on pregnancy outcome are derived from these patients.

For ciclosporin, a meta-analysis of 15 studies with 410 pregnant patients did not find an increased rate of congenital malformations. Similar, but fewer, data exist for tacrolimus.

Evidence on the use of ciclosporin in IBD is limited to small series of women who had severe relapses during pregnancy. With tacrolimus just a single case report of UC patient was published. No congenital malformations were described; the outcomes were complicated with prematurity and low birthweight, but it is very difficult to differentiate the impact of severe disease from the effect of drug itself.

(10) Mowat C et al, on behalf of IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011; 60: 571-607.

Drugs used in IBD in pregnancy and breast feeding

Tacrolimus

The transplant literature reports apparent safety. Preterm delivery is more common, but no excess congenital malformations, low birth weight, or neonatal complications have been found.

海外のガイドライン（自己免疫疾患）

(11) Flint J et al, on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology. 2016, 55(9): 1698-1702.

Recommendations for tacrolimus in pregnancy and breastfeeding

(i) Tacrolimus is compatible throughout pregnancy at the lowest effective dose (Level of evidence 2-, Grade of recommendation D, Strength of agreement 99.5%).

Levels of evidence

1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias

1- Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias

2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies *or*

High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal

2+ Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal

2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal

3 Non-analytic studies, eg case reports, case series

4 Expert opinion

Grades of recommendations

A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population *or*

A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results

B A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

C A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2++

D Evidence level 3 or 4 *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2+

(12) Bertsias GK et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1771–82.

Table 1 Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with renal involvement

9. LN and pregnancy

Acceptable medications include hydroxychloroquine, and where needed, low dose prednisone, azathioprine and/or calcineurin inhibitors. The intensity of treatment should not be reduced in anticipation of pregnancy.

(13) Andreoli L et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 476-85.

Table 1 Recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and/or antiphospholipid syndrome (APS)

8. Drugs for the prevention and management of SLE flares during pregnancy

8.1 HCQ (1/B), oral glucocorticoids, azathioprine, ciclosporin A and tacrolimus (all 3/C) can be used to prevent or manage SLE flares during pregnancy.

Level of evidence (LoE) and grade of recommendation (GoR) rating scales

LoE

Diagnostic/Prognostic studies

1 The available evidence is *strong* and includes consistent results from well-designed,

Intervention studies

At least one RCT or meta-analysis of RCTs

	well-conducted studies	
2	The available evidence is <i>sufficient</i> to determine effects, but confidence in the estimate is constrained by such factors as: the number, size, or quality of individual studies, inconsistency of findings across individual studies, limited generalizability of findings	Controlled (non-randomized) studies
3	The available evidence is <i>limited or insufficient</i> due to the limited number or size of studies, important flaws in study design or methods, inconsistency of findings across individual studies, gaps in the chain of evidence, lack of information on important outcomes.	Descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies
<hr/>		
GoR		
A	Based on Level 1 evidence without concerns for the validity of the evidence	
B	Based on Level 1 evidence but with concerns about the validity of the evidence; or, extrapolated recommendations from Level 1 evidence; or, based on Level 2 evidence without concerns for the validity of the evidence	
C	Based on Level 1 or 2 evidence but with concerns about the validity of the evidence; or, extrapolated recommendations from Level 2 evidence; or, based on Level 3 evidence without concerns for the validity of the evidence	
D	Expert opinion; or, evidence from non-SLE/APS literature; or, based on Level 3 evidence but with concerns about the validity of the evidence	

7. 国内副作用報告の集積状況

タクロリムス水和物を含有する経口剤、注射剤、軟膏剤及び点眼剤に関して、2004年4月1日から2017年10月31日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された国内副作用報告の集積状況は以下のとおりであった。

妊娠中にタクロリムス水和物を投与された女性に認められた副作用¹

副作用 (PT)	件数		
	経口剤又は注射剤	軟膏剤	点眼剤
早産	22	0	0
妊娠高血圧	11	0	0
分娩開始切迫	8	0	0
切迫早産	5	0	0
自然流産	4	0	0
腎機能障害	4	0	0
流産	1	3	0
HELLP 症候群	2	0	0
稽留流産	2	0	0
血栓性微小血管症	2	0	0
胎児死亡	2	0	0
胆管炎	2	0	0
尿中蛋白陽性	2	0	0
妊娠糖尿病	2	0	0
敗血症	2	0	0
ネフローゼ症候群	1	0	0
ループス腎炎	1	0	0
移植拒絶反応	1	0	0
気管支炎	1	0	0
血圧上昇	1	0	0
細菌性腎盂腎炎	1	0	0
子宮頸部上皮異形成	1	0	0
子宮内感染	1	0	0
子癩前症	1	0	0
死産	1	0	0
腎癌	1	0	0
腎出血	1	0	0
腎盂腎炎	1	0	0
切迫流産	1	0	0
前期破水	1	0	0
帯状疱疹	1	0	0
胎児に影響する母体の状態	1	0	0
胎盤遺残または卵膜遺残	1	0	0
胎盤機能不全	1	0	0
胎盤障害	1	0	0
尿蛋白	1	0	0
妊娠 37 週未満の前期破水	1	0	0
肺炎	1	0	0

¹ 症例経過欄より、妊娠中の曝露が確認され、妊娠中（出産後1ヶ月以内を含む）に認められた副作用

副作用 (PT)	件数		
	経口剤又は注射剤	軟膏剤	点眼剤
発熱	1	0	0
肛門性器疣贅	1	0	0
計	96	3	0

MedDRA /J ver. 20.0

妊娠中にタクロリムス水和物を投与された女性から出生した児に認められた副作用²

副作用 (PT)	件数		
	経口剤又は注射剤	軟膏剤	点眼剤
低出生体重児	22	0	0
胎児発育不全	4	1	0
胎児ジストレス症候群	3	0	0
新生児仮死	2	0	0
先天性水腎症	2	0	0
胎児一過性徐脈異常	2	0	0
ブドウ球菌感染	1	0	0
機能的単腎	1	0	0
口唇口蓋裂	1	0	0
好中球減少症	1	0	0
死産	1	0	0
新生児黄疸	1	0	0
腎機能障害	1	0	0
切迫早産	1	0	0
先天性四肢発育不全	0	1	0
早産児	1	0	0
胎児機能不全心拍パターン	1	0	0
低血糖	1	0	0
尿路奇形	1	0	0
妊娠週に比して小さい児	1	0	0
発育遅延	1	0	0
臍ヘルニア	1	0	0
臍帯頸部巻絡	1	0	0
計	51	2	0

MedDRA /J ver. 20.0

² 投与経路「経胎盤」として報告された副作用

日本標準商品分類番号
873999

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤
*日本薬局方

タクロリムスカプセル
プロGRAF®カプセル0.5mg
プロGRAF®カプセル1mg
Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

	カプセル0.5mg	カプセル1mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
薬価収載	1996年6月	1993年5月
販売開始	1996年8月	1993年6月
再審査結果	2017年3月	
効能追加	2013年6月	
国際誕生	1993年4月	

貯法：室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存
すること。〕

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注意：【取扱い上の注意】の項参照

【警告】

- 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、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- 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。
- 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。
- 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における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
- 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。（「薬物動態」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分（1カプセル中）	添加物
プロGRAFカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg)	乳糖水和物、ヒプロメ ロース、クロスカルメ ロースナトリウム、ステ アリン酸マグネシウム、 ゼラチン、ラウリ ル硫酸ナトリウム
プロGRAFカプセル1mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量	識別 コード	
プロGRAF カプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	⑤①⑤	田607	
			号数		重量
			5号		約93mg
プロGRAF カプセル1mg	硬カプセル剤	白色	⑤①⑤	田617	
			号数		重量
			5号		約93mg

【効能・効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 重症筋無力症
- 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
- 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後は、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後は、徐々に減量して有効最小量で維持する。

脾移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- (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には全血中濃度を測定すること。
- (2)カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。

(顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；「薬物動態」の項参照)

- 2) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (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。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮すること。
- (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ため注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、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。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (6) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。
- (7) 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (9) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (10) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (11) 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- ** (12) 潰瘍性大腸炎では、原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床成績」の項 (第Ⅲ相試験での用量調節法) 参照)
 - 1) 初回投与から2週間まで
 - ・ 初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
 - ・ 1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
 - ・ 2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時 (3回目) の用量調節を実施する。
 - 2) 2週以降
 - ・ 投与開始後2週時 (3回目) の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安

とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

- 3) 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- (13) 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- (14) 潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- (15) 潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。
- (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、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。
- (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、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。（「臨床成績」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、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。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。
- (2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3) 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4) 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（「副作用」の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、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。

- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (6) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。（本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。）
- (10) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (11) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (12) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
- (13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、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。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(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	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン（サンディミュン、ネオオーラル）	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラ ジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。
** テラプレビル	テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告 ²⁾ がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	
** グラゾプレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート 等	過度の免疫抑制が起こることがある。〔重要な基本的注意〕の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、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)。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例808例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例236例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例482例及び腎移植症例1,978例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった（表1及び表2）。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した（表3）。

（肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008年12月）承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した心移植症例20例、肺移植症例29例及び脾移植症例36例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症28.2%（24/85）、腎障害9.4%（8/85）、高血糖5.9%（5/85）、高コレステロール血症5.9%（5/85）、中枢神経系障害5.9%（5/85）であった。

（心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012年6月）

○重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者100例（カプセル100例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎33.0%（33/100）、白血球増多13.0%（13/100）、高血糖10.0%（10/100）、下痢9.0%（9/100）、尿糖7.0%（7/100）、リンパ球減少6.0%（6/100）であった。市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者1,015例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖8.0%（81/1,015）、白血球増多4.9%（50/1,015）、リンパ球減少4.2%（43/1,015）、下痢2.6%（26/1,015）、糖尿病2.6%（26/1,015）、高コレステロール血症2.1%（21/1,015）であった。（再審査結果通知：2016年3月）

○関節リウマチ

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した関節リウマチ患者509例（カプセル509例）での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN上昇13.6%（69/506）、クレアチニン上昇9.3%（47/506）等の腎機能検査値異常20.8%（105/506）、腹痛3.7%（19/508）、下痢2.6%（13/508）、悪心2.2%（11/508）等の消化管障害14.8%（75/508）、及びHbA1c上昇6.6%（33/498）、血糖上昇4.4%（22/495）等の耐糖能異常8.9%（45/505）であった。

市販後の調査等において、本剤（カプセル）を投与した関節リウマチ患者3,509例中1,336例（38.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は白血球数増加2.7%（96/3,509）、NAG上昇2.2%（78/3,509）、BUN上昇1.7%（58/3,509）、悪心1.5%（51/3,509）、HbA1c上昇1.4%（50/3,509）、糖尿病1.4%（50/3,509）、下痢1.3%（47/3,509）、腎機能障害1.3%（46/3,509）、リンパ球数減少1.3%（44/3,509）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加1.3%（44/3,509）であった。

（再審査結果通知：2013年9月）

○ループス腎炎

本剤を投与したループス腎炎患者65例（カプセル65例）での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加27.3%（12/44）、尿中NAG増加22.2%（14/63）、鼻咽頭炎15.4%（10/65）、高尿酸血症14.1%（9/64）、白血球増多14.1%（9/64）、クレアチニン上昇12.5%（8/64）、下痢12.3%（8/65）、血圧上昇10.8%（7/65）、高血糖10.9%（7/64）であった。（効能・効果追加時：2007年1月）

*○潰瘍性大腸炎

承認時までの臨床試験において、本剤を最長3カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者137例（カプセル137例）での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦29.2%（40/137）、低マグネシウム血症16.8%（23/137）、ほてり、尿中NAG増加各

13.9%（19/137）、感覚異常12.4%（17/137）、尿蛋白8.0%（11/137）、高血糖7.3%（10/137）、悪心6.6%（9/137）であった。

市販後の調査において、本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者671例での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦7.5%（50/671）、低マグネシウム血症6.3%（42/671）、腎機能障害3.1%（21/671）、肝機能異常3.0%（20/671）、頭痛、クレアチニン上昇各2.5%（17/671）であった。

（再審査結果通知：2017年3月）

○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例（カプセル25例）での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症60.0%（15/25）、血中免疫グロブリン減少48.0%（12/25）、高血糖44.0%（11/25）、肝機能障害40.0%（10/25）、糖尿病32.0%（8/25）、血圧上昇32.0%（8/25）、便秘32.0%（8/25）、腎障害32.0%（8/25）、間質性肺炎増悪28.0%（7/25）、振戦28.0%（7/25）であった。（効能・効果追加時：2013年6月）

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1～5%未満）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。
- 4) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（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）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) イレウス：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置

を行うこと。重症筋無力症ではクラーゼ（0.1～5%未満^{注1)}）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

- 10) 間質性肺炎：関節リウマチ患者では、間質性肺炎（0.1～5%未満^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) 進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) BKウイルス腎症：BKウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可

17) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

注1) 発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

注2) 発現頻度は本剤の関節リウマチでの市販後の調査等の結果に基づいている。

(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%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチンクリアランス低下、尿蛋白）（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、CK（CPK）上昇 ^{注)}	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^{注)} 、幻覚 ^{注)}	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^{注)} 、消化管出血 ^{注)}	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
膵臓		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇）		
血液	好中球減少 ^{注)}	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^{注)} 、発赤 ^{注)} 、眼痛 ^{注)} 、多汗 ^{注)} 、口渴 ^{注)} 、冷感 ^{注)} 、胸痛 ^{注)}	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

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 15) 膵炎：膵炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 16) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。



プログラフ[®]カプセル0.5mg/1mg

表1 主な副作用（移植領域）

項目	発現率 (%)			程度				処置 (タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
膨満感	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率 (%)			悪化の程度 〔中央値 (min~max)〕	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クレアチニン低下	1/1	25/40(62.5)	-*	33.5mL/分(6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19**	41mg/dL(22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18**	285mg/dL(115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0~26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期					異常値出現時期(日) 〔中央値 (min~max)〕	最悪値出現時期(日) 〔中央値 (min~max)〕	
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日			181日~
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2~409)	38(2~409)
BUN上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1~409)	33(1~409)
クレアチニン クレアチニン低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8~86)	48(8~86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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³⁾。〕
- (2)授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕〕

7. 小児等への投与

(1)骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

※(2)心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、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に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている⁴⁾⁵⁾。

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1)免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。
- (2)関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。
- (3)ループス腎炎患者では、28週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。
- (4)関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。
- (5)ラット（1.0~3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁶⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)腎移植

1)承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

Tmax (h)	Cmax (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

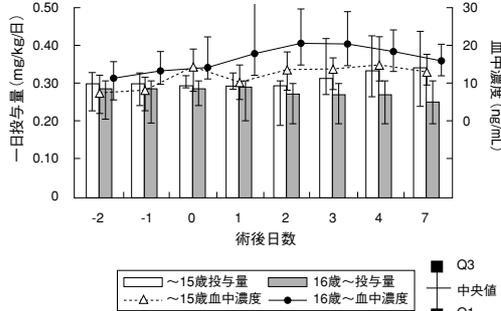
※12時間後血中濃度 (平均±S.D.)
※※生体内利用率

2)市販後の調査において、小児腎移植患者5例(平均年齢9歳)にプログラフ(平均投与量0.218mg/kg)を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F* (%)
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率 (平均±S.D.)

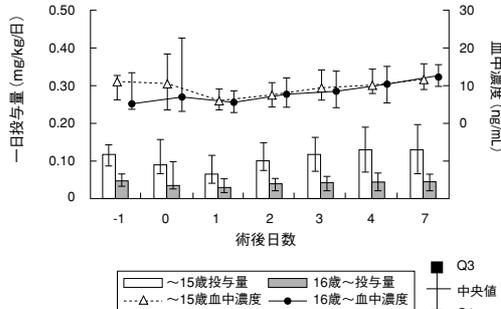
3)市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった⁹⁾。



(2)肝移植

1)小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた¹⁰⁾。(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)

2)市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹¹⁾。

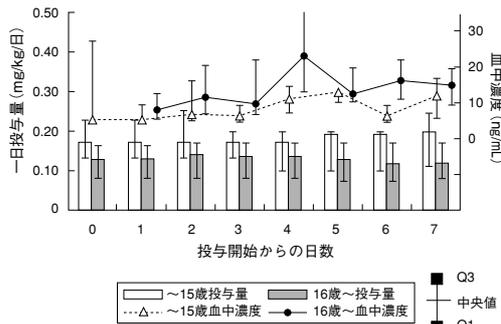


(3)小腸移植(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)

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¹²⁾。

(4)骨髄移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹³⁾。



(5)重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8~16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL(0.65ng/mL~22.44ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった¹⁴⁾。

市販後の調査において、プログラフ(カプセル・顆粒)3mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL(検出限界以下~14.2ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった¹⁵⁾。

(6)関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁶⁾。(外国人データ)

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F* (%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※生体内利用率 (平均±S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した¹⁷⁾。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与8~16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

(7)ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8~16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL(1.70~7.30ng/mL)であった¹⁹⁾。

(8)潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²⁰⁾。

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

(平均±S.D.)

(9)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL(2.52~11.40ng/mL)であった。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日(0.030~0.156mg/kg/日)であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった²¹⁾。

(10)プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²²⁾。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ± S.D.	—	—	—	—	—	1.18 ± 0.50	1.08 ± 0.51

2.吸収

(1)健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した²³⁾。(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を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された²⁴⁾。

3.分布²⁵⁾(参考:ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4.乳汁中移行²⁶⁾(外国人データ)

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた。

5.代謝

(1)本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬物との相互作用の可能性もある。

(2)肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²⁷⁾。(外国人データ)

6.排泄(外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった²⁸⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

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(1990~1991年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例(16.7%)で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、

上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった^{20,30}。

市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった³¹。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1%）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{32,33}。

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 [予防投与]

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発症は18例（14.4%）であった^{34～36}。

市販後の調査（1999～2004年）におけるgrade II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³⁷。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、grade II以上のGVHDの発現率は33.3%（3/9例）であった³⁸。

[治療投与]

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD 39例に対しプログラフ（注射液・カプセル）を投与し、急性GVHD7/13例（53.8%）及び慢性GVHD12/26例（46.2%）が有効以上の効果を示した³⁹。市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8%（42/74例）であった³⁷。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験（1990～1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例（39.8%）で延べ101回みられた^{40,41}。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた⁴²。

市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった⁴³。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996～1998年）、生着率は94.1%（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8%）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{22,44}。

4. 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プログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{45～48}。

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⁴⁹。

5. 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プログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{47,50,51}。

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⁵²。

6. 脾移植における拒絶反応の抑制

外国において脾移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{53,54}。

市販後の調査における脾移植一次治療症例（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⁵⁵。

7. 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プログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{56～58}。

8. 重症筋無力症

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁵⁹。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安

定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった⁶⁰。

ステロイド平均投与量* (mg/日)の推移

	タクロリムス群 [n=40]	プラセボ群 [n=40]	調整済の平均の差** [95%信頼区間]
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	—
投与終了前 12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	-1.58 [-3.342～0.184]
投与終了前 4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	-3.48 [-6.010～-0.953]

*プレドニゾン換算量

(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、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）⁶¹。

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.)

9. 関節リウマチ^{62～65}

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会（ACR）の有効性評価方法での20%改善例の割合（ACR20改善率）は、非高齢者では49.0%（50/102例）、高齢者では50.0%（27/54例）であった。

ACR20改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量*		
	プラセボ	1.5mg	3mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64(14.1)	14/57(24.6)	28/58(48.3)
第Ⅲ相比較試験**	—	—	50/102(49.0)
計	9/64(14.1)	14/57(24.6)	78/160(48.8)

[改善例/症例数 (%)]

*非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3mgである。

**実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

試験名	一日投与量*		
	1.5mg	1.5mg開始 3mgまで増量可	3mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27(33.3)	—	11/25(44.0)
第Ⅲ相高齢者試験	—	27/54(50.0)	—

[改善例/症例数 (%)]

*高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

10. ループス腎炎⁶⁶

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験における最終時の疾患活動性合計スコア*の変化率は-32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々-60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は-22.0%であった。

	タクロリムス群 [n=27]	プラセボ群 [n=34]	群間差の 95%信頼区間
疾患活動性合計スコア* の変化率 (%) mean±S.D.	-32.9±31.0	2.3±38.2	—
1日尿蛋白量の実測値の 変化率 (%) 中央値 (第1四分位、第3四分位)	-60.8 (-73.7、-37.2)	8.7 (-14.0、90.0)	[-115.0～-48.7]
補体（C3）の実測値の 変化率 (%) 中央値 (第1四分位、第3四分位)	16.4 (10.3、27.5)	-2.8 (-11.1、18.2)	[8.5～26.7]
Ccrの実測値の変化率 (%) 中央値 (第1四分位、第3四分位)	-22.0** (-33.5、-4.2)	-1.4 (-19.3、16.9)	[-30.5～-3.4]

*疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体（C3）の5項目のスコア（各々0～3点の4段階）からなる。

**Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

11. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった⁶⁷⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5%（5/11例）であった⁶⁸⁾。両試験とも用量は1回0.025mg/kg 1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した⁶³⁾。

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としてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAIスコアによる改善度）は、それぞれ61.9%（13/21例）⁶⁷⁾及び66.7%（6/9例）⁶⁸⁾であった。

表1 DAIスコア改善率

	改善例/症例数 (%)	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善度*	16/32(50.0)	4/30(13.3)

※DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法^{67),68)}

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件（経口食/絶食）は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目*1 原則、投与4日目	投与1日目（12及び24時間値）	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$
2回目*2 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点（原則、投与7、8日目）で2時点	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^{\#}$
3回目*3 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点（原則、投与12日目）で1時点	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^{\#}$
3回目の調節以降 時（必要に応じて）	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{enough}$

D_{old} ：調節前の投与量（投与開始時は0.025mg/kg）。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30.0 ≤ < 50.0	50.0 ≤ < 70.0	70.0 ≤ < 90.0	90.0 ≤ < 100.0
投与量(mg/回)	1	1.5	2	2.5

D_{new} ：調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1： C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{24h} を用いた式； $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12h} を用いた式； $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2：調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

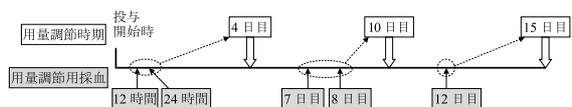
※3： $C^{\#}$ が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（=7.5/12.5倍）した用量とする。

$C^{\#}$ ：1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

$C^{\#}$ ：2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{enough} ：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



12. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎⁶⁹⁾

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを52週間投与した（医師主導治験）。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった。

【薬効薬理】

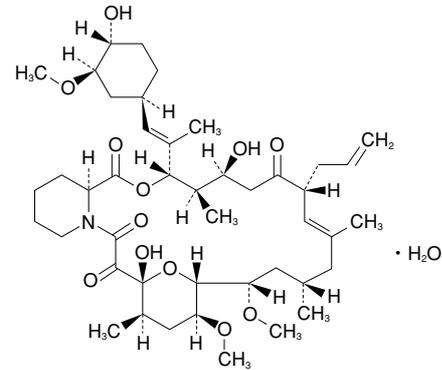
- インターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（TNF） α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{70)~72)}。
- 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている⁷⁰⁾⁷¹⁾。
- 動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる（カニクイザル⁷³⁾、イヌ⁷⁴⁾、ラット⁷⁵⁾）。
- ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{76)~78)}。
- 移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる（マウス⁷⁹⁾、ラット⁸⁰⁾）。
- 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（ヒビ⁸¹⁾、イヌ⁸²⁾、ラット⁸³⁾）。
- ラット心移植モデル⁸⁴⁾、イヌ肺移植モデル⁸⁵⁾及びイヌ脾移植モデル⁸⁶⁾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。
- 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^{87)~89)}。
- マウス腎炎モデルにおいて、抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する⁹⁰⁾⁹¹⁾。
- マウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化T細胞からのインターフェロン γ の産生を抑制し⁹²⁾、大腸炎病態を軽減する⁹³⁾。
- 自己免疫疾患マウスの間質性肺炎モデルの肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁹⁴⁾。また、マウス及びイヌ肺傷害モデルの生存率を改善する⁹⁵⁾⁹⁶⁾。
- [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の振幅を改善する⁹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-trione monohydrate

構造式：



分子式： $C_{44}H_{68}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

カプセル 0.5mg：100カプセル（10カプセル×10）

カプセル 1mg：100カプセル（10カプセル×10）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 6, 1990 [PRG-00191]
- 2) Garg, V. et al. : Hepatology 54(1) : 20, 2011 [PRG-28255]
- 3) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [PRG-01148]
- 4) Curran, C. F. et al. : Transplantation 62(9) : 1376, 1996 [PRG-04546]
- 5) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) : 395, 1997 [PRG-05400]
- 6) 久富晃彦 他 : 社内報告書 (ラット・生殖毒性) (DIR940072)
- 7) 石橋道男 他 : 移植 29(3) : 294, 1994 [PRG-02352]
- 8) 社内報告書 (小児腎移植患者・薬物動態) (DIR080173)
- 9) 社内報告書 (腎移植患者・薬物動態) (DIR080174)
- 10) McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 55(6) : 1328, 1993 [PRG-01716]
- 11) 社内報告書 (肝移植患者・薬物動態) (DIR080175)
- 12) Jain, A. et al. : Transplant. Proc. 26(3) : 1609, 1994 [PRG-02370]
- 13) 社内報告書 (骨髄移植患者・薬物動態) (DIR080176)
- 14) 社内報告書 (重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR090173)
- 15) 社内報告書 (重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR160018)
- 16) 社内報告書 (関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050001)
- 17) 社内報告書 (関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050002)
- 18) 社内報告書 (関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050003)
- 19) 社内報告書 (ループス腎炎患者・薬物動態) (DIR070003)
- 20) 社内報告書 (潰瘍性大腸炎患者・薬物動態) (DIR090108)
- 21) 社内報告書 (多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態) (DIR130021)
- 22) 高原史郎 他 : 今日の移植 12(5) : 537, 1999 [PRG-08414]
- 23) Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 59(2) : 151, 1996 [PRG-03974]
- 24) 社内報告書 (潰瘍性大腸炎患者・薬物動態) (DIR090109)
- 25) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13(3) : 259, 1998 [PRG-06905]
- 26) Jain, A. et al. : Transplantation 64(4) : 559, 1997 [PRG-05533]
- 27) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2741, 1991 [PRG-00688]
- 28) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 29) 上本伸二 他 : 臨床麻酔 17(8) : 1087, 1993 [PRG-01833]
- 30) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61(2) : 247, 1996 [PRG-03643]
- 31) 社内報告書 (肝移植患者・使用成績調査) (DIR080177)
- 32) 上本伸二 他 : 今日の移植 12(4) : 445, 1999 [PRG-08155]
- 33) 上本伸二 他 : 今日の移植 13(2) : 185, 2000 [PRG-08973]
- 34) 平岡 謙 他 : 今日の移植 10(4) : 593, 1997 [PRG-05380]
- 35) 金丸昭久 他 : 今日の移植 11(3) : 367, 1998 [PRG-06465]
- 36) 平岡 謙 他 : 今日の移植 11(5) : 649, 1998 [PRG-07196]
- 37) 社内報告書 (骨髄移植患者・使用成績調査等) (DIR080179)
- 38) 平岡 謙 他 : 今日の移植 13(3) : 277, 2000 [PRG-09279]
- 39) 正岡 徹 他 : 今日の移植 6(3) : 313, 1993 [PRG-01707]
- 40) 深尾 立 他 : 移植 29(6) : 614, 1994 [PRG-02754]
- 41) 落合武徳 他 : 移植 29(6) : 650, 1994 [PRG-02756]
- 42) 高橋公太 他 : 移植 29(6) : 682, 1994 [PRG-02757]
- 43) 社内報告書 (腎移植患者・使用成績調査等) (DIR080178)
- 44) 大島伸一 他 : 移植 36(1) : 20, 2001 [PRG-10222]
- 45) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17(8) : 775, 1998 [PRG-07233]
- 46) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18(4) : 336, 1999 [PRG-07960]
- 47) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65(1) : 109, 1998 [PRG-06237]
- 48) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4) : 764, 1996 [PRG-03803]
- 49) 社内報告書 (心移植患者・使用成績調査等) (DIR120159)
- 50) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60(3) : 580, 1995 [PRG-03344]
- 51) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68(1) : 67, 1999 [PRG-08173]
- 52) 社内報告書 (肺移植患者・特定使用成績調査) (DIR120160)
- 53) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 11(4) : 299, 1997 [PRG-05540]
- 54) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30(2) : 521, 1998 [PRG-06437]
- 55) 社内報告書 (脾移植患者・特定使用成績調査) (DIR120161)
- 56) Atkison, P. et al. : Pediatr. Transplant. 1(2) : 111, 1997 [PRG-08067]
- 57) 古川博之 他 : 今日の移植 10(4) : 527, 1997 [PRG-05378]
- 58) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 250(4) : 567, 2009 [PRG-25785]

- 59) 社内報告書 (全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験) (DIR090168)
- 60) 社内報告書 (重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR090170)
- 61) 社内報告書 (重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験) (DIR090171)
- 62) Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 31(2) : 243, 2004 [PRG-15720]
- 63) 社内報告書 (関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験) (DIR050004)
- 64) 社内報告書 (関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR050005)
- 65) Kawai, S. et al. : Rheumatology 45(4) : 441, 2006 [PRG-19478]
- 66) 社内報告書 (ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR070004)
- 67) 社内報告書 (潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR090105)
- 68) 社内報告書 (潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験) (DIR090106)
- 69) 社内報告書 (多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験) (DIR130022)
- 70) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40(9) : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 71) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(7) : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 72) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(4) : 749, 2001 [PRG-10660]
- 73) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 66, 1990 [PRG-00207]
- 74) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 64, 1987 [PRG-00039]
- 75) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36(1) : 81, 1988 [PRG-00110]
- 76) 岡村直孝 : 移植 26(5) : 436, 1991 [PRG-00678]
- 77) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 93, 1990 [PRG-00216]
- 78) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2825, 1991 [PRG-00715]
- 79) 佐久間庄三 他 : 社内報告書 (マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用) (DIR940004)
- 80) Markus, P. M. et al. : Surgery 110(2) : 357, 1991 [PRG-00582]
- 81) Todo, S. et al. : Surgery 106(2) : 444, 1989 [PRG-00091]
- 82) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 53, 1987 [PRG-00035]
- 83) 江 宏思 他 : 社内報告書 (ラット腎移植モデル・薬理作用) (DIR960009)
- 84) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44(6) : 734, 1987 [PRG-00050]
- 85) 和田洋巳 他 : 今日の移植 5(4) : 387, 1992 [PRG-01270]
- 86) 剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌 93(6) : 626, 1992 [PRG-01169]
- 87) Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. 50(10) : 509, 2001 [PRG-11482]
- 88) Magari, K. et al. : Inflamm. Res. 52(12) : 524, 2003 [PRG-15696]
- 89) Magari, K. et al. : J. Rheumatol. 30(10) : 2193, 2003 [PRG-15312]
- 90) 平山良孝 他 : 社内報告書 (マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060209)
- 91) 平山良孝 他 : 社内報告書 (マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060210)
- 92) 岡田要平 他 : 社内報告書 (IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090125)
- 93) 岡田要平 他 : 社内報告書 (IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090123)
- 94) Fujiki, M. et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 21(6) : 675, 1999 [PRG-08654]
- 95) Koshika, T. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163(1) : 79, 2001 [PRG-10109]
- 96) Koshika, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 515(1-3) : 169, 2005 [PRG-18045]
- 97) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 10(1) : 11, 1997 [PRG-04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤
*日本薬局方

タクロリムスカプセル プログラフ®カプセル5mg

Prograf® Capsules 5mg

日本標準商品分類番号	
873999	
承認番号	20500AMZ00158
薬価収載	2000年11月
販売開始	2000年11月
再審査結果	2017年3月
効能追加	2011年7月
国際誕生	1993年4月

貯法：室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存
すること。〕

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注意：【取扱上の注意】の項参照

【警告】

- 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、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- 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。
- 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。（「薬物動態」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

有効成分 (1カプセル中)	添加物
日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして5mg)	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・号数・重量	識別コード	
硬カプセル剤	灰赤色		田657	
		号数		重量
		4号		約180mg

【効能・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
- 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 骨髄移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。

(3)潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

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小量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考に投与

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。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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には全血中濃度を測定すること。
- (2)カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 1)顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；「薬物動態」の項参照)
 - 2)カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (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。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮すること。
- (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ので注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (5)肝移植、腎移植及び骨髄移植では、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。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (6)骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。
- (7)肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (8)潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- ** (9)潰瘍性大腸炎では、原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
 - 1)初回投与から2週間まで
 - ・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。

- ・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
 - ・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。
- 2)2週以降
 - ・投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
 - 3)用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- (10)潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
 - (11)潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
 - (12)潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

- (1)腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (2)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3)高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4)本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。
- (5)高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (8)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者に

において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

- (9)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。
- (10)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。
- (11)潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。「薬物動態」の項参照

(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	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(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 ゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン 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 トフィソバム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。
** テラプレビル	テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告 ²⁾ がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	
** グラゾプレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
** オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル(25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。

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

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した肝移植症例808例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例236例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例482例及び腎移植症例1,978例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。

腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008年12月)

承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した心移植症例20例、肺移植症例29例及び脾移植症例36例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症28.2%(24/85)、腎障害9.4%(8/85)、高血糖5.9%(5/85)、高コレステロール

血症5.9%(5/85)、中枢神経系障害5.9%(5/85)であった。

(心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012年6月)

**○潰瘍性大腸炎

承認時までの臨床試験において、本剤を最長3カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者137例(カプセル137例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦29.2%(40/137)、低マグネシウム血症16.8%(23/137)、ほてり、尿中NAG増加各13.9%(19/137)、感覚異常12.4%(17/137)、尿蛋白8.0%(11/137)、高血糖7.3%(10/137)、悪心6.6%(9/137)であった。

市販後の調査において、本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者671例での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦7.5%(50/671)、低マグネシウム血症6.3%(42/671)、腎機能障害3.1%(21/671)、肝機能異常3.0%(20/671)、頭痛、クレアチニン上昇各2.5%(17/671)であった。

(再審査結果通知：2017年3月)

(1)重大な副作用

- 急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害(0.1～5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害(ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留(各0.1～5%未満)があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害(0.1～5%未満)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。
- 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(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) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 7) イレウス：イレウス (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各0.1～5%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 10) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15%以上) が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) 進行性多巣性白質脳症 (PML)：進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) BKウイルス腎症：BKウイルス腎症 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (0.1～5%未満) (初期症状：発熱、リンパ節腫大等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 14) 膵炎：膵炎 (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 15) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1～5%未満)、高血糖 (15%以上) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 16) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(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%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニークリアランス低下、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、CK (CPK) 上昇 ^{注)}	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^{注)} 、幻覚 ^{注)}	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^{注)} 、消化管出血 ^{注)}	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
隣臓		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇)		
血液	好中球減少 ^{注)}	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^{注)} 、発赤 ^{注)} 、眼痛 ^{注)} 、多汗 ^{注)} 、口渴 ^{注)} 、冷感 ^{注)} 、胸痛 ^{注)}	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

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

表1 主な副作用（移植領域）

項目	発現率 (%)			程度				処置 (タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率 (%)			悪化の程度 中央値 〔(min~max)〕	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	1/1	25/40(62.5)	-*	33.5mL/分(6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19***	41mg/dL(22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19***	1.8mg/dL(0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18***	285mg/dL(115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0~26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

***カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 中央値 〔(min~max)〕	最悪値出現時期(日) 中央値 〔(min~max)〕
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2~409)	38(2~409)
BUN上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1~409)	33(1~409)
クレアチニン クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8~86)	48(8~86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。〕

(2)授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

(1)骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

** (2)心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている⁴⁾⁵⁾。

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1)免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

(2)ラット（1.0~3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁶⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)腎移植

1)承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

Tmax (h)	Cmax (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

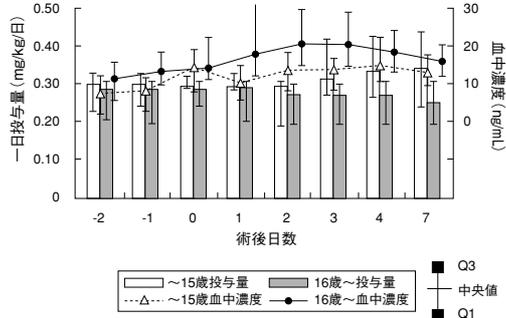
2)市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/

kg) を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F* (%)
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

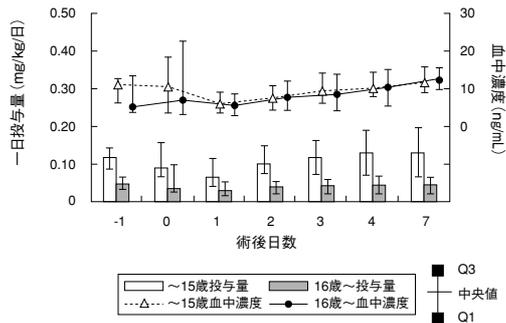
*生体内利用率 (平均±S.D.)

3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった⁹⁾。



(2)肝移植

- 小児肝移植患者 (平均年齢5.3歳) においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた¹⁰⁾。(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)
- 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹¹⁾。

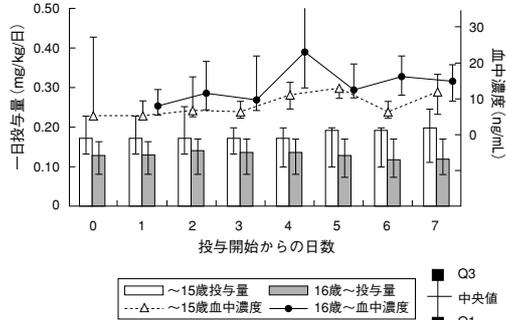


(3)小腸移植 (外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)

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¹²⁾。

(4)骨髄移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹³⁾。



(5)潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁴⁾。

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

(平均±S.D.)

(6)プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁵⁾。

症例番号	投与量 (mg/kg/日)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値±S.D.	—	—	—	—	—	1.18±0.50	1.08±0.51

プログラフ[®]カプセル5mg



2. 吸収

- 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した¹⁶⁾。(外国人データ)
- 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された¹⁷⁾。

3. 分布¹⁸⁾ (参考: ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4. 乳汁中移行¹⁹⁾ (外国人データ)

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた。

5. 代謝

- 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性はある。
- 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²⁰⁾。(外国人データ)

6. 排泄 (外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった²¹⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

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 (1990~1991年) において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ (注射液・カプセル) が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例 (16.7%) で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990~1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ (注射液・カプセル) が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった²²⁾²³⁾。

市販後の調査 (1993~2003年) における6カ月累積生存率は、成人 (244例) では74.1%、小児 (504例) では87.9%であった²⁴⁾。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果 (1997~1998年)、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例 (57.1%) であった。プログラフカプセルからの切り換え例 (8例) での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった²⁵⁾²⁶⁾。

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 [予防投与]

承認時までの臨床試験 (1991~1996年) において、骨髄移植後の移植片対宿主病 (GVHD) の予防を目的にプログラフ (注射液・カプセル) を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる grade II 以上の GVHD の発症は18例 (14.4%) であった^{27)~29)}。

市販後の調査 (1999~2004年) における grade II 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³⁰⁾。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果 (1996~1998年)、grade II 以上の GVHD の発現率は33.3% (3/9例) であった³¹⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験 (1990~1993年) において、骨髄移植後の GVHD 39例に対しプログラフ (注射液・カプセル) を投与し、急性 GVHD 7/13例 (53.8%) 及び慢性 GVHD 12/26例 (46.2%) が有効以上の効果を示した³²⁾。

市販後の調査 (1994~2004年) における急性 GVHD に対する有効率は、56.8% (42/74例) であった³⁰⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験 (1990~1994年) において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例 (39.8%) で延べ101回みられた⁷⁾³³⁾³⁴⁾。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ (注射液・カプセル) が投与され、55例 (52.9%) で「有効」以上の成績が得られた³⁵⁾。

市販後の調査 (1996~2006年) における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人 (1,233例) ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児 (205例) ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった³⁶⁾。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果 (1996~1998年)、生着率は94.1% (16/17例)、拒絶反応が発現した症例は2/17例 (11.8%) であった。プロ

グラフカプセルからの切り換え例 (19例) での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった¹⁵⁾³⁷⁾。

4. 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プログラフ (注射液・カプセル) の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{38)~41)}。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⁴²⁾。

5. 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プログラフ (注射液・カプセル) の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴⁰⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。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⁴⁵⁾。

6. 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プログラフ (注射液・カプセル) の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾。

7. 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プログラフ (注射液・カプセル) の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{49)~51)}。

8. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率 (DAIスコアによる改善度) は表1のとおりであった⁵²⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率 (DAIスコアによる改善度) は45.5% (5/11例) であった⁵³⁾。両試験とも用量は1回0.025mg/kg 1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度 (10~15ng/mL) となるよう用量調節した⁵³⁾。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としてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率 (DAIスコアによる改善度) は、それぞれ61.9% (13/21例)⁵²⁾及び66.7% (6/9例)⁵³⁾であった。

表1 DAIスコア改善率

	改善例/症例数 (%)	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善率*	16/32 (50.0)	4/30 (13.3)

*DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。
注)第Ⅲ相試験での用量調節法⁵²⁾⁵³⁾

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件 (経口食/絶食) は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目*1 原則、投与4日目	投与1日目 (12及び24時間間)	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$
2回目*2 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点 (原則、投与7、8日目) で2時点	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^{\$}$
3回目*3 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点 (原則、投与12日目) で1時点	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^{\$}$

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
3回目の調節以降随時（必要に応じて）	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{\text{new}}=D_{\text{old}} \times 7.5 / C_{\text{rough}}$

D_{old} ：調節前の投与量（投与開始時は0.025mg/kg）。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重 (kg)	30 ≤ ~ < 50.0	50.0 ≤ ~ < 70.0	70.0 ≤ ~ < 90.0	90.0 ≤ ~ ≤ 100.0
投与量 (mg/回)	1	1.5	2	2.5

D_{new} ：調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1： C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{24h} を用いた式； $D_{\text{new}}=D_{\text{old}} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12h} を用いた式； $D_{\text{new}}=D_{\text{old}} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2：調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

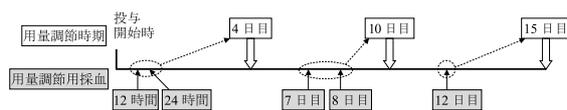
※3： C^* が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（=7.5/12.5倍）した用量とする。

C^* ：1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

C^* ：2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{rough} ：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



【薬効薬理】

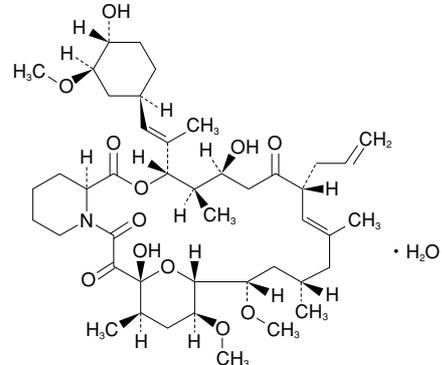
- インターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（TNF） α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{54)~56)}。
- 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。
- 動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる（カニクイザル⁵⁷⁾、イヌ⁵⁸⁾、ラット⁵⁹⁾）。
- ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{60)~62)}。
- 移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる（マウス⁶³⁾、ラット⁶⁴⁾）。
- 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⁶⁵⁾、イヌ⁶⁶⁾、ラット⁶⁷⁾）。
- ラット心移植モデル⁶⁸⁾、イヌ肺移植モデル⁶⁹⁾及びイヌ膵移植モデル⁷⁰⁾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。
- マウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化T細胞からのインターフェロン γ の産生を抑制し⁷¹⁾、大腸炎病態を軽減する⁷²⁾。

【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₀NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

20カプセル（10カプセル×2）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 6, 1990 [PRG-00191]
- Garg, V. et al. : Hepatology 54(1) : 20, 2011 [PRG-28255]
- Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [PRG-01148]
- Curran, C. F. et al. : Transplantation 62(9) : 1376, 1996 [PRG-04546]
- Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) : 395, 1997 [PRG-05400]
- 久富晃彦 他：社内報告書（ラット・生殖毒性）(DIR940072)
- 石橋道男 他：移植 29(3) : 294, 1994 [PRG-02352]
- 社内報告書（小児腎移植患者・薬物動態）(DIR080173)
- 社内報告書（腎移植患者・薬物動態）(DIR080174)
- McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 55(6) : 1328, 1993 [PRG-01716]
- 社内報告書（肝移植患者・薬物動態）(DIR080175)
- Jain, A. et al. : Transplant. Proc. 26(3) : 1609, 1994 [PRG-02370]
- 社内報告書（骨髄移植患者・薬物動態）(DIR080176)
- 社内報告書（潰瘍性大腸炎患者・薬物動態）(DIR090108)
- 高原史郎 他：今日の移植 12(5) : 537, 1999 [PRG-08414]

- 16) Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 59(2) : 151, 1996 [PRG-03974]
- 17) 社内報告書 (潰瘍性大腸炎患者・薬物動態) (DIR090109)
- 18) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13(3) : 259, 1998 [PRG-06905]
- 19) Jain, A. et al. : Transplantation 64(4) : 559, 1997 [PRG-05533]
- 20) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2741, 1991 [PRG-00688]
- 21) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 22) 上本伸二 他 : 臨床麻酔 17(8) : 1087, 1993 [PRG-01833]
- 23) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61(2) : 247, 1996 [PRG-03643]
- 24) 社内報告書 (肝移植患者・使用成績調査) (DIR080177)
- 25) 上本伸二 他 : 今日の移植 12(4) : 445, 1999 [PRG-08155]
- 26) 上本伸二 他 : 今日の移植 13(2) : 185, 2000 [PRG-08973]
- 27) 平岡 諱 他 : 今日の移植 10(4) : 593, 1997 [PRG-05380]
- 28) 金丸昭久 他 : 今日の移植 11(3) : 367, 1998 [PRG-06465]
- 29) 平岡 諱 他 : 今日の移植 11(5) : 649, 1998 [PRG-07196]
- 30) 社内報告書 (骨髄移植患者・使用成績調査等) (DIR080179)
- 31) 平岡 諱 他 : 今日の移植 13(3) : 277, 2000 [PRG-09279]
- 32) 正岡 徹 他 : 今日の移植 6(3) : 313, 1993 [PRG-01707]
- 33) 深尾 立 他 : 移植 29(6) : 614, 1994 [PRG-02754]
- 34) 落合武徳 他 : 移植 29(6) : 650, 1994 [PRG-02756]
- 35) 高橋公太 他 : 移植 29(6) : 682, 1994 [PRG-02757]
- 36) 社内報告書 (腎移植患者・使用成績調査等) (DIR080178)
- 37) 大島伸一 他 : 移植 36(1) : 20, 2001 [PRG-10222]
- 38) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17(8) : 775, 1998 [PRG-07233]
- 39) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18(4) : 336, 1999 [PRG-07960]
- 40) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65(1) : 109, 1998 [PRG-06237]
- 41) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4) : 764, 1996 [PRG-03803]
- 42) 社内報告書 (心移植患者・使用成績調査等) (DIR120159)
- 43) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60(3) : 580, 1995 [PRG-03344]
- 44) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68(1) : 67, 1999 [PRG-08173]
- 45) 社内報告書 (肺移植患者・特定使用成績調査) (DIR120160)
- 46) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 11(4) : 299, 1997 [PRG-05540]
- 47) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30(2) : 521, 1998 [PRG-06437]
- 48) 社内報告書 (膵移植患者・特定使用成績調査) (DIR120161)
- 49) Atkison, P. et al. : Pediatr. Transplant. 1(2) : 111, 1997 [PRG-08067]
- 50) 古川博之 他 : 今日の移植 10(4) : 527, 1997 [PRG-05378]
- 51) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 250(4) : 567, 2009 [PRG-25785]
- 52) 社内報告書 (潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR090105)
- 53) 社内報告書 (潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験) (DIR090106)
- 54) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40(9) : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 55) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(7) : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 56) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(4) : 749, 2001 [PRG-10660]
- 57) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 66, 1990 [PRG-00207]
- 58) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 64, 1987 [PRG-00039]
- 59) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36(1) : 81, 1988 [PRG-00110]
- 60) 岡村直孝 : 移植 26(5) : 436, 1991 [PRG-00678]
- 61) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 93, 1990 [PRG-00216]
- 62) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2825, 1991 [PRG-00715]
- 63) 佐久間庄三 他 : 社内報告書 (マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用) (DIR940004)
- 64) Markus, P. M. et al. : Surgery 110(2) : 357, 1991 [PRG-00582]
- 65) Todo, S. et al. : Surgery 106(2) : 444, 1989 [PRG-00091]
- 66) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 53, 1987 [PRG-00035]
- 67) 江 宏思 他 : 社内報告書 (ラット腎移植モデル・薬理作用) (DIR960009)
- 68) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44(6) : 734, 1987 [PRG-00050]
- 69) 和田洋巳 他 : 今日の移植 5(4) : 387, 1992 [PRG-01270]
- 70) 剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌 93(6) : 626, 1992 [PRG-01169]
- 71) 岡田要平 他 : 社内報告書 (IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090125)
- 72) 岡田要平 他 : 社内報告書 (IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090123)

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。
 アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
 ☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤

プロGRAF® 注射液 2mg
プロGRAF® 注射液 5mg

タクロリムス水和物注射液

Prograf® Injection 2mg・5mg

	2mg	5mg
承認番号	22300AMX00009	20500AMZ00155
薬価収載	2011年3月	1993年5月
販売開始	2011年5月	1993年6月
再審査結果	2012年6月	
効能追加	2011年7月	
国際誕生	1993年4月	

貯 法：遮光して室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後2年）

【警告】

- (1)本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、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、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- (2)臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (3)カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分（1管中）	添加物（1管中）
プロGRAF注射液 2mg*	日局 タクロリムス水和物 2.04mg (タクロリムスとして2mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 80mg
プロGRAF注射液 5mg**	日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして5mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 200mg

※1管0.4mL
※※1管1mL

2. 製剤の性状

	剤形	色・形状	pH	浸透圧比***
プロGRAF注射液 2mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の粘 稠性のある液	4.5~7.5*	1.3~1.7*
プロGRAF注射液 5mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の粘 稠性のある液	4.5~7.5**	1.3~1.7**

※本品0.2mLに生理食塩液を加えて20mLとした液
※※本品1mLに生理食塩液を加えて100mLとした液
※※※生理食塩液に対する比

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

骨髄移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

肝移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

心移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

肺移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

膵移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

小腸移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (2)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (3)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。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。
- (4)肝移植、腎移植及び骨髄移植では、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。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (5)骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病発症時には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。
- (6)肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (2)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3)肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- (4)腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある。〕
- (5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6)感染症のある患者〔感染症が悪化する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。
- (2)ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。
- (3)本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤（アシクロビル、ガンシクロビル等）とは混注しないこと。
- (4)腎障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、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。
- (5)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (6)高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (7)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)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。
- (9)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (10)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (11)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (12)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。
- (13)移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン (サンディミュン、 ネオオラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (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)	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。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*** 抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン 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 トフィソバム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** テラプレビル	テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告 ²⁾ がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。
** グラゾプレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
*** オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等	過度の免疫抑制が起こることがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	ともに免疫抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エブレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、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）。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例808例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例236例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例482例及び腎移植症例1,978例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった（表1及び表2）。

腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した（表3）。

（肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008年12月）

承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した心移植症例20例、肺移植症例29例及び脾移植症例36例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症28.2%（24/85）、腎障害9.4%（8/85）、高血糖5.9%（5/85）、高コレステロール血症5.9%（5/85）、中枢神経系障害5.9%（5/85）であった。

（心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012年6月）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック：添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック（0.1%未満）の発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各0.1～5%未満）があらわ

れることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 4) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1～5%未満）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。
- 5) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（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）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) イレウス：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 10) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 11) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) 進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、

言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 13) BKウイルス腎症：BKウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 15) 肺炎：肺炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 16) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 17) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(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%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白) (23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇 ^(注)	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^(注) 、幻覚 ^(注)	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^(注) 、消化管出血 ^(注)	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
脾臓		アマラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		
血液	好中球減少 ^(注)	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^(注) 、発赤 ^(注) 、眼痛 ^(注) 、多汗 ^(注) 、口渴 ^(注) 、冷感 ^(注) 、胸痛 ^(注)	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

注) 頻度不明

表1 主な副作用（移植領域）

項目	発現率 (%)			程度				処置 (タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率 (%)			悪化の程度 〔中央値 (min~max)〕	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	1/1	25/40(62.5)	-*	33.5mL/分(6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19***	41mg/dL(22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19***	1.8mg/dL(0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18***	285mg/dL(115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0~26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 〔中央値 (min~max)〕	最悪値出現時期(日) 〔中央値 (min~max)〕
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2~409)	38(2~409)
BUN上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1~409)	33(1~409)
クレアチニン クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8~86)	48(8~86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。〕

(2)授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

(1)骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

(2)心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植では小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている⁴⁾⁵⁾。

処置：脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. 適用上の注意

(1)アンプルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

(2)保管時：冷蔵庫など低温（10℃以下）に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。

(3)輸液セット等の使用時：ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液セット等の使用は避けること。〔本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。また、タクロリムスはPVC製の器具等に吸着する。〕

(4)輸液ポンプ使用時：本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。〔本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。〕

10. その他の注意

(1)免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

(2)ラット（1.0~3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁶⁾。

(3)添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁷⁾⁸⁾

1)承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフ注射液0.075mg/kgを静脈内に4時間持続注入したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Cl [*] (L/h·kg)	Vdss ^{**} (L/kg)	C _{1h} ^{***} (ng/mL)
7.9±5.2	746±314	0.12±0.05	1.010±0.382	78±19

※クリアランス

(平均±S.D.)

※※分布容積

※※※4時間点滴終了時血中濃度

また、プログラフカプセルが術前に投与されていた成人腎移植患者14例に、術後にプログラフ注射液（平均0.096mg/kg（範囲0.041~0.104mg/kg））を静脈内に24時間持続注入したときの血中濃度は、注入開始4時間後で30ng/mL、24時間後で38ng/mLであった。

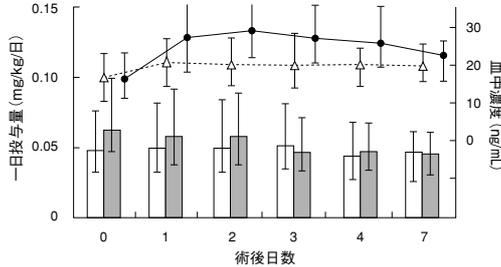
2)市販後の調査において、小児腎移植患者8例（平均年齢9歳）にプログラフ注射液（平均投与量0.079mg/kg）を24時間持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁹⁾。

AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CI [®] (L/h·kg)
772±337	0.098±0.0367

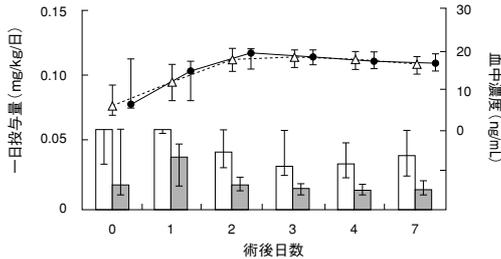
※クリアランス (平均±S.D.)

- 3) 市販後の調査において得られた移植初期もしくは投与開始初期の1日投与量と血中濃度は次のとおりであった^{10)~12)}。

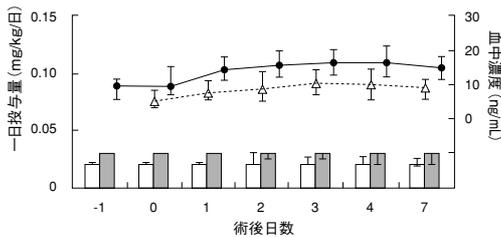
腎移植



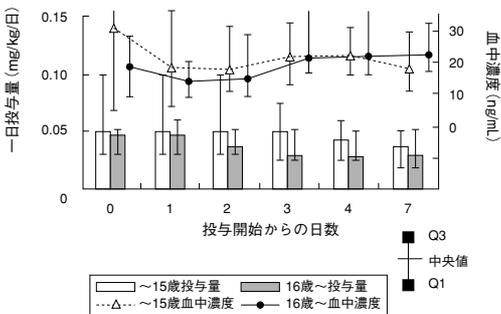
肝移植



骨髄移植 (予防)



骨髄移植 (治療)



2. 分布¹³⁾ (参考: ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、

特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

3. 乳汁中移行¹⁴⁾ (外国人データ)

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた。

4. 代謝

(1) 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性はある。

(2) 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった¹⁵⁾。(外国人データ)

5. 排泄 (外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった¹⁶⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

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(1990~1991年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例(16.7%)で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990~1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった¹⁷⁾¹⁸⁾。

市販後の調査(1993~2003年)における6カ月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった¹⁹⁾。

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 [予防投与]

承認時までの臨床試験(1991~1996年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的にプログラフ(注射液・カプセル)を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発症は18例(14.4%)であった^{20)~22)}。

市販後の調査(1999~2004年)におけるgrade II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²³⁾。なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990~1993年)において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ(注射液・カプセル)を投与し、急性GVHD 7/13例(53.8%)及び慢性GVHD 12/26例(46.2%)が有効以上の効果を示した²⁴⁾。

市販後の調査(1994~2004年)における急性GVHDに対する有効率は、56.8%(42/74例)であった²³⁾。

プログラフ®注射液
2mg/5mg

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験（1990～1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例（39.8%）で延べ101回みられた⁷⁾²⁵⁾²⁶⁾。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた²⁷⁾。

市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった²⁸⁾。

4. 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プログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{29)～32)}。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³³⁾。

5. 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プログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている³¹⁾³⁴⁾³⁵⁾。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³⁶⁾。

6. 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プログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている³⁷⁾³⁸⁾。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³⁹⁾。

7. 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プログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{40)～42)}。

【薬効薬理】

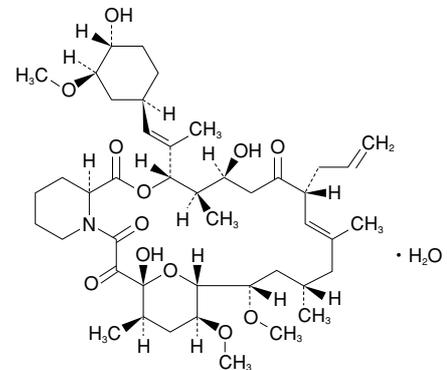
1. インターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（TNF） α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{43)～45)}。
2. 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている⁴³⁾⁴⁴⁾。
3. 動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる（カニクイザル⁴⁶⁾、イヌ⁴⁷⁾、ラット⁴⁸⁾）。
4. ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{49)～51)}。
5. 移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる（マウス⁵²⁾、ラット⁵³⁾）。
6. 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⁵⁴⁾、イヌ⁵⁵⁾、ラット⁵⁶⁾）。
7. ラット心移植モデル⁵⁷⁾、イヌ肺移植モデル⁵⁸⁾及びイヌ膵移植モデル⁵⁹⁾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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール／水系）

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

注射液 2 mg/0.4mL：5管

注射液 5 mg/1 mL：5管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 6, 1990 [PRG-00191]
- 2) Garg, V. et al. : Hepatology 54(1) : 20, 2011 [PRG-28255]
- 3) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [PRG-01148]
- 4) Curran, C. F. et al. : Transplantation 62(9) : 1376, 1996 [PRG-04546]
- 5) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) : 395, 1997 [PRG-05400]
- 6) 久富晃彦 他：社内報告書（ラット・生殖毒性）（DIR940072）
- 7) 石橋道男 他：移植 29(3) : 294, 1994 [PRG-02352]
- 8) 園田孝夫 他：社内報告書（腎移植患者・薬物動態）（DIR950007）
- 9) 社内報告書（小児腎移植患者・薬物動態）（DIR080173）
- 10) 社内報告書（腎移植患者・薬物動態）（DIR080174）
- 11) 社内報告書（肝移植患者・薬物動態）（DIR080175）
- 12) 社内報告書（骨髄移植患者・薬物動態）（DIR080176）
- 13) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13(3) : 259, 1998 [PRG-06905]
- 14) Jain, A. et al. : Transplantation 64(4) : 559, 1997 [PRG-05533]
- 15) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2741, 1991 [PRG-00688]

- 16) Venkataramanan, R. et al. : *Transplant. Proc.* 23(6) : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 17) 上本伸二 他 : *臨床麻酔* 17(8) : 1087, 1993 [PRG-01833]
- 18) Inomata, Y. et al. : *Transplantation* 61(2) : 247, 1996 [PRG-03643]
- 19) 社内報告書 (肝移植患者・使用成績調査) (DIR080177)
- 20) 平岡 諦 他 : *今日の移植* 10(4) : 593, 1997 [PRG-05380]
- 21) 金丸昭久 他 : *今日の移植* 11(3) : 367, 1998 [PRG-06465]
- 22) 平岡 諦 他 : *今日の移植* 11(5) : 649, 1998 [PRG-07196]
- 23) 社内報告書 (骨髄移植患者・使用成績調査等) (DIR080179)
- 24) 正岡 徹 他 : *今日の移植* 6(3) : 313, 1993 [PRG-01707]
- 25) 深尾 立 他 : *移植* 29(6) : 614, 1994 [PRG-02754]
- 26) 落合武徳 他 : *移植* 29(6) : 650, 1994 [PRG-02756]
- 27) 高橋公太 他 : *移植* 29(6) : 682, 1994 [PRG-02757]
- 28) 社内報告書 (腎移植患者・使用成績調査等) (DIR080178)
- 29) Reichart, B. et al. : *J. Heart Lung Transplant.* 17(8) : 775, 1998 [PRG-07233]
- 30) Taylor, D. O. et al. : *J. Heart Lung Transplant.* 18(4) : 336, 1999 [PRG-07960]
- 31) Mentzer, R. M. Jr. et al. : *Transplantation* 65(1) : 109, 1998 [PRG-06237]
- 32) Pham, S. M. et al. : *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 111(4) : 764, 1996 [PRG-03803]
- 33) 社内報告書 (心移植患者・使用成績調査等) (DIR120159)
- 34) Keenan, R. J. et al. : *Ann. Thorac. Surg.* 60(3) : 580, 1995 [PRG-03344]
- 35) Reichenspurner, H. et al. : *Transplantation* 68(1) : 67, 1999 [PRG-08173]
- 36) 社内報告書 (肺移植患者・特定使用成績調査) (DIR120160)
- 37) Gruessner, R. W. G. : *Clin. Transplant.* 11(4) : 299, 1997 [PRG-05540]
- 38) Corry, R. J. et al. : *Transplant. Proc.* 30(2) : 521, 1998 [PRG-06437]
- 39) 社内報告書 (脾移植患者・特定使用成績調査) (DIR120161)
- 40) Atkison, P. et al. : *Pediatr. Transplant.* 1(2) : 111, 1997 [PRG-08067]
- 41) 古川博之 他 : *今日の移植* 10(4) : 527, 1997 [PRG-05378]
- 42) Kareem, M. A. et al. : *Ann. Surg.* 250(4) : 567, 2009 [PRG-25785]
- 43) Kino, T. et al. : *J. Antibiot.* 40(9) : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 44) Sakuma, S. et al. : *Br. J. Pharmacol.* 130(7) : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 45) Sakuma, S. et al. : *Int. Immunopharmacol.* 1(4) : 749, 2001 [PRG-10660]
- 46) Monden, M. et al. : *Transplant. Proc.* 22(1) Suppl.1 : 66, 1990 [PRG-00207]
- 47) Todo, S. et al. : *Transplant. Proc.* 19(5) Suppl.6 : 64, 1987 [PRG-00039]
- 48) 稲垣和郎 : *広島大学医学雑誌* 36(1) : 81, 1988 [PRG-00110]
- 49) 岡村直孝 : *移植* 26(5) : 436, 1991 [PRG-00678]
- 50) Mazzaferro, V. et al. : *Transplant. Proc.* 22(1) Suppl.1 : 93, 1990 [PRG-00216]
- 51) Loreal, O. et al. : *Transplant. Proc.* 23(6) : 2825, 1991 [PRG-00715]
- 52) 佐久間庄三 他 : 社内報告書 (マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用) (DIR940004)
- 53) Markus, P. M. et al. : *Surgery* 110(2) : 357, 1991 [PRG-00582]
- 54) Todo, S. et al. : *Surgery* 106(2) : 444, 1989 [PRG-00091]
- 55) Ochiai, T. et al. : *Transplant. Proc.* 19(5) Suppl.6 : 53, 1987 [PRG-00035]
- 56) 江 宏思 他 : 社内報告書 (ラット腎移植モデル・薬理作用) (DIR960009)
- 57) Ochiai, T. et al. : *Transplantation* 44(6) : 734, 1987 [PRG-00050]
- 58) 和田洋巳 他 : *今日の移植* 5(4) : 387, 1992 [PRG-01270]
- 59) 剣持 敬 他 : *日本外科学会雑誌* 93(6) : 626, 1992 [PRG-01169]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
 ☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

47845SgG
PRG31636Z01

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤

プロGRAF® 顆粒0.2mg
プロGRAF® 顆粒1mg

タクロリムス水和物顆粒

Prograf® Granules 0.2mg・1mg

日本標準商品分類番号

8 7 3 9 9 9

	顆粒0.2mg	顆粒1mg
承認番号	21300AMZ00031	21300AMZ00032
薬価収載	2001年6月	
販売開始	2001年7月	
再審査結果	2016年3月	
効能追加	2011年7月	
国際誕生	1993年4月	

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

【警告】

- (1)本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、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、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- (2)臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- (3)顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。（「薬物動態」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (3)カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
プロGRAF顆粒0.2mg	1包 (0.1g) 中 日局 タクロリムス水和物 0.204mg (タクロリムスとして0.2mg)	乳糖水和物、 ヒプロメロース、クロ スカルメロ ースナトリ ウム
プロGRAF顆粒1mg	1包 (0.5g) 中 日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	

2. 製剤の性状

	剤形	色
プロGRAF顆粒0.2mg	顆粒	白色
プロGRAF顆粒1mg	顆粒	白色

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1)骨髄移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- * (2)重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。]

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

脾移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発

現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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には全血中濃度を測定すること。
- (2)顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 1)顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；「薬物動態」の項参照)
 - 2)顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上0.5mgカプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。
 - 3)カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (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。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮すること。
- (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ので注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (5)肝移植、腎移植及び骨髄移植では、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。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (6)骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。
- (7)重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (8)肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

- (1)腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (2)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3)高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4)本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。
- (5)高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。
- (8)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9)重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。(本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。)
- (10)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (11)移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(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	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (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)	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。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** テラプレビル	テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告 ²⁾ がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。
** グラゾプレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
** オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート 等	過度の免疫抑制が起こることがある。〔重要な基本的注意〕の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エブレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、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）。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例808例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例236例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例482例及び腎移植症例1,978例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった（表1及び表2）。

腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した（表3）。

（肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008年12月）

承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した心移植症例20例、肺移植症例29例及び脾移植症例36例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症28.2%（24/85）、腎障害9.4%（8/85）、高血糖5.9%（5/85）、高コレステロール血症5.9%（5/85）、中枢神経系障害5.9%（5/85）であった。

（心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012年6月）

*○重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者100例（カプセル100例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎33.0%（33/100）、白血球増多13.0%（13/100）、高血糖10.0%（10/100）、下痢9.0%（9/100）、尿糖7.0%（7/100）、リンパ球減少6.0%（6/100）であった。

市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者1,015例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖8.0%（81/1,015）、白血球増多4.9%（50/1,015）、リンパ球減少4.2%（43/1,015）、下痢2.6%（26/1,015）、糖尿病2.6%（26/1,015）、高コレステロール血症2.1%（21/1,015）であった。

（再審査結果通知：2016年3月）

(1) 重大な副作用

1) 急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、頻回臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中β₂

ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1～5%未満）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。

4) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

5) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（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）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

7) イレウス：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

8) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

*9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満[※]）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

10) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの

再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

- 11) 進行性多巣性白質脳症 (PML) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) BKウイルス腎症 : BKウイルス腎症 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) リンパ腫等の悪性腫瘍 : Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (0.1~5%未満) (初期症状 : 発熱、リンパ節腫大等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 14) 膵炎 : 膵炎 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 15) 糖尿病、高血糖 : 糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1~5%未満)、高血糖 (15%以上) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 16) 肝機能障害、黄疸 : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

*注) 発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

(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。

と。

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチンクリアランス低下、尿蛋白) ^(注) (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、CK (CPK) 上昇 ^(注)	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^(注) 、幻覚 ^(注)	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^(注) 、消化管出血 ^(注)	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
膵臓		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		
血液	好中球減少 ^(注)	貧血、血小板增多、血小板減少、白血球增多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^(注) 、発赤 ^(注) 、眼痛 ^(注) 、多汗 ^(注) 、口渴 ^(注) 、冷感 ^(注) 、胸痛 ^(注)	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

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

表1 主な副作用 (移植領域)

項目	発現率 (%)			程度				処置 (タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39 (20.5)	18/190 (9.5)	38/328 (11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190 (5.8)	34/328 (10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39 (2.6)	18/190 (9.5)	18/328 (5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190 (4.2)	22/328 (6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190 (11.6)	13/328 (4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39 (5.1)	31/190 (16.3)	9/328 (2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309 (24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309 (25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率 (%)			悪化の程度 〔中央値 (min~max)〕	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	1/1	25/40(62.5)	—*	33.5mL/分(6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19**	41mg/dL(22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18**	285mg/dL(115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0~26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 〔中央値 (min~max)〕	最悪値出現時期(日) 〔中央値 (min~max)〕
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2~409)	38(2~409)
BUN上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1~409)	33(1~409)
クレアチニン クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8~86)	48(8~86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。〕
- (2)授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

- (1)骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）
- (2)心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び重症筋無力症では小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている⁴⁾⁵⁾。
処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. その他の注意

- (1)免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。
- (2)ラット（1.0~3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁶⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)腎移植

1)承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

Tmax (h)	Cmax (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

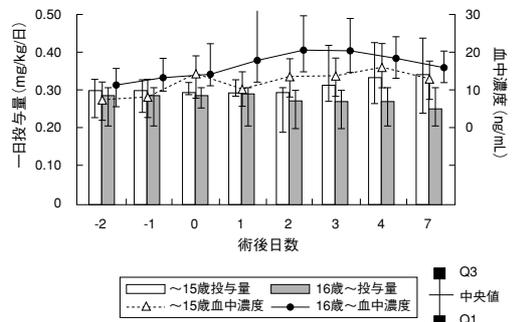
2)市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F** (%)
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率

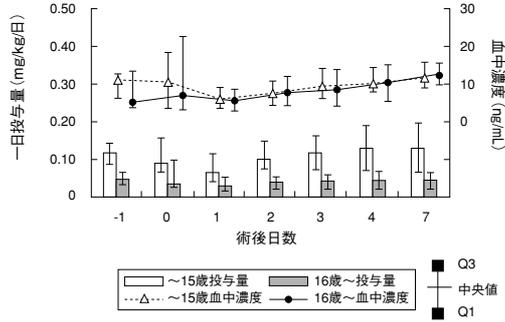
(平均±S.D.)

3)市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった⁹⁾。



(2)肝移植

- 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた¹⁰⁾。（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）
- 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹¹⁾。

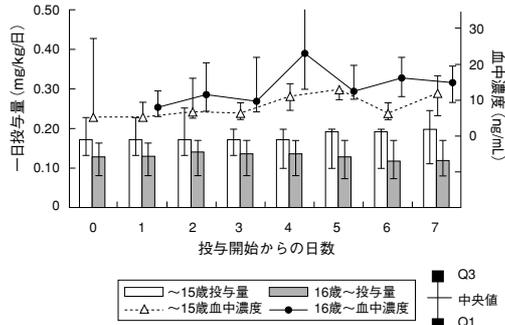


(3)小腸移植（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）

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¹²⁾。

(4)骨髄移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹³⁾。



* (5)重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8～16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL (0.65ng/mL～22.44ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった¹⁴⁾。

市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）3mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下～14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった¹⁵⁾。

(6)プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁶⁾。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ± S.D.	—	—	—	—	—	1.18 ± 0.50	1.08 ± 0.51

2.吸収¹⁷⁾（外国人データ）

健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した。

3.分布¹⁸⁾（参考：ラットでのデータ）

ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4.乳汁中移行¹⁹⁾（外国人データ）

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた。

5.代謝

(1)本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

(2)肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²⁰⁾。（外国人データ）

6.排泄（外国人データ）

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった²¹⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

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（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7%）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった²²⁾。
市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった²⁴⁾。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果(1997~1998年)、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例(57.1%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(8例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった²⁵⁾²⁶⁾。

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 [予防投与]

承認時までの臨床試験(1991~1996年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的にプログラフ(注射液・カプセル)を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる grade II 以上の GVHD の発症は18例(14.4%)であった^{27)~29)}。

市販後の調査(1999~2004年)における grade II 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³⁰⁾。なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果(1996~1998年)、 grade II 以上の GVHD の発現率は33.3%(3/9例)であった³¹⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990~1993年)において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ(注射液・カプセル)を投与し、急性GVHD 7/13例(53.8%)及び慢性GVHD 12/26例(46.2%)が有効以上の効果を示した³²⁾。

市販後の調査(1994~2004年)における急性GVHDに対する有効率は、56.8%(42/74例)であった³⁰⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1994年)において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例(39.8%)で延べ101回みられた⁷⁾³³⁾³⁴⁾。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ(注射液・カプセル)が投与され、55例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた³⁵⁾。

市販後の調査(1996~2006年)における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人(1,233例)ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった³⁶⁾。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果(1996~1998年)、生着率は94.1%(16/17例)、拒絶反応が発現した症例は2/17例(11.8%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(19例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった¹⁶⁾³⁷⁾。

4. 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プログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{38)~41)}。

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⁴²⁾。

5. 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プログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴⁰⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。

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⁴⁵⁾。

6. 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プログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾。

7. 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プログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{49)~51)}。

8. 重症筋無力症

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁵²⁾。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5 mg/隔日/4週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⁵³⁾。

ステロイド平均投与量*(mg/日)の推移

	タクロリムス群 [n=40]	プラセボ群 [n=40]	調整済みの平均の差** [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、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力(合計QMGスコア)の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績)⁵⁴⁾。

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.)

【薬効薬理】

1. インターロイキン2並びにインターフェロンγ等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン1β並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{55)~57)}。
2. 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている⁵⁵⁾⁵⁶⁾。
3. 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(カンクイザル⁵⁸⁾、イヌ⁵⁹⁾、ラット⁶⁰⁾)。

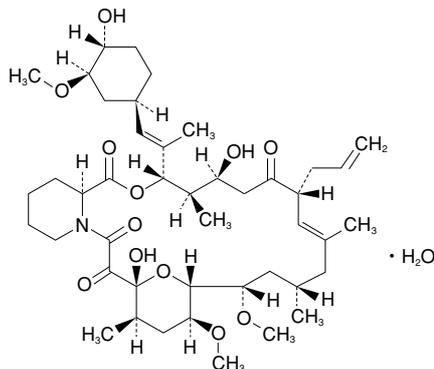
4. ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{61)~63)}。
5. 移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁶⁴⁾、ラット⁶⁵⁾)。
6. 腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒビ⁶⁶⁾、イヌ⁶⁷⁾、ラット⁶⁸⁾)。
7. ラット心移植モデル⁶⁹⁾、イヌ肺移植モデル⁷⁰⁾及びイヌ肺移植モデル⁷¹⁾において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。
8. [参考] ラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁷²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130~133℃

分配係数：1000以上 (1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

顆粒 0.2mg：50包

顆粒 1 mg：50包

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22(1) Suppl.1 : 6, 1990 [PRG-00191]
- 2) Garg, V. et al. : Hepatology 54(1) : 20, 2011 [PRG-28255]
- 3) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [PRG-01148]
- 4) Curran, C. F. et al. : Transplantation 62(9) : 1376, 1996 [PRG-04546]
- 5) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) : 395, 1997 [PRG-05400]
- 6) 久富晃彦 他：社内報告書(ラット・生殖毒性) (DIR940072)

- 7) 石橋道男 他：移植 29(3) : 294, 1994 [PRG-02352]
- 8) 社内報告書(小児腎移植患者・薬物動態) (DIR080173)
- 9) 社内報告書(腎移植患者・薬物動態) (DIR080174)
- 10) McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 55(6) : 1328, 1993 [PRG-01716]
- 11) 社内報告書(肝移植患者・薬物動態) (DIR080175)
- 12) Jain, A. et al. : Transplant. Proc. 26(3) : 1609, 1994 [PRG-02370]
- 13) 社内報告書(骨髄移植患者・薬物動態) (DIR080176)
- 14) 社内報告書(重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR090173)
- * 15) 社内報告書(重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR160018)
- 16) 高原史郎 他：今日の移植 12(5) : 537, 1999 [PRG-08414]
- 17) Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 59(2) : 151, 1996 [PRG-03974]
- 18) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13(3) : 259, 1998 [PRG-06905]
- 19) Jain, A. et al. : Transplantation 64(4) : 559, 1997 [PRG-05533]
- 20) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2741, 1991 [PRG-00688]
- 21) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 22) 上本伸二 他：臨床麻酔 17(8) : 1087, 1993 [PRG-01833]
- 23) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61(2) : 247, 1996 [PRG-03643]
- 24) 社内報告書(肝移植患者・使用成績調査) (DIR080177)
- 25) 上本伸二 他：今日の移植 12(4) : 445, 1999 [PRG-08155]
- 26) 上本伸二 他：今日の移植 13(2) : 185, 2000 [PRG-08973]
- 27) 平岡 諒 他：今日の移植 10(4) : 593, 1997 [PRG-05380]
- 28) 金丸昭久 他：今日の移植 11(3) : 367, 1998 [PRG-06465]
- 29) 平岡 諒 他：今日の移植 11(5) : 649, 1998 [PRG-07196]
- 30) 社内報告書(骨髄移植患者・使用成績調査等) (DIR080179)
- 31) 平岡 諒 他：今日の移植 13(3) : 277, 2000 [PRG-09279]
- 32) 正岡 徹 他：今日の移植 6(3) : 313, 1993 [PRG-01707]
- 33) 深尾 立 他：移植 29(6) : 614, 1994 [PRG-02754]
- 34) 落合武徳 他：移植 29(6) : 650, 1994 [PRG-02756]
- 35) 高橋公太 他：移植 29(6) : 682, 1994 [PRG-02757]
- 36) 社内報告書(腎移植患者・使用成績調査等) (DIR080178)
- 37) 大島伸一 他：移植 36(1) : 20, 2001 [PRG-10222]
- 38) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17(8) : 775, 1998 [PRG-07233]
- 39) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18(4) : 336, 1999 [PRG-07960]
- 40) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65(1) : 109, 1998 [PRG-06237]
- 41) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4) : 764, 1996 [PRG-03803]
- 42) 社内報告書(心移植患者・使用成績調査等) (DIR120159)
- 43) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60(3) : 580, 1995 [PRG-03344]
- 44) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68(1) : 67, 1999 [PRG-08173]
- 45) 社内報告書(肺移植患者・特定使用成績調査) (DIR120160)

- 46) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 11(4) : 299, 1997
[PRG-05540]
- 47) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30(2) : 521, 1998
[PRG-06437]
- 48) 社内報告書 (臍移植患者・特定使用成績調査) (DIR120161)
- 49) Atkison, P. et al. : Pediatr. Transplant. 1(2) : 111, 1997
[PRG-08067]
- 50) 古川博之 他 : 今日の移植 10(4) : 527, 1997 [PRG-05378]
- 51) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 250(4) : 567, 2009
[PRG-25785]
- 52) 社内報告書 (全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験)
(DIR090168)
- 53) 社内報告書 (重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験)
(DIR090170)
- 54) 社内報告書 (重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験)
(DIR090171)
- 55) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40(9) : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 56) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(7) : 1655, 2000
[PRG-09368]
- 57) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(4) : 749, 2001
[PRG-10660]
- 58) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 66, 1990
[PRG-00207]
- 59) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 64, 1987
[PRG-00039]
- 60) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36(1) : 81, 1988 [PRG-00110]
- 61) 岡村直孝 : 移植 26(5) : 436, 1991 [PRG-00678]
- 62) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 93, 1990
[PRG-00216]
- 63) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2825, 1991
[PRG-00715]
- 64) 佐久間庄三 他 : 社内報告書 (マウス移植片対宿主病モデル・
薬理作用) (DIR940004)
- 65) Markus, P. M. et al. : Surgery 110(2) : 357, 1991 [PRG-00582]
- 66) Todo, S. et al. : Surgery 106(2) : 444, 1989 [PRG-00091]
- 67) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 53, 1987
[PRG-00035]
- 68) 江 宏思 他 : 社内報告書 (ラット腎移植モデル・薬理作用)
(DIR960009)
- 69) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44(6) : 734, 1987
[PRG-00050]
- 70) 和田洋巳 他 : 今日の移植 5(4) : 387, 1992 [PRG-01270]
- 71) 剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌 93(6) : 626, 1992
[PRG-01169]
- 72) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 10(1) : 11, 1997
[PRG-04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。
 アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
 ☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

劇薬、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤

グラセプター®カプセル0.5mg

グラセプター®カプセル1mg

グラセプター®カプセル5mg

タクロリムス水和物徐放性カプセル

Graceptor® Capsules 0.5mg・1mg・5mg

	カプセル0.5mg	カプセル1mg
承認番号	22000AMX01768	22000AMX01769
薬価収載	2008年9月	
販売開始	2008年10月	
再審査結果	2015年3月	
効能追加	2011年7月	
国際誕生	1993年4月	

	カプセル5mg
承認番号	22000AMX01770
薬価収載	2008年9月
販売開始	2008年10月
再審査結果	2015年3月
効能追加	2011年7月
国際誕生	1993年4月

貯法：室温保存

〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

【警告】

- 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。
- 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。
- 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。（「薬物動態」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分（1カプセル中）	添加物
グラセプターカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg)	乳糖水和物、ヒプロメロース、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
グラセプターカプセル1mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	
グラセプターカプセル5mg	日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして5mg)	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量	識別コード
グラセプターカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色/ だいだい色		➤647
			号数 重量 5号 約83mg	
グラセプターカプセル1mg	硬カプセル剤	白色/ だいだい色		➤677
			号数 重量 4号 約150mg	
グラセプターカプセル5mg	硬カプセル剤	灰赤色/ だいだい色		➤687
			号数 重量 0号 約650mg	

【効能・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、脾移植、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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 腎移植及び肝移植以外の新規臓器移植患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。
- 骨髄移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、骨髄移植）

通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

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。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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）
- プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調

節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。
 (「薬物動態」の項参照)

- (4)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (5)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。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。
- (6)肝移植及び腎移植では、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。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (7)骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。
- (8)肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1)腎障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (2)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3)高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4)心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（「副作用」の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。
- (5)高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。

- (8)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9)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。
- (10)移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。
 (「薬物動態」の項参照)

(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	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)	本剤と同一成分を含むプログラフにてシクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリウムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(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
<p>** 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 ポリコナゾール 等</p> <p>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</p> <p>HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール 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</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。</p>	<p>CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。</p>
<p>** テラプレビル</p>	<p>テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告²⁾がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。</p>	
<p>** <u>グラゾプレビル</u></p>	<p>本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。</p>	<p><u>グラゾプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</u></p>
<p>** オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル</p>	<p>オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル(25mg・150mg・100mg)1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</p>	<p>リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</p>

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>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</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。</p>	<p>薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。</p>
<p>飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート) 含有食品</p>	<p>本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。</p>	<p>薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。</p>
<p>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</p>	<p>腎障害が発現することがある。</p>	<p>本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。</p>
<p>不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等</p>	<p>ワクチンの効果を減弱させることがある。</p>	<p>本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。</p>
<p>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</p>	<p>過度の免疫抑制が起こることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)</p>	<p>ともに免疫抑制作用を有する。</p>
<p>エプレレノン</p>	<p>血清カリウム値が上昇する可能性があるため、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。</p>	<p>本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</p>

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

※本剤と同一成分を含むプログラフとの併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

4. 副作用

承認時までの臨床試験において、本剤を新規に投与した骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例15例での主な副作用・臨床検査値異常は、サイトメガロウイルス感染、クレアチニン上昇、BUN上昇、β₂ミクログロブリン上昇、尿酸上昇及び尿蛋白陽性であった。本剤の投与を中止するに至った副作用・臨床検査値異常は、血糖上昇、HbA1c上昇及びクレアチニン上昇であった。プログラフカプセルから本剤に切り換えられた腎移植症例35例で、複数例に認められた副作用は、発熱及び鼻咽頭炎であった。臨床試験において認められた副作用・臨床検査値異常は、本剤と同一成分を含むプログラフにおける副作用・臨床検査値異常と同様であり、本剤に特異的なものは認められなかった。なお、国内における肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床成績は得られていない。市販後の調査において、本剤を投与した560例(腎移植症例354例、肝移植症例141例、骨髄移植症例48例、肺移

植症例7例及び膀胱移植症例10例)での主な副作用・臨床検査値異常は、サイトメガロウイルス感染7.9%(44/560)、血圧上昇2.1%(12/560)、糖尿病2.0%(11/560)、腎障害1.3%(7/560)、帯状疱疹1.3%(7/560)及びBKウイルス感染1.1%(6/560)であった。

(再審査終了時、ただし腎移植は1年観察終了時)

(1)重大な副作用

- 1)急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害(0.1～5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2)心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害(ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留(各0.1～5%未満)があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3)可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害(0.1～5%未満)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。
- 4)脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5)血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6)汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(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)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7)イレウス：イレウス(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群(頻度不明)があら

われることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 9)呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(各0.1～5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 10)感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症(15%以上)が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 11)進行性多巣性白質脳症(PML)：進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 12)BKウイルス腎症：BKウイルス腎症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 13)リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(0.1～5%未満)(初期症状：発熱、リンパ節腫大等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 14)膀胱炎：膀胱炎(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 15)糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1～5%未満)、高血糖(15%以上)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 16)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (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%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白) (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、CK (CPK) 上昇 ^(注)	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、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^(注) 、幻覚 ^(注)	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^(注) 、消化管出血 ^(注)	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
膵臓		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		
血液	好中球減少 ^(注)	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^(注) 、発赤 ^(注) 、眼痛 ^(注) 、多汗 ^(注) 、口渴 ^(注) 、冷感 ^(注) 、胸痛 ^(注)	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

(注) 頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。〕
- (2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び骨髄移植での小児等に対する安全性は確立していない。（腎移植及び骨髄移植では使用経験が少な

く、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植では使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：本剤と同一成分を含むプログラフでは、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⁴⁾⁵⁾。

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

9. 適用上の注意

(1) 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤との併用は避けること。〔本剤とプログラフ経口製剤の併用時の有効性・安全性は確立していない。〕

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

10. その他の注意

(1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

(2) ラット（1.0~3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁶⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人16例に本剤1.5mg、4mg及び10mgを経口投与したとき、AUCの平均値は各々75.10、205.91、516.26 ng・h/mLであり、投与量に比例して増加した。消失半減期は36.5時間であった⁷⁾。

本剤及びプログラフカプセルを健康成人24例に反復経口投与したときの定常状態の血中濃度を以下に示したが、本剤のAUCはプログラフカプセルの93%であった⁸⁾。（外国人データ）

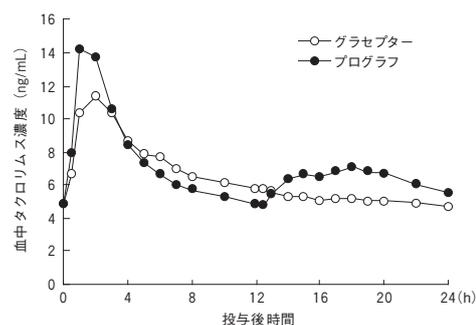
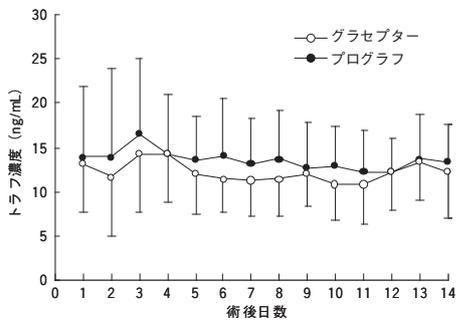


図1 健康成人男子にプログラフ（2mg 1日2回）及びグラセプター（4mg 1日1回）を10日間反復経口投与したときの平均タクロリムス濃度 (n=24)

(2) 新規移植患者

1) 腎移植

外国人新規腎移植患者に本剤もしくはプログラフカプセルを投与したときのAUC及びトラフ濃度は次のとおりであった⁹⁾。術直後の本剤の血中濃度はプログラフカプセルより低い傾向にあった。



Full Analysis Setでの平均値±S.D.
 グラセプター: 術後1日目はn=2、2日目以降はn=36~51
 プログラフ: 術後1日目はn=6、2日目以降はn=32~48

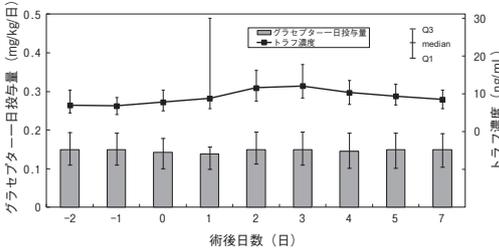
図2 新規腎移植患者におけるトラフ濃度推移 (外国人データ)

表1 新規腎移植患者でのAUC及びトラフ濃度 (外国人データ)

	グラセプター (n=34)	プログラフ (n=32)	
初日	投与量 (mg/kg/日)	0.189 ± 0.010	0.185 ± 0.024
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	231.91 ± 102.33	361.49 ± 214.65
	トラフ濃度* (ng/mL)	8.25 ± 5.01	10.12 ± 6.98
14日	投与量 (mg/kg/日)	0.203 ± 0.046	0.190 ± 0.063
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	363.93 ± 96.61	343.69 ± 105.83
	トラフ濃度* (ng/mL)	9.64 ± 3.25	10.02 ± 3.04
6週	投与量 (mg/kg/日)	0.175 ± 0.057	0.164 ± 0.065
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	331.49 ± 86.82	382.60 ± 171.22
	トラフ濃度* (ng/mL)	9.60 ± 2.93	12.06 ± 5.91

(平均値±S.D.)

※グラセプター (1日1回投与) は投与24時間後濃度、プログラフ (1日2回投与) は2回目投与12時間後濃度市販後の調査において新規腎移植患者における移植初期の投与量とトラフ濃度は次のとおりであった¹⁰⁾。

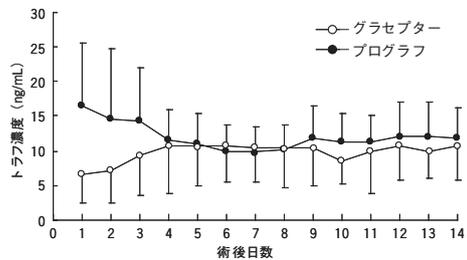


投与例数: n=100~243
 血中濃度測定例数: n=59~238

図3 新規腎移植患者におけるトラフ濃度推移 (市販後データ)

2) 肝移植

外国人新規肝移植患者に本剤もしくはプログラフカプセルを投与したときのAUC及びトラフ濃度は次のとおりであった¹¹⁾。術直後の本剤の血中濃度はプログラフカプセルより低い傾向にあった。



Full Analysis Setでの平均値±S.D.
 グラセプター: 術後1日目はn=16、2日目以降はn=47~63
 プログラフ: 術後1日目はn=19、2日目以降はn=42~56

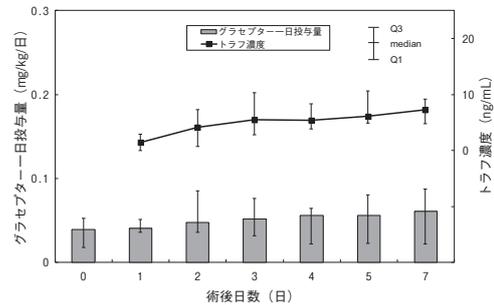
図4 新規肝移植患者におけるトラフ濃度推移 (外国人データ)

表2 新規肝移植患者でのAUC及びトラフ濃度 (外国人データ)

	グラセプター (n=45)	プログラフ (n=32)	
初日	投与量 (mg/kg/日)	0.118 ± 0.023	0.112 ± 0.034
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	145.97 ± 103.03	263.82 ± 153.36
	トラフ濃度* (ng/mL)	4.21 ± 3.31	8.98 ± 5.90
14日	投与量 (mg/kg/日)	0.221 ± 0.097	0.176 ± 0.079
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	324.19 ± 119.07	286.99 ± 88.03
	トラフ濃度* (ng/mL)	8.82 ± 3.18	8.53 ± 2.85
6週	投与量 (mg/kg/日)	0.209 ± 0.095	0.165 ± 0.076
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	364.28 ± 110.52	301.10 ± 60.76
	トラフ濃度* (ng/mL)	9.96 ± 3.53	9.70 ± 3.21

(平均値±S.D.)

※グラセプター (1日1回投与) は投与24時間後濃度、プログラフ (1日2回投与) は2回目投与12時間後濃度市販後の調査において新規肝移植患者における移植初期の投与量とトラフ濃度は次のとおりであった¹²⁾。



投与例数: n=3~11
 血中濃度測定例数: n=2~13

図5 新規肝移植患者におけるトラフ濃度推移 (市販後データ)

(3) 切り換え試験 (外国人データを含む)

安定期腎、肝及び心移植患者において、プログラフカプセルから本剤に切り換えた後のトラフ濃度はプログラフとほぼ同程度かやや低下する傾向にあった^{13)~18)}。

表3 安定期移植患者においてプログラフからグラセプターへ切り換えたときのトラフ濃度

試験	n	プログラフ		グラセプター*	
		投与量 (mg/日)	トラフ濃度** (ng/mL)	投与量 (mg/日)	トラフ濃度** (ng/mL)
国内腎移植	35	3.23 ± 1.68	3.71 ± 1.62	3.29 ± 1.67	3.71 ± 1.38
海外腎移植	66	5.8 ± 3.51	6.73 ± 1.99	5.9 ± 3.34	6.08 ± 1.80
海外腎移植	60	5.18 ± 3.28	7.28 ± 1.93	5.18 ± 3.28	6.70 ± 1.94
海外肝移植	62	5.2 ± 3.48	7.11 ± 2.54	5.2 ± 3.41	5.53 ± 1.78
海外小児肝移植	18	5.3 ± 3.27	5.9 ± 2.9	5.4 ± 3.40	5.3 ± 2.6

試験	n	プログラフ		グラセプター*	
		投与量 (mg/日)	トラフ濃度** (ng/mL)	投与量 (mg/日)	トラフ濃度** (ng/mL)
海外心移植	45	5.27±3.17	8.28±2.51	5.27±3.17	7.24±2.32

※切り換え後7～14日目の値

※※グラセプター（1日1回投与）は投与24時間後濃度、プログラフ（1日2回投与）は2回目投与12時間後濃度

(4)小児移植患者（外国人データ）

安定期小児肝移植患者（18例）において、プログラフカプセルから本剤に切り換えた後のAUCはプログラフカプセルと同等であった¹⁷⁾。

小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、本剤と同一成分を含むプログラフカプセルを投与した場合、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¹⁹⁾。（外国人でのプログラフのデータ）
小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、本剤と同一成分を含むプログラフカプセルを投与した場合、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²⁰⁾。（外国人でのプログラフのデータ）

(5)骨髄移植

骨髄移植患者（13例）に本剤を投与したときの血中濃度パラメータは次のとおりであった²¹⁾。

表4 骨髄移植患者の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
3.46 ±3.39	3.23 ±2.39	16.64 ±8.60	217.56 ±100.01	6.03 ±2.65

（平均値±S.D.、n=13）

[参考]

(6)プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

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であった。プログラフカプセルとプログラフ顆粒の生物学的同等性は検証されていない。

2.吸収（外国人データ）

健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、朝食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時と比べて有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した²²⁾。

表5 グラセプターの薬物動態に及ぼす食事タイミングの影響

投与タイミング	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
空腹時投与	8.88±4.01	202.6±78.7
朝食前1時間	7.27±1.89 (0.865*)	179.7±57.3 (0.900*)
朝食直後	6.39±3.79 (0.722*)	150.1±71.3 (0.734*)
朝食後1.5時間	6.53±1.87 (0.771*)	129.8±46.6 (0.646*)

（投与量5mg、平均値±S.D.、n=23～24）

※空腹時投与に対する幾何平均比

本剤を夜に投与したときのAUCはプログラフカプセルと同様に朝投与に比べて約35%低下した²³⁾。

表6 グラセプターの薬物動態に及ぼす投与時刻の影響

投与時刻	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
グラセプター（朝）	7.29±2.368	178±58.8
グラセプター（夜）	6.47±1.798 (0.893*)	115±50.6 (0.636*)
プログラフ（朝）	23.0±8.01	254±119.6
プログラフ（夜）	9.23±3.814 (0.385*)	168±92.1 (0.648*)

（投与量5mg、平均値±S.D.、n=23～24）

※朝投与に対する幾何平均比

3.分布²⁴⁾（参考：ラットでのデータ）

ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4.乳汁中移行²⁵⁾（外国人でのプログラフのデータ）

肝移植後の授乳婦6例にて乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた。

5.代謝

(1)本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性はある。

(2)肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²⁶⁾。（外国人でのプログラフのデータ）

6.排泄（外国人でのプログラフのデータ）

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった²⁷⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

グラセプター[®]カプセル
0.5mg/1mg/5mg



【臨床成績】

1.肝移植における拒絶反応の抑制

外国人新規投与例（67例）に6週間投与して検討した結果、累積生存率は98.4%、累積生着率は96.9%、拒絶反応が発現した症例は18/67例（26.9%）であった¹¹⁾。

プログラフカプセルからの外国人切り換え例（成人69例、小児18例）での検討では、成人1例で拒絶反応が発現したが、全例で移植肝の生着が維持された¹⁶⁾。

市販後の調査において、新規投与例24例の移植1年後時点での累積生存率及び累積生着率は94.1%、累積拒絶反応発現率は20.8%であった。プログラフ経口製剤からの切り換え例117例の投与開始後24週時点での累積生存率及び累積生着率は100.0%、累積拒絶反応発現率は2.6%であった¹²⁾。

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

承認時までの臨床試験において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的に本剤を投与した15例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発現は、7例（46.7%）であった²¹⁾。

市販後の調査において、プログラフ経口製剤からの切り換え例48例の本剤投与開始16週後時点での累積生存率は100.0%、累積原疾患再発率は7.5%、累積急性GVHD発現率は2.2%、累積慢性GVHD発現率は17.5%であった。なお、48例全例で本剤切り換えまでに骨髄機能が回復していた。

3.腎移植における拒絶反応の抑制

外国人新規腎移植患者を対象とした非盲検多施設共同試験における本剤とプログラフカプセルの移植から1年後の成績は、累積生存率は本剤群98.6%、プログラフカプセル群95.7%であった。累積生着率は、本剤群96.7%、プログラフカプセル群92.9%であった。拒絶反応が発現した症例は、本剤群22/214例（10.3%）、プログラフカプセル群16/212例（7.5%）であった²⁸⁾。

外国人新規投与例（60例）に6週間投与して検討した結果、累積生存率は100%、累積生着率は98.3%、拒絶反応が発現した症例は8/60例（13.3%）であった⁹⁾。

プログラフカプセルからの切り換え例（国内35例、外国人135例）での検討では、全例で拒絶反応の発現は認められず、移植腎の生着が維持された^{13)～15)}。

市販後の調査において、新規移植例249例における移植24週後時点の累積生存率及び累積生着率は98.2%、累積拒絶反応発現率は16.1%であった。プログラフ経口製剤からの切り換え例103例における本剤投与開始24週後時点の累積生存率及び累積生着率は99.0%、累積拒絶反応発現率は1.1%であった¹⁰⁾。

4. 心移植における拒絶反応の抑制 (外国人データ)
プログラフカプセルからの切り換え例 (82例) での検討では、全例で拒絶反応の発現は認められず、移植心の生着が維持された¹⁸⁾。
5. 肺移植における拒絶反応の抑制
承認時までの臨床試験における本剤の使用経験はない。
市販後の調査において、肺移植切り換え例7例の本剤投与開始24週後時点での拒絶反応の発現は認められず、全例生存しており、移植肺の生着が維持された。
6. 膵移植における拒絶反応の抑制
承認時までの臨床試験における本剤の使用経験はない。
市販後の調査において、膵移植切り換え例10例は本剤投与開始24週後時点で全例生存しており、2例で拒絶反応が発現したが、全例移植膵の生着が維持された。
7. 小腸移植における拒絶反応の抑制
小腸移植における本剤の使用経験はない。

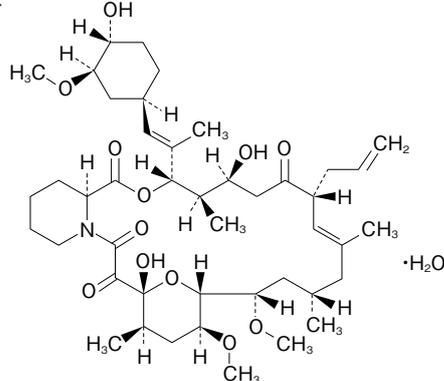
【薬効薬理】

- インターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{29)~31)}。
- 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている²⁹⁾³⁰⁾。
- 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³²⁾、イヌ³³⁾、ラット³⁴⁾)。
- ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{35)~37)}。
- 移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる (マウス³⁸⁾、ラット³⁹⁾)。
- 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 (ヒビ⁴⁰⁾、イヌ⁴¹⁾、ラット⁴²⁾)。
- ラット心移植モデル⁴³⁾、イヌ肺移植モデル⁴⁴⁾ 及びイヌ膵移植モデル⁴⁵⁾ 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)
化学名：(3S, 4R, 5S, 8R, 9E, 12S, 14S, 15R, 16S, 18R, 19R, 26aS)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1E)-2-[(1R, 3R, 4R)-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-3H-pyrido[2, 1-c][1, 4]oxazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4H, 23H)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O
分子量：822.03

融点：130~133℃

分配係数：1000以上 (1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

カプセル 0.5mg：100カプセル (10カプセル×10)
カプセル 1 mg：100カプセル (10カプセル×10)
カプセル 5 mg：20カプセル (10カプセル×2)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 6, 1990 [PRG-00191]
- 2) Garg, V. et al. : Hepatology 54(1) : 20, 2011 [PRG-28255]
- 3) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [PRG-01148]
- 4) Curran, C. F. et al. : Transplantation 62(9) : 1376, 1996 [PRG-04546]
- 5) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) : 395, 1997 [PRG-05400]
- 6) 久富晃彦 他：社内報告書 (ラット・生殖毒性) (DIR940072)
- 7) 社内報告書 (健康成人・薬物動態) (DIR080041)
- 8) 社内報告書 (健康成人・薬物動態) (DIR080039)
- 9) 社内報告書 (腎移植患者・薬物動態) (DIR080051)
- 10) 白木昌子 他：今日の移植 26(5) : 435, 2013 [PRG-31510]
- 11) 社内報告書 (肝移植患者・薬物動態) (DIR080052)
- 12) 堀家寛代 他：今日の移植 26(5) : 443, 2013 [PRG-31511]
- 13) 社内報告書 (腎移植患者・薬物動態) (DIR080045)
- 14) Alloway, R. et al. : Transplant. Proc. 37(2) : 867, 2005 [PRG-17724]
- 15) 社内報告書 (腎移植患者・薬物動態) (DIR080047)
- 16) Florman, S. et al. : Transplant. Proc. 37(2) : 1211, 2005 [PRG-17734]
- 17) 社内報告書 (肝移植患者・薬物動態) (DIR080049)
- 18) 社内報告書 (心移植患者・第II相非盲検多施設共同試験) (DIR080050)
- 19) McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 55(6) : 1328, 1993 [PRG-01716]
- 20) Jain, A. et al. : Transplant. Proc. 26(3) : 1609, 1994 [PRG-02370]
- 21) 社内報告書 (骨髄移植患者・第II相予防的投与試験) (DIR080054)
- 22) 社内報告書 (健康成人・薬物動態) (DIR080043)
- 23) 社内報告書 (健康成人・薬物動態) (DIR080044)
- 24) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13(3) : 259, 1998 [PRG-06905]
- 25) Jain, A. et al. : Transplantation 64(4) : 559, 1997 [PRG-05533]
- 26) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2741, 1991 [PRG-00688]
- 27) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 28) Silva, H. T. Jr. et al. : Am. J. Transplant. 7(3) : 595, 2007 [PRG-20844]
- 29) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40(9) : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 30) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(7) : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 31) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(4) : 749, 2001 [PRG-10660]

- 32) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 66, 1990 [PRG-00207]
- 33) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 64, 1987 [PRG-00039]
- 34) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36(1) : 81, 1988 [PRG-00110]
- 35) 岡村直孝 : 移植 26(5) : 436, 1991 [PRG-00678]
- 36) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1 : 93, 1990 [PRG-00216]
- 37) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2825, 1991 [PRG-00715]
- 38) 佐久間庄三 他 : 社内報告書 (マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用) (DIR940004)
- 39) Markus, P. M. et al. : Surgery 110(2) : 357, 1991 [PRG-00582]
- 40) Todo, S. et al. : Surgery 106(2) : 444, 1989 [PRG-00091]
- 41) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 53, 1987 [PRG-00035]
- 42) 江 宏思 他 : 社内報告書 (ラット腎移植モデル・薬理作用) (DIR960009)
- 43) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44(6) : 734, 1987 [PRG-00050]
- 44) 和田洋巳 他 : 今日の移植 5(4) : 387, 1992 [PRG-01270]
- 45) 剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌 93(6) : 626, 1992 [PRG-01169]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

47815SgS
GRA31116Z01

**2017年10月改訂（第17版）
*2014年4月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 2 6 9 9

劇薬
処方箋医薬品^注

アトピー性皮膚炎治療剤 プロトピック[®]軟膏0.1%

Protopic[®] ointment 0.1%

タクロリムス水和物 軟膏

承認番号	21100AMY00151
薬価収載	1999年11月
販売開始	1999年11月
再審査結果	2010年10月
国際誕生	1993年4月

貯 法：室温保存

使用期限：2年（包装箱、直接の容器に表示。）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

〔警告〕

- (1)本剤の使用は、アトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
- (3)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。

〔禁忌（次の場合には使用しないこと）〕

- (1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用（「警告」の項参照）
- (2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照）
- (5)小児等（「小児等への使用」の項参照）
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の(1)参照）

〔原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること）〕

皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

〔組成・性状〕

成分・含量 (1g中)	日局タクロリムス水和物……………1.02mg (タクロリムスとして1mg)
添 加 物	炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン
性 状	白色～微黄色の軟膏剤

〔効能・効果〕

アトピー性皮膚炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。

〔用法・用量〕

通常、成人には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。
- (2)症状改善により本剤塗布の必要なくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- (3)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。
- (4)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
 - (1)腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
 - (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

(3)全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の2～4週間後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ／紫外線ランプの使用を避けること。(「その他の注意」の項の(1)参照)
- (3)2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用(結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある)については、臨床試験成績がなく不明である。
- (4)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。
- (5)使用後、一過性に皮膚刺激感(灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等)が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと。(「その他の注意」の項の(1)参照)

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、成人1,230例中819例(66.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は熱感545例(44.3%)、疼痛290例(23.6%)、そう痒感117例(9.5%)、毛嚢炎77例(6.3%)、ざ瘡48例(3.9%)、カポジ水痘様発疹症26例(2.1%)、単純疱疹19例(1.5%)であった。

市販後の調査では、5,383例中1,637例(30.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛750例(13.9%)、熱感637例(11.8%)、そう痒感182例(3.4%)、ざ瘡118例(2.2%)、毛嚢炎71例(1.3%)、カポジ水痘様発疹症65例(1.2%)、単純疱疹62例(1.2%)であった。(再審査結果通知：2010年10月)

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感(灼熱感、ほてり感等)(17.8%)、疼痛(ヒリヒリ感、しみる等)(16.8%)	そう痒感		
皮膚感染症 ^{注2)}		細菌性感染症(毛嚢炎、伝染性膿痂疹等)、ウイルス性感染症(単純疱疹、カポジ水痘様発疹症等)、真菌性感染症(白癬等)		
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状			皮膚以外の感染症(上気道炎、リンパ節炎等) ^{注4)} 、頭痛、頭重感	

副作用の頻度は、承認時までの臨床試験(成人1,230例、小児356例)及び市販後の調査(5,383例)の成績を合算して算出している。

注1)刺激感が入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。

注2)このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注3)このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。

注4)皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。

5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているため注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔動物実験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。〕

(2)授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため使用中の授乳は避けさせること。

7. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく安全性は確立しておらず、2歳以上の小児等ではより低濃度の小児用製剤でも有効性が認められているので、血中濃度上昇により副作用が発現する可能性を考慮し、小児等では本剤を使用しないこと。

8. 適用上の注意

適用部位：皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後にも刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。

9. その他の注意

- (1)アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。
- (2)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。
- (3)ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

〔薬物動態〕

血中濃度

- (1)単回塗布¹⁾
成人アトピー性皮膚炎患者各3例に本剤をそれぞれ1.25g、5g、10g単回塗布し、72時間後までに経時的に血中濃度を測定したところ、いずれも塗布後6時間までに最高血中濃度に達し、その平均値はそれぞれ0.4、1.0及び7.5ng/mLであった。
- (2)反復塗布¹⁾
成人アトピー性皮膚炎患者5例に本剤1回5gを1日2回、7日間反復塗布したところ、2日後に中止した1例を除き、血中濃度は塗布開始3日後の0.93～4.4ng/mLを最高に、その後は低下した。また、成人アトピー性皮膚炎患者3例に本剤1回10gを1日2回、7日間反復塗布したところ、1例で塗布開始翌日に20ng/mLの血中濃度を検出したが、以後漸減し、塗布開始7日後には3.9ng/mLとなった。他の2例ではいずれも塗布開始3日後の0.97～4.7ng/mLを最高に、その後は低下した。
- (3)長期使用時²⁾
成人アトピー性皮膚炎患者569例に本剤を1回最大10g、1日1～2回塗布し52週後まで血中濃度を測定したところ以下のとおりであった。

長期使用時の血中濃度

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±S.D.	最小値～最大値
3日後	131	1.85±2.62	N.D.～14.0
1週後	501	0.72±1.13	N.D.～7.4
2週後	496	0.56±0.93	N.D.～7.1
26週後	337	0.30±0.93	N.D.～12.0
52週後	70	0.38±0.87	N.D.～5.4

N.D.：定量限界（0.50ng/mL）以下

(注)本剤の承認された用法・用量は、1回5gまでで1日1～2回塗布である。

〔臨床成績〕

成人アトピー性皮膚炎患者を対象にしたステロイド外用剤との比較試験における成績は以下のとおりであった³⁾⁴⁾。

塗布方法・期間	塗布部位	中等度改善以上/症例数(%)
1日2回・3週間	躯幹・四肢	73/78 (93.6)
1日2回・1週間	顔面・頸部	71/73 (97.3)

〔薬効薬理〕

1. 実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用

- (1)ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎における皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞の増加を抑制する⁵⁾⁶⁾。
- (2)IV型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）を強く抑制する⁷⁾⁸⁾。
- (3)I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅発型反応に対しては軽度の抑制効果を有する⁷⁾⁹⁾。

2. 作用機序

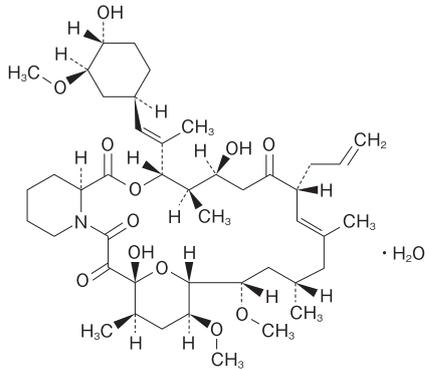
- (1)サイトカイン産生抑制作用¹⁰⁾
ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロン γ 、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する（*in vitro*）。
- (2)肥満細胞脱顆粒抑制作用¹¹⁾¹²⁾
抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。
- (3)好酸球脱顆粒抑制作用¹³⁾
カルシウムイオノフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白（ECP）の遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。
- (4)抗原提示能抑制作用¹⁴⁾
ヒト皮膚ランゲルハンス細胞をタクロリムスで前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制する（*in vitro*）。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール／水系）

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

チューブ：5g×10

〔主要文献〕

- 1) 川島 眞 他：臨床医薬 13(6)：1483, 1997 [G3050932]
- 2) FK506軟膏研究会：臨床医薬 14(13)：2405, 1998 [G3050996]
- 3) FK506軟膏研究会：西日本皮膚科 59(6)：870, 1997 [G3050963]
- 4) FK506軟膏研究会：皮膚科紀要 92(3)：277, 1997 [G3050956]
- 5) 藤井康友 他：基礎と臨床 31(8)：2693, 1997 [G3050947]

- 6) Hiroi, J. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 76(2) : 175, 1998 [G3050968]
- 7) 仙石隆則 他：日本薬理学雑誌 112(3) : 221, 1998 [G3050988]
- 8) Meingassner, J. G. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 99 (2-4) : 486, 1992 [G3050863]
- 9) Katayama, I. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 109 : 390, 1996 [G3050944]
- 10) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(6) : 1219, 2001 [G3051182]
- 11) de Paulis, A. et al. : J. Invest. Dermatol. 99(6) : 723, 1992 [G3050859]
- 12) Cohan, V. L. et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 140 : 951, 1989 [G3052157]
- 13) 社内報告書（ヒト好酸球・薬理作用）[G3050010]
- 14) Panhans-Groß, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 107(2) : 345, 2001 [G3051133]

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834



®登録商標

製造販売 **maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

劇薬
処方箋医薬品^注

アトピー性皮膚炎治療剤（免疫抑制外用剤）
プロトピック[®]軟膏0.03%小児用

Protopic[®] Ointment 0.03% for Pediatric

タクロリムス水和物 軟膏

承認番号	21500AMZ00458
薬価収載	2003年12月
販売開始	2003年12月
国際誕生	1993年4月

貯 法：室温保存

使用期限：2年（包装箱、直接の容器に表示。）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (1)本剤の使用は、小児のアトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
- (3)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。

【禁忌（次の場合には使用しないこと）】

- (1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用（「警告」の項参照）
- (2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照）
- (5)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児〔使用経験がなく、安全性は確立していない。〕
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の(1)参照）

【原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること）】

皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量 (1g中)	日局タクロリムス水和物……………0.31mg (タクロリムスとして0.3mg)
添 加 物	炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン
性 状	白色～微黄色の軟膏剤

【効能・効果】

アトピー性皮膚炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。

【用法・用量】

通常、小児には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、年齢により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)1回あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にする。

年齢（体重）区分	1回塗布量の 上限
2歳～5歳（20kg未満）	1g
6歳～12歳（20kg以上50kg未満）	2g～4g
13歳以上（50kg以上）	5g

参考：臨床試験時の用量（「臨床成績」の項参照）

- (2)皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。
- (3)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- (4)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。
- (5)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1)腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- (3)全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の2～4週間後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ／紫外線ランプの使用を避けること。（「その他の注意」の項の(1)参照）
- (3)2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。
- (4)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。
- (5)使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）
 本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと。（「その他の注意」の項の(1)参照）

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、小児356例中220例（61.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛130例（36.5%）、熱感58例（16.3%）、毛嚢炎30例（8.4%）、そう痒感28例（7.9%）、伝染性膿痂疹18例（5.1%）であった。（承認時：2003年7月）

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感（灼熱感、ほてり感等）(17.8%)、疼痛（ヒリヒリ感、しみる等）(16.8%)	そう痒感		
皮膚感染症 ^{注2)}		細菌性感染症（毛嚢炎、伝染性膿痂疹等）、ウイルス性感染症（単純疱疹、カポシ氷痘様発疹症等）、真菌性感染症（白癬等）		
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状			皮膚以外の感染症（上気道炎、リンパ節炎等） ^{注4)} 、頭痛、頭重感	

副作用の頻度は、承認時までの臨床試験（成人1,230例、小児356例）及び市販後の調査（5,383例）の成績を合算して算出している。

注1) 刺激感は入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。

注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。〕
- (2)授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため、使用中の授乳は避けさせること。

6. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく、安全性は確立していないので使用しないこと。

7. 適用上の注意

適用部位：皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後も刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。

8. その他の注意

- (1)アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。
- (2)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。
- (3)ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

〔薬物動態〕

血中濃度

- (1)小児アトピー性皮膚炎患者39例を塗布面積により3群に分け、0.1%軟膏を1日2回、14日間反復塗布したところ、塗布後の全身移行性は低く、全測定試料中92%で血中濃度は1 ng/mL以下であり、17%は定量限界（0.025ng/mL）以下であった。またタクロリムスの全身移行性は塗布面積とともに増加する傾向にあったが、薬物動態パラメータの経時的な比較から蓄積はないと考えられた¹⁾。（外国人データ）

反復塗布^{a)}時の薬物動態パラメータ

塗布面積範囲 (cm ²)	例数	測定日 (日)	塗布量 (g)	Cmax (ng/mL)	C ₀ ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
≤1500	16	1	2.3 ±1.2	0.44 ±0.76	-	5.17 ±8.82
		4	-	-	0.29 ±0.28	-
		14	2.1 ±1.0	0.20 ±0.19	0.16 ±0.16	3.34 ±2.50
>1500 ≤3000	14	1	3.8 ±1.3	0.99 ±1.37	-	17.48 ±25.74
		4	-	-	0.96 ±0.90	-
		14	3.7 ±1.1	0.83 ±1.34	0.67 ±1.12	15.44 ±28.80
>3000 ≤5000	9	1	4.8 ±1.1	1.03 ±1.13	-	11.03 ±11.88
		4	-	-	0.96 ±1.58	-
		14	4.2 ±1.0	0.98 ±1.03	0.32 ±0.30	11.35 ±8.66

(平均値±S.D.)

a) 初日及び14日目は1日1回、2日目から13日目までは1日2回塗布

b) 塗布前血中濃度

(注)小児で承認された製剤は、0.03%軟膏である。

- (2)小児アトピー性皮膚炎患者104例に0.03%軟膏を1回最大5g、1日1～2回塗布し52週後まで血中濃度を測定したところ以下のとおりであった²⁾。

長期使用時の血中濃度

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±S.D.	最小値～最大値
4日目	52	0.07±0.26	N.D.～1.50
1週後	104	0.04±0.17	N.D.～1.39
2週後	101	0.03±0.13	N.D.～0.93
12週後	98	0.01±0.06	N.D.～0.59
28週後	96	0.02±0.12	N.D.～0.86
52週後	97	0.01±0.05	N.D.～0.54

N.D.：定量限界（0.50ng/mL）未満

〔臨床成績〕

小児アトピー性皮膚炎患者を対象にした軟膏基剤との比較試験³⁾及び長期観察試験²⁾における成績は表1のとおりであった。なお、患者の体重区分ごとに定めた1回塗布量の上限は表2のとおりである。

表1 比較試験及び長期観察試験における成績

	塗布方法・期間	塗布部位	著明改善以上/症例数(%)
比較試験	1日2回・3週間	すべての皮疹部位	48/72(66.7)*
長期観察試験	1日1～2回・52週間	本剤による治療を必要とする皮疹部位	61/98(62.2)**

※：躯幹・四肢での評価

※※：塗布部位全体での評価（52週時判定）

表2 1回塗布量の上限

体重区分	1回塗布量の上限
20kg未満	1g
20kg以上30kg未満	2g
30kg以上40kg未満	3g
40kg以上50kg未満	4g
50kg以上	5g

〔薬効薬理〕

1. 実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用

- (1)ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎における皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞の増加を抑制する⁴⁾⁵⁾。
- (2)IV型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）を強く抑制する⁶⁾⁷⁾。
- (3)I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅延型反応に対しては軽度の抑制効果を有する⁸⁾⁹⁾。

2. 作用機序

- (1)サイトカイン産生抑制作用⁹⁾
ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロンγ、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する（*in vitro*）。
- (2)肥満細胞脱顆粒抑制作用¹⁰⁾¹¹⁾
抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。

(3)好酸球脱顆粒抑制作用¹²⁾

カルシウムイオノフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白 (ECP) の遊離をステロイドより強く抑制する (*in vitro*)。

(4)抗原提示能抑制作用¹³⁾

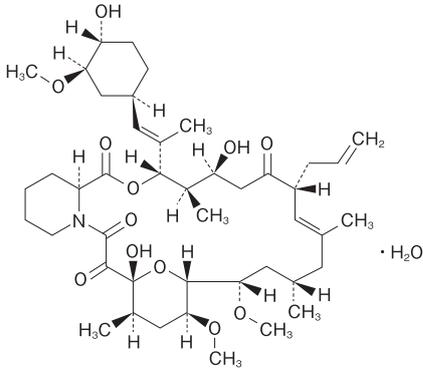
ヒト皮膚ランゲルハンス細胞をタクロリムスで前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制する (*in vitro*)。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上 (1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

[承認条件]

本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発現状況を調査すること。

[包装]

チューブ：5 g×10

[主要文献]

- 社内報告書 (小児アトピー性皮膚炎患者・薬物動態) [G3050002]
- 川島 眞 他：臨床医薬 19(6)：597, 2003 [G3051533]
- 大槻マミ太郎 他：臨床医薬 19(6)：569, 2003 [G3051532]
- 藤井康友 他：基礎と臨床 31(8)：2693, 1997 [G3050947]
- Hiroi, J. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 76(2)：175, 1998 [G3050968]
- 仙石隆則 他：日本薬理学雑誌 112(3)：221, 1998 [G3050988]
- Meingassner, J. G. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 99(2-4)：486, 1992 [G3050863]
- Katayama, I. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 109：390, 1996 [G3050944]
- Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(6)：1219, 2001 [G3051182]
- de Paulis, A. et al. : J. Invest. Dermatol. 99(6)：723, 1992 [G3050859]
- Cohan, V. L. et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 140：951, 1989 [G3052157]
- 社内報告書 (ヒト好酸球・薬理作用) [G3050010]
- Panhans-Groß, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 107(2)：345, 2001 [G3051133]

[文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先]

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834



®登録商標

製造販売 **maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

※2018年3月改訂(第7版)
 ※2015年7月改訂

日本標準商品分類番号	871319
承認番号	22000AMX00017
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年5月
国際誕生	1993年4月

貯 法：室温保存
 使用期限：製造後3年(使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。)

春季カタル治療剤
タリムス®点眼液0.1%
TALYMUS® OPHTHALMIC SUSPENSION 0.1%
 タクロリムス水和物懸濁点眼液

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)眼感染症のある患者
 [免疫抑制により感染症が悪化する可能性がある]
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

成分・含量 (1mL中)	タクロリムス水和物1.02mg (タクロリムスとして1mg)
添加物	ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、リン酸、水酸化ナトリウム
剤形	水性懸濁点眼剤
色	白色
pH	4.3~5.5
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9~1.1
その他	無菌製剤

【効能・効果】

春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)

効能・効果に関連する使用上の注意
 眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ、抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合には使用すること。

【用法・用量】

用時よく振り混ぜたのち、通常、1回1滴を1日2回点眼する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)本剤投与により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性が更に高まるおそれがあるので十分注意すること。
- (3)使用后、眼部熱感、眼刺激等が高頻度に認められるので、その旨を患者に説明すること。

- (4)本剤を長期にわたり投与する場合には観察を十分に行い、漫然と投与しないこと。また、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。
- (5)緑内障患者に投与する場合は、眼圧が上昇することがあるため、本剤投与中は定期的に眼圧検査を実施すること。

2. 副作用

承認時での総症例86例中、副作用は55例(64.0%)に認められた。主な副作用は眼の異常感(眼部熱感、眼の異物感、眼の違和感)38例(44.2%)、眼刺激18例(20.9%)、流涙増加10例(11.6%)であった(承認時)。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症^{注)}			接触性皮膚炎
眼^{注)}	(40%以上) 眼の異常感(眼部熱感、眼の異物感、眼の違和感) (20~40%未満) 眼刺激 (10~20%未満) 流涙増加	眼精疲労、眼乾燥、眼脂、眼痛、眼充血、羞明、点状角膜炎	眼そう痒症、眼部不快感、上眼瞼重圧感、眼瞼そう痒症、眼瞼浮腫、眼瞼炎、霰粒腫、瞼板腺炎、結膜充血、結膜浮腫、結膜炎、結膜びらん、結膜沈着物、角膜びらん、角膜潰瘍、角膜混濁、前房のフレア、前房内細胞、閃輝性融解、霧視、視力低下、緑内障増悪、眼圧上昇
呼吸器^{注)}		咽喉刺激感、咽喉頭疼痛、咽頭感覚鈍麻	鼻部不快感
感染症^{注)}		ヘルペス性角膜炎、眼瞼ヘルペス	膿痂疹、麦粒腫、細菌性結膜炎、単純ヘルペスウイルス結膜炎、流行性角結膜炎、細菌性角膜炎

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
その他 ^{注)}		熱感[顔面]、好中球減少、単球増加	手指のしびれ感、AST(GOT)増加、 γ -GTP増加、LDH増加、白血球数増加、白血球数減少、好中球増加、リンパ球減少、血中尿酸増加

0.1%濃度製剤(本剤)の1日2回投与における成績に基づいて記載した。ただし、「頻度不明」には最長5年間の長期投与試験を含むそれ以外の用法での試験(0.01%濃度製剤及び0.03%濃度製剤による試験、1日2回を超える投与がなされた試験)及び使用成績調査で認められた副作用を記載した。

注)副作用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。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。]

(2)授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[母乳中へ移行する可能性がある。]

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児では安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

- (1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- (2)投与時：1)点眼後1~5分間閉眼しながら涙嚢部を圧迫するよう指導すること。
2)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導すること。
3)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
4)他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。
5)ベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前に一旦レンズをはずし、十分な間隔をあけてから再度装着すること。
- (3)薬剤交付時：患者に渡す際は、容器本体のフィルム(キャップ部分は含まない)を取り除かないよう指導すること[遮光性のあるフィルムにより、製品の品質を保持しているため]。

【薬物動態】

血中濃度

1. 健康成人男子7例の片眼に本剤を1滴単回点眼したとき、全例でタクロリムスが検出され、 C_{max} は0.086~0.23ng/mL、 t_{max} は1又は3時間であった。

表1. 単回点眼時の全血中濃度

被験者 No.	全血中濃度 (ng/mL)							
	点眼後時間 (h)							
	0	0.5	1	3	6	9	12	24
1	nd	nd	0.11	0.23	0.076	0.071	0.075	nd
2	nd	nd	0.051	0.094	nd	nd	nd	nd
3	nd	nd	0.066	0.15	0.080	0.073	0.051	nd
4	nd	nd	0.086	0.084	nd	nd	nd	nd
5	nd	nd	nd	0.13	0.065	nd	nd	nd
7	nd	nd	0.17	0.15	0.078	nd	nd	nd
8	nd	0.057	0.18	0.22	0.097	0.053	nd	nd

nd：定量限界(0.051ng/mL)未満

2. 健康成人男子7例の両眼に本剤を1回1滴、4時間間隔で1日4回、10日間反復点眼したとき、全血中濃度から算出した薬物速度論的パラメータは表2のとおりであった。AUC及び C_{max} が、第7日と第10日で大差ないことより第7日までに定常状態に達していたと考えられた。

表2. 反復点眼時の薬物動態パラメータ

測定時期	測定例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{\dagger} (h)	AUC [‡] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
第1日	7	0.41±0.22	13±5	6.20±3.57	—
第7日	7	1.04±0.54	9±4	20.47±10.21	—
第10日	7	1.15±0.67	11±6	22.49±12.68	35.2±14.9

(平均±S.D.)

†：各時期の第1回点眼後の時間。第1回点眼後13、9、11時間は、それぞれ第4回点眼後1時間、第3回点眼後1時間、第3回点眼後3時間に相当。

‡：第1日、第7日及び第10日のAUCはそれぞれAUC_{0-23h}、AUC_{-1-23h}、AUC_{-1-24h}

※本剤の承認された用法・用量については、【用法・用量】の項を参照すること。

3. 春季カタル患者に本剤を1回1滴、1日2回、4週間点眼したときの血中濃度は以下のとおりであった。

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±S.D.	最小値~最大値
1週後	2	0.315±0.445	nd~0.63
2週後	56	0.219±0.367	nd~1.34
4週後	53	0.297±0.446	nd~1.36

nd：定量限界(0.50ng/mL)未満

4. 春季カタル患者に本剤を1回1滴、1日2回、約12週間(70~97日間)点眼したときの血中濃度は以下のとおりであった(製造販売後臨床試験)。

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±S.D.	最小値~最大値
4週後	50	0.286±0.485	nd~1.69
12週後	51	0.305±0.525	nd~1.83
投与終了時	51	0.305±0.525	nd~1.83

nd：定量限界(0.50ng/mL)未満

(参考)

血中濃度(成人腎移植患者)¹⁾

成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

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

血中濃度(小児肝移植患者)²⁾

小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた(外国人でのカプセル投与時のデータ)。

血中濃度(成人腎移植患者)³⁾

成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル及び顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

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

注) 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。

血中濃度(ウサギ)

ウサギの片眼に本剤を単回点眼したときの全血中 AUC_{0-24h} と静脈内投与時 AUC_{0-24h} との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.1%であった。

眼組織内移行(ウサギ)

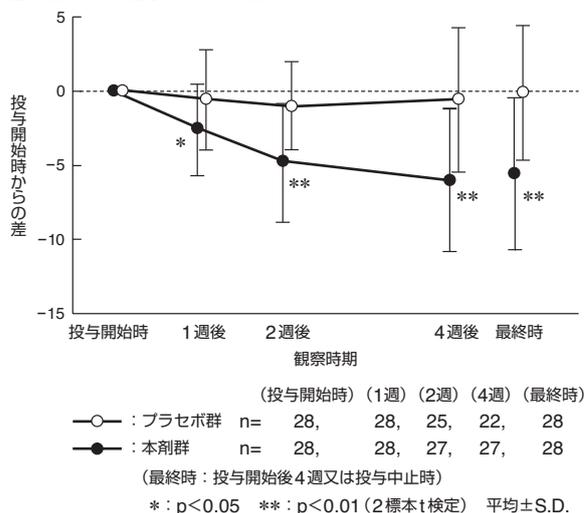
ウサギの片眼にタクロリムス点眼剤0.1%(本剤)、0.3%又は1.0%を1滴単回点眼したとき、眼組織内タクロリムス濃度は投与量の増加とともに上昇する傾向を示し、結膜及び角膜に高度に分布した。ウサギの片眼にタクロリムス点眼剤0.3%を1回1滴、3時間間隔で1日4回、14日間反復点眼したときの眼組織内濃度は水晶体以外の組織では7日目までにほぼ定常状態に達した。水晶体については別に実施した6ヵ月間反復点眼試験において3ヵ月目までにほぼ定常状態に達した。

【臨床成績】

抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者(6歳以上)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、プラセボ群に比し有意な臨床所見合計スコアの改善が認められた⁴⁾。

†: 眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾胞、眼瞼結膜乳頭、眼瞼結膜巨大乳頭、眼球結膜充血、眼球結膜浮腫、輪部トランタス斑、輪部腫脹及び角膜上皮の重症度スコアの総和

図 臨床所見合計スコアの変化量



【薬効薬理】

1. 薬理作用⁵⁾

(1)ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

タクロリムスの点眼は、卵白アルブミン誘発遅発型(I型)アレルギー性結膜炎モデルにおいて、結膜の好酸球及びT細胞の増加を抑制した。

(2)ウサギ実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

タクロリムスの点眼は、ツベルクリン誘発遅延型(IV型)アレルギー性結膜炎モデルにおいて、結膜の充血及び浮腫の発症を抑制した。

2. 作用機序

タクロリムスはカルシニューリン阻害作用⁶⁾により、*in vitro*におけるヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン(IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ)産生を抑制することが確認されている(IC₅₀値: 0.02~0.11ng/mL)⁷⁾。

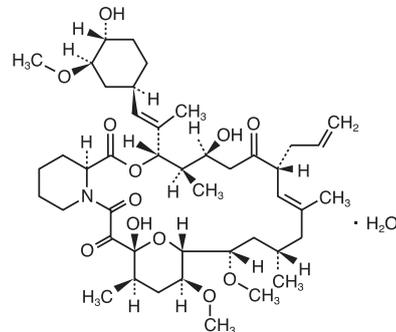
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: タクロリムス水和物

(Tacrolimus Hydrate) [JAN]

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

構造式:



分子式: C₄₁H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量: 822.03

性状: タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

5mL×1

【主要文献】*

- 1) 石橋道男他：移植, 29, 294, 1994.
- 2) McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation, 55, 1328, 1993.
- 3) 高原史郎他：今日の移植, 12, 537, 1999.
- * 4) Ohashi, Y. et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther., 26, 165, 2010.
- 5) Sengoku, T. et al. : Clin. Exp. Allergy, 33, 1555, 2003.
- 6) Bram, R. J. et al. : Mol. Cell. Biol., 13, 4760, 1993.
- 7) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol., 1, 1219, 2001.

【文献請求先】**

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

** 〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)