

(報道発表用)

1	販 売 名	プログラフカプセル 0.5mg, 同カプセル 1 mg, 同カプセル 5 mg
2	一 般 名	タクロリムス水和物
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	プログラフカプセル 0.5mg (タクロリムス水和物 0.51mg 含有) プログラフカプセル 1 mg (タクロリムス水和物 1.02mg 含有) プログラフカプセル 5 mg (タクロリムス水和物 5.1mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>《プログラフカプセル 0.5mg, 同カプセル 1 mg》</p> <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 0.15mg/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。</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 0.15mg/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。</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 0.03~0.15mg/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。</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 0.05~0.15mg/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。</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 0.15mg/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。</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 0.06mg/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。</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</p>

	<p>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。</p> <p>全身型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。</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。</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3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎の場合</u> <u>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。</u></p> <p>《プログラフカプセル 5mg》</p> <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0.15mg/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。</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0.15mg/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。</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0.03～0.15mg/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。</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0.05～0.15mg/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。</p> <p>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。</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0.06mg/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</p>
--	---

		<p>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。</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。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎の場合</u> <u>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。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>《プログラフカプセル 0.5mg, 同カプセル 1mg》</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 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. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) 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. <u>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)</u> <p>《プログラフカプセル 5mg》</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 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. <u>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)</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、マクロライド系の免疫抑制剤である。</p>

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

免疫抑制剤

プロGRAF[®]カプセル0.5mg

プロGRAF[®]カプセル1mg

タクロリムス水和物カプセル

Prograf[®] Capsules 0.5mg・1mg

	0.5 mg	1 mg
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	2008年12月	
効能追加	2007年1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及び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
- 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	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	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		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		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、脾移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
- 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)
- 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)

〈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。
- 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- 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少量で維持する。

骨髄移植の場合

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

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

全身型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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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。
 - 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C_{max}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)
 - 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。
- 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与12時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、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)
- 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。
- 全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

- 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週間まで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。
- ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に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ヵ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。
- 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。
- 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。
- 潰瘍性大腸炎では、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。(「臨床試験成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
 - 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。
 - 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。
- 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。
- 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。
- 潰瘍性大腸炎では、通常、3ヵ月までの投与とすること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。]
 - 腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
 - 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)]
- 重要な基本的注意
 - 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、クレアチニークリアランス、尿中NAG、尿中β₂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。
 - 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
 - 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い(「副作用」

添付文書(案)

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場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。
- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行うこと。
- (6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。
- (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (9) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (10) 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 乾燥弱毒性麻疹ワクチン 乾燥弱毒性風しんワクチン 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、併用した場合は、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 (トラクラリア)	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、アルマトール) 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
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 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 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
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(経口剤・注射剤)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)国内における心移植、肺移植及び脾移植での臨床成績は得られていない。(効能・効果追加時:2005年1月)

○全身型重症筋無力症

本剤を投与した全身型重症筋無力症 19 例(カプセル 19 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、重症筋無力症(クリーゼ)及びリンパ球減少であった。

(効能・効果追加時:2000年9月)

○関節リウマチ

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HbA_{1c} 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。

(効能・効果追加時:2005年4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β₂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

本剤を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)、高血糖、尿蛋白各 8.0% (11/137)、悪心 6.6% (9/137) であった。(効能・効果追加時:200●年●月)

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全、ネフローゼ症候群: 急性腎不全 (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) 中枢神経系障害: 全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候(0.1~5%未満)を呈することがあるので、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。

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: 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(各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) 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。全身型重症筋無力症ではクリーゼ(頻度不明)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(頻度不明^(注))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ので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

12) 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。

13) 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。

14) 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。

(注)頻度不明: 自発報告のため頻度が算出できない。

添付文書(案)

(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	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 ⁽¹⁾ 、幻覚 ⁽¹⁾	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

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	胸やけ ⁽¹⁾	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)		黄疸
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ⁽¹⁾ 、発赤 ⁽¹⁾ 、眼痛 ⁽¹⁾ 、多汗 ⁽¹⁾	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 〔(min)中央値(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) 〔(min)中央値(max)〕	最悪値出現時期(日) 〔(min)中央値(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。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²⁾。〕
- (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、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない。)

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^{3) 4)}。

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) 関節リウマチでは、国内、海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (4) ループス腎炎患者では、28週投与によりクレアチ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。
- (5) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。
- (6) 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⁵⁾。

【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⁶⁾。

tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	トラフ値 ^{**1)} (ng/mL)	F ^{**2)} (%)
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.)

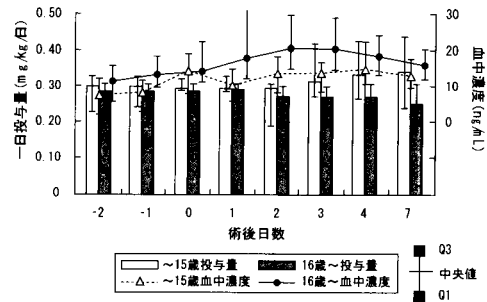
※※生体内利用率

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)にタクロリムス(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⁷⁾。

	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.)

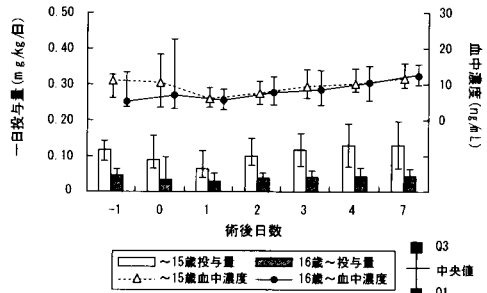
3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった⁸⁾。



(2) 肝移植

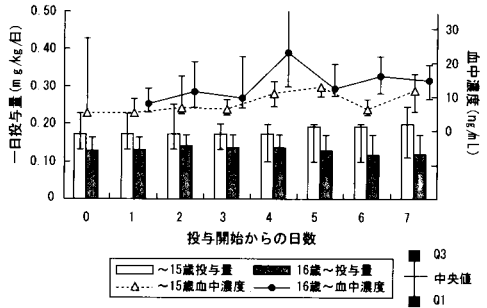
1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた⁹⁾(外国人でのカプセル投与時のデータ)。

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以下のとおりであった¹⁰⁾。



(3) 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以下のとおりであった¹¹⁾。



(4) 全身型重症筋無力症

成人全身型重症筋無力症患者13例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの投与10~15時間後の血中濃度は1.3~12ng/mLであった¹²⁾。

(5) 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹³⁾。(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タクロリムスカプセル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^{14) 15)}。

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

添付文書(案)

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。

(6) ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの投与8～16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL(1.70～7.30ng/mL)であった¹⁶⁾。

(7) プログラフカプセルとプログラフ顆粒との生物学的同等性
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¹⁷⁾。

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

(8) 成人潰瘍性大腸炎患者8例にタクロリムスカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

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

(平均±S.D.)

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¹⁸⁾。(外国人データ)

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

3. 分布¹⁹⁾(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²⁰⁾(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²¹⁾。(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²²⁾。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、本剤が投与された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、本剤が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった^{23) 24)}。

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²⁵⁾。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。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^{26) 27)}。

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)の予防を目的に本剤を投与した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^{28) 29)}。

市販後の調査(1999~2004年)におけるgrade II以上のGVHDの累積発症率(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³¹⁾。

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。

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の発症率は33.3%(3/9例)であった³²⁾。

[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例に対し本剤を投与し、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³³⁾。

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³¹⁾。

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^{6) 34) 35)}。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例に投与され、55例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた³⁶⁾。

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³⁷⁾。

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。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^{17) 38)}。

4. 心移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植^{39) 42)}、肺移植^{41) 43) 44)}及び脾移植^{45) 46)}における拒絶反応の抑制効果が確認されている。

5. 全身型重症筋無力症

胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与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、本剤を投与した結果、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。

なお、本邦及び海外において、本剤の難治性重症筋無力症に対する有効性を検証した無作為化臨床試験は行われていない。

6. 関節リウマチ^{47)~50)}

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、本剤を後期第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、本剤の第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会(ACR)の有効性評価方法での20%改善例の割合(ACR20改善率)は、非高齢者では49.0%(50/102例)、高齢者は50.0%(27/54例)であった。

ACR20 改善率(非高齢者)

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

[改善例/症例数(%)]

*非高齢者に対する本剤の承認された1日用量は、通常3mgである。
**実薬対照比較試験

ACR20 改善率(高齢者)

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

[改善例/症例数(%)]

*高齢者に対する本剤の承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

7. ループス腎炎⁵¹⁾

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、本剤を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。

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、本剤を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。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、本剤を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。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(10~15 ng/mL)となるよう用量調節した⁵²⁾。

また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者およ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として本剤を最長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)および66.7%(6/9例)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、医師の全般的评价の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

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

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 ²⁾ 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	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^5$
3回目 投与15日目 ²⁾	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	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^6$
3回目の調節以降 随時(必要に応じて)	3,4,6,8,10,12週時又は中止/終了時	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$

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

投与開始時の投与量

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

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

²⁾ 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。

³⁾ 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10 ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10 ng/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。

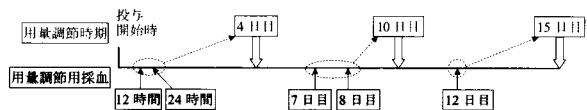
⁴⁾ C⁵が7.5 ng/mL以上15 ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。

C⁵ 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。

C⁶ 2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough} 2週以降において、目標濃度域(5~10 ng/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】

1. 本剤はインターロイキン2並びにインターフェロンγ等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン1β並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{52)~54)}。
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^{52) 53)}。
3. 本剤は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⁵⁵⁾、