

日本標準商品分類番号

873999

2026年3月改訂(第22版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

免疫抑制剤

タクロリムス水和物徐放性カプセル

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5mgGraceptor[®] Capsules 0.5mg・1mg・5mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	カプセル 0.5mg : 1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg) カプセル 1mg : 1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg) カプセル 5mg : 1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして 5mg)
一般名	和名 : タクロリムス水和物 (JAN) 洋名 : Tacrolimus Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2008年7月16日 薬価基準収載年月日 : 2008年9月12日 販売開始年月日 : 2008年10月28日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本 IF は 2026 年 3 月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

グラセプターカプセル



(01)14987233102592

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	23
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	23
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	45
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	46
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	46
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	46
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	48
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	49
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	49
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	49
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	50
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	51
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	51
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	52
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	52
3. 添付溶液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	54
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	57
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	62
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	82
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	82
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	82
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	83
10. 容器・包装.....	7	IX. 非臨床試験に関する項目	84
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	84
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	84
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	86
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	86
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	86
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	86
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	86
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	86
		6. 同一成分・同効薬.....	86
		7. 国際誕生年月日.....	86

目次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	86
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	87
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	87
11.	再審査期間	87
12.	投薬期間制限に関する情報	87
13.	各種コード	87
14.	保険給付上の注意	87
X I.	文献	88
1.	引用文献	88
2.	その他の参考文献	91
X II.	参考資料	92
1.	主な外国での発売状況	92
2.	海外における臨床支援情報	95
X III.	備考	100
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	100
2.	その他の関連資料	100

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1984年、藤沢薬品工業株式会社(現アステラス製薬)が放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物として、シクロスポリンより約100倍強い活性を示すタクロリムス水和物を発見した。タクロリムスはマクロライド構造を有する化合物で、T細胞活性化を選択的に阻害することにより強力な免疫抑制作用を有し、動物での種々の移植モデルで有効性が確認されている。わが国では、1990年6月からプログラムの臨床試験が開始され、これらの臨床試験において、肝移植、骨髄移植、腎移植における拒絶反応に対するタクロリムスの有用性が確認されたことから、1993年4月に「肝移植における拒絶反応の抑制」、1994年7月に「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」、1996年4月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能又は効果がプログラムカプセル・注射液で承認された。さらに骨髄移植後の拒絶反応及びGVHD予防が1999年4月に承認され、効能又は効果が「骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」に変更された。また、外国の臨床試験等において、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植における拒絶反応に対するタクロリムスの有用性が確認されており、日本においても2001年6月に「心移植における拒絶反応の抑制」、2003年1月に「肺移植における拒絶反応の抑制」、2005年1月に「脾移植における拒絶反応の抑制」、2011年6月に「小腸移植における拒絶反応の抑制」を効能又は効果として、後述の顆粒を含むすべてのプログラム製剤について承認された。

さらに、小児に投与する際、カプセルの服用は困難を伴う場合がある上、服用量も少ないことからカプセルでは用量調整は難しいとの問題点が指摘され、小児用製剤の開発が強く求められた。この要望に応えるため、プログラムカプセル・注射液に加えて顆粒剤を開発するに至り、2001年1月に肝移植、骨髄移植、腎移植、2001年6月に心移植、2003年1月に肺移植、2005年1月に脾移植、2011年7月に小腸移植について、カプセル・注射液と同様の効能又は効果及び用法及び用量で承認された。

臓器移植患者は生涯にわたって免疫抑制剤の服用が必要となり、その間のノンコンプライアンス(服薬不遵守)は、急性拒絶反応、臓器廃絶、慢性拒絶反応を引き起こす主要因であるとの海外臨床報告¹⁻¹²⁾があり、ノンコンプライアンスの腎移植患者での移植臓器機能廃絶リスクは、コンプライアンス良好患者より7倍(オッズ比)高くなるという海外メタ解析結果¹⁾も報告されている。日本の腎移植患者を対象としたアンケート調査では、服用をときどき忘れる人は47%、よく忘れる人は6%であった¹³⁾。また別のアンケート調査では、54.8%の患者が1日1回投与の方がよいと回答している¹⁴⁾。さらに、1日2回投与と1日1回投与の服用回数の差がコンプライアンスと有意に相関している²⁾との報告もある。

これらの状況から、移植臓器の長期生着や患者の長期生存のためのコンプライアンスの改善及び維持は、移植医療の重要な課題であると考えて、1日1回投与の新規経口製剤グラセプターカプセルの開発を計画し、臨床試験を開始した。その結果、グラセプターカプセルの1日1回投与は、プログラムカプセルの1日2回投与に劣らない安全性と有効性を有し、タクロリムス血中トラフ濃度のモニタリングによって投与量の調節が可能であることが確認された。そこで、2008年7月、「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」を効能又は効果として、グラセプターカプセル0.5mg、1mg、5mgが承認された。その後、2011年7月に「小腸移植における拒絶反応の抑制」が効能又は効果に追加された。

2. 製品の治療学的特性

- 1) *in vitro* において拒絶反応の主な原因であるT細胞活性化に対して強くかつ選択的な阻害作用を有する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) 細胞内でシクロスポリンのレセプター(シクロフィリン)とは全く異なるレセプター(FKBP)と結合する。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- 3) シクロスポリンに比べ免疫抑制活性は強いが、骨髄細胞に対する増殖抑制効果は同等か弱い。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 4) 移植臓器に対する拒絶反応を明らかに抑制する活性は、用量比でシクロスポリンの3~20倍である。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 5) 虚血に伴う肝細胞萎縮を防止すると共に、肝細胞の増殖を促進する作用を有し、この作用もシクロスポリンよりも強い。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 6) GVHDモデル(マウス、ラット)において、シクロスポリンに比べ15~30倍強い抑制作用を有する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

I. 概要に関する項目

7)1日1回投与の製剤で、1日2回投与のタクロリムス経口製剤(プログラフカプセル)と同様の有効性と安全性を有する。

(「V. 5. (4) 検証的試験」及び

「VIII. 8. (2) その他の副作用◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

8)プログラフカプセルと同一の1日用量で、プログラフカプセルと同等のAUCが得られる。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

9)プログラフカプセルと同一の1日用量で、プログラフカプセルと比較し、同程度以下のC_{max}を示す。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

10)AUC とトラフ濃度が高い相関性が認められ、タクロリムス血中トラフ濃度のモニタリングによる用量調節を行うことが可能である。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

11)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例及び脾移植症例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、血圧上昇、糖尿病、腎障害、帯状疱疹及びBKウイルス感染であった。

(再審査終了時、ただし腎移植は1年観察終了時)

(「VIII. 8. (2) その他の副作用◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は徐放性製剤である。

(「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Graceptor Capsules 0.5mg、Graceptor Capsules 1mg、Graceptor Capsules 5mg

(3) 名称の由来

Graft(移植片)を Accept(容認)するものから命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タクロリムス水和物 (JAN)

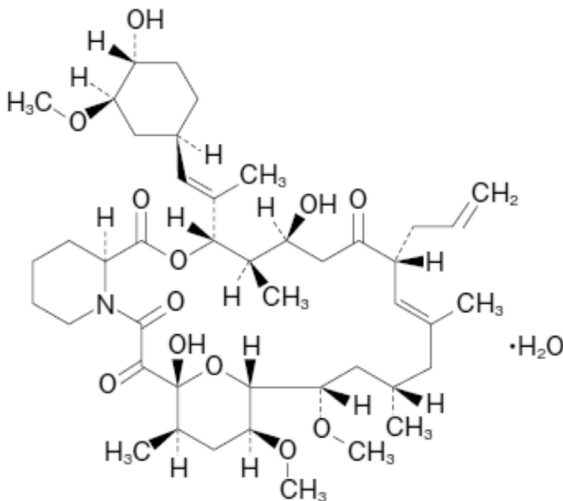
(2) 洋名 (命名法)

Tacrolimus Hydrate (JAN)、tacrolimus (INN)

(3) ステム (stem)

免疫抑制剤：-imus

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FK506E(治験番号)、MR4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：130～133℃

(5) 酸塩基解離定数

酸塩基解離基を有しない。

(6) 分配係数

1000 以上(1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-112～-117° (脱水物に換算したもの 0.2g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	二重ポリ袋 + アイアンドラム	39 箇月	いずれの項目も規格内であった。
加速試験	40℃、75%RH		6 箇月	いずれの項目も規格内であった。
苛酷試験	熱	50℃	3 箇月	含量の低下を認め 3 箇月時点で規格外となった。 それ以外の項目はいずれも規格内であった。
	湿度	30℃、75%RH	3 箇月	いずれの項目も規格内であった。
	光	室内散光 (1000lx)	50 日	いずれの項目も規格内であった。

測定項目：性状、赤外吸収スペクトル、旋光度、類縁物質、水分、定量、TLC

強制分解による主分解物

(製剤の分解物については「IV. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照)

(1) 固体状態における主分解物

光により生成する可能性のある分解物：類縁物質V、類縁物質VI(※)、類縁物質VII、類縁物質VIII

(2) 溶液状態における主分解物

熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質X

光により生成する可能性のある類縁物質：類縁物質VI(※)、類縁物質VIII

※類縁物質Vのエピマー

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「タクロリムス水和物」の確認試験法による。

定量法

日局「タクロリムス水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤(徐放性製剤)

(2) 製剤の外観及び性状

	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	

カプセル内容物：白色の粉末

(3) 識別コード

グラセプターカプセル 0.5mg 表示部位：カプセル／表示内容：★647

グラセプターカプセル 1mg 表示部位：カプセル／表示内容：★677

グラセプターカプセル 5mg 表示部位：カプセル／表示内容：★687

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成13年10月1日 日薬連発第712号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成14年3月13日 日薬連発第170号）に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分(1カプセル中)	添加剤
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)	内容物： 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 カプセル本体： 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) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

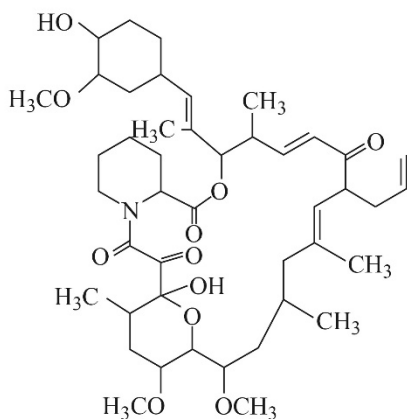
熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質IX及びX I

湿度により生成する可能性のある分解物：なし

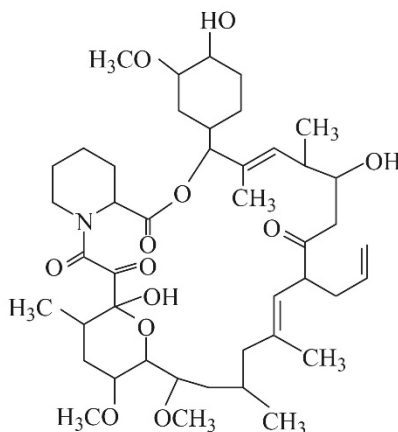
光により生成する可能性のある分解物：なし

互変体が存在するが、互変体はその大部分が溶液中でタクロリムスに変化し、平衡傾向状態に到達するため、生物学的にタクロリムスと区別できず、かつ毒性もタクロリムスと同様と考えられる。

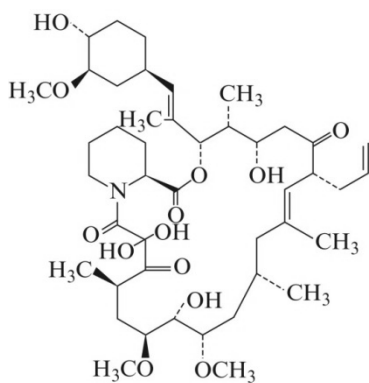
類縁物質IX



類縁物質XI

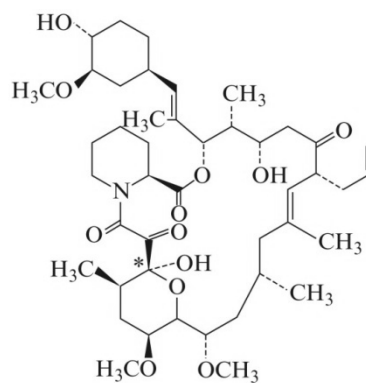


互変体 I



互変体 II

(タクロリムスの*位置でのエピマー)



IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	25°C、60%RH	PTP シート＋ ピロー (乾燥剤入り)	36 箇月	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増減が認められた。

測定項目：性状、類縁物質、水分、互変体、溶出性、含量

苛酷試験：

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
熱	50°C	PTP シート＋ ピロー (乾燥剤入り)	3 箇月	いずれの項目も規格内であった。
湿度	25°C、80%RH	PTP シート	3 箇月	いずれの項目も規格内であった。
光	D65 (1000lux)	PTP シート	50 日	いずれの項目も規格内であった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、互変体、溶出性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：液量 900mL、回転数 50rpm

試験液：ヒドロキシプロピルセルロースを含む pH2.0 の塩酸緩衝液

ヒドロキシプロピルセルロースを含む pH4.5 の酢酸塩緩衝液

ヒドロキシプロピルセルロースを含む pH6.0 のリン酸塩緩衝液

結果：いずれの pH の試験液においても用量間で同等な持続的放出プロファイルを示した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

<グラセプターカプセル 0.5mg>100 カプセル(10 カプセル×10、乾燥剤入り)

<グラセプターカプセル 1mg>100 カプセル(10 カプセル×10、乾燥剤入り)

<グラセプターカプセル 5mg>20 カプセル(10 カプセル×2、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：表－ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 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>

5.2 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。

(解説)

5.1 腎移植及び肝移植以外の新規臓器移植患者における臨床データは限られているため設定した。

5.2 「拒絶反応及び移植片対宿主病の予防」における本剤と同一成分を含むプログラムの第Ⅲ相比較試験の追跡調査¹⁵⁾で、HLA 適合同胞間移植患者の累積生存率は有意差はないものの対照薬に比べ劣った。また、米国での HLA 適合同胞間移植患者を対象にしたプログラムの第Ⅲ相比較試験¹⁶⁾では、2年累積生存率で対照薬に比べ有意に劣っていた。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<腎移植の場合>

通常、初期には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。

<プログラム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、膵移植、小腸移植、骨髄移植)>

通常、プログラム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 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、国内外で実施された新規移植患者を対象にした臨床試験及び安定期移植患者を対象にしたプログラムカプセルからの切り換え試験の成績に基づき設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

- 7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- 7.2 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。[16.1.2 参照]
- 7.3 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。[16.1.3、16.1.4 参照]
- 7.4 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。[11.1.1 参照]
- 7.5 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。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>

- 7.6 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。[16.1.2、17.2.1、17.2.2 参照]

<骨髄移植>

- 7.7 クレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。[11.1.1 参照]
- 7.8 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。

(解説)

- 7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布し、薬物濃度を測定して用量を調節する際には全血中濃度を用いていることから、その旨を改めて記載した。
- 7.2 外国人新規腎移植試験及び外国人新規肝移植試験において、移植後投与第 1 日の本剤とプログラフカプセルの平均 1 日投与量はほぼ同じであったが、本剤群の血中薬物動態曲線下面積(AUC)と血中トラフ濃度(C_{min})の平均値はプログラフカプセル群に比べ腎移植患者でそれぞれ約 32%と 15%、肝移植患者ではいずれも約 50%と 54%低かった。しかし、本剤群のトラフ濃度は腎移植患者ではプログラフカプセル群と比べて移植直後から差は小さく、肝移植患者でもトラフ濃度をモニタリングしながら本剤の用量調節を行った結果、移植後第 4 日までにプログラフカプセル群のトラフ濃度と同程度の値が得られた。このことを踏まえ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可能性があることを注意喚起するとともに、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とした。
- 7.3 日本人の腎移植患者において、同一の 1 日用量にてプログラフカプセルから本剤に切り換えたときのタクロリムスの血中薬物濃度曲線下面積(AUC)及び血中トラフ濃度(C_{min})は同等であった。外国人の腎移植患者、肝移植患者、心移植患者においても、同一の 1 日用量にてプログラフカプセルから本剤に切り換えたときの AUC 及び C_{min} は同等であった。また、プログラフ顆粒とプログラフカプセルの生物学的同等性は検証されていないが、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 であった。以上より、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とした。また、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。
- 7.4 プログラフの臨床試験において、骨髄移植での腎障害発現例で、発現前に 20ng/mL を超える血中濃度が多く認められた。血中濃度をできるだけ 20ng/mL 以下に維持することについては、骨髄移植だけではなく、他の領域においても有用な情報と考え、共通の注意事項として記載した。なお、本剤は徐放性製剤であり、1 日 1 回投与であることから、およそ投与 24 時間後の血中濃度を参考に調節することとした。

V. 治療に関する項目

- 7.5 本剤による治療中に、他の免疫抑制剤が併用される可能性があるため、併用時における過度の免疫抑制に対する注意を喚起した。また、多剤免疫抑制療法を実施する場合には、一般に本剤単独投与時に比べ、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合があるが、対象患者の状態や併用薬剤を考慮しながら調整する必要があることから、注意事項として記載した。
- 7.6 市販後の調査結果にて、新規肝移植、新規腎移植において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られたため、投与量設定の際に考慮することと記載した。
- 7.7 プログラフの臨床試験において、骨髄移植での腎障害発現例で、発現前に20ng/mLを超える血中濃度が多く認められた。そのため、骨髄移植では腎障害の悪化を防ぐため、クレアチニン値による投与量の減量あるいは休薬の目安を示した。
- 7.8 プログラフカプセルの血中濃度と有効性・安全性の関係を検討した臨床試験において、Grade II以上の急性GVHD発現例はいずれも発現時の血中トラフ濃度が10ng/mL以下であり、一方、腎障害発現例は発現前に血中濃度が20ng/mLを超える症例が多く認められた。これらのことから、本剤においても、移植片対宿主病の好発時期の血中濃度は10~20ng/mLを目標とすることが適当であると考えられた。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

安定期の移植患者を対象に薬物動態を検討した切り換え試験

試験の相	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 登録例数	投与期間
第II相 (国内試験)	薬物動態 有効性 安全性	非盲検 2剤2期切り換え試験	腎移植患者 37例	薬物動態評価：2週間 薬物動態評価終了後、グラセプターカプセルを11週継続投与
第II相	薬物動態 長期安全性 忍容性	非盲検 2剤2期切り換え試験	腎移植患者 70例	薬物動態評価：5週間 薬物動態評価終了後、グラセプターカプセルを2年継続投与
第II相		非盲検 2剤4期切り換え試験	腎移植患者 73例	薬物動態評価：8週間 薬物動態評価終了後、グラセプターカプセルを1年継続投与
第II相			肝移植患者 70例	薬物動態評価：8週間 薬物動態評価終了後、グラセプターカプセルを2年継続投与
第II相 (小児)		非盲検 2剤2期切り換え試験	小児 肝移植患者 19例	薬物動態評価：2週間 薬物動態評価終了後、グラセプターカプセルを1年継続投与
第II相			心移植患者 89例	薬物動態評価：5週間 薬物動態評価終了後、グラセプターカプセルを1年継続投与

V. 治療に関する項目

新規移植患者を対象に薬物動態を検討したプライマリー試験

試験の相	試験の目的	試験のデザイン	試験薬、比較対照薬 投与方法	被験者の種類 登録例数	投与期間
第Ⅱ相	薬物動態 有効性 安全性	多施設共同 無作為化 非盲検 2群比較	1)プログラフカプセル 開始用量：0.10mg/kg 1日2回、経口 2)グラセプターカプセル 開始用量：0.20mg/kg 1日1回、経口	新規 腎移植患者 122例	薬物動態評価期間：6週 薬物動態評価終了後、 グラセプターカプセル 群のみ1年継続投与
第Ⅱ相			1)プログラフカプセル 開始用量：0.05～0.075mg/kg 1日2回、経口 2)グラセプターカプセル 開始用量：0.10～0.15mg/kg 1日1回、経口	新規 肝移植患者 133例	薬物動態評価期間：6週 薬物動態評価終了後、 グラセプターカプセル 群のみ1年継続投与
第Ⅱ相 (国内試験)	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検 非対照	グラセプターカプセル、プログラフ 注射液のいずれかで投与開始 グラセプターカプセルの初期用 量：0.12mg/kg、1日1回、経口 プログラフ注射液の開始用量： 0.03mg/kg、24時間点滴静注	新規骨髄 移植患者 BT01:20例 BT02:11例	移植後14週まで14週 以降は最長移植から 52週まで投与継続

腎移植の移植前投与期間延長を検討した試験

試験の相	試験の目的	試験のデザイン	試験薬、比較対照薬 投与方法	被験者の種類 投与例数	投与期間
第Ⅲ相 (国内試験)	有効性 薬物動態 安全性	非対照 非盲検	リツキシマブ(遺伝子組換え)： 375mg/m ² /回を移植14日前及び1 日前に点滴静注 プログラフカプセル/グラセプ ターカプセル： 1)プログラフカプセル投与の場合 初回投与量は原則0.15mg/kg/回 1日2回経口投与 以後、各実施医療機関の免疫抑 制プロトコルに準じて投与量を 調節 2)グラセプターカプセル投与の場合 初回投与量は原則0.15～ 0.20mg/kg/回 1日1回、朝に経口投与 以後、各実施医療機関の免疫抑 制プロトコルに準じて投与量を 調節	腎移植患者 リツキシマ ブ(遺伝子組 換え)：24 例 プログラフ カプセル/ グラセプ ターカプセ ル：24例	リツキシマブ(遺伝子 組換え)： 2日間(移植14日前及 び1日前) プログラフカプセル/ グラセプターカプセ ル： 7～28日間(移植28～7 日前より移植1日前ま で投与)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

① 3mg 単回投与¹⁷⁾

健康成人男性 20 例を対象に、本剤 3mg を空腹時に単回経口投与し、安全性(有害事象の有無、程度、治験薬との関連性等)を検討した。

1 例に副作用として、不快感、冷汗、脱力(感)、及び血圧低下が発現したが、いずれも重篤なものではなく、臥位安静にて速やかに回復したことから、忍容性は特に問題ないと考えられた。

② 1.5mg 単回投与¹⁸⁾

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本剤及びプログラフカプセル 1.5mg を 2 剤 2 期クロスオーバーで単回経口投与したときの生物薬剤学的特性を比較した。休薬期間は 14 日間とした。

6 例(38%)に 10 件の有害事象が発現し、程度は中等度 1 件、軽度 9 件であった。最も頻度の高い事象は頭痛で 3 例(19%)に発現し、その内訳は 2 例が本剤投与時、1 例がプログラフカプセル投与時であった。その他の事象は、腹痛、感染、悪心、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、鼻炎がそれぞれ 1 例(6%)に発現し、そのうち治験薬との関連性が「多分あり」ものは、本剤投与時の傾眠、プログラフカプセル投与時の悪心、浮動性めまい、錯感覚であった。臨床検査では、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

③ 3mg 単回投与¹⁹⁾

外国人健康成人男性 30 例を対象に、本剤及びプログラフカプセル 3mg を 4 順序群 2 剤 4 期クロスオーバーで空腹時に単回経口投与したときの生物薬剤学的特性を比較した。休薬期間は 10 日間以上とした。副作用は、本剤投与時に 9 件、プログラフカプセル投与時に 13 件が認められた。

バイタルサイン、臨床検査値、理学的検査値及び標準 12 誘導心電図のいずれにおいても臨床的に意義のある変動は認められなかった。

④ 5mg 単回投与²⁰⁾

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本剤及びプログラフカプセル 5mg を 2 剤 2 期クロスオーバーで空腹時に単回経口投与したときの生物薬剤学的特性を比較した。休薬期間は 10 日間以上とした。

副作用は、本剤投与時に頭痛及び鼻出血各 1 件、プログラフカプセル投与時に頭痛 1 件が認められた。バイタルサイン、臨床検査値、理学的検査値及び標準 12 誘導心電図のいずれにおいても臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2) 反復投与試験

① 2mg/日反復投与²¹⁾

外国人健康成人男性 15 例を対象に、本剤 1 回 2mg を 1 日 1 回、プログラフカプセル 1 回 1mg を 1 日 2 回、2 剤 2 期クロスオーバーで空腹時に 10 日間反復経口投与したときの生物薬剤学的特性を比較した。休薬期間は 14 日間以上とした。

副作用の発現率は、本剤投与時 66.7%(10/15 例)16 件、プログラフカプセル投与時 73.3%(11/15 例)16 件であった。最も頻度が高い副作用は胃腸障害であり、鼓腸(8 件)、腹痛(6 件)、軟便(3 件)、下痢(2 件)、変色便(2 件)が発現した。その他、複数件発現した副作用は疲労が 3 件であった。

試験中にバイタルサイン、理学的検査及び 12 誘導心電図のいずれにおいても臨床的に意義のある、あるいは治験薬に起因する変動は認められなかった。臨床検査については、両剤とも平均 ALT 値が軽度増加したが、試験終了時には投与開始前値まで回復していた。また、両剤とも、総 WBC 数、血小板数及び好中球数の平均値が投与前値に比べ低下したが、臨床的に重要なものではなかった。

V. 治療に関する項目

② 4mg/日反復投与²²⁾

外国人健康成人男性 25 例を対象に、本剤 1 回 4mg を 1 日 1 回又はプログラフカプセル 1 回 2mg を 1 日 2 回、2 剤 2 期クロスオーバーで空腹時に 10 日間反復経口投与したときの生物薬剤学的特性を比較した。休薬期間は 14 日間以上とした。

副作用の発現率は、本剤投与時 40.0%(10/25 例)12 件、プログラフカプセル投与時 29.2%(7/24 例)13 件であった。複数件発現した副作用は、咽頭痛(6 件)、下痢(4 件)、食欲不振(2 件)であった。これらを含めて重篤な有害事象はなく、両剤とも反復投与した際の安全性及び忍容性は良好であった。

試験中にバイタルサイン、臨床検査、理学的検査及び 12 誘導心電図のいずれにおいても臨床的に意義のある、あるいは治験薬に起因する変動は認められなかった。

(注)グラセプターの承認された用法及び用量は、腎移植における拒絶反応の抑制の場合「通常、初期には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。」、肝移植における拒絶反応の抑制の場合「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、膵移植、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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 腎移植における拒絶反応の抑制

① プログラフカプセルからの切り換え試験²³⁾

対象及び投与方法： 移植後 6 ヶ月以上経過し、プログラフカプセルを 3 ヶ月以上服用している安定期腎移植患者 35 例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。プログラフカプセルを 1 日 2 回朝夕に 1 週間経口投与したのち、本剤に切り換え、1 日 1 回朝食前に 1 週間経口投与した。その後 11 週間(切り換えから通算 12 週間)、本剤を継続投与した。本剤への切り換え時の用量は、プログラフカプセルと同じ 1 日用量とした。

結果： 本剤投与期間(1 週間)において、拒絶反応、腎機能廃絶あるいは死亡例は認められなかった。本剤投与継続 35 例(12 週完了 34 例)における生存率は 100%、生着率は 100%であった。

本剤の C_{max} はプログラフカプセルより低く、 T_{max} は遅延したが、 AUC_{0-24} は同等であった。

以上より、プログラフカプセルを同じ 1 日用量の本剤に切り換えても、プログラフカプセルと同様の有効性と安全性が得られると考えられた。

② プログラフカプセルからの切り換え試験 (5 週間)^{24, 25)}

対象及び投与方法： 移植後 6 ヶ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期腎移植患者 67 例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。プログラフカプセルを 1 日 2 回朝夕に 1 週間経口投与したのち、本剤に切り換え、1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した。本剤への切り換え時の用量は、プログラフカプセルと同じ 1 日用量とした。4 週間の投与を完了した患者は、引き続き長期継続試験に参加できることとした。

結果： 本剤投与期間(4 週間)において、急性拒絶反応、腎機能廃絶あるいは死亡例は認められなかった。

本剤投与継続 66 例(2 年完了 59 例)における累積生存率は 100%、累積生着率は 98.5%であった。

本剤の C_{max} はプログラフカプセルより低かったが、 AUC_{0-24} は同等であった。

以上より、タクロリムスの 1 日用量をほとんど変更することなく、プログラフカプセルから本剤への切り換えができると考えられた。

V. 治療に関する項目

③ プログラフカプセルからの切り換え試験（8週間）²⁶⁾

対象及び投与方法： 移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期腎移植患者68例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。投与期間を56日間として、1～14日目、29～42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕、15～28日目、43～56日目は本剤を1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした。試験終了時には、本剤を継続投与(切り換えから通算1年間)できることとした。

結果： 投与期間(56日間)において、急性拒絶反応、死亡例、腎機能廃絶は認められなかった。本剤投与継続67例(1年完了63例)における1年累積生存率は97.0%、1年累積生着率は97.0%であった。本剤のAUC₀₋₂₄はプログラフカプセルと同等であった。以上より、プログラフカプセルから本剤へ、同じ1日用量で安全に切り換えられると考えられた。

2) 肝移植における拒絶反応の抑制

① プログラフカプセルからの切り換え試験^{27,28)}

対象及び投与方法： 移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期肝移植患者69例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。投与期間を56日間として、1～14日目、29～42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕、15～28日目、43～56日目は本剤を1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした。試験終了した患者のうち適格と判断された者には本剤を継続投与(切り換えから通算2年間)した。

結果： 投与期間(56日間)において、肝機能廃絶あるいは死亡は認められなかったが、高度の急性拒絶反応が1例に認められた。

継続投与65例(2年完了57例)における累積生存率は98.1%、累積生着率は98.1%であった。

本剤のC_{max}はプログラフカプセルより低かったが、AUC₀₋₂₄は同等であった。

以上より、タクロリムスの1日用量をほとんど変更することなく、プログラフカプセルから本剤へ切り換えることができると考えられた。

② プログラフカプセルからの切り換え試験（小児）²⁹⁾

対象及び投与方法： 移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期小児肝移植患者18例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。プログラフカプセルを1日2回1週間経口投与したのち、本剤に切り換え、1日1回午前中に1週間経口投与した。本剤への切り換え時の用量は、プログラフカプセルと同じ1日用量とした。2週間の投与を完了した患者には、本剤を継続投与(切り換えから通算1年間)した。

結果： 投与期間(2週間)において、急性拒絶反応、肝機能障害、肝機能廃絶あるいは死亡は認められなかった。

継続投与18例(1年完了18例)における累積生存率は100%、累積生着率は100%であった。

本剤のC_{max}はプログラフカプセルより低かったが、AUC₀₋₂₄は同等であった。

以上より、プログラフカプセルから本剤へ、同じ1日用量で問題なく切り換えられると考えられた。

3) 心移植における拒絶反応の抑制

プログラフカプセルからの切り換え試験³⁰⁾

対象及び投与方法： 移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期心移植患者82例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。プログラフカプセルを1日2回朝夕に1週間経口投与したのち、本剤に切り換え、1日1回朝に4週間経口投与した。本剤への切り換え時の用量は、プログラフカプセルと同じ1日用量とした。5週間の投与を完了した患者には、本剤を継続投与した。

結果： 投与期間(5週間)において、急性拒絶反応、心機能廃絶あるいは死亡例は認められなかった。本剤投与継続79例(1年完了70例)における累積生存率は98.6%、累積生着率は98.6%であった。

本剤のAUC₀₋₂₄はプログラフカプセルと同等であった。

以上より、プログラフカプセルから本剤へ、同じ1日用量で安全に切り換えられると考えられた。

4) 肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

V. 治療に関する項目

5) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 腎移植における拒絶反応の抑制（一次治療）

i) プライマリー腎移植試験(第Ⅲ相)

国内では比較試験を実施していないが、外国でプログラフカプセル及びシクロスポリンとの多施設無作為化非盲検3群間比較試験が実施された^{31,32)}。

外国人新規腎移植患者638例を対象に、本剤を1日1回朝、プログラフカプセルを1日2回朝夕、シクロスポリンカプセルを1日2回、1年間経口投与した。初回投与量(1日用量)は、本剤0.15~0.20mg/kg、プログラフカプセル0.15~0.20mg/kg、シクロスポリンカプセル8~10mg/kgとし、その後はトラフ濃度と臨床症状を参考にして必要に応じ適宜用量変更を行った。

移植1年後の累積生存率は、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。また、BCAR*発現率は、本剤群10.3%(22/214例)、プログラフカプセル群7.5%(16/212例)であった。

移植1年後の無効率は、本剤群14.0%(30/214例)、プログラフカプセル群15.1%(32/212例)、シクロスポリンカプセル群17.0%(36/212例)であり、本剤群とプログラフカプセル群の成績は、シクロスポリンカプセル群に対し非劣性であることが示された。また、本剤群とプログラフカプセル群の無効率の差は-1.1%(95.2%CI: -7.8~5.7%)であり、両群で類似していた。さらに、無効率判定のベースとなる4つの評価項目(死亡、臓器廃絶、BCAR、追跡調査不能)に関する生存率、生着率及びBCARの発現率についても、本剤群及びプログラフカプセル群の成績はシクロスポリンカプセル群の成績と類似していた。

移植から1年後の無効率

	投与群		
	グラセプター群 (n=214)	プログラフ群 (n=212)	シクロスポリン群 (n=212)
無効率	30(14.0%)	32(15.1%)	36(17.0%)
死亡	3	9***	5***
臓器廃絶	5	9	4***
BCAR	22***	16	29
追跡調査不能	3	4	1
シクロスポリン群との差**	-3.0%	-1.9%	
97.6%CI	-10.9~4.9%	-9.9~6.2%	
95.2%CI	-9.9~4.0%	-8.9~5.2%	
プログラフ群との差**	-1.1%		
97.6%CI	-8.8~6.6%		
95.2%CI	-7.8~5.7%		

解析対象集団：FAS採用例

※：中間解析を実施したため、最終解析の有意水準を $\alpha(=4.8\%)$ とした。プログラフカプセル群とシクロスポリンカプセル群、グラセプターカプセル群とシクロスポリンカプセル群の対比較を実施するにあたり、Hochbergの方法で多重性の調整をするため、 $\alpha(=4.8\%)$ に基づく信頼区間及び $\alpha/2(=2.4\%)$ に基づく信頼区間を示した。

※※：移植後365日目以降に発生したイベント(死亡2例：プログラフカプセル群及びシクロスポリンカプセル群で各1例、移植臓器廃絶：シクロスポリンカプセル群で1例、初回のBCAR：グラセプターカプセル群で2例)はこの表の集計には含まれていない。

*BCAR：Biopsy-confirmed Acute Rejection：生検で確認された急性拒絶反応

V. 治療に関する項目

ii) プライマリー腎移植試験(第Ⅱ相)

外国人新規腎移植患者 119 例を対象に、初回推奨投与量(1 日用量)0.20mg/kg の本剤を 1 日 1 回朝又はプログラフカプセルを 1 日 2 回朝夕、6 週間経口投与した多施設無作為化非盲検群間比較試験³³⁾においても、本剤群の急性拒絶反応の累積非発現率、BCAR の累積非発現率、累積生存率、累積生着率はプログラフカプセル群と同程度であった。

移植から 6 週後の主要な有効性成績

有効性評価項目	グラセプター群 (n=60)	プログラフ群 (n=59)
第 6 週の試験成績		
急性拒絶反応発現率	20.0%(12/60)	16.9%(10/59)
BCAR 発現率	13.3%(8/60)	15.3%(9/59)
Kaplan-Meier 推定量		
急性拒絶反応の累積非発現率	78.5%	81.2%
BCAR の累積非発現率	86.2%	83.1%
累積生存率	100%	100%
累積生着率	98.3%	93.1%

解析対象集団：FAS 採用例

iii) 腎移植の移植前投与期間延長を検討した試験(第Ⅲ相)³⁴⁾

国内で抗ドナー抗体(DSA)陽性・抗ヒト白血球抗原(HLA)抗体陽性の生体腎移植患者 24 例を対象に、移植 28～7 日前より移植 1 日前までプログラフカプセル/本剤を投与した場合の有効性(腎移植実施率)、安全性及び薬物動態を確認するため非対照、非盲検、非無作為化、多施設共同の臨床第Ⅲ相試験を実施した。

プログラフカプセルは、初回投与量を原則 1 回 0.15mg/kg として 1 日 2 回経口投与した。本剤は、初回投与量を原則 1 回 0.15～0.20mg/kg とし 1 日 1 回朝経口投与した。いずれの薬剤も、初回投与以後、血中濃度が有効性及び安全性を考慮したターゲットレンジ内に維持されるよう各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調整した。なお、併用薬として、リツキシマブ(遺伝子組換え)(375mg/m²/回)を移植 14 日前及び 1 日前の原則合計 2 回、点滴静注した。

タクロリムス解析対象集団(TAS)の 24 例のうち腎移植が実施された患者は 22 例であり、腎移植実施率は 91.7%(95%CI:73.0～99.0%)であった。また、プログラフカプセル又は本剤と関連しない理由により移植未実施となった患者を除いた集団での腎移植実施率は 100.0%(22/22 例)であった。

プログラフカプセル又は本剤の初回投与後から腎移植当日の移植前検査までに発現した副作用の発現頻度は TAS 全体で 37.5%(9/24 例)であった。

V. 治療に関する項目

② 肝移植における拒絶反応の抑制

国内では比較試験を実施していないが、外国でプログラフカプセルとの多施設無作為化非盲検群間比較試験が実施された³⁵⁾。

外国人新規肝移植患者 129 例を対象に、本剤を 1 日 1 回朝又はプログラフカプセルを 1 日 2 回朝夕、6 週間経口投与した。初回推奨投与量(1 日用量)は両剤とも 0.10~0.15mg/kg とし、その後はトラフ濃度と臨床症状を参考にして必要に応じ適宜用量変更を行った。

6 週後の本剤群の BCAR の累積非発現率、累積生存率、累積生着率はプログラフカプセル群と同程度であった。

移植から 6 週後の主要な有効性成績

有効性評価項目	グラセプター群 (n=67)	プログラフ群 (n=62)
第 6 週の試験成績		
急性拒絶反応発現率	28.4%(19/67)	29.0%(18/62)
BCAR 発現率	26.9%(18/67)	27.4%(17/62)
Kaplan-Meier 推定量		
急性拒絶反応の累積非発現率	68.4%	67.5%
BCAR の累積非発現率	70.1%	68.8%
累積生存率	98.4%	98.1%
累積生着率	96.9%	93.3%

解析対象：FAS 採用例

③ 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

④ 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

移植片対宿主病(GVHD)予防効果

承認時までの臨床試験において、HLA 適合同胞間以外の新規骨髄移植患者 15 例に、骨髄移植後の GVHD の予防を目的として、本剤を 1 日 1 回朝、移植 1 日前から移植後 14 週目(100 日目)まで経口投与した³⁶⁾。初回推奨投与量(1 日用量)は 0.12mg/kg とした。

移植後 14 週目までの Grade II 以上の急性 GVHD の累積発現率は 46.7%(7/15 例)、慢性 GVHD の累積発現率は 14.3%(2/15 例)、累積生存率は 93.3%で、移植骨髄の拒絶は認められなかった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

第Ⅱ相・第Ⅲ相試験の継続投与症例において、臓器移植患者に対する本剤長期投与時の安全性を評価した結果、累積患者生存率及び累積臓器生着率は下表のとおりであった。

グラセプターカプセル投与症例における累積生存率及び累積生着率*

試験	グラセプターカプセルの投与期間**	解析対象例数	1年又は2年の累積生存率	1年又は2年の累積生着率
腎移植				
プライマリー(第Ⅲ相) ^{31,32)}	1年	214	98.6%	96.7%
プライマリー(第Ⅱ相) ³³⁾	1年	60	100%	98.3%
切り換え ^{24,25)}	2年	67	100%	98.5%
切り換え ²⁶⁾	1年	68	97.0%	97.0%
肝移植				
プライマリー ³⁵⁾	1年	67	94.2%	92.7%
切り換え ^{27,28)}	2年	69	98.1%	98.1%
切り換え(小児) ²⁹⁾	1年	18	100%	100%
心移植				
切り換え ³⁰⁾	1年	82	98.6%	98.6%

解析対象：腎移植プライマリー(第Ⅲ相)試験は FAS 採用例、その他の試験は Modified safety analysis set

(定義：継続試験に移行し 1 回以上グラセプターカプセルが投与された患者(FAS)のうち試験期間に 1 回以上グラセプターカプセルが投与された患者集団)

※：生存率及び生着率は最終観察日を打ち切り日とする Kaplan-Meier 推定量。ただし、肝移植切り換え(小児)試験は実際の生存例数。

※※：プライマリー試験は移植実施日からの期間、切り換え試験はグラセプターカプセルに切り換えてからの期間

遅発性の有害事象(腫瘍、糖尿病、神経系障害)に関して、プログラフカプセルで報告されている長期投与時と異なる成績は認められなかった。

個々の試験における成績は次のとおりであった。

① 腎移植における拒絶反応の抑制

i) プライマリー腎移植試験(第Ⅲ相)^{31,32)}

外国人新規腎移植患者 214 例を対象に、本剤を 1 日 1 回朝、1 年間経口投与した。初回推奨投与量(1 日用量)は 0.15~0.20mg/kg とし、個々の患者の臨床症状とトラフ濃度をもとに必要なに応じて用量調節を行った。本試験を終了した患者には継続投与を可能とした。

1 年累積生存率は 98.6%、1 年累積生着率は 96.7%であった。

副作用の発現率は 60.3%(129/214 例)であった。

ii) プライマリー腎移植試験(第Ⅱ相)³³⁾

外国人新規腎移植患者 60 例を対象に、本剤を 1 日 1 回朝、6 週間経口投与した。初回推奨投与量(1 日用量)は 0.20mg/kg とし、個々の患者の臨床症状とトラフ濃度をもとに必要なに応じて用量調節を行った。本試験を終了した患者については、同意を取得した上で投与を継続した。

1 年累積生存率は 100%、1 年累積生着率は 98.3%であった。

V. 治療に関する項目

iii) 腎移植切り換え試験 (2年間)^{24, 25)}

移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期腎移植患者67例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。プログラフカプセルを1日2回朝夕に1週間経口投与したのち、本剤に切り換え、1日1回朝に4週間経口投与した。本剤への切り換え時の用量は、プログラフカプセルと同じ1日用量とした。4週間の投与を完了した患者は、引き続き引き続き長期継続試験に参加できることとした。

2年累積生存率、2年累積生着率はそれぞれ100%、98.5%であった。

iv) 腎移植切り換え試験 (1年間)²⁶⁾

移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期腎移植患者68例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。投与期間を56日間として、1~14日目、29~42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕、15~28日目、43~56日目は本剤を1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした。試験終了時には、本剤を継続投与(切り換えから通算1年間)できることとした。

1年累積生存率は97.0%、1年累積生着率は97.0%であった。

② 肝移植における拒絶反応の抑制

i) プライマリー肝移植試験 (1年間)³⁵⁾

外国人新規肝移植患者67例を対象に、本剤を1日1回朝、6週間経口投与した。初回推奨投与量(1日用量)は0.10~0.15mg/kgとした。なお、移植後1年間、投与を継続した。

1年累積生存率は94.2%、1年累積生着率は92.7%であった。

ii) 肝移植切り換え試験 (2年間)^{27, 28)}

移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期肝移植患者69例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。投与期間を56日間として、1~14日目、29~42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕、15~28日目、43~56日目は本剤を1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした。試験終了した患者のうち適格と判断された者には本剤を継続投与(切り換えから通算2年間)した。

2年累積生存率は98.1%、2年累積生着率は98.1%であった。

iii) 小児肝移植切り換え試験 (1年間)²⁹⁾

移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期小児肝移植患者18例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。プログラフカプセルを1日2回1週間経口投与したのち、本剤に切り換え、1日1回午前中に1週間経口投与した。本剤への切り換え時の用量は、プログラフカプセルと同じ1日用量とした。2週間の投与を完了した患者には、本剤を継続投与(切り換えから通算1年間)した。

1年累積生存率は100%、1年累積生着率は100%であった。

V. 治療に関する項目

③ 心移植における拒絶反応の抑制

心移植切り換え試験(1年間)³⁰⁾

移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期心移植患者82例を対象に、本剤への切り換え試験を行った。プログラフカプセルを1日2回朝夕に1週間経口投与したのち、本剤に切り換え、1日1回朝に4週間経口投与した。本剤への切り換え時の用量は、プログラフカプセルと同じ1日用量とした。5週間の投与を完了した患者には、引き続き本剤を投与できることとした。1年累積生存率は98.6%、1年累積生着率は98.6%であった。

④ 肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

⑤ 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

プライマリー骨髄移植継続試験³⁷⁾

HLA 適合同胞間以外の新規骨髄移植患者を対象とした第Ⅱ相試験(予防的投与試験)に継続して、本剤を長期投与したときのGVHD予防効果及び安全性を検討した。

予防的投与試験に参加した患者のうち、移植後100日目までの投与が完了し、100日目以降も継続投与が必要と判断された患者11例を対象に、予防的投与試験終了時と同じ1日用量を投与開始時の用量として、本剤を1日1回朝、最長移植後1年間(52週間)経口投与した。

骨髄移植後の全期間(移植52週後まで)において、263日時点での慢性GVHDの累積発現率は51.0%、371日時点での急性GVHDの累積発現率はGradeⅡ以上が46.7%、GradeⅢ以上が20.0%、371日時点での累積生存率は93.3%であり、移植骨髄の拒絶反応の発現、原疾患の再発はみられなかった。

安全性については、副作用の多くは移植14週後以内に発現したもので、本剤の長期投与により副作用の発現が増加する傾向はなかった。継続試験中に発現し、本剤の投与中止に至った副作用はグリコヘモグロビン増加1例であり、本剤の投与中止及びグリメピリドの投与により回復した。重篤な副作用は、細菌性髄膜炎及び小脳出血が1例、肺炎が1例、帯状疱疹が1例発現したが、細菌性髄膜炎、小脳出血及び肺炎は回復し、帯状疱疹は軽快した。なお、帯状疱疹発現例では皮膚症状改善後も帯状疱疹後神経痛が持続しており回復に至っていないが、鎮痛剤にてコントロール可能であった。本剤の長期投与で発現した副作用は、プログラフカプセルの副作用として既知のものであった。以上から、本剤の長期投与における安全性は特に大きな問題はないと判断された。

(5) 患者・病態別試験

① 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

特定使用成績調査から得られた成績は以下のとおりであった。なお、1日投与量及び血中濃度(トラフ値)については「VII. 薬物動態に関する項目」を、安全性については「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」を参照すること。

① 肝移植における拒絶反応の抑制³⁸⁾

本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ともに 94.1%、累積拒絶反応発現率は 20.8%であった。副作用発現率は 37.5%(9/24 例)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ともに 100.0%、累積拒絶反応発現率は 2.6%であった。副作用発現率は 11.1%(13/117 例)であった。

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³⁹⁾

本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。副作用発現症例率は 8.3%(4/48 例)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^{40, 41)}

本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ともに 98.2%、累積拒絶反応発現率は 16.1%であった。副作用発現率は 41.6%(104/250 例)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ともに 99.0%、累積拒絶反応発現率は 1.1%であった。副作用発現率は 10.7%(11/103 例)であった。なお、新規移植例における移植 5 年目の累積生存率及び累積生着率はそれぞれ 96.7%及び 93.4%、累積拒絶反応発現率は 26.9%であった。副作用発現率は 51.6%(129/250 例)であった。

④ 肺移植における拒絶反応の抑制

本調査において、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。

⑤ 膵移植における拒絶反応の抑制

本調査において、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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

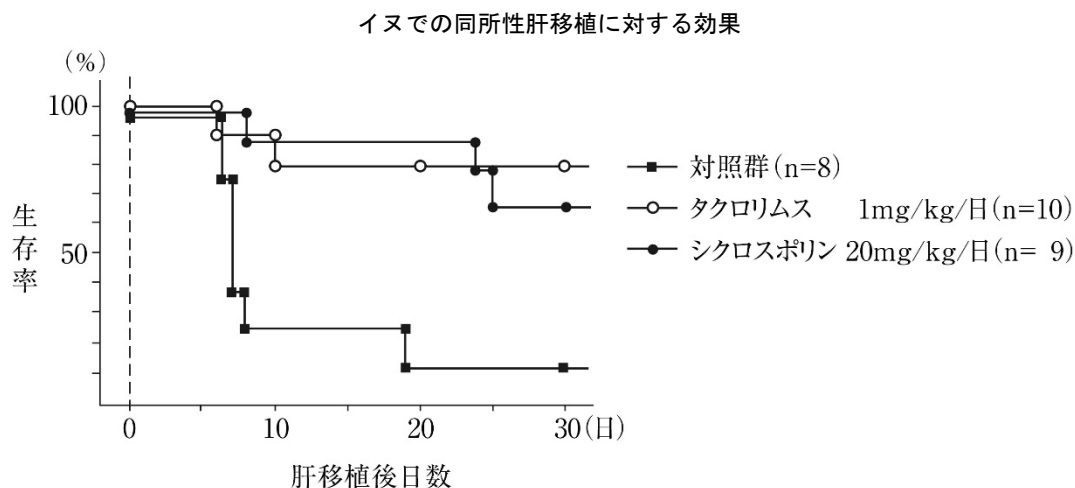
該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

②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⁵³、イヌ⁵⁴、ラット⁵⁵)。



③心移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を抑制し、生着期間を延長させる(ラット)⁵⁶。

ラット異所性心移植に対するタクロリムスの効果

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

a: 生着死亡例

④肺移植モデルにおいて、生存期間を延長させる(イヌ)⁵⁷。

イヌ肺移植に対するタクロリムスの効果

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

a: 拒絶 b: 気管支吻合部離解のため犠牲死

※: 0.1mg/kgの筋肉内投与量は0.32~1mg/kgの経口投与量に相当すると推測される⁵⁸。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤膵移植モデルにおいて、生着期間を延長させる(イヌ)⁵⁹。

イヌ膵移植に対するタクロリムスの効果

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

a : 20日以上生着例には10日毎に1.0mg/kg筋注投与した。

⑥小腸移植モデルにおいて、生存期間を延長させる(ラット)⁶⁰。

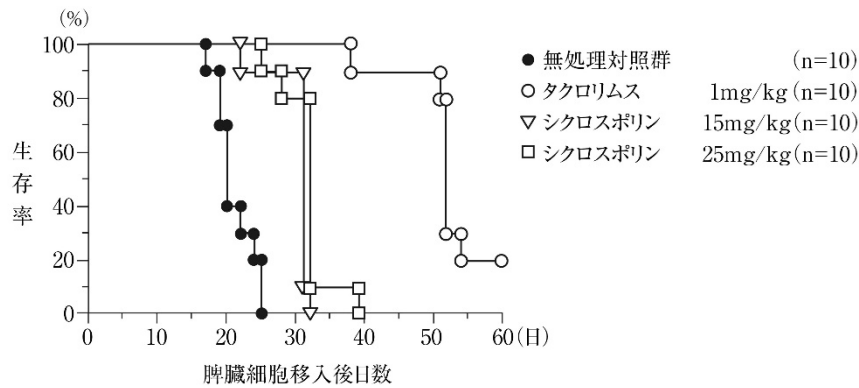
薬剤	筋注投与量(mg/kg)	例数	生存日数(日)
対照	—	11	6, 6, 7, 7, 7, 7, 7, 8, 9, 9
タクロリムス	2 ^a	10	7, 9, 13, 25, 33, 36, 38, 96, 118, 131
シクロスポリン	20 ^b	7	5, 7, 9, 10, 11, 13, 23

a : 術後8~30日は1mg/kgを隔日投与

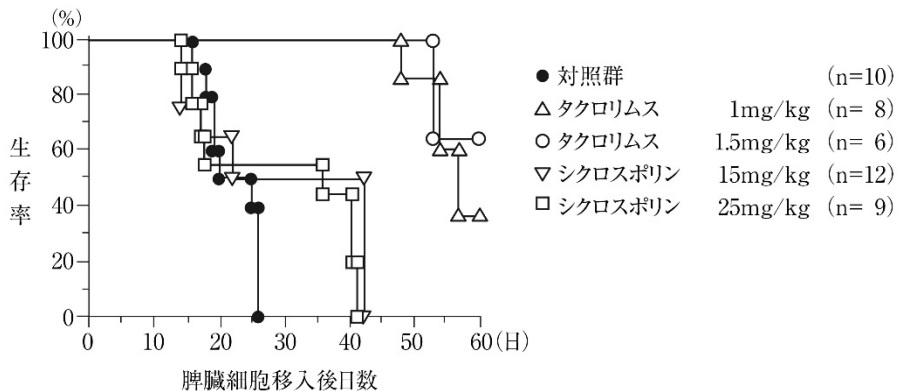
b : 術後8~30日は20mg/kgを隔日投与

⑦移植片対宿主病モデルにおいて、予防的及び治療的投与のいずれにおいても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⁶¹、ラット^{62,63})。

ラット移植片対宿主病に対するタクロリムス及びシクロスポリンの効果(予防的投与)



ラット移植片対宿主病に対するタクロリムス及びシクロスポリンの効果(治療的投与)



VI. 薬効薬理に関する項目

4) タクロリムスとシクロスポリンとの作用比較

タクロリムスとシクロスポリンとの作用比較

試験項目	使用動物及び 投与方法*	試験成績**		文献
		タクロリムス	シクロスポリン	
<i>in vitro</i> での免疫抑制作用 リンパ球混合培養反応	ヒト	0.18ng/mL	17ng/mL	44)
	マウス	0.3ng/mL	40ng/mL	64)
細胞傷害性 T 細胞生成	マウス	0.23ng/mL	37ng/mL	
インターロイキン 2 生成	マウス	0.1ng/mL	18ng/mL	44)
インターフェロン γ 生成	マウス	0.1ng/mL	4.5ng/mL	44)
B 細胞増殖(抗 IgM 刺激)	マウス	0.2ng/mL		65)
<i>in vivo</i> での免疫抑制作用 抗体産生	マウス(po)	4.7mg/kg	35mg/kg	64)
移植臓器拒絶反応抑制作用 腎移植 予防的投与	ラット(po)	1mg/kg	3.2mg/kg	52)
	ラット(po)	3.2mg/kg の 4 日後 よりの投与で有効	10mg/kg の 4 日後 よりの投与では無効	52)
肝移植	イヌ(po)	1mg/kg	20mg/kg	54)
	サル(po)	10mg/kg		53)
	ラット(sc)	1mg/kg	10mg/kg	55)
心移植	ラット(po)	1mg/kg	10mg/kg	56)
GVHD 抑制作用 (予防的投与)	マウス(po)	3.2mg/kg	100mg/kg	61)
	ラット(im)	1mg/kg	15mg/kg	63)
(治療的投与)	マウス(po)	1mg/kg	32mg/kg	61)
	ラット(im)	1mg/kg	25mg/kg で生存期間 の延長認められず	62)
その他の作用				
骨髄細胞増殖抑制	マウス	1100ng/mL	960ng/mL	44)
肝細胞増殖促進	イヌ(iv)	0.1mg/kg	0.6mg/kg	48)

※ : po ; 経口投与、sc ; 皮下投与、im ; 筋肉内投与、iv ; 静脈内投与

※※ : *in vitro* の試験は 50%作用濃度、*in vivo* の試験は 50%作用投与量又は最少有効投与量

なお、*in vivo* でのタクロリムス用量は無水物換算にて表示

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

5~20ng/mL(骨髄移植における移植片対宿主病の好発時期には 10~20ng/mL)

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与

i) 日本人健康成人男性 20 例に本剤 3mg を空腹時単回経口投与した試験¹⁷⁾の薬物動態と白人健康成人男性 30 例に本剤 3mg を空腹時単回経口投与した試験¹⁹⁾の薬物動態を比較した結果、日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、白人に対して 30~40%高い値を示した。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 141% (90%CI: 118~167%)、135%(90%CI: 110~166%)であった。 $t_{1/2}$ の幾何平均比は 106%(90%CI: 99~115%)であり、90%CI は同等の目安である 80~125%の範囲内であった。

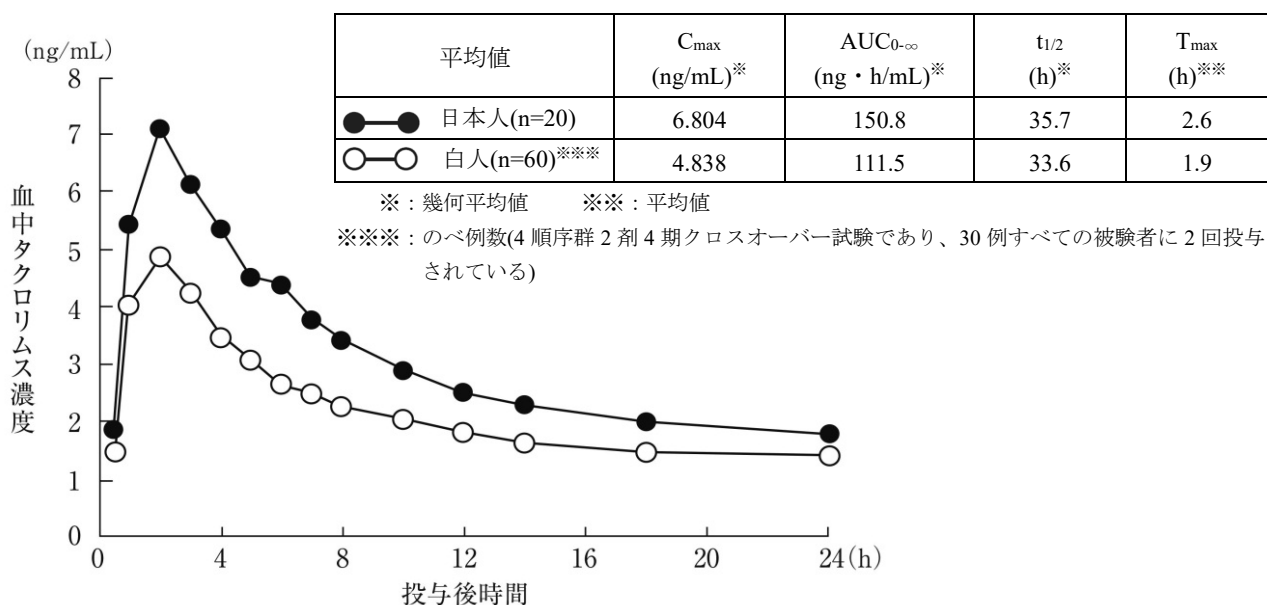
試験開始前の日本人被験者の体重(平均 62.4kg)は、白人被験者の体重(平均 76.6kg)に比べて低く、本剤は体重換算で用いられることから、体重で補正した薬物動態パラメータによる比較も検討した。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を体重あたりの投与量で補正し、日本人/白人の幾何平均比を算出したところ、それぞれ 110% (90%CI: 91~134%)、115%(90%CI: 98~135%)であった。以上より、本剤投与時の薬物動態は民族間で大きく異ならないと考えられた。

3mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較(日本人*/白人**)

	体重補正なし		体重補正あり	
	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
幾何平均比(%)	140.6	135.3	114.7	110.3
90%CI(%)	118.3~167.2	110.1~166.2	97.5~134.9	90.7~134.1

* : n=20、** : n=60

3mg 単回経口投与時の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ



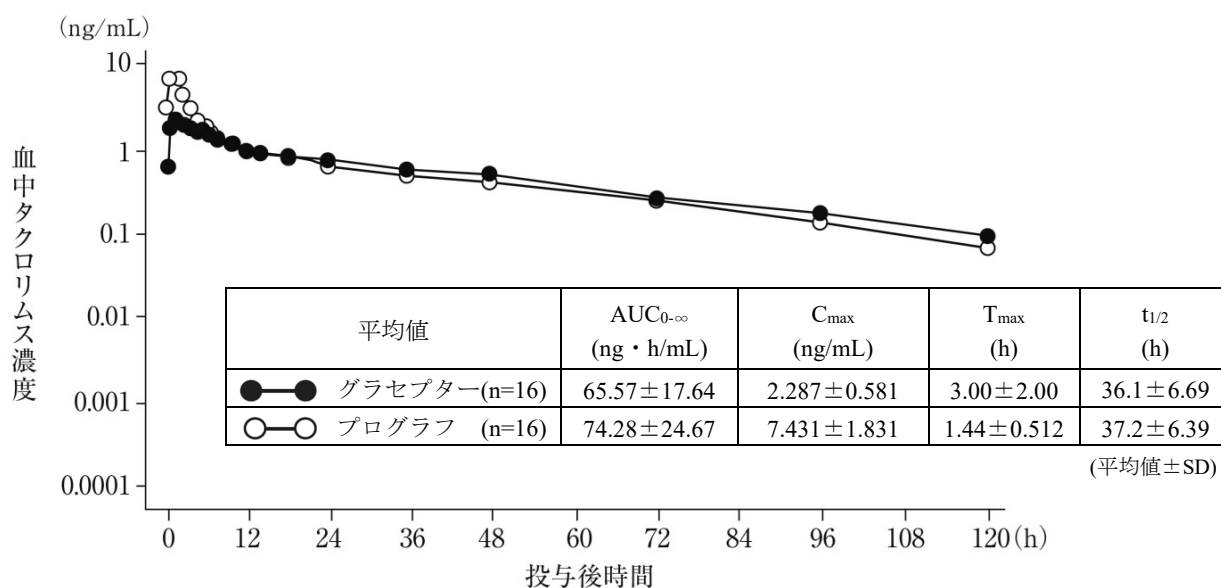
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ii) 外国人健康成人男性 16 例に本剤又はプログラフカプセル 1.5mg を 2 剤 2 期クロスオーバー法により単回経口投与し、薬物動態パラメータを検討した¹⁸⁾。
 本剤投与時の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比はプログラフカプセル投与時の 92.6%(90%CI : 82.9~103.3%) であり、バイオアベイラビリティは同等と考えられた。 C_{max} の幾何平均比は 30.9%(90%CI : 26.9~35.5%) であった。さらに、本剤投与時には T_{max} が延長し、プログラフカプセル投与時よりも吸収速度の低下がみられた (外国人データ)。

1.5mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較

	幾何平均比(%)	90%CI(%)
$AUC_{0-\infty}$	92.6	82.9~103.3
C_{max}	30.9	26.9~35.5

1.5mg 単回経口投与時の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ



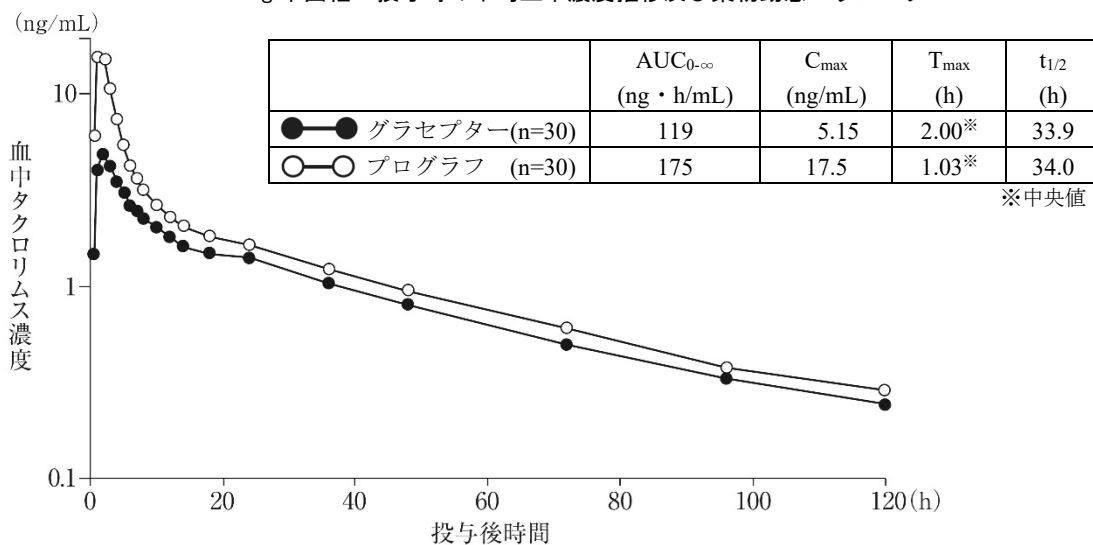
iii) 外国人健康成人男性 30 例に本剤又はプログラフカプセル 3mg を空腹時に、4 順序群 2 剤 4 期クロスオーバー法により単回経口投与し、薬物動態パラメータを検討した¹⁹⁾。
 本剤投与時の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比は、プログラフカプセル投与時の 70.5%(90%CI : 65.6~75.8%) であった。 C_{max} の幾何平均比は 29.1%(90%CI : 26.6~31.9%) であった。 $t_{1/2}$ については両製剤でほぼ等しかった(外国人データ)。

3mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較

	幾何平均比(%)	90%CI(%)
$AUC_{0-\infty}$	70.5	65.6~75.8
C_{max}	29.1	26.6~31.9

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3mg 単回経口投与時の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ



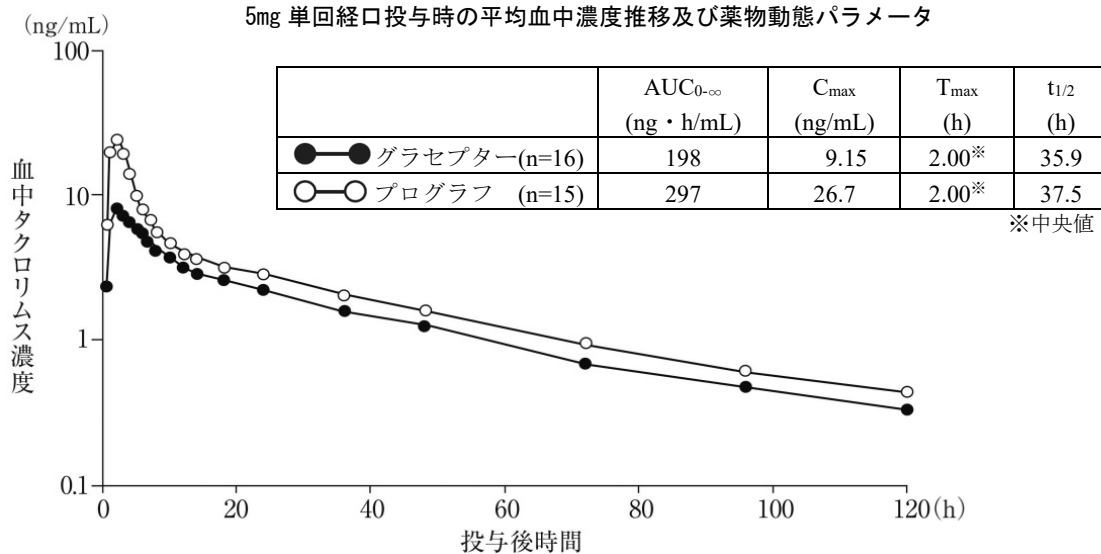
iv) 外国人健康成人男性 15 例に本剤又はプログラフカプセル 5mg を空腹時に、2 剤 2 期クロスオーバー法により単回経口投与し、薬物動態パラメータを検討した²⁰⁾。

本剤投与時の AUC_{0-∞} の幾何平均比は、プログラフカプセル投与時の 66.7%(90%CI : 53.4~83.5%) であった。C_{max} の幾何平均比は 32.8%(90%CI : 26.3~40.7%) であった。T_{max} 及び t_{1/2} については両製剤でほぼ等しかった(外国人データ)。

5mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較

	幾何平均比(%)	90%CI(%)
AUC _{0-∞}	66.7	53.4~83.5
C _{max}	32.8	26.3~40.7

5mg 単回経口投与時の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

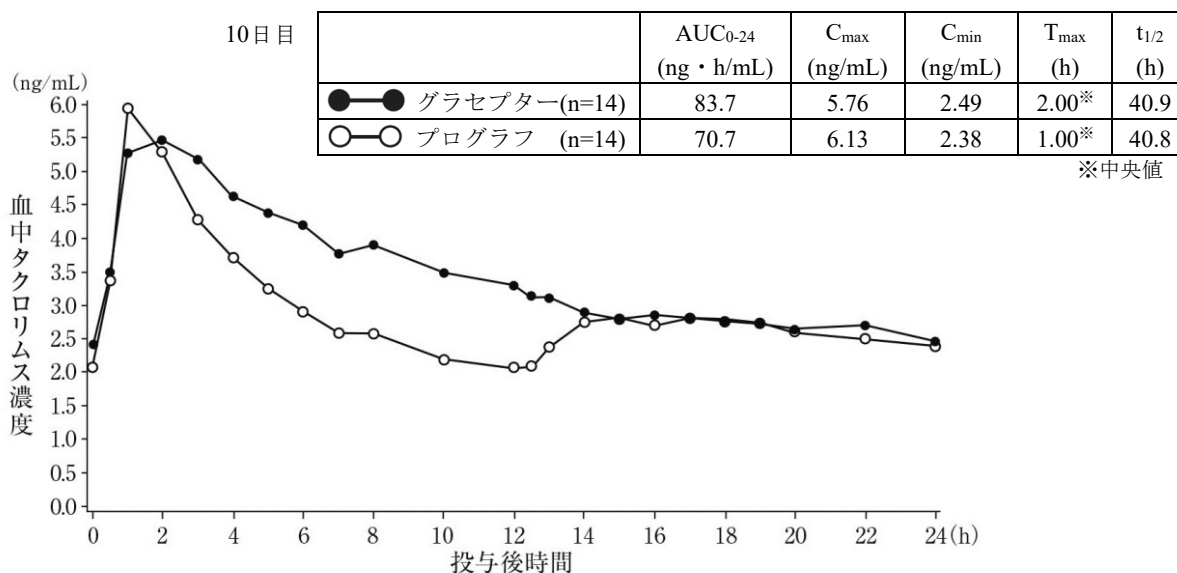
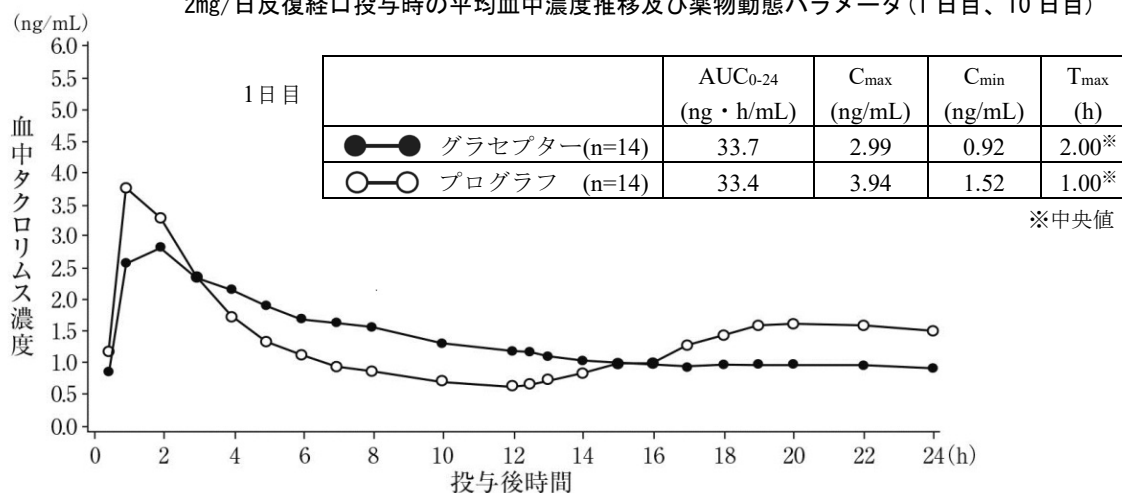
② 反復投与

i)外国人健康成人男性 16 例に本剤 2mg を 1 日 1 回又はプログラフカプセル 1mg を 1 日 2 回、空腹時に、2 剤 2 期クロスオーバー法により 10 日間反復経口投与し、薬物動態パラメータを検討した²¹⁾。
 1 日目の本剤投与時の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比は、プログラフカプセル投与時の 101%(90%CI : 90~113%)であり、同等と考えられた。定常状態に達していると推定される 10 日目において、本剤投与時の AUC₀₋₂₄ はプログラフカプセル投与時に比べ 18%高かった。10 日間の反復投与により本剤及びプログラフカプセルの AUC₀₋₂₄ は、それぞれ約 2.5 倍、約 2 倍増加した。10 日目の t_{1/2} は本剤及びプログラフカプセルとも約 41 時間と差はなかった(外国人データ)。

2mg/日反復経口投与時の薬物動態パラメータの比較(グラセプター/プログラフ)

		幾何平均比(%)		90%CI(%)	
		1 日目	10 日目	1 日目	10 日目
AUC ₀₋₂₄	1 日目	101		90~113	
	10 日目		118		109~129
C _{max}	1 日目	76		66~87	
	10 日目		94		87~102
C _{min}	1 日目	61		52~71	
	10 日目		105		94~117

2mg/日反復経口投与時の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ(1 日目、10 日目)



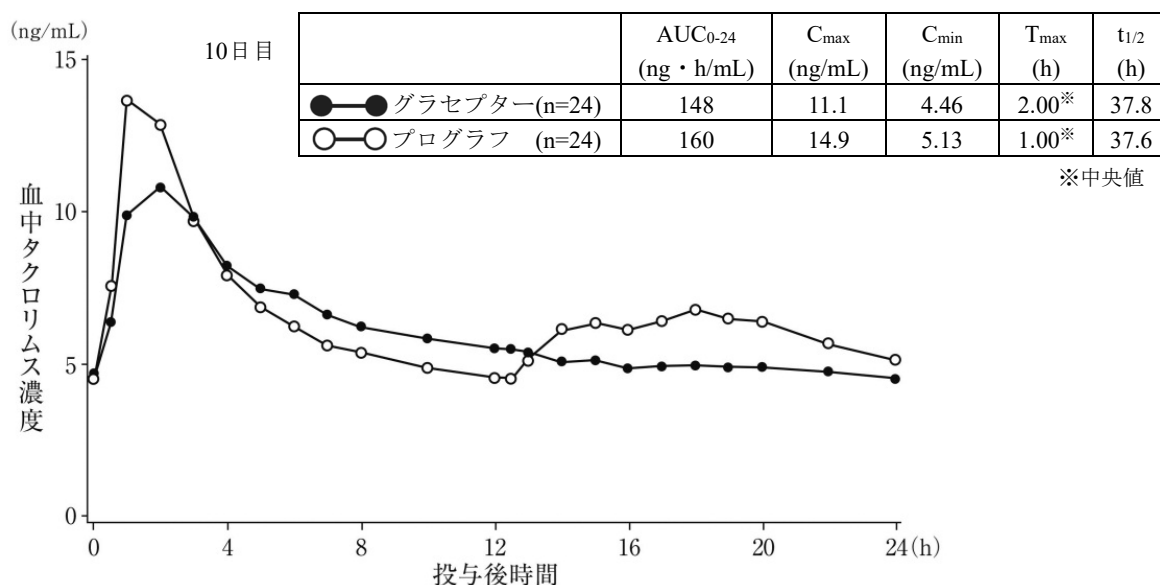
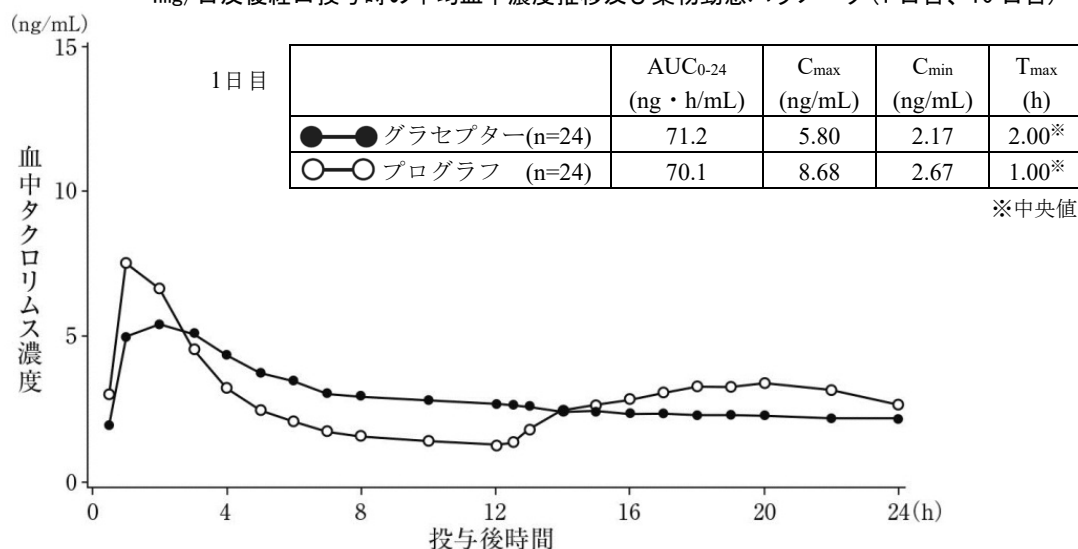
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ii) 外国人健康成人男性 24 例に本剤 4mg を 1 日 1 回又はプログラフカプセル 2mg を 1 日 2 回、空腹時に、2 剤 2 期クロスオーバー法により 10 日間反復経口投与し、薬物動態パラメータを検討した²²⁾。1 日目の本剤投与時の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比は、プログラフカプセル投与時の 102%(90%CI: 91~113%)であり、同等と考えられた。定常状態に達していると推定される 10 日目においても、93%(90%CI: 87~99%)であり、同等と考えられた。10 日間の反復投与により両製剤の C_{max} は約 2 倍増加した。10 日目の C_{max} の幾何平均比は 74%(95%CI: 69~80%)であった。t_{1/2} は本剤及びプログラフカプセルとも約 38 時間で類似していた(外国人データ)。

4mg/日反復経口投与時の薬物動態パラメータの比較(グラセプター/プログラフ)

		幾何平均比(%)	
		幾何平均比(%)	90%CI(%)
AUC ₀₋₂₄	1 日目	102	91~113
	10 日目	93	87~99
C _{max}	1 日目	67	59~75
	10 日目	74	69~80
C _{min}	1 日目	81	72~92
	10 日目	87	81~94

4mg/日反復経口投与時の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ(1 日目、10 日目)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

③ 投与時刻の影響⁶⁶⁾

外国人健康成人男性 24 例に本剤又はプログラフカプセル 5mg を午前又は午後、空腹時に、4 順序群 4 期クロスオーバー法により単回経口投与し、投与時刻の影響を検討した。

本剤の午後投与の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} の幾何平均比は午前投与と比べ 63.6%、89.3%に低下した。プログラフカプセルも同様に 64.8%、38.5%に低下した。

午前、午後に単回経口投与時の平均薬物動態パラメータ

	グラセプター		プログラフ	
	午前 (n=24)	午後 (n=23)	午前 (n=24)	午後 (n=23)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	178±58.8	115±50.6	254±119.6	168±92.1
C_{max} (ng/mL)	7.29±2.368	6.47±1.798	23.0±8.01	9.23±3.814
T_{max} (h)	2.25	3.02	1.67	4.00

(Mean±S.D.)

午前、午後に単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較(午後/午前)

	グラセプター		プログラフ	
	幾何平均比 (%)	90%CI	幾何平均比 (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$	63.6	55.8~72.3	64.8	56.9~73.7
C_{max}	89.3	77.5~103	38.5	33.4~44.9

④ 用量比例性⁶⁷⁾

健康成人男性 16 例に本剤 1.5mg、4mg 及び 10mg を空腹時に、6 順序群 3 剤 3 期クロスオーバー法により単回経口投与し、用量比例性を評価した。

CL/F、 V_{dz}/F 、MRT、 $t_{1/2}$ 及び T_{max} は投与量に依存しなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は用量の増加にほぼ比例して上昇した。1.5~10mg の範囲で本剤の薬物動態は線形であると考えられた。

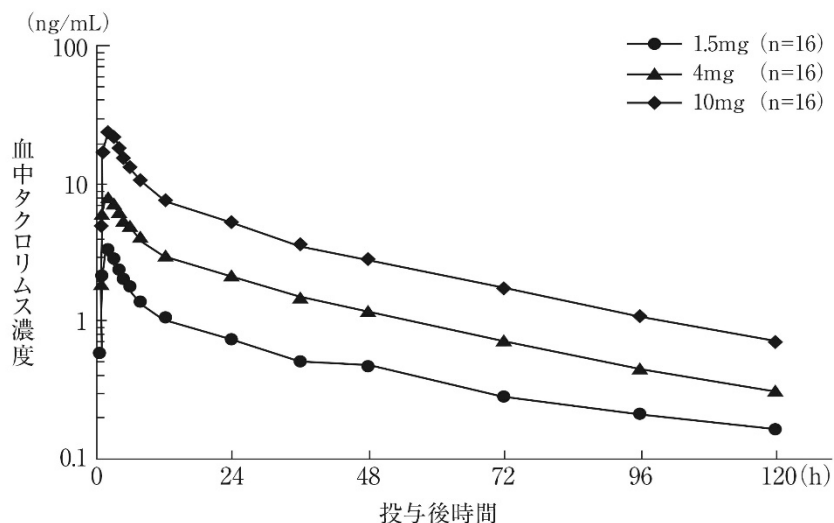
1.5mg、4mg 及び 10mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量		$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (mL/min)	MRT (h)	V_{dz}/F (L)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
1.5mg (n=16)	平均値	75.10	3.41	450.74	43.92	1240.00	36.50	2.44
	S.D.	33.88	1.51	360.93	9.80	486.07	7.83	1.59
	CV(%)	45.1	44.4	80.1	22.3	39.2	21.4	65.2
4mg (n=16)	平均値	205.91	9.02	383.79	43.56	1199.47	36.76	2.44
	S.D.	84.69	3.09	170.10	6.16	497.24	4.59	1.26
	CV(%)	41.1	34.3	44.3	14.1	41.5	12.5	51.8
10mg (n=16)	平均値	516.26	26.53	376.00	41.27	1169.42	36.25	2.25
	S.D.	196.66	7.99	158.85	5.07	467.27	3.13	0.86
	CV(%)	38.1	30.1	42.2	12.3	40.0	8.6	38.1

CL/F：経口クリアランス、MRT：平均滞留時間、 V_{dz}/F ：消失相における見かけの分布容積

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 5mg、4mg 及び 10mg 単回経口投与時の平均血中濃度推移



2) 腎移植患者

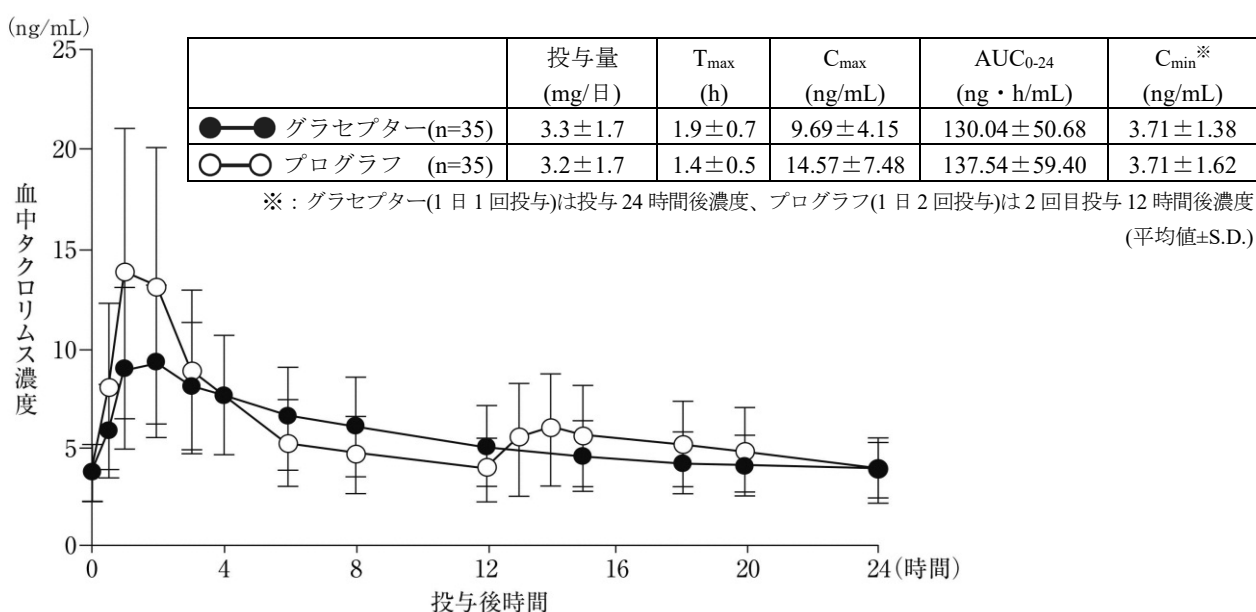
①安定期腎移植患者 35 例(20~64 歳)において、プログラフカプセル(1 日 2 回朝夕、空腹時経口投与)から本剤(1 日 1 回朝、空腹時経口投与)へ同一用量で切り換えた際の薬物動態を検討した²³⁾。プログラフカプセルに対する本剤の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比は 95%(90%CI : 88~103%)であり、両剤投与時の曝露量は同程度であることが示された。本剤投与時の C_{max} はプログラフカプセル投与時に比べ 32%低く、T_{max} は遅延した。

安定期腎移植患者の薬物動態パラメータの比較(グラセプター/プログラフ)

	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度 [※]
幾何平均比(%)	68	95	101
90%CI(%)	62~74	88~103	94~109

※：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

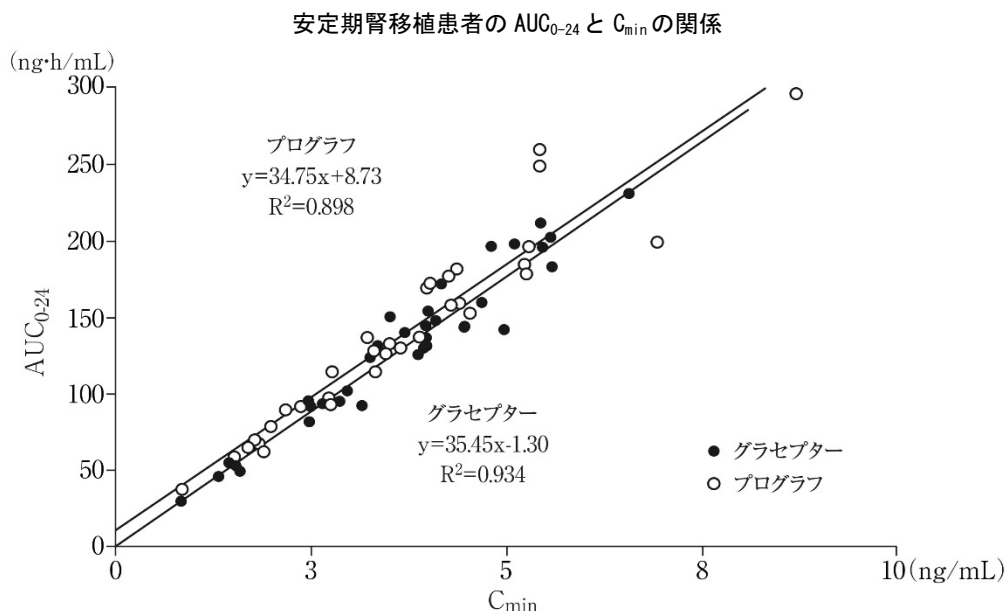
安定期腎移植患者の平均血中濃度推移と薬物動態パラメータ



VII. 薬物動態に関する項目

AUC₀₋₂₄とC_{min}(トラフ濃度)のR²より算出した相関係数は、本剤投与時では0.934、プログラフ投与時では0.898であり、ともに高い相関性を示した。

また、AUC₀₋₂₄とトラフ濃度の相関性は、両製剤で差は認められなかった。



②外国人安定期腎移植患者 66 例(22~71 歳)において、プログラフカプセル(1 日 2 回朝夕、経口投与)から本剤(1 日 1 回朝、経口投与)へ同一用量で切り換えた際の薬物動態を検討した^{24,25)}。プログラフカプセルに対する本剤の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比は 94.97%(90%CI : 90.72~99.41%)であり、定常状態における両剤投与下での曝露量は同程度であることが示された。

安定期腎移植患者の薬物動態パラメータ

		投与量 (mg/日)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL)	C _{min} [※] (ng/mL)
グラセプター(n=66)	第 8 日	5.8±3.51	14.8±5.1	204.6±53.3	—
	第 14 日	5.9±3.34	14.3±4.7	200.7±57.5	6.08±1.80
	第 21 日	6.1±3.47	14.2±5.1	197.6±47.5	5.83±1.63
プログラフ (n=66)	第 1 日	5.8±3.51	17.2±7.2	215.1±59.4	6.96±1.90
	第 7 日	5.8±3.51	16.0±6.5	206.6±58.4	6.73±1.99

※：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。第 8 日のトラフ値は算出せず。(平均値±S.D.)

安定期腎移植患者の薬物動態パラメータの比較(グラセプター/プログラフ)

	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度 [※]
幾何平均比(%)	88.15	94.97	87.20
90%CI(%)	82.69~93.96	90.72~99.41	82.72~91.93

※：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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- ③安定期腎移植患者 60 例(20~64 歳)に本剤(1 日 1 回朝、空腹時経口投与)又はプログラフカプセル(1 日 2 回朝夕、空腹時経口投与)を単回 4 期クロスオーバー法により同一用量で切り換え、薬物動態パラメータを検討した²⁶⁾。

プログラフカプセルに対する本剤の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比は 92.6%(90%CI : 89.7~95.7%)であり、両剤投与時の曝露量は同程度であることが示された。

安定期腎移植患者の薬物動態パラメータ

		投与量 (mg/日)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{min} [※] (ng/mL)
グラセプター(n=60)	第 28 日	5.18±3.28	2.1	16.05±5.30	221.49±64.31	6.70±1.94
	第 56 日	5.18±3.28	2.1	15.92±5.04	214.02±52.18	6.51±1.76
プログラフ (n=60)	第 14 日	5.18±3.28	1.9	22.24±7.63	237.50±59.64	7.28±1.93
	第 42 日	5.18±3.28	2.0	21.44±9.20	231.33±62.83	7.22±1.91

※：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 (平均値±S.D.)

安定期腎移植患者の薬物動態パラメータの比較(グラセプター/プログラフ)

	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度 [※]
幾何平均比(%)	74.6	92.6	90.5
90%CI(%)	70.6~78.7	89.7~95.7	87.1~94.0

2 期での定常状態下の血中タクロリムス濃度から求めた平均値

※：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外国人新規腎移植患者(18~65 歳)において、本剤(34 例：1 日 1 回朝)又はプログラフカプセル(32 例：1 日 2 回朝夕)を空腹時に経口投与したときの薬物動態を比較検討した³³⁾。

移植後投与 1 日目の平均投与量は両製剤でほぼ同じであったが、本剤投与時の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比はプログラフカプセル投与時の 67.6%であった。14 日目及び 6 週目の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比はそれぞれ 107.0%、89.1%であった(外国人データ)。

新規腎移植患者での AUC₀₋₂₄ 及びトラフ濃度(外国人データ)

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

※：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

平均値±S.D.

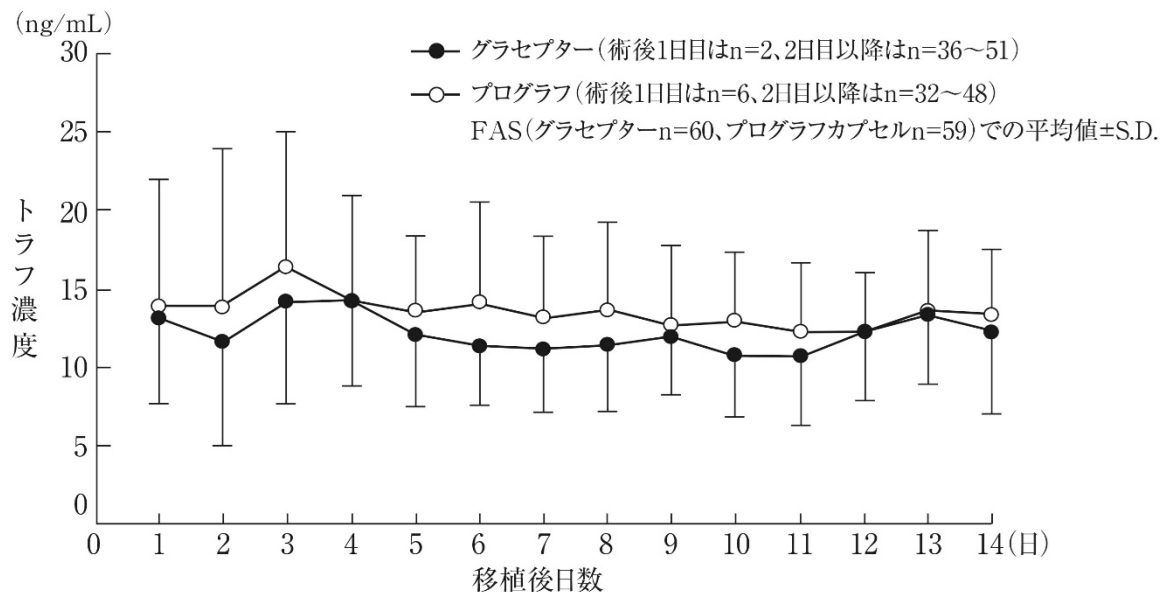
新規腎移植患者での AUC₀₋₂₄ 及びトラフ濃度の比較(グラセプター/プログラフ)(外国人データ)

	1 日目		14 日目		6 週目	
	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度 [※]	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度 [※]	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度 [※]
幾何平均比(%)	67.6	85.2	107.0	94.9	89.1	81.8
90%CI(%)	54.9~83.3	65.3~111.1	94.3~121.4	81.9~110.1	78.7~100.9	71.2~93.9

※：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

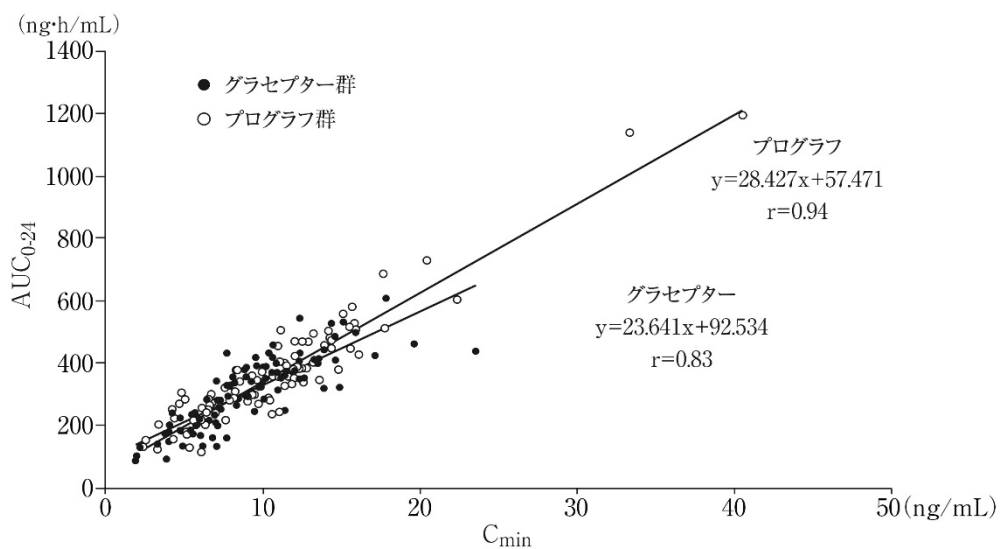
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

新規腎移植患者でのトラフ濃度の推移(外国人データ)



また、 AUC_{0-24} と C_{min} (トラフ濃度)の相関係数は、本剤投与時では0.83、プログラフ投与時では0.94であり、両群とも高い相関性を示した。

新規腎移植患者での AUC_{0-24} と C_{min} の関係(外国人データ)



VII. 薬物動態に関する項目

⑤生体腎移植患者 24 例(18~70 歳)に、腎移植の 28~7 日前に本剤又はプログラフカプセルの経口投与を開始したときの薬物動態を検討した³⁴⁾。

タクロリムスの血中トラフ濃度の平均値は、初回投与の規定投与量からの変更の有無及び実施医療機関のターゲットレンジの違いにより患者ごとに投与量が異なるものの、投与日数の経過に従い 10ng/mL 前後であった。

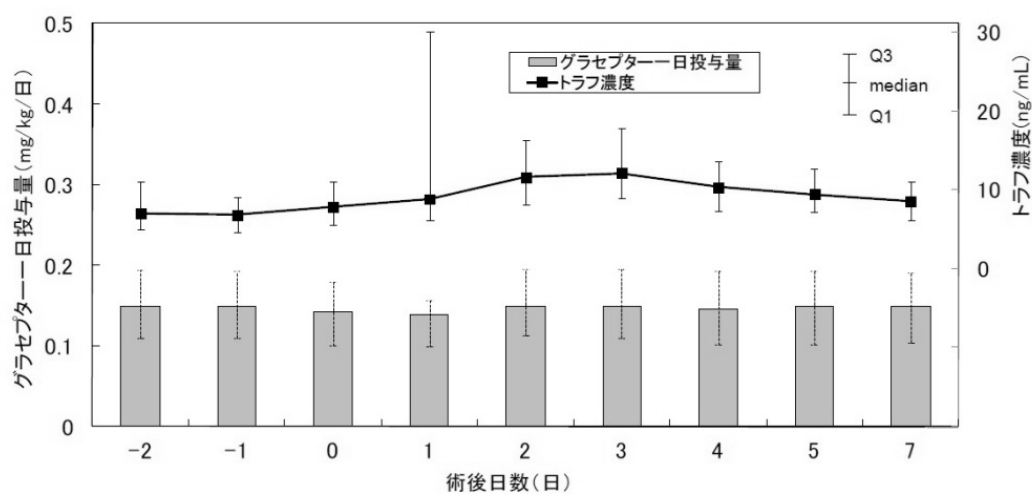
腎移植前に本剤又はプログラフカプセルを投与した時のトラフ濃度 (ng/mL)

	投与開始前	投与 2 日後	投与 7 日後	投与 14 日後	投与 28 日後
グラセプター	0 (n=13)	8.22±4.63 (n=14)	9.15±5.46 (n=14)	9.95±5.44 (n=9)	- -
プログラフ	0 (n=10)	16.5±5.85 (n=10)	12.1±3.51 (n=8)	9.90 (n=1)	6.90 (n=1)
合計	0 (n=23)	11.7±6.55 (n=24)	10.2±4.96 (n=22)	9.95±5.13 (n=10)	6.90 (n=1)

(平均値±S.D.)

⑥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⁴⁰⁾。

新規腎移植患者におけるトラフ濃度推移(市販後データ)



投与例数：n=100~243 血中濃度測定例数：n=59~238

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 肝移植患者

①外国人安定期肝移植患者 62 例(18~65 歳)において、プログラフカプセル(1 日 2 回朝夕、空腹時経口投与)から本剤(1 日 1 回朝、空腹時経口投与)へ同用量で切り換えた際の薬物動態を検討した(2 剤 4 期切り換え試験)^{27,28}。

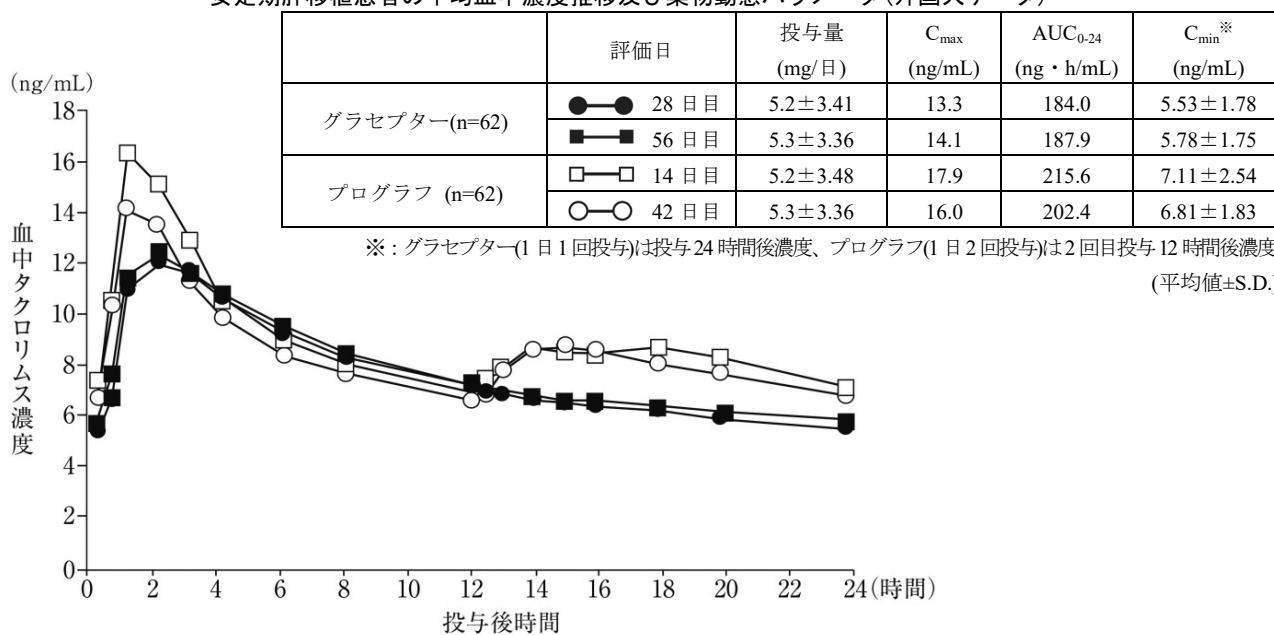
本剤の定常状態(28 日目及び 56 日目)の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比はプログラフカプセル(14 日目及び 42 日目)に比べて 88.79%(90%CI : 85.42~92.29%)であり、両剤投与時の曝露量は同程度であることが示された。本剤投与時の C_{max} はプログラフカプセル投与時に比べ約 17%低かった(外国人データ)。

安定期肝移植患者の定常状態における薬物動態パラメータの比較
(グラセプター/プログラフ) (外国人データ)

	評価日	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度*
幾何平均比(%)	28&56 日目 /14&42 日目	82.96	88.79	81.40
90%CI(%)	28&56 日目 /14&42 日目	78.69~87.45	85.42~92.29	77.88~85.08

※：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

安定期肝移植患者の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ (外国人データ)



また、AUC₀₋₂₄ と C_{min}(トラフ濃度)の相関係数は、本剤投与時の 28 日目及び 56 日目ではそれぞれ 0.90 及び 0.88、プログラフ投与時の 14 日目及び 42 日目ではそれぞれ 0.94 及び 0.86 であり、両製剤とも高い相関性を示した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

②外国人新規肝移植患者(18~65歳)において、本剤(45例：1日1回朝)又はプログラフカプセル(32例：1日2回朝夕)を空腹時に経口投与したときの薬物動態を比較検討した³⁵⁾。
 移植後投与1日目の平均投与量は両製剤でほぼ同じであったが、本剤投与時のAUC₀₋₂₄、トラフ濃度の幾何平均比はプログラフカプセル投与時の50.3%、46.2%であった。14日目の幾何平均比はそれぞれ111.4%、102.2%、6週目の幾何平均比は117.9%、100.6%であった(外国人データ)。

新規肝移植患者でのAUC₀₋₂₄及びトラフ濃度(外国人データ)

	1日目			14日目			6週目		
	投与量 (mg/kg/日)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	トラフ 濃度* (ng/mL)	投与量 (mg/kg/日)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	トラフ 濃度* (ng/mL)	投与量 (mg/kg/日)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	トラフ 濃度* (ng/mL)
グラセプター (n=45)	0.118 ±0.023	145.97 ±103.03	4.21 ±3.31	0.221 ±0.097	324.19 ±119.07	8.82 ±3.18	0.209 ±0.095	364.28 ±110.52	9.96 ±3.53
プログラフ (n=32)	0.112 ±0.034	263.82 ±153.36	8.98 ±5.90	0.176 ±0.079	286.99 ±88.03	8.53 ±2.85	0.165 ±0.076	301.10 ±60.76	9.70 ±3.21

※：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

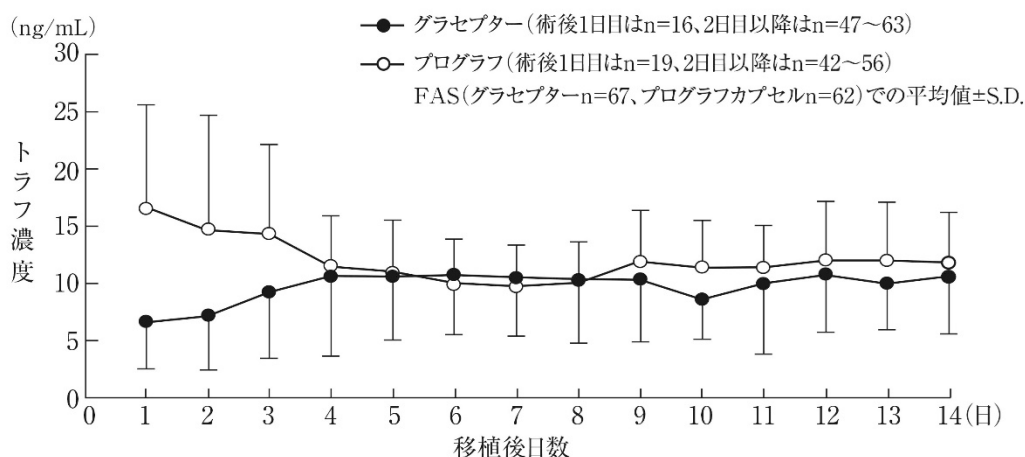
平均値±S.D.

新規肝移植患者でのAUC₀₋₂₄及びトラフ濃度の比較(グラセプター/プログラフ)(外国人データ)

	1日目		14日目		6週目	
	AUC ₀₋₂₄	トラフ 濃度*	AUC ₀₋₂₄	トラフ 濃度*	AUC ₀₋₂₄	トラフ 濃度*
幾何平均比(%)	50.3	46.2	111.4	102.2	117.9	100.6
90%CI(%)	39.0~65.0	32.9~64.9	97.6~127.3	89.0~117.5	106.1~131.0	89.0~113.7

※：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

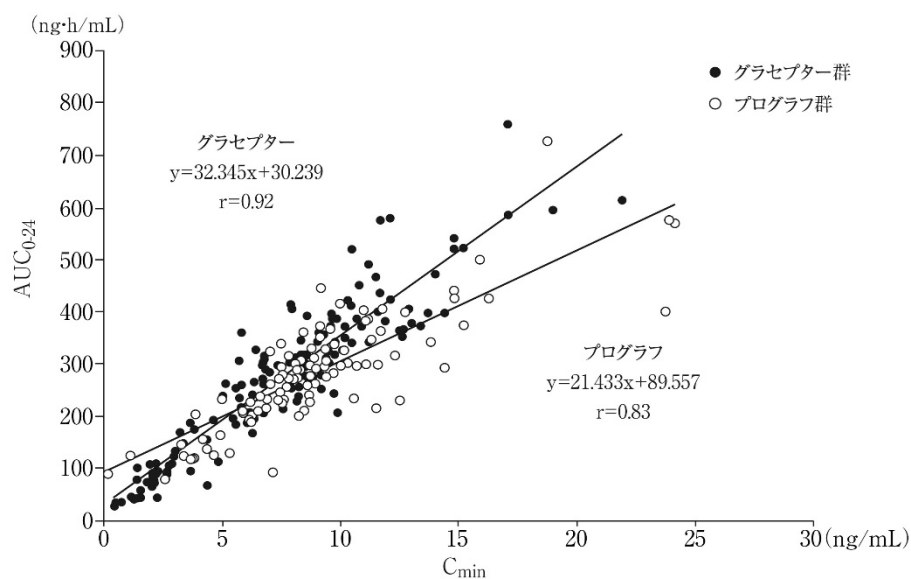
新規肝移植患者でのトラフ濃度の推移(外国人データ)



また、AUC₀₋₂₄とC_{min}(トラフ濃度)の相関係数は、本剤投与時では0.92、プログラフ投与時では0.83であり、両群とも高い相関性を示した。

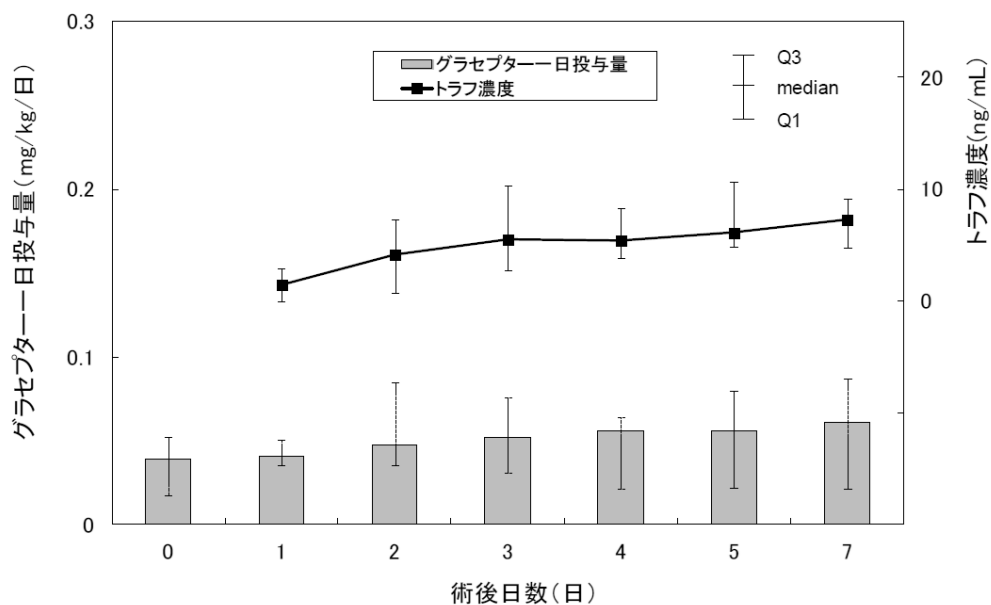
VII. 薬物動態に関する項目

新規肝移植患者での AUC₀₋₂₄ と C_{min} の関係 (外国人データ)



③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³⁸⁾。

新規肝移植患者におけるトラフ濃度推移 (市販後データ)



投与例数 : n=3~11 血中濃度測定例数 : n=2~13(プログラフ注射液と併用された場合を含む)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4) 心移植患者^{30,68)}

外国人安定期心移植患者 45 例(18~65 歳)において、プログラフカプセル(1 日 2 回朝夕、空腹時経口投与)から本剤(1 日 1 回朝、空腹時経口投与)へ同一用量で切り換えた際の薬物動態を検討した(2 剤 2 期切り換え試験)。

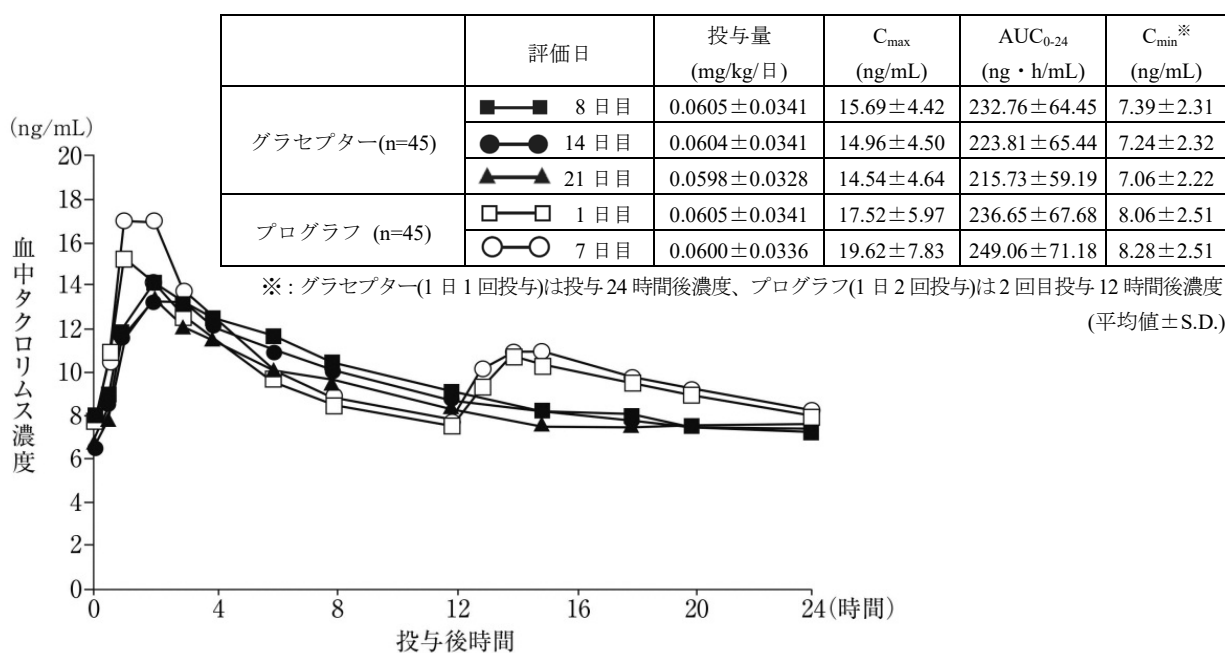
本剤の定常状態(14 日目及び 21 日目)の AUC₀₋₂₄ の幾何平均比はプログラフカプセル(1 日目及び 7 日目)に比べ 90.5%(90%CI : 86.8~94.3%)であり、両剤投与時の曝露量は同程度であることが示された。本剤投与時の C_{max} はプログラフカプセル投与時に比べ約 19%低かった(外国人データ)。

安定期心移植患者の定常状態における薬物動態パラメータの比較
(グラセプター/プログラフ) (外国人データ)

	評価日	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度*
幾何平均比(%)	14&21 日目 /1&7 日目	81.0	90.5	86.9
90%CI(%)	14&21 日目 /1&7 日目	76.3~86.0	86.8~94.3	82.6~91.4

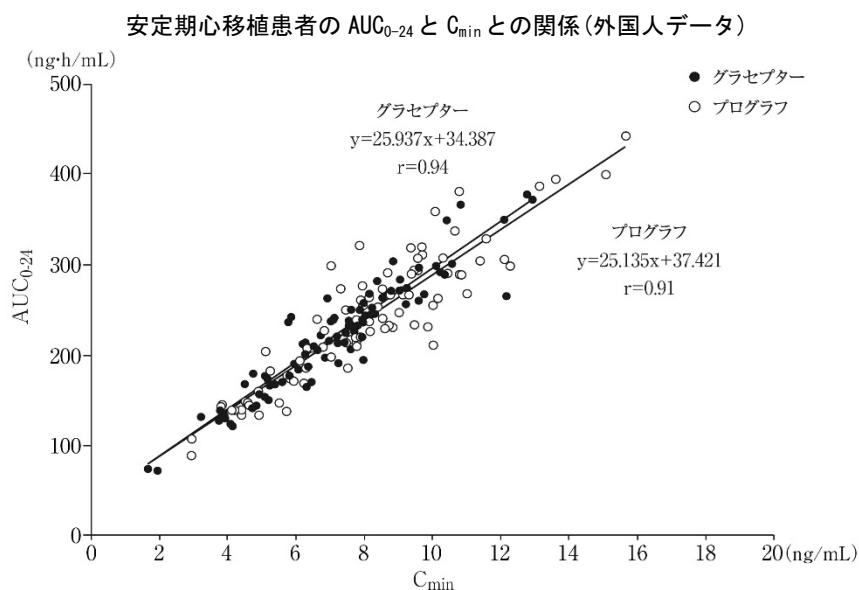
※ : グラセプター(1 日 1 回投与)は投与 24 時間後濃度、プログラフ(1 日 2 回投与)は 2 回目投与 12 時間後濃度

安定期心移植患者の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ (外国人データ)



また、AUC₀₋₂₄ と C_{min}(トラフ濃度)の相関係数は、本剤投与時では 0.94、プログラフ投与時では 0.91 であり、両群とも高い相関性を示した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



5) 骨髄移植患者³⁶⁾

HLA 適合同胞間以外の新規骨髄移植患者 13 例(20~54 歳)において、本剤を 1 日 1 回朝に経口投与したときの薬物動態を検討した。

薬物動態パラメータの個体間差は大きく、C_{max}、AUC₀₋₂₄、トラフ濃度の変動係数はいずれも 50%程度を示した。

新規骨髄移植患者の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/日)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
平均値±S.D.	3.46±3.39	3.23±2.39	16.64±8.60	217.56±100.01	6.03±2.65
最小~最大	0.5~14.0	1~10	6.53~35.95	73.99~387.56	1.64~11.06
CV(%)	—	—	51.67	45.97	44.06

CV : 変動係数

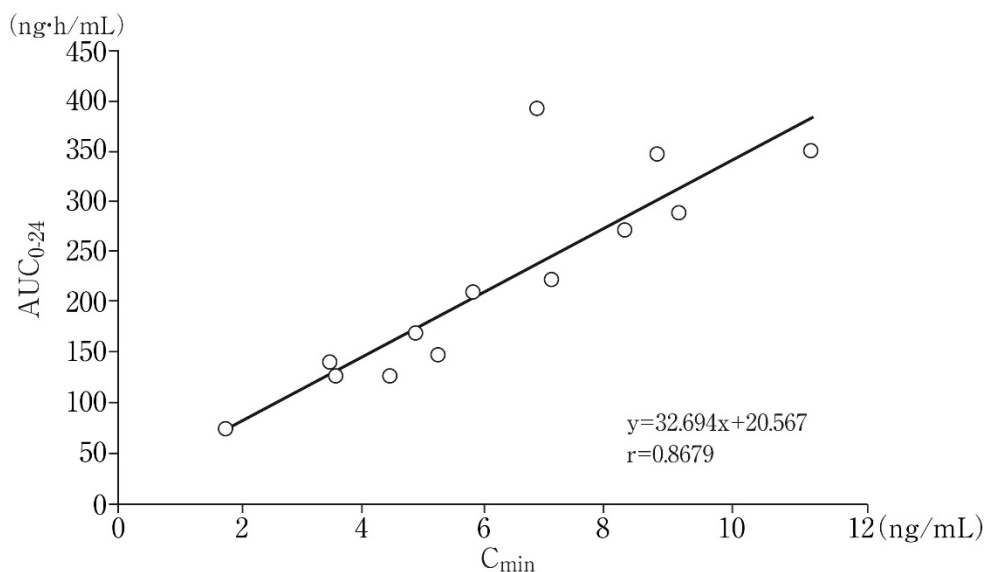
(平均値±S.D.)

また、本剤投与時の薬物動態は個体間で大きな差がみられ、C_{max}、AUC₀₋₂₄ 及び C_{min} の変動係数はいずれも 50%程度を示した。

しかし、AUC₀₋₂₄ と C_{min}(トラフ濃度)の相関関係は 0.8679 と高い相関性を示したことから、本剤はプログラフカプセルと同様に、トラフレベルの血中濃度を参考に投与量の調節が可能と考えられた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

新規骨髄移植患者の AUC₀₋₂₄ と C_{min} との関係



6) 生物学的同等性

該当資料なし

<参考> 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 例において、カプセルから顆粒へ同用量で切り換えた際のカプセル投与時(顆粒切り換え前日)と顆粒投与時(顆粒に切り換え 1 週間後)の薬物動態を比較検討した結果、カプセルに対する C_{max} 比及び AUC₀₋₁₂ 比はそれぞれ 1.18±0.50 及び 1.08±0.51 で、顆粒がカプセルよりやや高い値を示したが、ほぼ 1 に近い値であった⁶⁹⁾。また、個々の症例の C_{max} 比及び AUC₀₋₁₂ 比の範囲は 0.51~2.10 及び 0.40~2.21 であり、両製剤とも個体間で大きなばらつきがみられた。以上より、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。

カプセルから顆粒への切り換え時の薬物動態パラメータ

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	C _{max}	AUC ₀₋₁₂
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

(3) 中毒域

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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

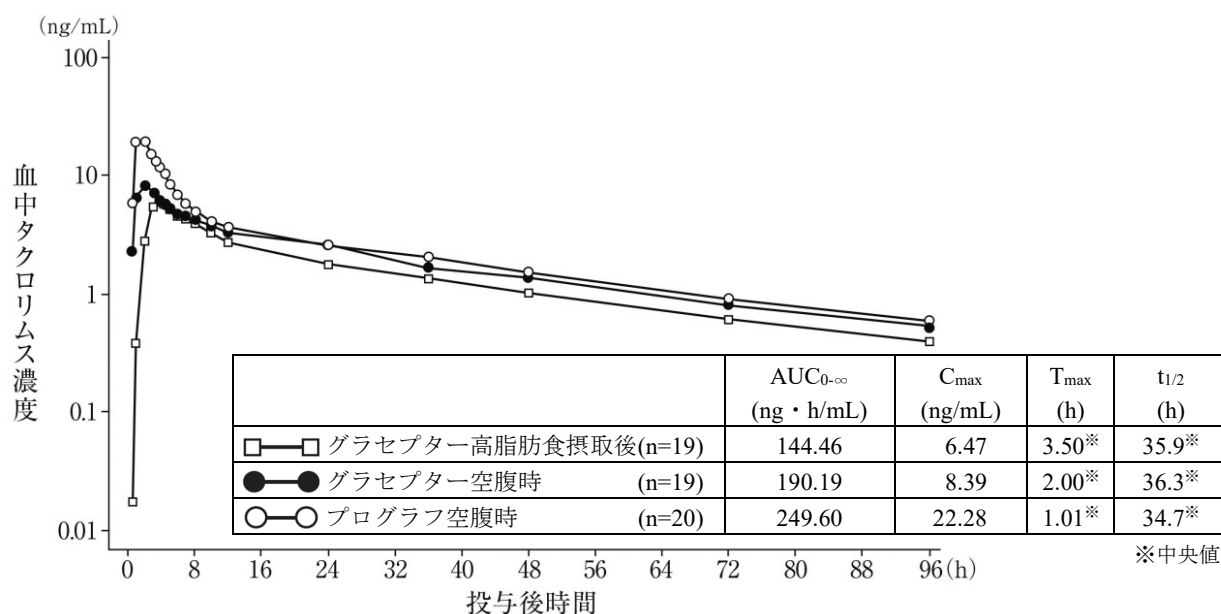
1) 食事の影響⁷⁰⁾

外国人健康成人男性 21 例に本剤 5mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に、又はプログラフカプセル 5mg を空腹時に、6 順序群 3 条件 3 期クロスオーバー法により単回経口投与し、食事の影響を検討した。高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ、吸収速度、バイオアベイラビリティは低下した。高脂肪食摂取後の $AUC_{0-\infty}$ は空腹時の 76.0%、 C_{max} は 77.2% と低下した。また、空腹時投与の T_{max} は 2 時間であったが、高脂肪食摂取後投与では 3.5 時間と遅延し、食事による吸収低下が示唆された。影響の程度をプログラフカプセルでの検討結果⁷¹⁾と比べると、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の C_{max} の低下は本剤の方がプログラフカプセルより程度が小さかったのに対し、 $AUC_{0-\infty}$ の低下は両製剤間でほぼ同程度であると考えられた(外国人データ)。

空腹時又は高脂肪食摂取後単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較
(高脂肪食摂取後/空腹時)

	幾何平均比(%)	90%CI(%)
$AUC_{0-\infty}$	76.0	69.2~83.4
C_{max}	77.2	67.1~88.8

空腹時又は高脂肪食摂取後単回経口投与時の平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ



2) 食事タイミングの影響⁷²⁾

外国人健康成人男性 24 例に本剤 5mg を空腹時、食前 1 時間、食直後、食後 1.5 時間に、4 順序群 4 期クロスオーバー法により単回経口投与し、食事タイミングの影響を検討した。食直後の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} の幾何平均比は空腹時の 73.4%、72.2%、食後 1.5 時間の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} の幾何平均比は空腹時の 64.6%、77.1% に低下した。また、食直後及び食後 1.5 時間の T_{max} も空腹時に比べ遅延し、本剤の吸収は食事のタイミングにより影響を受けることが示された。影響の程度をプログラフカプセルでの検討結果⁷³⁾と比べると、摂食による $AUC_{0-\infty}$ 低下の程度は両製剤間でほぼ同程度であったが、 C_{max} 低下の程度はプログラフカプセルの方が本剤より大きかった(外国人データ)。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

空腹時、食前 1 時間、食直後、食後 1.5 時間に単回経口投与時の平均薬物動態パラメータ

	空腹時 (n=24)	食前 1 時間 (n=23)	食直後 (n=24)	食後 1.5 時間 (n=24)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	202.63	179.72	150.09	129.84
C _{max} (ng/mL)	8.88	7.27	6.39	6.53
T _{max} (h)	2.00*	2.00*	4.00*	3.00*
t _{1/2} (h)	36.6	35.2	36.0	36.2

※中央値

空腹時、食前 1 時間、食直後、食後 1.5 時間に単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較

	幾何平均比(%) [90%CI]		
	食前 1 時間/空腹時	食直後/空腹時	食後 1.5 時間/空腹時
AUC _{0-∞}	90.0 [82.9~97.8]	73.4 [67.7~79.7]	64.6 [59.6~70.1]
C _{max}	86.5 [77.9~96.0]	72.2 [65.1~80.1]	77.1 [69.6~85.6]

3) 併用薬の影響

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 で代謝される他の薬物との併用により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。(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考> プログラフ静脈内投与時の消失半減期

7.93±5.16h(成人腎移植患者 9 例に 0.075mg/kg 4 時間点滴静脈内投与時)⁷⁴⁾

18.2±12.1h(外国人骨髄移植患者 12 例に 0.017±0.004mg/kg を 4 時間静脈内持続注入時)⁷⁵⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考> プログラフ点滴投与時

0.120±0.050L/h/kg(最小 0.0611~最大 0.200)⁷⁴⁾

(腎移植患者 9 例に 0.075mg/kg を 4 時間点滴投与時)

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考> プログラフ点滴投与時

1.010±0.382L/kg(最小 0.562~最大 1.615)⁷⁴⁾

(腎移植患者 9 例に 0.075mg/kg を 4 時間点滴投与時)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

<参考> プログラフ経口投与時

成人生体肝移植患者においては、CL/F は移植肝の重量に依存し、移植後その増大に伴って徐々に CL/F が増大する(移植後 1 ヶ月で 50%程度)⁷⁶⁾。

潰瘍性大腸炎患者においては、絶食及び内視鏡検査により血中濃度は、61%及び 24%上昇するので注意すること⁷⁷⁾。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考> プログラフ経口投与時

20±17.8% [成人腎移植患者 9 例に 0.125~0.24mg/kg 経口投与(カプセル)時]⁷⁴⁾

31±24% [外国人骨髄移植患者 11 例に 0.063±0.031mg/kg 経口投与時]⁷⁵⁾

(2) 吸収部位(ラット)⁷⁸⁾

ラット消化管ループ内にタクロリムスを投与後の血中濃度から、主として十二指腸及び空腸より吸収されると推察された。

(3) 吸収率(ラット、ヒヒ)^{79,80)}

ラット及びヒヒに ¹⁴C 標識タクロリムス 3.2 及び 10mg/kg 経口投与後の吸収率は、それぞれ 37%及び 7%であった。

(4) 腸肝循環(ラット)⁷⁹⁾

タクロリムスは主として胆汁を介して糞中に排泄されるが、¹⁴C 標識タクロリムスを胆管カニューレーションを施したラットに 1.0mg/kg 静脈内投与すると、投与放射能の 81.9%が胆汁中に、2.7%が尿中に排泄された。また、同用量を経口投与すると、投与放射能の 34.8%が胆汁中に、2.7%が尿中に排泄された。

<参考>

本剤と同一成分を含有するプログラフカプセルを投与した健康成人にて食事による薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後 1.5 時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に C_{max} 及び AUC の低下がみられ、T_{max} は延長した⁷³⁾(外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

脳内移行性(ラット)⁷⁹⁾

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

タクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均血漿中濃度*は 1.46ng/mL(15 例)、臍帯血濃度は 0.71ng/mL(13 例)、羊水中濃度は 0.2ng/mL 未満(2 例)で、このとき新生児の平均血漿中濃度*は 0.54ng/mL(7 例)、髄液中濃度(1 例)は測定限界以下であった⁸¹⁾(プログラムの外国人肝移植患者でのデータ)。

また、タクロリムスを投与された妊婦の分娩時の平均血中濃度は 9.0ng/mL(8 例)、臍帯血濃度(静脈血)は 6.6ng/mL(7 例)であり、ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁸²⁾(外国人臓器移植患者でのデータ)。

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

胎児への移行性(ラット)

妊娠 18 日目の雌ラットに ¹⁴C 標識タクロリムス 1.0mg/kg を経口投与したとき、胎児では投与 24 時間後に脳及び肝臓で低い放射能が検出されたのみであった。

(3) 乳汁への移行性

タクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均血漿中濃度*は 1.46ng/mL(15 例)で、このとき平均乳汁中濃度は 0.79ng/mL(6 例)と母体血漿中濃度*のほぼ半分であった⁸¹⁾(外国人肝移植患者でのプログラムのデータ)。

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

(4) 髄液への移行性

外国人患者 1 例で、髄液中に本剤は検出されず(<0.1ng/mL)、このときの血漿中濃度*は 3.3ng/mL であった⁸³⁾(プログラムの外国人データ)。

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

(5) その他の組織への移行性

組織への分布(ラット)⁷⁹⁾

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

ラットに静注後の組織内分布 (ng eq. /g or mL)

	投 与 後 時 間(h)				
	1/12	2	8	24	72
血中濃度	85±5	27±2	13±1	—	—
大脳	25±6	14±0	17±1	17±4	15±3
小脳	32±10	19±2	18±2	14±2	7±1
甲状腺	1139±36	440±10	271±42	90±3	—
心臓	1823±316	523±23	250±8	112±3	22±2
肺	1941±120	939±22	447±18	156±3	25±3
肝臓	865±77	558±42	328±8	141±5	49±1
腎臓	956±67	420±12	219±11	84±2	26±2
副腎	2586±332	978±27	426±14	123±8	24±1
膵臓	711±24	523±28	284±2	139±8	23±2
胃	619±71	346±20	220±11	143±7	43±2
大腸	263±20	241±13	172±9	150±11	58±1
小腸	382±26	393±38	238±5	116±7	29±2

平均値±S.D.

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに経口投与後の組織内分布 (ng eq. /g or mL)

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

平均値±S.D.

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は以下のとおりである⁸⁴⁾。

血漿蛋白結合率

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

平均値±S.D.(n=3~8)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓、消化管

代謝経路：外国人肝移植患者での血中、尿中代謝物は主として脱メチル体であったが、胆汁中代謝物は主として水酸化体であった⁸⁵⁾(プログラフの外国人肝移植患者でのデータ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

CYP3A^{86,87)}

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ラット肝ミクロゾームによる *in vitro* 反応系を用いて同定された 8 種類の代謝物のうち、主代謝物である 13 位の O-脱メチル体の薬理活性はタクロリムスに比べて非常に弱かった⁸⁸⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

肝臓で代謝され、代謝物の大部分は胆汁中に排泄される。胆汁中及び尿中の未変化体は、それぞれ投与量の5%以下、1%以下であった(プログラフの外国人データ)⁸⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験の結果、タクロリムスはP-糖蛋白質の基質であると考えられる^{90,91)}。

9. 透析等による除去率

透析液中の濃度は検出限界以下であり、透析により除去されない(外国人データ)⁸³⁾。

10. 特定の背景を有する患者

小児移植患者²⁹⁾

外国人安定期小児肝移植患者18例(12歳以下、平均年齢8.6歳)において、プログラフカプセル(1日2回、経口投与)から本剤(1日1回午前中、経口投与)へ同一用量で切り換えた際の薬物動態を検討した(2剤2期切り換え試験)。

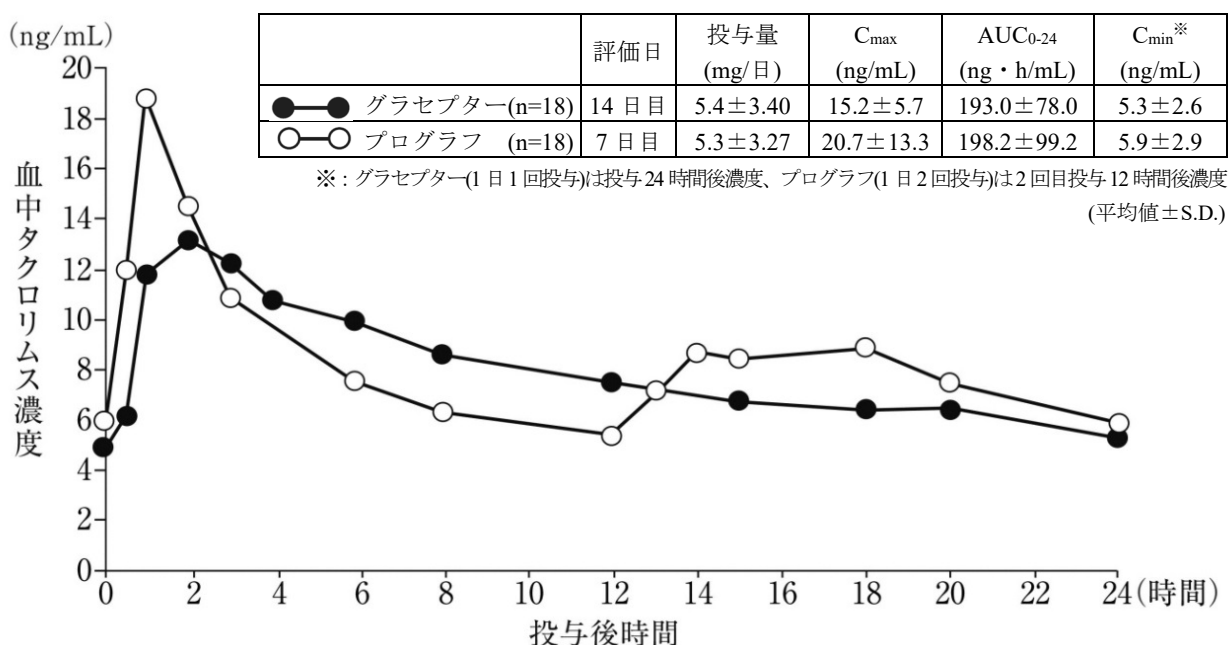
本剤の定常状態(14日目)のAUC₀₋₂₄の幾何平均比はプログラフカプセル(7日目)に比べ100.9%(90%CI: 90.8~112.1%)であり、両剤投与時の曝露量は同程度であることが示された。本剤投与時のC_{max}はプログラフカプセル投与時に比べ18.3%低かった(外国人データ)。

安定期小児肝移植患者の定常状態における薬物動態パラメータの比較
(グラセプター/プログラフ) (外国人データ)

	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	トラフ濃度 [※]
幾何平均比(%)	81.7	100.9	91.8
90%CI(%)	69.7~95.8	90.8~112.1	82.6~102.2

※: 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

安定期小児肝移植患者の平均血中濃度推移と薬物動態パラメータ (外国人データ)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<参考> プログラフにおける薬物動態

本剤と同一成分を含むプログラフカプセル投与時における外国人での薬物動態は、以下のとおりである。

- ・小児肝移植患者(平均年齢 5.3 歳)においては、成人肝移植患者(平均年齢 49 歳)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⁹²⁾(外国人データ)。
- ・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⁹³⁾(外国人データ)。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

<効能共通>

- 1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致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。
- 1.2 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。[16.1.3、16.1.4 参照]

<臓器移植>

- 1.3 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。

(解説)

- 1.1 「重大な副作用」の項にも記載しているとおり、本剤の投与により、腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等の重篤な副作用が発現することが知られている。これらは致命的な経過をたどることもあるため、安全性を考慮し緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師のもとで本剤をご使用いただくよう記載した。
- 1.2 本剤とプログラフ経口製剤の切り換えに際して、一部の患者において切り換え後のトラフ濃度に変動が認められることがあるため、血中濃度を測定し製剤の違いによる血中濃度の変動がないことを確認する旨を「警告」に記載し、医療関係者に注意を喚起した。
- 1.3 臓器移植後の免疫抑制下ではさまざまな感染症、拒絶反応、副作用などが発現することがあり、個々の患者の状態に応じて免疫抑制剤の用量調節が必要である。また、タクロリムスは個体間及び個体内での血中濃度のばらつきが大きいいため、移植領域の専門医による血中トラフ濃度に応じた投与量の調節が必要となる。このため、移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤をご使用いただくよう記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者 [8.2、10.1 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

(解説)

- 2.1 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。
- 2.2 タクロリムスは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝される。シクロスポリンも本剤と同様に CYP3A4 で代謝されるため、併用によりシクロスポリンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。ボセンタンについては、動物実験にて本剤との併用によりボセンタンの血漿中濃度が著しく増加することが知られている。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されること及び CYP3A4 の誘導作用を有することから、併用によりタクロリムスの血中濃度が何らかの影響を受ける可能性がある。
- 2.3 プログラフでは高カリウム血症の発現頻度が高いことが知られており、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）との併用により、本剤でも高カリウム血症発現の可能性が高まるおそれがある。
- 2.4 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制療法を受けている者に生ワクチンを接種すると、発症するおそれがあるとの報告があるため、本剤投与中の患者では生ワクチンの接種を禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。[2.3、10.1 参照]
- 8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.14、11.1.15 参照]
- 8.4 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ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。[11.1.2 参照]
- 8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- 8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10 参照]
- 8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。[10.2、11.1.13 参照]
- 8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- 8.9 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。

<骨髄移植>

- 8.10 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。

(解説)

8.1 腎障害

プログラフ経口剤・注射剤を投与した肝、骨髄及び腎移植患者における臨床試験成績にて、腎障害が高頻度に認められたことから、頻回にクレアチニン等の臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある。また、プログラフカプセル及び顆粒の肝移植及び骨髄移植領域の臨床試験において、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くが投与初期に発現していることから、投与初期には特に注意する必要がある。さらに腎障害により尿細管細胞の障害が引き起こされる可能性があることから、臨床検査項目として尿中 NAG 及び尿中 β_2 ミクログロブリンを追加している。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.2 高カリウム血症

プログラフ経口剤・注射剤を投与した肝、骨髄及び腎移植患者における臨床試験成績にて、高カリウム血症が高頻度に認められたことから、投与時は頻回に血清カリウムを測定する。また、血清カリウム値がさらに上昇する可能性があるため、カリウム保持性利尿剤との併用あるいはカリウムの過剰摂取は行わないよう注意が必要である。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

8.3 膵機能障害

肝、骨髄及び腎移植患者におけるプログラフの臨床試験成績にて、高血糖、尿糖等の膵機能障害が高頻度に認められたことから(下表)、本剤においても投与時は頻回に血液検査、空腹時血糖、アミラーゼあるいは尿糖等の臨床検査を行うよう記載した。また、腎移植領域でのプログラフの臨床試験において、発現時期の集計が可能であった高血糖発現例 69 例中、56 例(81.2%)が投与後 3 ヶ月未満での発現であったことから、投与初期は特に注意する必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

プログラフの臨床試験における高血糖発現頻度

	肝移植	骨髄移植	腎移植
高血糖(副作用)	-*1	-*1	79/309(25.6)
高血糖(臨床検査値の異常)	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18*2

*1：臨床検査値異常として集計

例数(%)

*2：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の高血糖として集計

8.4 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害

プログラフの臨床成績及び市販後にて、心症状(心不全、不整脈、狭心症等)が認められたことから、本剤においても投与に際しては心電図、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。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.5 高血圧

米国における腎移植の多施設比較試験にて、高血圧がタクロリムス投与群の49.8%、シクロスポリン投与群の52.2%に認められたとの報告があり⁹⁴⁾、本剤投与により高血圧が発現する可能性があることから「その他の副作用：循環器」の項に血圧上昇を記載し、本剤投与に際しては定期的に血圧を測定することとした。また、高血圧の発現時には降圧剤治療を行うなどの処置を記載した。

8.6 感染症

タクロリムス等の免疫抑制剤の投与を受けた患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。また、既に感染症に罹患している場合はその症状をさらに悪化させる可能性があることから、十分に注意すること(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。なお、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項にも「感染症のある患者(感染症が悪化する可能性がある)」を記載している。

8.7 悪性腫瘍

移植後の免疫抑制剤投与によりリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現率が増加することは一般に知られており⁹⁵⁾、プログラフについてもリンパ腫等の悪性腫瘍に関する文献報告がある⁹⁶⁻⁹⁹⁾。これらの報告では、免疫抑制状態そのものや腫瘍を発生する可能性のあるウイルスが悪性腫瘍の発現に関わっていることが示唆されており、プログラフの悪性腫瘍の発現に対する直接的な関与よりはむしろ、過度の免疫抑制により悪性腫瘍発現の可能性が高まるものと考えられる。したがって、本剤の投与に際しても過度の免疫抑制により、感染に対する感受性の上昇及びリンパ腫等の悪性腫瘍発生が考えられることから、患者の状態に十分注意すること。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.8 副腎皮質ホルモン

ステロイドの長期投与による発育あるいは成長への影響ならびに副作用を考慮すると、ステロイドの減量・離脱は有用であると考えられる。また、移植領域の臨床的検討からプログラフ投与によりステロイドの減量・離脱が可能との成績も得られているが、必ずしも全例においてステロイドの離脱が可能というわけではないことから、本剤においても副腎皮質ホルモン剤併用時の副作用の発現についても十分注意が必要である旨を記載している。

8.9 本剤とプログラフ経口製剤との併用については経験がなく、それらを併用した際の有効性及び安全性は確立していないことから、その旨を記載した。

8.10 移植片対宿主病

一般に移植片対宿主病(GVHD)が発病した場合には速やかに治療を開始することが望ましいと考えられる。国内の臨床試験において、骨髄移植患者における急性又は慢性GVHDに対するプログラフの治療効果を検討したところ¹⁰⁰⁾、急性GVHDに対しては53.8%、慢性GVHDでは46.2%の有効率が得られ、また、GVHD発病後早期に治療を開始したほうが高い治療効果が得られ、さらにシクロスポリン治療抵抗性のGVHDに対してもプログラフは約半数に有効であったことを踏まえ、GVHD治療における本剤の位置づけを明らかにするために設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10 参照]

(解説)

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

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.10 参照]

(解説)

B型又はC型肝炎ウイルスキャリア患者において、本剤を含む免疫抑制剤の投与後に「B型肝炎ウイルスの再活性化及びC型肝炎の悪化」が報告されたことから、注意喚起のために記載した。なお、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項にも記載している。

9.1.3 C型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者

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

(解説)

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

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

(解説)

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

(解説)

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

以下の報告を考慮し、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。

<効能共通>

9.5.1 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¹⁰¹⁾。

9.5.2 ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁸²⁾。

9.5.3 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^{81,102)}。

<肝移植、腎移植>

9.5.4 海外で実施された、Transplant Pregnancy Registry International のデータベースから利用可能な2,905件の肝移植及び腎移植患者の妊娠事例に関するコホート研究において、前向きに調査された症例について以下の結果が報告されている¹⁰³⁾。

- ・大奇形が認められた症例は、本剤曝露群では6/297例(2.0%)、本剤非曝露群^{注1)}では1/53例(1.9%)であった^{注2)}。
- ・小奇形が認められた症例は、本剤曝露群では12/297例(4.0%)、本剤非曝露群では認められなかった^{注2)}。
- ・自然流産が認められた症例は、本剤曝露群では33/335例(9.9%)、本剤非曝露群では3/56例(5.4%)であった^{注2)}。
- ・腎移植患者において、子癩前症が認められた症例は、本剤曝露群では84/226例(37.2%)、本剤非曝露群では7/37例(18.9%)であった。
- ・早産児が認められた症例は、本剤曝露群では156/352例(44.3%)、本剤非曝露群では25/59例(42.4%)であった。
- ・妊娠週数に対して児が正常な出生体重であった症例は、本剤曝露群では289/352例(82.1%)、本剤非曝露群では40/59例(67.8%)であった。

注1) アザチオプリン、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、シロリムスのいずれか1つ以上を含むレジメンによる治療を受けた患者

注2) 妊娠の6週間前から出産までの間にミコフェノール酸モフェチルに曝露している患者を除外した解析結果

(解説)

9.5.1～9.5.3 本剤の妊婦等への使用については、ウサギを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性及び胎児毒性が確認された¹⁰¹⁾ため、1993年4月プログラフカプセル承認時より、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は「禁忌」としてきた。

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

本件について、平成30年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会にて検討された結果、上記提案が了承され、今回の改訂に関する通知が発出された。(「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.5.4 欧州医薬品庁(EMA)からの要請に応じて、臓器移植後の妊娠レジストリである Transplant Pregnancy Registry International(TPRI)から利用可能なデータを用い、妊娠中・授乳中における本剤曝露群が児及び母体に与える影響等を評価することを目的としたコホート研究(TPRI study)を実施した。当該研究結果に基づき CHMP(EMA のヒト用医薬品委員会)は、EU 製品情報の更新を推奨する意見を発表した。当該情報を、EU のみならず各国の製品情報に反映すべきと判断し、医薬品医療機器総合機構と相談を実施した。

機構での専門委員の意見聴取の結果、臓器移植患者の妊娠という限定された集団に関する大規模な研究データであり、本研究結果を記載することは臨床上有用であると考えられることから、国内の電子添文にも「特定の背景を有する患者に関する注意」(妊婦)の項に追記し、注意喚起することとした。

<参考>

国内外で本剤と同一成分を含むプログラフを投与された母親 150 例(177 妊娠)のうち、妊娠期間が判明している 123 例中 66 例(53.7%)が 37 週以下の早産(平均妊娠期間は約 35 週)で、先天性異常は 127 例中 5 例(3.9%)で認められたが、共通の特徴は認められていない。また全体の 48%が帝王切開による出産であり、体重が明らかな新生児 119 例の平均体重は 2,599g で、胎児発育には影響を与えないものと考えられる。また自然流産は 150 例(177 妊娠)中 26 例(14.6%)であったが、プログラフ投与患者ではより妊娠経過を追跡したと思われるため、一般集団に比べて高頻度とはいえないと考察している¹⁰⁴⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

(解説)

外国人肝移植患者で本剤と同一成分を含むプログラフを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均乳汁中濃度は 0.79ng/mL(6 例)であり、母体の平均血漿中濃度 1.46ng/mL(15 例)の約半分の移行が認められたとの報告⁸¹⁾がある。このため、安全性に配慮し、本剤使用中の授乳は避けることとした。(「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

特に 2 歳未満の乳幼児例において、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の発現の可能性が高い。[11.1.13 参照] 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を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤と同一成分を含むプログラフとの因果関係が否定できない Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫が報告されている。特に、同ウイルス抗体の保有率が少ない 2 歳未満の乳幼児例の過免疫抑制時において発現の可能性が高くなると考えられる。低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する腎移植及び骨髄移植では、市販後調査で使用例が報告されたが、臨床試験は実施していない。心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植での臨床試験は実施していない。なお肝移植については、海外で行われた切り換え試験において、使用経験がある²⁹⁾。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

近年、高齢者の移植も実施されるようになったことを踏まえ、記載した。高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(解説)

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝されるため、CYP3A4 及び CYP3A5 の活性に影響を及ぼす薬物や食品との併用により本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とこれらの薬物や医薬品を併用する場合には本剤の血中濃度を測定し、必要に応じて減量・休薬等の処置を行うこと。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等 [2.4 参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオール) [2.2 参照]	副作用が増強されたとの報告 ¹⁰⁵⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある ¹⁰⁵⁾ 。シクロスポリンは CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア) [2.2 参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトン A) カンレノ酸カリウム (ゾルダクトン) トリアムテレン (トリテレン) [2.3、8.2 参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(解説)

1) 生ワクチン

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

2) シクロスポリン

タクロリムス及びシクロスポリンはどちらも主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、本剤と同一成分を含むプログラフとの併用によりシクロスポリンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、毒性が発現したとの報告¹⁰⁵⁾があることから、シクロスポリンとの併用を禁忌とした。なお、シクロスポリンから本剤への切り換え時の注意については、プログラフの米国添付文書の記載を参考に「シクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に投与を開始することが望ましい。」とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3)ボセンタン

本剤とボセンタンとの併用に関する臨床での知見はないが、動物実験で両剤の併用によりボセンタンの血漿中濃度が著しく増加したとのデータが得られている。一方、ボセンタンとの併用時におけるタクロリムスの血中濃度の変動の有無は不明であるが、ボセンタンはCYP3A4で代謝されること及びCYP3A4の誘導作用を有することから、併用により本剤の血中濃度に何らかの影響があると考えられる。

4)カリウム保持性利尿剤

プログラフでは高カリウム血症の発現頻度が高いことが知られており、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)との併用により、本剤でも高カリウム血症発現の可能性が高まることから、カリウム保持性利尿剤との併用を禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル その他の薬剤 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	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4 で代謝される薬剤又はCYP3A4 の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン*** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。併用が必要な場合には、腎機能と本剤の血中濃度を継続的にモニターし、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
カンナビジオール含有製品	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、本剤投与時はカンナビジオール含有製品を摂取しないよう注意すること。	機序不明
カスポファンギン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ用量調節等の処置を行う。	機序不明
mTOR 阻害剤 [11.1.5 参照]	移植患者において、mTOR 阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明
不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬(DMARD) メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレノン	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。

***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)。

(解説)

1)～6)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

CYP3A4 で代謝される薬剤又は CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤との併用開始数日以内に本剤の血中濃度が上昇し、腎障害、不整脈等の副作用が発現している症例が報告されていることから、CYP3A4 で代謝される薬剤又は CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用開始早期から患者の状態及び本剤血中濃度のモニターを行う旨についても注意喚起することとした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1)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)
プログラフとエリスロマイシンとの併用によりタクロリムスの血漿中濃度が上昇し、血清クレアチニン、血清カリウム値の上昇及び尿量減少が認められ、その後プログラフの減量及びエリスロマイシンの中止により回復したとの報告がある¹⁰⁶⁾。
- 2)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)
プログラフとフルコナゾールとの併用によりタクロリムスの血漿中濃度が上昇し、プログラフの減量により回復を認めたとの報告がある^{107,108)}。また、ボリコナゾールについても、併用時にタクロリムスの血中濃度が増加したとの報告がある¹⁰⁹⁾。
- 3)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)
in vitro の実験にて、ニフェジピン及びニルバジピンがタクロリムスの代謝を阻害するとのデータが得られており¹¹⁰⁾、他のカルシウム拮抗剤との併用による相互作用も報告されている¹¹¹⁾。またニルバジピンについては、タクロリムスとの併用によりニルバジピンの代謝が阻害されたとのデータ¹¹²⁾もあることから、「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」旨を注釈に記載している。
- 4)HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル)
リトナビルの CYP3A に対する競合的阻害作用により、本剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
- 5)その他の薬剤(ブロモクリプチン、ダナゾール、エチニルエストラジオール、オメプラゾール、ランソプラゾール、トフィソパム、アミオダロン)
 - ①ブロモクリプチン(ドパミン作動薬)
in vitro の実験にて、ブロモクリプチンがタクロリムスの代謝を阻害するとのデータが得られている¹¹³⁾。
 - ②ダナゾール(子宮内膜症治療剤)
プログラフとダナゾールとの併用により、タクロリムスの血中濃度の上昇ならびに振戦及び血清クレアチニンの上昇が認められ、プログラフの減量及びダナゾールの中止にて回復したとの報告¹¹⁴⁾がある。
 - ③エチニルエストラジオール(経口避妊剤)
プログラフとエチニルエストラジオールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、プログラフの減量によりタクロリムスの血中濃度の低下を認めた症例が海外にて自発報告されている。
 - ④オメプラゾール、ランソプラゾール(プロトンポンプインヒビター)
プログラフとオメプラゾールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、オメプラゾールの中止によりタクロリムスの血中濃度の低下を認めた症例が報告¹¹⁵⁾されている。
またプログラフとランソプラゾールとの併用により、タクロリムスの血中濃度が上昇した症例が2例報告^{116,117)}された。ランソプラゾールは主として CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝されるが CYP2C19 の機能に異常をきたす患者では CYP3A4 による代謝が主体となり、主として CYP3A4 により代謝されるタクロリムスとの競合的阻害が生じることが原因と推測されている。
 - ⑤トフィソパム(自律神経調整剤)
プログラフとトフィソパムとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害、耐糖能障害及び出血性膀胱炎等の副作用が発現した症例が国内学会にて3例報告されている¹¹⁸⁻¹²⁰⁾。
 - ⑥アミオダロン
国内外での症例の集積状況に基づき記載。
- 6)グレープフルーツジュース
プログラフとグレープフルーツジュースとの併用により、タクロリムスの血中トラフ濃度が約300%上昇したとの海外報告¹²¹⁾がある。なお、グレープフルーツジュースの薬物代謝酵素チトクローム P450 阻害作用については、グレープフルーツジュースに含まれるフラボノイドあるいはフラノクマリンの関与が示唆されている¹²²⁾。
- 7)レテルモビル
抗サイトメガロウイルス化学療法剤であるレテルモビル(販売名：プレバイミス)の「併用注意」の項にタクロリムスの記載があり、併用時に本剤の血中濃度が上昇したとの報告があることから、本剤においても「併用注意」の項に追記し、注意喚起することとした。
- 8)抗てんかん剤、抗生物質(リファンピシン)
本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

①抗てんかん剤

フェニトインについては、タクロリムスの代謝が促進されてタクロリムスの血中濃度が低下するのみならず、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¹²³⁾もあることから、「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)」として注釈に記載している。

②リファンピシン

プログラフとリファンピシンとの併用により、タクロリムスの血中濃度が低下したためタクロリムスを増量し、リファンピシン中止後に再び減量したところ、リファンピシン併用前の血中濃度で維持されたとの報告¹²⁴⁾がある。

③リファブチン

国内での症例の集積状況に基づき記載。

9)セイヨウオトギリソウ

セイヨウオトギリソウ(英名: St. John's wort、セント・ジョーンズ・ワート)を含有する健康食品と医薬品との併用により薬物代謝酵素チトクローム P450 が誘導され、併用薬剤の代謝を促進するとの報告がある¹²⁵⁻¹²⁷⁾。また、セイヨウオトギリソウにより CYP3A4 の活性が約 2 倍になるとの報告がある¹²⁸⁾。このことにより、併用によるタクロリムスの血中濃度の低下で有効血中濃度を維持できなくなった場合、拒絶反応を惹起する可能性があり、また併用中止によりタクロリムスの血中濃度が高くなった場合に、重篤な副作用を発現する可能性があるため注意すること。プログラフにおいても、移植後 2 年以上経過し、プログラフにてコントロールされている成人腎移植患者 10 例において、セイヨウオトギリソウ摂取 2 週後にタクロリムスの AUC が低下したとの報告がある¹²⁹⁾。

10)腎毒性のある薬剤

腎障害の発現率が高いため、本剤でも腎毒性のある薬剤と併用した場合に相互に作用が増強される可能性があることから記載している。

11)カンナビジオール含有製品

海外保健当局からの要請を受け、本剤とカンナビジオール含有製品(医療用及び非医療用(嗜好用))の相互作用症例について検討を行った結果、機序は不明ではあるものの、本剤の血中濃度上昇が報告された症例が確認された。報告された症例の中には、カンナビジオール含有製品の使用中後に本剤の血中濃度が低下した症例も確認された。(いずれも海外症例)

日本においても、非医療用(嗜好用)カンナビジオール含有製品は比較的容易に入手することが可能であり、カンナビジオール含有製品を本剤使用中の患者が摂取する可能性も考えられることから、「併用注意」の項に「本剤投与時はカンナビジオール含有製品を摂取しないよう注意すること。」を追記した。

なお、日本においては、医療用カンナビジオール含有製品は未承認であり、本剤とカンナビジオール含有製品の相互作用による有害事象報告例はない。

12)カスポファンギン

カスポファンギンの「併用注意」の項にタクロリムスの記載があること及び本剤の血中濃度が低下したとの報告があることから、本剤においても「併用注意」の項に追記し、注意喚起することとした。

13)mTOR 阻害剤

mTOR 阻害剤の併用開始後及び mTOR 阻害剤単剤を長期使用後に本剤の併用を開始した後に血栓性微小血管障害を発現した症例が報告されていることから、「併用注意」の項に追記し、注意喚起することとした。

14)不活化ワクチン

免疫抑制剤との併用により不活化ワクチンの効果が減弱する可能性があることから記載している。

シクロスポリン(23 例)あるいはプログラフ(20 例)にてコントロールしている肺移植患者において、インフルエンザワクチン接種後の抗体反応性を健康成人と比較した結果、肺移植患者では健康成人に比べて 3 種全てのインフルエンザ抗原に対する抗体反応性が有意に低く、シクロスポリンベースの患者における抗体反応性の方がプログラフベースの患者より低かったとの報告¹³⁰⁾がある。

15)免疫抑制作用を有する薬剤

本剤は免疫抑制剤であることから、他の免疫抑制剤との併用により過度の免疫抑制を起こし、感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍が発生する可能性がある。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)抗リウマチ薬(DMARD)については、その作用機序が明らかになっていない薬剤もあるが、メトトレキサートをはじめ免疫抑制作用を有する薬剤も多いことから、免疫抑制剤と同様に過度の免疫抑制により副作用が発生する可能性を考慮し記載している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

16) エプレレノン

本剤は高カリウム血症の発現頻度が高く、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノン(製品名: セララ)との併用により、血清カリウム値上昇の可能性が高まるおそれがあることから記載している。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

<効能共通>

11.1.1 急性腎障害(0.1～5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)

[7.4、7.7、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害(各 0.1～5%未満)

心筋障害(ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害(0.1～5%未満)

可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害(0.1～5%未満)

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRI による画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害(0.1～5%未満)

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。[10.2 参照]

11.1.6 汎血球減少症、免疫性血小板減少症(各 0.1～5%未満)、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆(いずれも頻度不明)

11.1.7 イレウス(0.1～5%未満)

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(各 0.1～5%未満)

11.1.10 感染症(15%以上)

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BK ウイルス腎症(頻度不明)

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍(0.1～5%未満)

Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(初期症状:発熱、リンパ節腫大等)及びカポジ肉腫等の悪性腫瘍があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、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の発現の可能性が高い。また、悪性度の高い病型や致命的な転帰を伴うカポジ肉腫の報告がある。一部の症例では、免疫抑制剤の減量により、カポジ肉腫の退縮が観察されている。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎(0.1～5%未満)

[8.3 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 1. 15 糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1～5%未満)、高血糖(15%以上)

[8.3 参照]

11. 1. 16 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

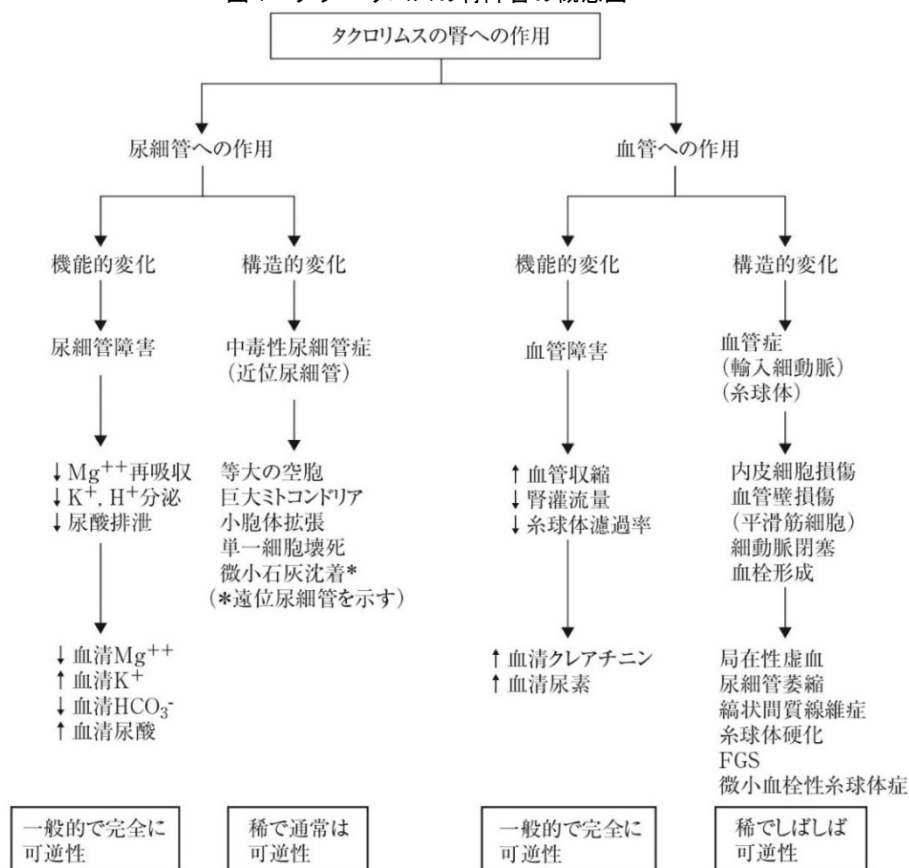
AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(解説)

11. 1. 1 急性腎障害、ネフローゼ症候群

本剤と同一成分を含むプログラフの投与による急性腎障害あるいはネフローゼ症候群が報告されている。本剤投与時はクレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等の臨床検査を頻回に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行う。なお、腎機能障害はよく認められる副作用の一つである。プログラフの前臨床成績より、タクロリムスによる腎障害は主として腎細動脈に対する血管収縮作用に基づくと考えられる。腎細動脈の収縮は腎血流量と糸球体ろ過量の低下をきたし、さらには尿細管細胞への栄養補給を滞らせることにより、尿細管細胞の障害を引き起こすと考えられている。この前臨床でみられる腎障害は臨床の場合と同様、用量依存的でかつ休薬によって回復する可逆的なものと考えられる。腎臓に及ぼすタクロリムスの影響は、形態学的変化はなく可逆的で軽度の腎機能低下を示す機能性腎障害と、腎機能低下がより高度で臨床的に問題とされ、形態学的特徴により診断可能な器質性腎障害に分類されるとしており、尿細管と血管(糸球体)に対する作用にわけた図 1 のような報告がある¹³¹⁾。

図 1 タクロリムスの腎障害の概念図¹³¹⁾



障害部位を尿細管と血管(糸球体)に大別し、各々の機能障害と形態異常の特徴を要約した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害

本剤と同一成分を含むプログラフによる心症状として、心筋障害(ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、狭心症、心膜液貯留が報告されている。また、文献報告では、肝臓あるいは多臓器移植後にプログラフを投与した小児患者において可逆的な心室壁肥厚が観察されたとの報告¹³²⁾、また腎移植患者を対象としてプログラフ投与開始から24週間にわたり心血管系副作用発現の有無を観察した結果、心血管系副作用が高頻度で発現しタクロリムスの血中濃度上昇に伴いトロポニンT上昇及び胸痛等が認められたとの報告¹³³⁾などがある。本剤の使用に際しては、心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には減量あるいは休薬等の適切な処置を行う。

11.1.3 中枢神経系障害

本剤の投与による中枢神経系障害として可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等が報告されている。中枢毒性発現の危険因子としては、免疫抑制剤の血中濃度上昇、低Mg血症、腎・肝機能障害、低コレステロール血症、高血圧、低Na血症、Al過量負荷、ステロイドのパルス療法、放射線照射等の治療歴等があるとされており¹³⁴⁾、免疫抑制剤投与の際にはこれらの危険因子に注意が必要である。また中枢神経系症状の危険因子に関連する一般臨床検査(腎・肝機能、コレステロール、電解質、血圧等)を行い、その変動を薬剤の血中濃度や臨床症状と対応させて評価するとともに、脳症の症状(全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等)が現れた場合には、神経学的検査ならびにMRI、CT等の画像診断を行い、減量・休薬、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行う。中枢神経症状の発現時期は遅いことがあるものの、移植領域の場合、移植後1ヵ月(特に1週間)以内の初期に発現することが多く、また移植後初期の1~2週間は予期せぬ血中濃度の上昇を招く危険性が高いことから、中枢毒性の発現を予防するためにはこの時期の血中濃度モニタリングは特に重要であると考えられる¹³⁴⁾。

本剤による中枢神経系障害の発現機序^{135, 136)}

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

11.1.4 脳血管障害

本剤と同一成分を含むプログラフの投与による脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されている。このような症状が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。

11.1.5 血栓性微小血管障害

11.1.6 汎血球減少症、免疫性血小板減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆

本剤と同一成分を含むプログラフの投与による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、汎血球減少症及び免疫性血小板減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆が報告されている。本剤投与時は定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、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。

また、骨髄移植後ではGVHD、免疫抑制剤、サイトメガロウイルス感染症等の様々な原因により血管内皮細胞が障害を受け、同時に血栓を形成する血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy : BMT-TMA)を発症することが知られている。典型的な症例に限ればその発症頻度は5~10%と高くはないが、無治療で自然軽快するものから致命的経過をたどるものまでその臨床像は多彩であり、BMT-TMAは常に念頭におかなければならない重要な移植後の合併症とされている¹³⁷⁾。

なお、腎移植領域におけるプログラフ投与後の血栓性微小血管症の発現頻度をシクロスポリン投与後と比較したところ、発現頻度に差は認められなかったとの報告¹³⁸⁾がある。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項 解説13)参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.7 イレウス

本剤と同一成分を含むプログラフの投与によるイレウスが報告されている。イレウスの症状があらわれた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

腎移植におけるプログラフの前期第Ⅱ相試験成績では腹部膨満感などの腸管運動障害が 36 例中 11 例 (30.6%) に認められたが、ほとんどがプログラフ静脈内投与中に発現しており、プロスタグランジン E₂ 投与及びプログラフの経口投与への変更にて速やかに消失している⁷⁴⁾。

また動物実験において、ラット肺移植後 100 日以上長期生着例 6 例中 1 例を除き、最大体重より 13～55% の体重減少を認めた。体重減少例は X 線写真上でイレウス像を呈しており、死亡直前の腹部は全てガス像を有していた。本症例は腸管膜動脈に異常所見は認めず、移植後に認めた体重減少はタクロリムスによる麻痺性イレウスが原因と考えられた¹³⁹⁾。

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)

移植領域にて本剤と同一成分を含むプログラフ投与例での皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) が報告されている。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

治療法としては、早期の副腎皮質ステロイドの全身投与を主体とし、二次感染防止のための抗生物質の全身投与、発熱などの全身症状の程度に応じた補液の施行、外用剤 (抗生物質軟膏、副腎皮質ステロイド軟膏) の使用などが挙げられる¹⁴⁰⁾。

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群

移植片対宿主病 (GVHD) に対する本剤と同一成分を含むプログラフの予防効果を検討した臨床試験において、呼吸困難及び急性呼吸窮迫症候群が認められている。本剤投与時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.10 感染症

本剤を含む免疫抑制剤を投与された患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。臨床試験においても感染症が高頻度に認められている (「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用 ◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)。細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症の発現あるいは増悪、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の発現や C 型肝炎の悪化が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

なお、ステロイドあるいはアザチオプリン投与時には細菌感染及び真菌感染が高頻度に認められるが、シクロスポリンあるいは本剤投与時にはサイトメガロウイルスや Epstein-Barr ウイルス (EBV) などのヘルペス属を中心としたウイルス感染が問題になっている。ウイルス感染が増加する理由としてはカルシニューリンインヒビターによって T リンパ機能が抑制されたためと考えられている。また、発現頻度は低いものの、EBV 感染に続き、posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) が発症し致死的な転帰をたどることもある¹⁴¹⁾。

11.1.11 進行性多巣性白質脳症 (PML)

本剤を含む免疫抑制剤による過度の免疫抑制に起因すると思われる進行性多巣性白質脳症 (PML) の症例が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、PML の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BK ウイルス腎症

本剤を含む免疫抑制剤による過度の免疫抑制に起因すると思われる BK ウイルス腎症の症例が報告されている。このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍

本剤と同一成分を含むプログラフとの因果関係が否定できない Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫及びカポジ肉腫が報告されている。

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については、特に、抗リンパ球抗体併用時の過免疫抑制時において発現の可能性が高くなると考えられる。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」8.7 及び「VIII. 6. (7) 小児等」の項参照）

また、海外での症例集積を含めて検討した結果、評価対象症例には悪性度の高い病型や致命的な転帰を伴う症例を含み、一部の症例では免疫抑制剤の減量によりカポジ肉腫の退縮が観察されたことから、本項に「カポジ肉腫」を追記し、注意喚起することとした。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」8.7 の項参照）

11.1.14 膵炎

膵臓への影響が少ないと考えられている腎移植において、本剤と同一成分を含むプログラフ投与例での重篤な膵炎の症例が報告されている。

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

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖

本剤と同一成分を含むプログラフの投与による糖尿病、高血糖が報告されている。本剤の投与にあたっては、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察する必要がある。異常が認められた場合には減量・休薬など適切な処置を行う。なお耐糖能異常は本剤でよく認められる副作用である。

タクロリムスによる耐糖能異常発症のメカニズムについては、主に膵 β 細胞のインスリン mRNA 転写阻害に基づく膵 β 細胞からのインスリン産生抑制によるものと考えられている^{142,143}。

11.1.16 肝機能障害、黄疸

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	腎障害(BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)(23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK 上昇
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常(AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)			
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度はプログラムの肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時までの臨床試験及び市販後の調査(再審査終了時、ただし腎移植は1年観察終了時)で認められた副作用等の発現頻度は以下のとおり。

表1 副作用等発現頻度

	承認時までの臨床試験		市販後の調査					市販後の調査合計
	腎移植	骨髄移植	腎移植	肝移植	骨髄移植	肺移植	脾移植	
安全性解析対象症例数	35	15	354	141	48	7	10	560
副作用等の発現症例数(%)	12 (34.29)	13 (86.67)	125 (35.31)	22 (15.60)	4 (8.33)	1 (14.29)	0	152 (27.14)
副作用等の発現件数	13	79	193	29	8	1	0	231

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)		市販後の調査 発現症例数(%)					市販後の調査合計
		腎移植	骨髄移植	腎移植	肝移植	骨髄移植	肺移植	脾移植	
感染症 101 (16.56)	BK ウイルス感染	-	-	5 (1.41)	-	-	-	-	5 (0.89)
	ポリオマウイルス関連腎症	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	C-反応性蛋白増加	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	エンテロバクター性敗血症	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	サイトメガロウイルス感染	-	4 (26.67)	17 (4.80)	-	-	-	-	17 (3.04)
	サイトメガロウイルス血症	-	-	15 (4.24)	4 (2.84)	1 (2.08)	-	-	20 (3.57)
	サイトメガロウイルス検査陽性	-	4 (26.67)	7 (1.98)	-	-	-	-	7 (1.25)
	サイトメガロウイルス肝炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	サイトメガロウイルス性胃炎	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
	サイトメガロウイルス性大腸炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	サイトメガロウイルス性腸炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	サイトメガロウイルス性肺炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	ブドウ球菌性創感染	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	ヘリコバクター胃潰瘍	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	感染	-	-	-	-	1 (2.08)	-	-	1 (0.18)
	感染性腸炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	急性胆管炎	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	菌血症	-	-	-	-	1 (2.08)	-	-	1 (0.18)
	口腔カンジダ症	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	口腔ヘルペス	-	2 (13.33)	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
	細気管支炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	細菌性胃腸炎	1 (2.86)	-	-	-	-	-	-	-
	細菌性腸炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	細菌性敗血症	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	細菌性肺炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	歯肉腫脹	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	出血性膀胱炎	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	-
	術後創感染	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	処置後感染	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	上気道の炎症	1 (2.86)	2 (13.33)	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	上気道感染	1 (2.86)	-	-	-	-	-	-	-
	心内膜炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	真菌血症	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
腎盂腎炎	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)	
前立腺炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)	
創部膿瘍	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 1 副作用等発現頻度（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)		市販後の調査 発現症例数(%)					
		腎移植	骨髄移植	腎移植	肝移植	骨髄移植	肺移植	脾移植	市販後の 調査合計
感染症 101 (16.56)	帯状疱疹	-	3 (20.00)	5 (1.41)	1 (0.71)	1 (2.08)	-	-	7 (1.25)
	大腸菌性胃腸炎	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	胆管炎	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	尿路感染	1 (2.86)	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	肺炎	-	1 (6.67)	1 (0.28)	1 (0.71)	-	-	-	2 (0.36)
	鼻咽頭炎	4 (11.43)	1 (6.67)	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
	蜂巣炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	毛包炎	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	扁桃周囲膿瘍	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
膀胱炎	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	-	
悪性腫瘍 2 (0.33)	エプスタイン・バーウイルス 関連リンパ増殖性障害	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	リンパ腫	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
免疫性血小板減少症 1 (0.16)	特発性血小板減少性紫斑病	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
好中球減少 1 (0.16)	好中球減少症	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
白血球減少 3 (0.49)	白血球数減少	-	-	3 (0.85)	-	-	-	-	3 (0.54)
貧血 1 (0.16)	鉄欠乏性貧血	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
溶血性貧血 2 (0.33)	溶血性貧血	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	自己免疫性溶血性貧血	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	骨髄機能不全	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
アシドーシス 1 (0.16)	アシドーシス	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
高カリウム血症 2 (0.33)	高カリウム血症	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
高コレステロール血症 9 (1.48)	高コレステロール血症	-	-	4 (1.13)	-	-	-	-	4 (0.71)
	高脂血症	-	-	5 (1.41)	-	-	-	-	5 (0.89)
高トリグリセリド血症 2 (0.33)	血中トリグリセリド増加	-	2 (13.33)	-	-	-	-	-	-
高血糖 3 (0.49)	高血糖	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
	血中ブドウ糖増加	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	-
高尿酸血症 6 (0.98)	高尿酸血症	-	-	3 (0.85)	-	-	-	-	3 (0.54)
	血中尿酸増加	-	3 (20.00)	-	-	-	-	-	-
低ナトリウム血症 2 (0.33)	低ナトリウム血症	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
糖尿病 15 (2.46)	耐糖能障害	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
	糖尿病	-	-	10 (2.82)	1 (0.71)	-	-	-	11 (1.96)
	尿中ブドウ糖陽性	-	2 (13.33)	-	-	-	-	-	-
	適応障害	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	落ち着きのなさ	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 1 副作用等発現頻度(つづき)

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)		市販後の調査 発現症例数(%)					
		腎移植	骨髄移植	腎移植	肝移植	骨髄移植	肺移植	脾移植	市販後の 調査合計
しびれ 2(0.33)	感覚鈍麻	-	1(6.67)	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
めまい 1(0.16)	体位性めまい	1(2.86)	-	-	-	-	-	-	-
振戦 7(1.15)	振戦	-	2(13.33)	5(1.41)	-	-	-	-	5(0.89)
中枢神経系障害 2(0.33)	意識変容状態	-	-	-	1(0.71)	-	-	-	1(0.18)
	構音障害	-	-	-	1(0.71)	-	-	-	1(0.18)
	痙攣	-	-	-	1(0.71)	-	-	-	1(0.18)
頭痛 3(0.49)	頭痛	1(2.86)	-	1(0.28)	1(0.71)	-	-	-	2(0.36)
脳血管障害 2(0.33)	脳出血	-	-	-	2(1.42)	-	-	-	2(0.36)
味覚異常 1(0.16)	味覚異常	-	-	-	1(0.71)	-	-	-	1(0.18)
	眼痛	1(2.86)	-	-	-	-	-	-	-
狭心症 1(0.16)	胸痛	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
動悸 1(0.16)	動悸	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
頻脈 2(0.33)	頻脈	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	頻脈性不整脈	-	-	-	-	-	1(14.29)	-	1(0.18)
	心肺停止	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
ほてり 1(0.16)	潮紅	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
血圧上昇 13(2.13)	血圧上昇	-	1(6.67)	-	-	-	-	-	-
	高血圧	-	-	11(3.11)	1(0.71)	-	-	-	12(2.14)
呼吸困難 1(0.16)	呼吸困難	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	間質性肺疾患	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	呼吸不全	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	肺水腫	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
悪心 3(0.49)	悪心	-	1(6.67)	1(0.28)	1(0.71)	-	-	-	2(0.36)
下痢 4(0.66)	下痢	-	-	4(1.13)	-	-	-	-	4(0.71)
口内炎 1(0.16)	口内炎	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
腹水 1(0.16)	腹水	-	-	-	1(0.71)	-	-	-	1(0.18)
脾炎 1(0.16)	脾炎	-	-	-	-	1(2.08)	-	-	1(0.18)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 1 副作用等発現頻度(つづき)

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)		市販後の調査 発現症例数(%)					
		腎移植	骨髄移植	腎移植	肝移植	骨髄移植	肺移植	脾移植	市販後の 調査合計
黄疸 2 (0.33)	血中ビリルビン増加	-	1 (6.67)	-	-	1 (2.08)	-	-	1 (0.18)
肝機能障害 9 (1.48)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (13.33)	-	-	-	-	-	-
	血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (6.67)	-	-	1 (2.08)	-	-	1 (0.18)
	血中乳酸脱水素酵素増加	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	-
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (13.33)	-	-	-	-	-	-
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	-
	肝機能異常	-	-	2 (0.56)	1 (0.71)	-	-	-	3 (0.54)
	肝障害	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
そう痒 1 (0.16)	そう痒症	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	
紅斑 1 (0.16)	紅斑	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	
脱毛 2 (0.33)	脱毛症	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
	アトピー性皮膚炎	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	アレルギー性皮膚炎	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	骨壊死	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
ネフローゼ症候群 1 (0.16)	ネフローゼ症候群	-	-	-	-	1 (2.08)	-	-	1 (0.18)
急性腎障害 2 (0.33)	急性腎不全	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
	中毒性ネフロパシー	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
血尿 2 (0.33)	血尿	-	-	-	1 (0.71)	-	-	-	1 (0.18)
	尿中血陽性	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
腎障害 19 (3.11)	血中尿素素増加	-	6 (40.00)	-	-	-	-	-	-
	β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	-	3 (20.00)	-	-	-	-	-	-
	血中クレアチニン増加	-	7 (46.67)	3 (0.85)	-	-	-	-	3 (0.54)
	β ₂ ミクログロブリン増加	-	6 (40.00)	-	-	-	-	-	-
	腎障害	-	-	1 (0.28)	1 (0.71)	-	-	-	2 (0.36)
	腎機能障害	-	-	5 (1.41)	-	-	-	-	5 (0.89)
	腎尿細管障害	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
尿蛋白 5 (0.82)	尿蛋白	-	-	3 (0.85)	-	-	-	-	3 (0.54)
	尿中蛋白陽性	-	2 (13.33)	-	-	-	-	-	-
	腎尿細管壊死	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
	尿閉	-	-	1 (0.28)	-	-	-	-	1 (0.18)
全身倦怠感 2 (0.33)	倦怠感	-	-	2 (0.56)	-	-	-	-	2 (0.36)
発熱 4 (0.66)	発熱	2 (5.71)	2 (13.33)	-	-	-	-	-	-
	多臓器不全	-	1 (6.67)	-	-	-	-	-	-

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 1 副作用等発現頻度(つづき)

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)		市販後の調査 発現症例数(%)					
		腎移植	骨髄移植	腎移植	肝移植	骨髄移植	肺移植	脾移植	市販後の 調査合計
CK(CPK)上昇 1(0.16)	血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
アミラーゼ上昇 1(0.16)	血中アミラーゼ増加	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
高カリウム血症 2(0.33)	血中カリウム増加	-	2(13.33)	-	-	-	-	-	-
高クロール血症 1(0.16)	血中クロール増加	-	1(6.67)	-	-	-	-	-	-
体重減少 2(0.33)	体重減少	-	2(13.33)	-	-	-	-	-	-
低マグネシウム血症 3(0.49)	血中マグネシウム減少	-	3(20.00)	-	-	-	-	-	-
低蛋白血症 1(0.16)	総蛋白減少	-	1(6.67)	-	-	-	-	-	-
	リパーゼ増加	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	体重増加	-	1(6.67)	-	-	-	-	-	-
	免疫抑制剤濃度減少	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	薬物濃度減少	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	移植腎の合併症	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	尿路吻合部漏出	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)
	腱断裂	-	-	1(0.28)	-	-	-	-	1(0.18)

MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語(Ver.14.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

腎移植、骨髄移植の承認時までの副作用等を表 2～8 に示す。また、参考として、腎移植の外国における副作用等を表 9～12 に、肝移植、心移植の外国における副作用等を表 13～16 に示す。

1) 腎移植（切り換え試験）²³⁾

表 2 グラセプター/プログラフ投与時に発現した副作用症状(感染症以外)^{注)} () : %

		グラセプター				プログラフ					
解析対象症例数		35				37					
発現件数		3				0					
発現症例数(発現率)		3(8.6)				0(0.0)					
投与中止症例数(中止率)		0(0.0)				0(0.0)					
器官別大分類	基本語 [※]	発現症例数	程度				発現症例数	程度			
			軽度	中等度	高度	判定なし		軽度	中等度	高度	判定なし
眼障害	眼痛	1	1								
神経系障害	体位性めまい	1	1								
	頭痛	1	1								

注)グラセプター/プログラフとの関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※ : MedDRA(Version 6.1)

表 3 グラセプター/プログラフ投与時に発現した感染症^{注)} () : %

		グラセプター				プログラフ			
解析対象症例数		35				37			
発現件数		10				1			
発現症例数(発現率)		9(25.7)				1(2.7)			
投与中止症例数(中止率)		0(0.0)				0(0.0)			
器官別大分類	基本語 [※]	発現症例数	程度			発現症例数	程度		
			軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態	発熱	2	2						
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	4	4						
	上気道感染	1	1						
	尿路感染	1	1						
	細菌性胃腸炎	1	1						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	1	1						
	咽喉頭疼痛					1	1		

注)グラセプター/プログラフとの関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※ : MedDRA(Version 6.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表4 グラセプター/プログラフ投与時に発現した臨床検査値異常変動 (): %

	グラセプター			プログラフ				
解析対象症例数	35			37				
発現件数	0			2				
発現症例数(発現率)	0(0.0)			1(2.7)				
投与中止症例数(中止率)	0(0.0)			0(0.0)				
基本語*	発現症例数	程度			発現症例数	程度		
		軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度
白血球数増加					1			1**
好中球百分率増加					1			1**

※：MedDRA(Version 6.1)

※※：「医薬品等の副作用の重篤度分類」外の項目のため判定なし

2) 骨髄移植（プライマリー試験）³⁶⁾

表5 グラセプター投与開始後に発現した副作用症状(感染症以外)^{注)} (): %

解析対象症例数	15				
発現件数	13				
発現症例数(発現率)	7(46.7)				
投与中止症例数(中止率)	0(0.0)				
器官別大分類 基本語*	発現症例数	程度			
		軽度	中等度	高度	判定なし
胃腸障害					
悪心	1	1			
全身障害および投与局所様態					
多臓器不全	1			1	
発熱	1	1			
臨床検査					
血圧上昇	1		1		
体重減少	2				2
体重増加	1				1
神経系障害					
感覚減退	1		1		
振戦	2	1	1		
腎および尿路障害					
出血性膀胱炎	1			1	
皮膚および皮下組織障害					
紅斑	1	1			
そう痒症	1	1			

注)グラセプターとの因果関係が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※：MedDRA/J(Version 6.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 6 グラセプター投与開始後に発現した感染症^{注)} () : %

解析対象症例数	15			
発現件数	19			
発現症例数(発現率)	12(80.0)			
投与中止症例数(中止率)	0(0.0)			
器官別大分類 基本語 [※]	発現症例数	程度		
		軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態				
発熱	1	1		
感染症および寄生虫症				
膀胱炎	1	1		
サイトメガロウイルス感染	4	4		
単純ヘルペス	2	2		
帯状疱疹	3	2	1	
鼻咽頭炎	1	1		
肺炎	1	1		
臨床検査				
サイトメガロウイルス抗原陽性	4	4		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	2	2		

注)グラセプターとの因果関係が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※ : MedDRA/J(Version 6.1)

表 7 グラセプター投与開始後に発現した臨床検査値異常変動^{注)} () : %

解析対象症例数	15				
発現件数	47				
発現症例数(発現率)	9(60.0)				
投与中止症例数(中止率)	2(13.3)				
基本語 [※]	発現症例数	程度			
		軽度	中等度	高度	判定なし
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1	1		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2		2		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1			
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1			
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	1	1			
血中ビリルビン増加	1			1	
総蛋白減少	1				1
血中ブドウ糖増加	1			1	
尿中ブドウ糖陽性	2				2
血中トリグリセリド増加	2				2
血中カリウム増加	2		1	1	
血中マグネシウム減少	3				3
血中塩化物増加	1				1
β ₂ ミクログロブリン増加	6				6
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	3				3
血中クレアチニン増加	7	6	1		
血中尿素増加	6		5	1	
血中尿酸増加	3				3
尿中蛋白陽性	2	1	1		

注)グラセプターとの因果関係が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※ : MedDRA/J(Version 6.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 腎移植の移植前投与期間延長を検討した試験³⁴⁾

表8 国内での腎移植当日の移植前検査までに発現した副作用

器官別大分類 基本語 [※]	グラセプター投与例 (N=14)	プログラフ投与例 (N=10)	合計 (N=24)
	発現症例数(発現頻度)	発現症例数(発現頻度)	発現症例数(発現頻度)
Overall	5(35.7)	4(40.0)	9(37.5)
血液およびリンパ系障害	2(14.3)	-	2(8.3)
貧血	2(14.3)	-	2(8.3)
胃腸障害	4(28.6)	3(30.0)	7(29.2)
嘔吐	3(21.4)	2(20.0)	5(20.8)
悪心	2(14.3)	1(10.0)	3(12.5)
軟便	1(7.1)	-	1(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1(10.0)	1(4.2)
倦怠感	-	1(10.0)	1(4.2)
傷害、中毒および処置合併症	1(7.1)	-	1(4.2)
創傷	1(7.1)	-	1(4.2)
臨床検査	2(14.3)	-	2(8.3)
血小板数減少	1(7.1)	-	1(4.2)
白血球数減少	1(7.1)	-	1(4.2)
代謝および栄養障害	3(21.4)	-	3(12.5)
高カリウム血症	2(14.3)	-	2(8.3)
高血糖	1(7.1)	-	1(4.2)
低カリウム血症	1(7.1)	-	1(4.2)
神経系障害	1(7.1)	1(10.0)	2(8.3)
頭痛	1(7.1)	1(10.0)	2(8.3)
脳血管収縮	1(7.1)	-	1(4.2)
皮膚および皮下組織障害	-	1(10.0)	1(4.2)
そう痒症	-	1(10.0)	1(4.2)

※：MedDRA/J Version 24.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考> 外国での成績

1) 腎移植

① プライマリー試験³³⁾

表9 外国での腎移植における副作用（高位語において発現頻度 3.4%以上の副作用）^{注)}

高位語 基本語*	グラセプター (n=60)		プログラフ (n=59)			
	発現 症例数	(%)	件数	発現 症例数	(%)	件数
高血糖 NEC	2	(3.3)	2	6	(10.2)	6
高血糖 NOS	2	(3.3)	2	5	(8.5)	5
コレステロール上昇	3	(5.0)	3	1	(1.7)	1
高コレステロール血症	3	(5.0)	3	1	(1.7)	1
尿道感染	4	(6.7)	4	4	(6.8)	4
尿道感染 NOS	4	(6.7)	4	4	(6.8)	4
サイトメガロウイルス感染	3	(5.0)	3	1	(1.7)	1
サイトメガロウイルス感染	3	(5.0)	3	1	(1.7)	1
感染症 NEC	3	(5.0)	3	-	-	-
カンジダ感染	-	-	-	2	(3.4)	2
カンジダ感染 NOS	-	-	-	2	(3.4)	2
振戦(先天性振戦を除く)	3	(5.0)	3	5	(8.5)	5
振戦	3	(5.0)	3	5	(8.5)	5
頭痛 NEC	1	(1.7)	1	3	(5.1)	3
頭痛	1	(1.7)	1	3	(5.1)	3
肝機能検査	5	(8.3)	6	4	(6.8)	4
肝機能検査値異常	3	(5.0)	3	3	(5.1)	3
高血圧性障害 NEC	3	(5.0)	3	4	(6.8)	4
高血圧 NOS	3	(5.0)	3	4	(6.8)	4
下痢(感染症を除く)	3	(5.0)	3	1	(1.7)	1
下痢 NOS	3	(5.0)	3	1	(1.7)	1
貧血 NEC	-	-	-	2	(3.4)	2
貧血 NOS	-	-	-	2	(3.4)	2
血小板減少	-	-	-	2	(3.4)	2
血小板減少症	-	-	-	2	(3.4)	2

注) 治験責任医師が関連性を「あり」「多分あり」「あり」と判断した事象。

NEC=Not Elsewhere Classified、NOS=Not Otherwise Specified

※: MedDRA

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

② プライマリー試験（第Ⅲ相）^{31, 32)}

表 10 外国での腎移植における副作用（発現頻度 5%以上の副作用）^{注)} () : %

器官別大分類 基本語 [*]	グラセプター (n=214)	プログラフ (n=212)
全有害事象		
すべての有害事象	129(60.3)	135(63.7)
代謝および栄養障害		
低マグネシウム血症	25(11.7)	25(11.8)
高カリウム血症	14(6.5)	22(10.4)
糖尿病	16(7.5)	18(8.5)
高血糖	15(7.0)	13(6.1)
高脂血症	11(5.1)	12(5.7)
神経性障害		
振戦	53(24.8)	55(25.9)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	22(10.3)	27(12.7)
傷害、中毒および処置合併症		
治療薬毒性	6(2.8)	12(5.7)
血管障害		
高血圧	20(9.3)	14(6.6)

注) 治験責任医師が関連性を「あり」「多分あり」「可能性あり」と判断した事象。

※ : MedDRA(Version 6.1)

③ 切り換え試験（2年間）^{24, 25)}

表 11 外国での腎移植における副作用 () : %

器官別大分類 基本語 [*]	グラセプター				
	プログラフ 1 週目 (n=68)	2 週目 (n=67)	3 週目 (n=67)	4 週目 (n=67)	5 週目 ^{**} (n=67)
全有害事象					
全有害事象	1(1.5)	3(4.5)	2(3.0)	1(1.5)	5(7.5)
胃腸障害					
下痢 NOS	-	-	-	-	2(3.0)
腸管攣縮	-	-	-	-	1(1.5)
悪心	-	1(1.5)	-	-	-
感染症および寄生虫症					
肺炎 NOS	-	-	-	-	1(1.5)
上気道感染 NOS	-	-	-	-	1(1.5)
臨床検査					
肝機能検査値異常	-	-	-	-	1(1.5)
代謝および栄養障害					
高カリウム血症	1(1.5)	-	-	-	-
低カリウム血症	-	-	1(1.5)	-	-
低マグネシウム血症	-	1(1.5)	-	1(1.5)	-
筋骨格系および結合組織障害					
関節炎 NOS	-	1(1.5)	-	-	-
精神障害					
睡眠障害 NOS	-	-	1(1.5)	-	-

NOS=Not Otherwise Specified

※ : MedDRA(Version 6.0)

※※ : 5 週目では、29 日目より薬物動態測定期間終了までに発現した副作用を含む。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

④ 切り換え試験（1年間）²⁶⁾

表 12 外国での腎移植における副作用^{注)}

器官別大分類 高位語 基本語 [*]	グラセプター (n=68)		プログラフカプセル (n=69)	
	発現症例数(%)	件数	発現症例数(%)	件数
全身障害および投与局所状態	1(1.5)	1	-	-
全身徴候および症状 NEC	1(1.5)	1	-	-
インフルエンザ様疾患(中等度)	1(1.5)	1	-	-
感染症および寄生虫症	1(1.5)	1	-	-
上気道感染	1(1.5)	1	-	-
咽頭炎(軽度)	1(1.5)	1	-	-
筋骨格系および結合組織障害	1(1.5)	1	-	-
筋関連徴候および症状 NEC	1(1.5)	1	-	-
筋痙攣(軽度)	1(1.5)	1	-	-
神経系障害	5(7.4)	5	2(2.9)	2
頭痛 NEC	5(7.4)	5	2(2.9)	2
頭痛(軽度)	5(7.4)	5	2(2.9)	2

注)治験責任医師に「あり」「多分あり」「可能性あり」「判定なし」と判断された事象。

NEC=Not Elsewhere Classified

※: MedDRA

2) 肝移植

① プライマリー試験³⁵⁾

表 13 外国での肝移植における副作用(高位語において発現頻度 7.5%以上の副作用)

高位語 基本語 [*]	グラセプター (n=67)		プログラフカプセル (n=62)	
	発現症例数(%)	件数	発現症例数(%)	件数
糖代謝異常(糖尿病を含む)	12(17.9)	13	15(24.2)	16
インスリン依存性糖尿病	10(14.9)	10	12(19.4)	12
高血糖 NEC	6(9.0)	6	10(16.1)	10
高血糖 NOS	6(9.0)	6	9(14.5)	9
マグネシウム代謝障害 NEC	3(4.5)	3	8(12.9)	8
低マグネシウム血症	3(4.5)	3	8(12.9)	8
感染症 NEC	9(13.4)	10	3(4.8)	3
腎不全および腎機能障害	22(32.8)	26	18(29.0)	19
腎不全 NOS	14(20.9)	15	12(19.4)	12
振戦(先天性振戦を除く)	6(9.0)	6	8(12.9)	8
振戦	6(9.0)	6	7(11.3)	7
頭痛 NEC	5(7.5)	6	1(1.6)	1
頭痛	5(7.5)	6	1(1.6)	1
肝機能障害	5(7.5)	5	2(3.2)	2
高血圧性障害 NEC	11(16.4)	12	9(14.5)	9
高血圧 NOS	10(14.9)	11	6(9.7)	6
悪心および嘔吐症状	1(1.5)	1	5(8.1)	5
貧血 NEC	6(9.0)	6	2(3.2)	2
貧血 NOS	5(7.5)	5	2(3.2)	2

Full Analysis Set

NEC=Not Elsewhere Classified、NOS=Not Otherwise Specified

※: MedDRA

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

② 切り換え試験^{27, 28)}

表 14 外国での肝移植における副作用^{注)}

() : %

器官別大分類 基本語*	1～14 日目 プログラフ (n=70)	15～28 日目 グラセプター (n=69)	29～42 日目 プログラフ (n=67)	43～56 日目 グラセプター (n=67)
全事象				
全事象	4(5.7)	9(13.0)	6(9.0)	7(10.4)
胃腸障害				
下痢 NOS	1(1.4)	1(1.4)	-	1(1.5)
消化不良	-	1(1.4)	-	1(1.5)
軟便	-	2(2.9)	-	2(3.0)
悪心	1(1.4)	-	2(3.0)	-
嘔吐 NOS	1(1.4)	-	1(1.5)	-
全身障害および投与局所様態				
疲労	-	-	-	1(1.5)
びくびく感	-	1(1.4)	-	1(1.5)
感染症および寄生虫症				
限局性感染	1(1.4)	-	-	-
臨床検査				
ALT 増加	-	-	-	1(1.5)
AST 増加	-	-	-	1(1.5)
血中ビリルビン増加	-	-	1(1.5)	-
血中クレアチニン増加	-	1(1.4)	-	1(1.5)
血圧上昇	-	1(1.4)	-	-
代謝および栄養障害				
高カリウム血症	-	-	2(3.0)	-
低マグネシウム血症	-	-	1(1.5)	-
筋骨格系および結合組織障害				
四肢痛	-	1(1.4)	-	1(1.5)
神経系障害				
頭痛	1(1.4)	2(2.9)	1(1.5)	1(1.5)
片頭痛 NOS	1(1.4)	-	-	-
振戦	1(1.4)	3(4.3)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
副鼻腔うっ血	-	1(1.4)	-	1(1.5)

注)グラセプター/プログラフとの関連が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※ : MedDRA(Version 6.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

③ 切り換え試験（小児）²⁹⁾

表 15 外国での肝移植(小児)における副作用^{注)} () : %

器官別大分類 基本語 [※]	1～7日目 プログラフ (n=19)	8～14日目 グラセプター (n=18)
全有害事象		
全有害事象	0	1 (5.6)
神経系障害		
振戦	-	1 (5.6)

注)グラセプター/プログラフとの関連が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※：MedDRA(Version 6.1)

また、試験期間終了後の本剤継続投与において、16日目に軽度の頭痛が1例発現した。

3) 心移植（切り換え試験）³⁰⁾

表 16 外国での心移植における副作用^{注)}

器官別大分類 高位語 基本語 [※]	グラセプター (n=82)		プログラフカプセル (n=85)	
	発現症例数(%)	件数	発現症例数(%)	件数
胃腸障害	2(2.4)	3	-	-
消化不良徴候および症状	1(1.2)	1	-	-
消化不良	1(1.2)	1	-	-
悪心および嘔吐症状	1(1.2)	2	-	-
悪心	1(1.2)	1	-	-
嘔吐	1(1.2)	1	-	-
感染症および寄生虫症	1(1.2)	1	-	-
尿路感染	1(1.2)	1	-	-
尿路感染	1(1.2)	1	-	-
代謝および栄養障害	-	-	1(1.2)	1
高血糖 NEC	-	-	1(1.2)	1
高血糖	-	-	1(1.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1(1.2)	1	-	-
筋関連徴候および症状 NEC	1(1.2)	1	-	-
夜間痙攣	1(1.2)	1	-	-
神経系障害	1(1.2)	1	-	-
頭痛	1(1.2)	1	-	-
頭痛	1(1.2)	1	-	-
精神障害	1(1.2)	1	-	-
不安症状	1(1.2)	1	-	-
不安症状	1(1.2)	1	-	-
腎および尿路障害	1(1.2)	1	-	-
腎不全および腎機能障害	1(1.2)	1	-	-
腎機能障害	1(1.2)	1	-	-

注)グラセプター/プログラフとの関連が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

※：MedDRA

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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^{144,145)}。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

(解説)

本剤と同一成分を含むプログラフの過量投与による BUN、血清クレアチニン上昇、悪心、手振戦及び肝酵素上昇等が報告されていることから記載した。

これらの症例の過量投与時の処置として、タクロリムスの一時投与中止、胃洗浄、活性炭投与及び痙攣予防や代謝酵素誘導による代謝促進を目的としたフェニトイン投与があげられる。また、胃洗浄ならびに活性炭の効果を最大にするにはタクロリムス過量投与後 1 時間以内の処置が望ましく、血液透析は本剤が脂溶性で比較的分子が大きく、さらに広範囲の組織に分布することから有用ではないとの報告¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾がある。

<参考>

プログラフの過量投与 12 例の報告。12 例中 11 例は単回投与、他の 1 例は 2 日間にわたり 3 度の投与による過量投与例である。過量投与の最高量は所定量の 30 倍であった。

12 例中 7 例に BUN 上昇及び血清クレアチニンの軽度上昇、悪心、手振戦及び肝機能異常がみられた。また、プログラフによる維持療法中の 1 例が腎不全、ヒストプラズマ症及び敗血症を発症したが、プログラフとの因果関係は不明であった。

これらの症状がみられた上記 8 例全例が投与中止あるいは所定量による投与再開にて症状が消失した。また、3 度の投与で過量投与となった症例のタクロリムスの血中濃度は 19ng/mL、単回投与例のタクロリムスの血中濃度は 51.6~197ng/mL であった。

過量投与の処置として、(1)胃洗浄、(2)活性炭経口投与、(3)発作予防とチトクローム P450 によるタクロリムスの代謝亢進を目的としたフェニトイン投与、(4)米国添付文書に記載の注意事項に従った十分な観察を行った¹⁴⁴⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた¹⁴⁷⁾。

(解説)

ラットにタクロリムス 1.0~3.0mg/kg/日を2週間皮下投与した試験系において、雄性生殖能を検討したところ、用量依存的に精巣上部尾部の精子数の減少及び精子活性の低下が見られ、3mg/kg/日投与群で着床数及び着床率の低下傾向が認められた^{147,148)}ことから記載した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

タクロリムスは静脈内投与 3.2mg/kg、経口投与 32mg/kg までの投与量において、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、腎機能、血液系に対して急性の作用を示さなかった¹⁴⁹⁾。

タクロリムスの経口投与(十二指腸内投与)では呼吸・循環器系への明らかな作用は認められなかったが、静脈内投与では麻酔イヌで呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少及び大腿動脈血流量減少が認められた¹⁴⁹⁾。また、中枢神経系へはマウス自発運動量抑制、ラット体温下降、消化器へはピロカルピン誘発ウサギ唾液分泌亢進、ラット胃液分泌抑制、ラット小腸内水分貯留亢進が認められた¹⁴⁹⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

投与経路	動物種 性	ラット		ヒヒ
		雄	雌	
静注		57.0	23.6	50*
経口		134.0	194.0	>250

* : 致死量

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びヒヒに連日投与し毒性を検討した結果は以下のとおりであった。体重増加量の抑制、脾臓(ランゲルハンス島細胞の空胞化、好酸性顆粒増加、外分泌細胞の脱顆粒)及び腎障害(皮質尿管の好塩基性化、皮質・髄質境界部の石灰化)が主な徴候であった。

ウサギに 0.05~0.2mg/kg を 1 日 2 回 4 週間にわたって静脈内投与し検討したところ、ラット、ヒヒと同質の毒性徴候がみられ、これに加えて心臓に肉眼的には心膜液貯留、組織学的には間質性水腫、繊維化などの変化が観察された。この試験における無影響量は 0.1mg/kg 未満であった。なお、本試験では、4 週間投与後 4 週間休薬した群を設けたが、この群では心臓の毒性所見はほとんど認められず、これらの毒性徴候は可逆的なものであると考えられた。

投与経路(期間)	動物種	無影響量(mg/kg)	
		ラット	ヒヒ
静注(4週間)		0.032(0.032~1.0)	<0.5(0.5~2)
経口(13週間)		1.0 (0.32 ~3.2)	1.0(1.0~36)
経口(52週間)		0.15 (0.15 ~1.5)	1.0(1.0~10)

() : 投与量範囲

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

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

(4) がん原性試験

マウス(0.3～3.0mg/kg、経口投与)¹⁵⁵⁾及びラット(0.2～5mg/kg、経口投与)¹⁵⁶⁾を用いたがん原性試験の結果、本剤はがん原性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)で、母動物における分娩不全及び出生児における生存率の低下、発育抑制等が高用量群で認められた¹⁰¹⁾。

2) 器官形成期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)では母動物及び胎児に体重増加量の抑制が高用量群に、また、ウサギ(0.1～1.0mg/kg、経口投与)では母動物に体重増加量の抑制あるいは体重減少がすべての群で、流産が中用量以上の群で、及び胎児に形態異常児数の増加が高用量群で認められた¹⁰¹⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)で、母動物及び出生児の体重増加量の抑制、出生児生存率の低下等が高用量群で認められた¹⁰¹⁾。

4) 精子形成及び運動能に及ぼす影響

ラット(1.0～3.0mg/kg、皮下投与)で精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた^{147,148)}。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

マウス及びモルモットを用いた試験で、本剤は抗原性を示さなかった¹⁵⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 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
劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：タクロリムス水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

リーフレット「グラセプターカプセルを服用される患者のみなさまへ 服用にあたっての注意点」

小冊子「服薬の悩みを一緒に解決しましょう」

(「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg、プログラフ顆粒 0.2mg・1mg、
プログラフ注射液 2mg・5mg、プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用、
タリムス点眼液 0.1%

同 効 薬

先発医薬品名：サンディミュン内用液 10%、サンディミュン点滴静注用 250mg、ネオーラル内用液 10%/
ネオーラル 10mg カプセル・25mg カプセル・50mg カプセル

7. 国際誕生年月日

1993年4月2日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
グラセプターカプセル 0.5mg	2008年7月16日	22000AMX01768	2008年9月12日	2008年10月28日
グラセプターカプセル 1mg		22000AMX01769		
グラセプターカプセル 5mg		22000AMX01770		

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の追加

小腸移植における拒絶反応の抑制：2011年7月26日

用法及び用量変更

腎移植における拒絶反応の抑制：2023年12月22日

変更された用法及び用量

<腎移植の場合>

通常、初期には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。(下線部変更)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果：腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、骨髄移植、小腸移植>

公表年月日：2015年3月30日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：2008年7月16日～2012年7月15日(4年、終了)

小腸移植における拒絶反応の抑制：2011年7月26日～2012年7月15日(残余期間、終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
グラセプターカプセル 0.5mg	3999014N1028	3999014N1028	118802801	620008437
グラセプターカプセル 1mg	3999014N2024	3999014N2024	118803501	620008438
グラセプターカプセル 5mg	3999014N3020	3999014N3020	118804201	620008439

14. 保険給付上の注意

本剤を投与している臓器移植後の患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」の算定が認められている。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Butler, J. A. et al. : Transplantation 2004 ; 77(5) : 769-776 (PMID : 15021846) [R-04688]
- 2) Weng, F. L. et al. : J. Am. Soc. Nephrol. 2005 ; 16(6) : 1839-1848 (PMID : 15800121) [R-04689]
- 3) Denhaerynck, K. et al. : Transpl. Int. 2005 ; 18(10) : 1121-1133 (PMID : 16162098) [R-04690]
- 4) Laederach-Hofmann, K. et al. : Gen. Hosp. Psychiatry. 2000 ; 22(6) : 412-424 (PMID : 11072057) [R-04691]
- 5) Vlaminck, H. et al. : Am. J. Transplant. 2004 ; 4(9) : 1509-1513 (PMID : 15307839) [R-04692]
- 6) Gaston, R. S. et al. : Transplant. Proc. 1999 ; 31(Suppl 4A) : 21S-23S (PMID : 10372038) [R-04693]
- 7) Bunzel, B. et al. : Transplantation 2000 ; 70(5) : 711-716 (PMID : 11003346) [R-04694]
- 8) De Geest, S. et al. : Clin. Transplant. 2006 ; 20(3) : 359-368 (PMID : 16824155) [R 04695]
- 9) Dobbels, F. et al. : J. Heart Lung Transplant. 2004 ; 23(11) : 1245-1251 (PMID : 15539122) [R-04696]
- 10) Dew, M. A. et al. : J. Heart Lung Transplant. 1999 ; 18(6) : 549-562 (PMID : 10395353) [PRG-23037]
- 11) O'Carroll, R. E. et al. : Liver Transpl. 2006 ; 12(12) : 1862-1868 (PMID : 16773637) [PRG-23038]
- 12) Richter, A. et al. : Clin. Ther. 2003 ; 25(8) : 2307-2335 (PMID : 14512137) [R-04697]
- 13) 中藤 貴子 他 : 今日の移植 1999 ; 12(4) : 429-432 [R-04698]
- 14) 角田 洋一 他 : 今日の移植 2006 ; 19(3) : 263-267 [PRG-19591]
- 15) 平岡 諱 他 : 今日の移植 1998 ; 11(5) : 649-676 [PRG-07196]
- 16) Ratanatharathorn, V. et al. : Blood 1998 ; 92(7) : 2303-2314 (PMID : 9746768) [PRG-07190]
- 17) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.6) (DIR080040)
- 18) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.1) (DIR080035)
- 19) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.2) (DIR080036)
- 20) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.3) (DIR080037)
- 21) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.4) (DIR080038)
- 22) 社内報告書 : 健康成人・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.5) (DIR080039)
- 23) 社内報告書 : 腎移植患者・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.11) (DIR080045)
- 24) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.12) (DIR080046)
- 25) Alloway, R. et al. : Transplant. Proc. 2005 ; 37(2) : 867-870 (PMID : 15848559) [PRG-17724]
- 26) 社内報告書 : 腎移植患者・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.13) (DIR080047)
- 27) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.14) (DIR080048)
- 28) Florman, S. et al. : Transplant. Proc. 2005 ; 37(2) : 1211-1213 (PMID : 15848672) [PRG-17734]
- 29) 社内報告書 : 肝移植患者・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.15) (DIR080049)
- 30) 社内報告書 : 心移植患者・第Ⅱ相非盲検多施設共同試験 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.16) (DIR080050)
- 31) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.19) (DIR080053)
- 32) Silva, H. T. Jr. et al. : Am. J. Transplant. 2007 ; 7(3) : 595-608 (PMID : 17217442) [PRG-20844]
- 33) 社内報告書 : 腎移植患者・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.17) (DIR080051)
- 34) 社内報告書 : 腎移植患者・第Ⅲ相試験(移植前投与期間延長)(DIR230029)
- 35) 社内報告書 : 肝移植患者・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.18) (DIR080052)
- 36) 社内報告書 : 骨髄移植患者・第Ⅱ相予防的投与試験 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.20) (DIR080054)
- 37) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.21) (DIR080055)
- 38) 堀家 寛代 他 : 今日の移植 2013 ; 26(5) : 443-449 [PRG-31511]
- 39) 植 恵里 他 : 新薬と臨床 2014 ; 63(2) : 160-166 [PRG-31746]
- 40) 臼木 昌子 他 : 今日の移植 2013 ; 26(5) : 435-442 [PRG-31510]
- 41) Wakasugi, N. et al. : Transplant Proc. 2018 ; 50(10) : 3296-3305 (PMID : 30577199) [PRG-37510]
- 42) 小林正和 : BIO Clinica 1995 ; 10(10) : 773-775 [PRG-03262]
- 43) 奥原正國 他 : 日本農芸化学会誌 1996 ; 70(1) : 1-8 [PRG-03740]
- 44) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 1987 ; 40(9) : 1256-1265 (PMID : 2445722) [PRG-00003]
- 45) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 2000 ; 130(7) : 1655-1663 (PMID : 10928971) [PRG-09368]
- 46) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 2001 ; 1(4) : 749-757 (PMID : 11357886) [PRG-10660]
- 47) 岡村 直孝 : 移植 1991 ; 26(5) : 436-444 [PRG-00678]

- 48) Mazzaferro, V. et al. : *Transplant. Proc.* 1990 ; 22(1) Suppl.1 : 93-95 (PMID : 1689913) [PRG-00216]
- 49) Loreal, O. et al. : *Transplant. Proc.* 1991 ; 23(6) : 2825-2828 (PMID : 1721289) [PRG-00715]
- 50) Todo, S. et al. : *Surgery* 1989 ; 106(2) : 444-451 (PMID : 2474865) [PRG-00091]
- 51) Ochiai, T. et al. : *Transplant. Proc.* 1987 ; 19(5) Suppl.6 : 53-56 (PMID : 2445075) [PRG-00035]
- 52) 社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用 (DIR960009)
- 53) Monden, M. et al. : *Transplant. Proc.* 1990 ; 22(1) Suppl.1 : 66-71 (PMID : 1689904) [PRG-00207]
- 54) Todo, S. et al. : *Transplant. Proc.* 1987 ; 19(5) Suppl.6 : 64-67 (PMID : 2445079) [PRG-00039]
- 55) 稲垣 和郎：*広島大学医学雑誌* 1988 ; 36(1) : 81-89 [PRG-00110]
- 56) Ochiai, T. et al. : *Transplantation* 1987 ; 44(6) : 734-738 (PMID : 2447689) [PRG-00050]
- 57) 和田 洋巳 他：今日の移植 1992 ; 5(4) : 387-391 [PRG-01270]
- 58) 社内報告書：薬物動態試験 (DIR020085)
- 59) 剣持 敬 他：*日本外科学会雑誌* 1992 ; 93(6) : 626-631 (PMID : 1378526) [PRG-01169]
- 60) Hoffman, A. L. et al. : *Transplantation* 1990 ; 49(3) : 483-490 (PMID : 1690469) [PRG-00241]
- 61) 社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用 (DIR940004)
- 62) Markus, P. M. et al. : *Surgery* 1991 ; 110(2) : 357-364 (PMID : 1713358) [PRG-00582]
- 63) Markus, P. M. et al. : *Transplantation* 1991 ; 52(4) : 590-594 (PMID : 1718063) [PRG-00671]
- 64) Kino, T. et al. : *J. Antibiot.* 1987 ; 40(9) : 1249-1255 (PMID : 2445721) [PRG-00002]
- 65) Walliser, P. et al. : *Immunology* 1989 ; 68(3) : 434-435 (PMID : 2480331) [PRG-00185]
- 66) 社内報告書：健康成人・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.10) (DIR080044)
- 67) 社内報告書：健康成人・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD2.7.6.7) (DIR080041)
- 68) Alloway, R. J. et al. : *Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30(9) : 1003-1010 (PMID : 21493098) [PRG-28787]
- 69) 高原 史郎 他：今日の移植 1999 ; 12(5) : 537-543 [PRG-08414]
- 70) 社内報告書 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.8) (DIR080042)
- 71) Bekersky, I. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2001 ; 41(2) : 176-182 (PMID : 11210398) [PRG-10182]
- 72) 社内報告書：健康成人・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.9) (DIR080043)
- 73) Bekersky, I. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2001 ; 41(3) : 289-297 (PMID : 11269569) [PRG-10283]
- 74) 石橋 道男 他：移植 1994 ; 29(3) : 294-313 [PRG-02352]
- 75) Boswell, G. W. et al. : *Bone Marrow Transplant.* 1998 ; 21(1) : 23-28 (PMID : 9486490) [PRG-06364]
- 76) Fukatsu, S. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001 ; 57(6-7) : 479-484 (PMID : 11699612) [PRG-11314]
- 77) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態 (2009年7月7日承認 CTD2.7.2) (DIR090109)
- 78) 社内報告書：ラット・吸収 (DIR070078)
- 79) Iwasaki, K. et al. : *薬物動態* 1998 ; 13(3) : 259-265 [PRG-06905]
- 80) Iwasaki, K. et al. : *薬物動態* 1998 ; 13(5) : 478-483 [PRG-07320]
- 81) Jain, A. et al. : *Transplantation* 1997 ; 64(4) : 559-565 (PMID : 9293865) [PRG-05533]
- 82) Zheng, S. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013 ; 76(6) : 988-996 (PMID : 23528073) [PRG-36798]
- 83) Venkataramanan, R. et al. : *Transplant. Proc.* 1990 ; 22(1) : 52-56 (PMID : 1689899) [PRG-00203]
- 84) Iwasaki, K. et al. : *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1996 ; 94(3) : 251-257 (PMID : 9029671) [PRG-04780]
- 85) Christians, U. et al. : *Transplant. Proc.* 1991 ; 23(6) : 2741-2744 (PMID : 1721262) [PRG-00688]
- 86) Shiraga, T. et al. : *Biochem. Pharmacol.* 1994 ; 47(4) : 727-735 (PMID : 7510480) [PRG-02033]
- 87) 白神歳文 他：薬物動態 1998 ; 14(4) : 277-285 [PRG-08296]
- 88) 岩崎 一秀 他：今日の移植 1999 ; 12(1) : 11-18 [PRG-07637]
- 89) Venkataramanan, R. et al. : *Transplant. Proc.* 1991 ; 23(6) : 2736-2740 (PMID : 1721261) [PRG-00687]
- 90) Oda, K. et al. : *Biopharm. Drug Dispos.* 2014 ; 35(3) : 135-144 (PMID : 24822242) [PRG-32092]
- 91) Tamura, S. et al. : *J. Pharm. Sci.* 2002 ; 91(3) : 719-729 (PMID : 11920757) [PRG-12351]
- 92) McDiarmid, S. V. et al. : *Transplantation* 1993 ; 55(6) : 1328-1332 (PMID : 7685933) [PRG-01716]
- 93) Jain, A. et al. : *Transplant. Proc.* 1994 ; 26(3) : 1609-1610 (PMID : 7518149) [PRG-02370]
- 94) Pirsch, J. D. et al. : *Transplantation* 1997 ; 63(7) : 977-983 (PMID : 9112351) [PRG-04950]

X I . 文 献

- 95) Penn, I. : Drug Safety 2000 ; 23(2) : 101-113 (PMID : 10945373) [PRG-09759]
- 96) David, M. et al. : Geburtshilfe Frauenheilkd 1995 ; 55(8) : 431-434 (PMID : 7557217) [PRG-03524]
- 97) Jain, A. B. et al. : Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 15th, 1996 ; 200 [PRG-03942]
- 98) Jain, A. B. et al. : Transplantation 1998 ; 66(9) : 1193-1200 (PMID : 9825817) [PRG-07464]
- 99) 上本 伸二 他 : 小児がん 1997 ; 34(2) : 223-227 [PRG-06425]
- 100) 正岡 徹 他 : 今日の移植 1993 ; 6(3) : 313-320 [PRG-01707]
- 101) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(3) : 969-981 [PRG-01148]
- 102) Coscia, L. A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014 ; 28(8) : 1174-1187 (PMID : 25175414) [PRG-36799]
- 103) A Non-interventional Post-authorization Safety Study (NI-PASS) of Outcomes Associated with the Use of Tacrolimus Around Conception, or During Pregnancy or Lactation Using Data from the Transplant Pregnancy Registry International (TPRI) : https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2025-09/Tacrolimus_F506-PV-0001_CSR%20draft%20v2.0%2022Nov2024-Disclosure-Redacted.pdf (2026年3月アクセス)
- 104) 萩原 大二郎 : 今日の移植 2004 ; 17(3) : 451-455 [PRG-16410]
- 105) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22(1) Suppl.1 : 6-12 (PMID : 1689901) [PRG-00191]
- 106) Jensen, C. et al. : Lancet 1994 ; 344(8925) : 825 (PMID : 7521928) [PRG-02457]
- 107) Mañez, R. et al. : Transplantation 1994 ; 57(10) : 1521-1253 (PMID : 7515201) [PRG-02263]
- 108) 岩佐 郁子 他 : TDM研究 2001 ; 18(2) : 167-168 [PRG-10442]
- 109) Venkataramanan, R. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2002 ; 46(9) : 3091-3093 (PMID : 12183280) [PRG-13418]
- 110) Iwasaki, K. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1993 ; 82(2) : 209-216 (PMID : 7508138) [PRG-01964]
- 111) 長谷川 陽平 他 : 医学薬学フォーラム講演要旨集 第11回 2003 ; 163(P157) [PRG-18290]
- 112) 社内報告書 : 薬物動態 (DIR980003)
- 113) Christians, U. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 41(3) : 187-190 (PMID : 8866917) [PRG-03716]
- 114) Shapiro, R. et al. : Lancet 1993 ; 341(8856) : 1344-1345 (PMID : 7684106) [PRG-01690]
- 115) Takahashi, K. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2007 ; 22(6) : 441-444 (PMID : 18159131) [PRG-22398]
- 116) Takahashi, K. et al. : Ann. Pharmacother. 2004 ; 38(5) : 791-794 (PMID : 15010519) [PRG-16213]
- 117) Itagaki, F. et al. : Transplant. Proc. 2002 ; 34(7) : 2777-2778 (PMID : 12431607) [PRG-13733]
- 118) 金子 公亮 : 日本腎移植臨床研究会 第33回 2000 ; 86(Abstr. No.2) [PRG-08709]
- 119) 越浪 由加 : 北海道TDM研究会 第17回 2003 ; 12(演題5) [PRG-17224]
- 120) 越浪 由加 他 : TDM研究 2005 ; 22(2) : 137-138 [PRG-16271]
- 121) Westveer, M. K. et al. : Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 1996 ; 15 : 202(P-115) [PRG-03944]
- 122) Kane, G. C. et al. : Mayo Clin. Proc. 2000 ; 75(9) : 933-942 (PMID : 10994829) [PRG-10161]
- 123) Thompson, P. A. et al. : Ann. Pharmacother. 1996 ; 30(5) : 544 (PMID : 8740340) [PRG-03879]
- 124) Furlan, V. et al. : Transplantation 1995 ; 59(8) : 1217-1218 (PMID : 7537398) [PRG-03056]
- 125) Ernst, E. : Lancet 1999 ; 354(9195) : 2014-2016 (PMID : 10636361) [R-03017]
- 126) Ruschitzka, F. : Lancet 2000 ; 355(9203) : 548-549 (PMID : 10683008) [R-03019]
- 127) Piscitelli, S.C. et al. : Lancet 2000 ; 355(9203) : 547-548 (PMID : 10683007) [R-03018]
- 128) Roby, C. A. et al. : Proceedings of the 39th Annual Meeting, New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, June 1999, (poster 129) [R-03023]
- 129) Mai, I. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 2003 ; 18(4) : 819-822 (PMID : 12637655) [PRG-14350]
- 130) Mazzone, P. J. et al. : Eur. Resp. J. 2001 ; 18(6) : 971-976 (PMID : 11829104) [PRG-12239]
- 131) 両角 國男 他 : 腎と透析 1999 ; 47(3) : 357-364 [PRG-08777]
- 132) Atkison, P. et al. : Lancet 1995 ; 345(8954) : 894-896 (PMID : 7535875) [PRG-02942]
- 133) Seino, Y. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2003 ; 17(2) : 141-149 (PMID : 12975596) [PRG-15212]
- 134) 首藤 秀樹 他 : 月刊薬事 2001 ; 43(3) : 539-546 [PRG-10985]
- 135) Dawson, T. M. et al. : Neuroscience 1994 ; 62(2) : 569-580 (PMID : 7530348) [PRG-02532]
- 136) Bechstein, W. O. : Transplant. Int. 2000 ; 13(5) : 313-326 (PMID : 11052266) [PRG-10386]
- 137) 岡本 真一郎 : 血栓と循環 1999 ; 7(2) : 169-174 [PRG-08873]

X I . 文献

- 138) Tanabe, K. et al. : Transplant. Proc. 2002 ; 34(5) : 1819-1820 (PMID : 12176590) [PRG-13119]
- 139) 栗本 義彦 他 : 日本胸部外科学会雑誌 1996 ; 44(増刊号) : 1574 [PRG-04249]
- 140) 池田 重雄 : 標準皮膚科学(医学書院)第6版 2001 ; 133 [R-04087]
- 141) 堀 誠司 他 : 腎と透析 2001 ; 51(4) : 513-518 [PRG-11401]
- 142) Tamura, K. et al. : Transplant. Proc. 1995 ; 27(1) : 357-361 (PMID : 7533409) [PRG-02830]
- 143) Ishida, H. et al. : Toxicology 1997 ; 123(3) : 167-175 (PMID : 9355935) [PRG-05814]
- 144) Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996 ; 62(9) : 1376-1377 (PMID : 8932293) [PRG-04546]
- 145) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997 ; 35(4) : 395-399 (PMID : 9204100) [PRG-05400]
- 146) Yeh, C. N. et al. : Dig. Dis. Sci. 1999 ; 44(8) : 1650-1652 (PMID : 10492148) [PRG-08360]
- 147) 社内報告書 : ラット・生殖毒性 (DIR940072)
- 148) Hisatomi, A. et al. : Toxicology 1996 ; 109(2-3) : 75-83 (PMID : 8658548) [PRG-03996]
- 149) 社内報告書 : 一般薬理 (1993年4月2日承認 申請資料概要ホ-2)(DIR080099)
- 150) Ohara, K. et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22(1) Suppl.1 : 83-86 (PMID : 1689910) [PRG-00213]
- 151) Ohara, K. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(3) : 953-967 [PRG-01147]
- 152) Ohara, K. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(7) : 3129-3137 [PRG-01124]
- 153) 社内報告書 : ラット静脈内投与試験 (1993年4月2日承認 申請資料概要ニ-2)(DIR080056)
- 154) Hirai, O. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(3) : 989-1001 [PRG-01150]
- 155) 社内報告書
- 156) 社内報告書
- 157) Hirano, Y. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26(3) : 983-987 [PRG-01149]

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

グラセプターは海外において、Astagraf XL、Advagraf、Advagraf XL 及び Prograf XL の商品名で販売されている。

また、本剤と同一成分(タクロリムス)を含むプログラフは海外において、Prograf 及び Modigraf(顆粒)の商品名で販売されている。

日本における本剤の効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況と異なる。

【効能又は効果】

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、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

【用法及び用量】

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

外国における発売等の状況

国名	米国																						
会社名	Astellas Pharma US Inc.																						
販売名	Astagraf XL																						
剤形・含量	Capsules: 0.5 mg, 1 mg, 5 mg																						
承認年月	2013年7月																						
効能又は効果	ASTAGRAF XL is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney transplant patients in combination with other immunosuppressants in adult and pediatric patients who can swallow capsules intact.																						
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules must be taken whole. • Take consistently every morning at the same time on an empty stomach at least 1 hour before a meal or at least 2 hours after a meal. • Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice or alcohol. • African-American patients and patients with severe hepatic impairment may require dosing adjustments. • Frequent monitoring of trough concentrations is recommended. • For complete dosing information, see Full Prescribing Information. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Recommended ASTAGRAF XL Initial Dosage</th> </tr> <tr> <th>Patient Population</th> <th>Initial Oral Dosage</th> <th>Whole Blood Trough Concentration Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">ADULT</td> </tr> <tr> <td>With basiliximab, MMF and steroids</td> <td>0.15 to 0.2 mg/kg once daily prior to reperfusion or within 48 hours of completion of transplant</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 7-15 ng/mL • Months 2-6: 5-15 ng/mL • > 6 Months: 5-10 ng/mL </td> </tr> <tr> <td>With MMF and steroids, without basiliximab induction</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • First dose (pre-operative): 0.1 mg/kg, within 12 hours prior to reperfusion • Subsequent doses (post-operative): 0.2 mg/kg once daily at least 4 hours after pre-operative dose and within 12 hours after reperfusion </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 10-15 ng/mL • Months 2-6: 5-15 ng/mL • > 6 Months: 5-10 ng/mL </td> </tr> <tr> <td colspan="3">PEDIATRIC</td> </tr> <tr> <td>With basiliximab, MMF and steroids</td> <td>0.3 mg/kg once daily, administered within 24 hours following reperfusion</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 10-20 ng/mL • > Month 1: 5-15 ng/mL </td> </tr> </tbody> </table> <p>MMF = Mycophenolate mofetil</p>		Recommended ASTAGRAF XL Initial Dosage			Patient Population	Initial Oral Dosage	Whole Blood Trough Concentration Range	ADULT			With basiliximab, MMF and steroids	0.15 to 0.2 mg/kg once daily prior to reperfusion or within 48 hours of completion of transplant	<ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 7-15 ng/mL • Months 2-6: 5-15 ng/mL • > 6 Months: 5-10 ng/mL 	With MMF and steroids, without basiliximab induction	<ul style="list-style-type: none"> • First dose (pre-operative): 0.1 mg/kg, within 12 hours prior to reperfusion • Subsequent doses (post-operative): 0.2 mg/kg once daily at least 4 hours after pre-operative dose and within 12 hours after reperfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 10-15 ng/mL • Months 2-6: 5-15 ng/mL • > 6 Months: 5-10 ng/mL 	PEDIATRIC			With basiliximab, MMF and steroids	0.3 mg/kg once daily, administered within 24 hours following reperfusion	<ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 10-20 ng/mL • > Month 1: 5-15 ng/mL
Recommended ASTAGRAF XL Initial Dosage																							
Patient Population	Initial Oral Dosage	Whole Blood Trough Concentration Range																					
ADULT																							
With basiliximab, MMF and steroids	0.15 to 0.2 mg/kg once daily prior to reperfusion or within 48 hours of completion of transplant	<ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 7-15 ng/mL • Months 2-6: 5-15 ng/mL • > 6 Months: 5-10 ng/mL 																					
With MMF and steroids, without basiliximab induction	<ul style="list-style-type: none"> • First dose (pre-operative): 0.1 mg/kg, within 12 hours prior to reperfusion • Subsequent doses (post-operative): 0.2 mg/kg once daily at least 4 hours after pre-operative dose and within 12 hours after reperfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 10-15 ng/mL • Months 2-6: 5-15 ng/mL • > 6 Months: 5-10 ng/mL 																					
PEDIATRIC																							
With basiliximab, MMF and steroids	0.3 mg/kg once daily, administered within 24 hours following reperfusion	<ul style="list-style-type: none"> • Month 1: 10-20 ng/mL • > Month 1: 5-15 ng/mL 																					

(2023年8月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

X II . 参考資料

国名	英国
会社名	Astellas Pharma Ltd
販売名	Advagraf
剤形・含量	prolonged-release hard capsules : 0.5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg
承認年月	2021年1月
効能又は効果	Prophylaxis of transplant rejection in adult kidney or liver allograft recipients. Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.
用法及び用量	<p>Advagraf is a once-a-day oral formulation of tacrolimus. Advagraf therapy requires careful monitoring by adequately qualified and equipped personnel. This medicinal product should only be prescribed, and changes in immunosuppressive therapy initiated, by physicians experienced in immunosuppressive therapy and the management of transplant patients.</p> <p>Different oral formulations of tacrolimus should not be substituted without clinical supervision.</p> <p>Inadvertent, unintentional or unsupervised switching between different oral formulations of tacrolimus with different release characteristics is unsafe. This can lead to graft rejection or increased incidence of adverse reactions, including under- or over-immunosuppression, due to clinically relevant differences in systemic exposure to tacrolimus. Patients should be maintained on a single formulation of tacrolimus with the corresponding daily dosing regimen; alterations in formulation or regimen should only take place under the close supervision of a transplant specialist. Following conversion to any alternative formulation, therapeutic drug monitoring must be performed and dose adjustments made to ensure that systemic exposure to tacrolimus is maintained.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended initial doses presented below are intended to act solely as a guideline. Advagraf is routinely administered in conjunction with other immunosuppressive agents in the initial post-operative period. The dose may vary depending upon the immunosuppressive regimen chosen. Advagraf dosing should primarily be based on clinical assessments of rejection and tolerability in each patient individually aided by blood level monitoring (see below under “Therapeutic drug monitoring”). If clinical signs of rejection are apparent, alteration of the immunosuppressive regimen should be considered.</p> <p>In <i>de novo</i> kidney and liver transplant patients AUC₀₋₂₄ of tacrolimus for Advagraf on Day 1 was 30% and 50% lower respectively, when compared with that for the immediate release capsules (Prograf) at equivalent doses. By Day 4, systemic exposure as measured by trough levels is similar for both kidney and liver transplant patients with both formulations. Careful and frequent monitoring of tacrolimus trough levels is recommended in the first two weeks post-transplant with Advagraf to ensure adequate drug exposure in the immediate post-transplant period. As tacrolimus is a substance with low clearance, adjustments to the Advagraf dose regimen may take several days before steady state is achieved.</p> <p>To suppress graft rejection, immunosuppression must be maintained; consequently, no limit to the duration of oral therapy can be given.</p> <p><u>Prophylaxis of kidney transplant rejection</u></p> <p>Advagraf therapy should commence at a dose of 0.20 - 0.30 mg/kg/day administered once daily in the morning. Administration should commence within 24 hours after the completion of surgery.</p> <p>Advagraf doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to Advagraf monotherapy. Post-transplant changes in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments.</p>

<p>用法及び用量 (続き)</p>	<p><u><i>Prophylaxis of liver transplant rejection</i></u> Advagraf therapy should commence at a dose of 0.10 - 0.20 mg/kg/day administered once daily in the morning. Administration should commence approximately 12 - 18 hours after the completion of surgery. Advagraf doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to Advagraf monotherapy. Post-transplant improvement in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments.</p> <p><u><i>Conversion of Prograf-treated patients to Advagraf</i></u> Allograft transplant patients maintained on twice daily Prograf capsules dosing requiring conversion to once daily Advagraf should be converted on a 1:1 (mg:mg) total daily dose basis. Advagraf should be administered in the morning. In stable patients converted from Prograf capsules (twice daily) to Advagraf (once daily) on a 1:1 (mg:mg) total daily dose basis, the systemic exposure to tacrolimus (AUC₀₋₂₄) for Advagraf was approximately 10% lower than that for Prograf. The relationship between tacrolimus trough levels (C₂₄) and systemic exposure (AUC₀₋₂₄) for Advagraf is similar to that of Prograf. When converting from Prograf capsules to Advagraf, trough levels should be measured prior to conversion and within two weeks after conversion. Following conversion, tacrolimus trough levels should be monitored and if necessary dose adjustments made to maintain similar systemic exposure. Dose adjustments should be made to ensure that similar systemic exposure is maintained.</p> <p><u><i>Conversion from ciclosporin to tacrolimus</i></u> Care should be taken when converting patients from ciclosporin-based to tacrolimus-based therapy. The combined administration of ciclosporin and tacrolimus is not recommended. Advagraf therapy should be initiated after considering ciclosporin blood concentrations and the clinical condition of the patient. Dosing should be delayed in the presence of elevated ciclosporin blood levels. In practice, tacrolimus-based therapy has been initiated 12 - 24 hours after discontinuation of ciclosporin. Monitoring of ciclosporin blood levels should be continued following conversion as the clearance of ciclosporin might be affected.</p> <p><u><i>Treatment of allograft rejection</i></u> Increased doses of tacrolimus, supplemental corticosteroid therapy, and introduction of short courses of mono-/polyclonal antibodies have all been used to manage rejection episodes. If signs of toxicity such as severe adverse reactions are noted, the dose of Advagraf may need to be reduced.</p> <p><u><i>Treatment of allograft rejection after kidney or liver transplantation</i></u> For conversion from other immunosuppressants to once daily Advagraf, treatment should begin with the initial oral dose recommended in kidney and liver transplantation respectively for prophylaxis of transplant rejection.</p> <p><u><i>Treatment of allograft rejection after heart transplantation</i></u> In adult patients converted to Advagraf, an initial oral dose of 0.15 mg/kg/day should be administered once daily in the morning.</p> <p><u><i>Treatment of allograft rejection after transplantation of other allografts</i></u> Although there is no clinical experience with Advagraf in lung-, pancreas- or intestine-transplanted patients, Prograf has been used in lung-transplanted patients at an initial oral dose of 0.10 - 0.15 mg/kg/day, in pancreas-transplanted patients at an initial oral dose of 0.2 mg/kg/day and in intestinal transplantation at an initial oral dose of 0.3 mg/kg/day.</p> <p><u><i>Method of administration</i></u> Advagraf is a once-a-day oral formulation of tacrolimus. It is recommended that the oral daily dose of Advagraf be administered once daily in the morning. Advagraf prolonged-release hard capsules should be taken immediately following removal from the blister. Patients should be advised not to swallow the desiccant. The capsules should be swallowed <i>whole</i> with fluid (preferably water). Advagraf should generally be administered on an empty stomach or at least 1 hour before or 2 to 3 hours after a meal, to achieve maximal</p>
------------------------	---

X II. 参考資料

用法及び用量 (続き)	absorption. A forgotten morning dose should be taken as soon as possible on the same day. A double dose should not be taken on the next morning. In patients unable to take oral medicinal products during the immediate post-transplant period, tacrolimus therapy can be initiated intravenously (see Summary of Product Characteristics for Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) at a dose approximately 1/5 th of the recommended oral dose for the corresponding indication.
----------------	---

(2025年2月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の電子添文における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

日本における使用上の注意

9.5 妊婦

以下の報告を考慮し、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。

<効能共通>

9.5.1 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¹⁰¹⁾。

9.5.2 ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁸²⁾。

9.5.3 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^{81,102)}。

<肝移植、腎移植>

9.5.4 海外で実施された、Transplant Pregnancy Registry International のデータベースから利用可能な2,905件の肝移植及び腎移植患者の妊娠事例に関するコホート研究において、前向きに調査された症例について以下の結果が報告されている¹⁰³⁾。

- ・大奇形が認められた症例は、本剤曝露群では 6/297 例(2.0%)、本剤非曝露群^{注1)}では 1/53 例(1.9%)であった^{注2)}。
- ・小奇形が認められた症例は、本剤曝露群では 12/297 例(4.0%)、本剤非曝露群では認められなかった^{注2)}。
- ・自然流産が認められた症例は、本剤曝露群では 33/335 例(9.9%)、本剤非曝露群では 3/56 例(5.4%)であった^{注2)}。
- ・腎移植患者において、子癇前症が認められた症例は、本剤曝露群では 84/226 例(37.2%)、本剤非曝露群では 7/37 例(18.9%)であった。
- ・早産児が認められた症例は、本剤曝露群では 156/352 例(44.3%)、本剤非曝露群では 25/59 例(42.4%)であった。
- ・妊娠週数に対して児が正常な出生体重であった症例は、本剤曝露群では 289/352 例(82.1%)、本剤非曝露群では 40/59 例(67.8%)であった。

注1) アザチオプリン、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、シロリムスのいずれか1つ以上を含むレジメンによる治療を受けた患者

注2) 妊娠の6週間前から出産までの間にミコフェノール酸モフェチルに曝露している患者を除外した解析結果

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2023年8月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ASTAGRAF XL during pregnancy. The Transplantation Pregnancy Registry International (TPRI) is a voluntary pregnancy exposure registry that monitors outcomes of pregnancy in female transplant recipients and those fathered by male transplant recipients exposed to immunosuppressants including tacrolimus. Healthcare providers are encouraged to advise their patients to register by contacting the Transplantation Pregnancy Registry International at 1-877-955-6877 or https://www.transplantpregnancyregistry.org/.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Tacrolimus can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from postmarketing surveillance and TPRI suggest that infants exposed to tacrolimus <i>in utero</i> are at a risk of prematurity, birth defects/congenital anomalies, low birth weight, and fetal distress [<i>see Human Data</i>]. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.</p> <p>Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits and rats throughout the period of organogenesis was associated with maternal toxicity/lethality, and an increased incidence of abortion, malformation and embryofetal death at clinically relevant doses [0.5 the maximum recommended clinical dose (0.2 mg/kg/day), on a mg/m² basis]. Administration of oral tacrolimus to pregnant rats after organogenesis and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, reduced pup viability and reduced pup weight at clinically relevant doses (0.8 the maximum recommended clinical dose, on a mg/m² basis). Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation produced maternal toxicity/lethality, marked effects on parturition, embryofetal loss, malformations, and reduced pup viability at clinically relevant doses (0.8 times the maximum recommended clinical dose, on a mg/m² basis). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk</i></p> <p>Risks during pregnancy are increased in organ transplant recipients. The risk of premature delivery following transplantation is increased. Pre-existing hypertension and diabetes confer additional risk to the pregnancy of an organ transplant recipient. Pre-gestational and gestational diabetes are associated with birth defects/congenital anomalies, hypertension, low birth weight and fetal death.</p> <p>Cholestasis of pregnancy (COP) was reported in 7% of liver or liver-kidney (LK) transplant recipients, compared with approximately 1% of pregnancies in the general population. However, COP symptoms resolved postpartum and no long-term effects on the offspring were reported.</p> <p><i>Maternal Adverse Reactions</i></p> <p>ASTAGRAF XL may increase hyperglycemia in pregnant women with diabetes (including gestational diabetes). Monitor maternal blood glucose levels regularly.</p> <p>ASTAGRAF XL may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure.</p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Renal dysfunction, transient neonatal hyperkalemia and low birth weight have been reported at the time of delivery in infants of mothers taking ASTAGRAF XL.</p>

出典	記載内容																					
<p>米国の添付文書 (2023年8月) (続き)</p>	<p><i>Labor or Delivery</i> There is an increased risk for premature delivery (< 37 weeks) following transplantation and maternal exposure to ASTAGRAF XL.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> There are no adequate and well-controlled studies on the effects of tacrolimus in human pregnancy. Safety data from the TPRI and postmarketing surveillance suggest infants exposed to tacrolimus <i>in utero</i> have an increased risk for miscarriage, pre-term delivery (< 37 weeks), low birth weight (< 2500 g), birth defects/congenital anomalies and fetal distress. TPRI reported 450 and 241 total pregnancies in kidney and liver transplant recipients exposed to tacrolimus, respectively. The TPRI pregnancy outcomes are summarized in Table 6. In the table below, the number of recipients exposed to tacrolimus concomitantly with mycophenolic acid (MPA) products during the preconception and first trimester periods is high (27% and 29% for kidney and liver transplant recipients, respectively). Because MPA products may also cause birth defects, the birth defect rate may be confounded and this should be taken into consideration when reviewing the data, particularly for birth defects. Birth defects observed include cardiac malformations, craniofacial malformations, renal/urogenital disorders, skeletal abnormalities, neurological abnormalities and multiple malformations.</p> <p>Table 6: TPRI-Reported Pregnancy Outcomes in Transplant Recipients with Exposure to Tacrolimus</p> <table border="1" data-bbox="459 1003 1441 1256"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kidney</th> <th>Liver</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pregnancy Outcomes¹</td> <td>462</td> <td>253</td> </tr> <tr> <td>Miscarriage</td> <td>24.5%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Live births</td> <td>331</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>Pre-term delivery (< 37 weeks)</td> <td>49%</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>Low birth weight (< 2500 g)</td> <td>42%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>Birth defects</td> <td>8%²</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Includes multiple births and terminations. ² Birth defect rate confounded by concomitant MPA products exposure in over half of offspring with birth defects</p> <p>Additional information reported by TPRI in pregnant transplant patients receiving tacrolimus included diabetes during pregnancy in 9% of kidney recipients and 13% of liver recipients and hypertension during pregnancy in 53% of kidney recipients and 16.2% of liver recipients.</p> <p><i>Animal Data</i> Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits throughout organogenesis produced maternal toxicity and abortion at 0.32 mg/kg (0.5 times the maximum recommended clinical dose [0.2 mg/kg/day], on a mg/m² basis). At 1 mg/kg (1.6 times the maximum recommended clinical dose), embryofetal lethality and fetal malformations (ventricular hypoplasia, interventricular septal defect, bulbous aortic arch, stenosis of ductus arteriosus, omphalocele, gallbladder agenesis, skeletal anomalies) were observed. Administration of 3.2 mg/kg oral tacrolimus (2.6 times the maximum recommended clinical dose) to pregnant rats throughout organogenesis produced maternal toxicity/lethality, embryofetal lethality and decreased fetal body weight in the offspring of C-sectioned dams; and decreased pup viability and interventricular septal defect in offspring of dams that delivered. In a peri-/postnatal development study, oral administration of tacrolimus to pregnant rats during late gestation (after organogenesis) and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 times the maximum recommended clinical dose); among these pups that died early, an increased incidence of kidney hydronephrosis was observed.</p>		Kidney	Liver	Pregnancy Outcomes¹	462	253	Miscarriage	24.5%	25%	Live births	331	180	Pre-term delivery (< 37 weeks)	49%	42%	Low birth weight (< 2500 g)	42%	30%	Birth defects	8% ²	5%
	Kidney	Liver																				
Pregnancy Outcomes¹	462	253																				
Miscarriage	24.5%	25%																				
Live births	331	180																				
Pre-term delivery (< 37 weeks)	49%	42%																				
Low birth weight (< 2500 g)	42%	30%																				
Birth defects	8% ²	5%																				

X II. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年8月) (続き)	<p>Reduced pup weight was observed at 1.0 mg/kg (0.8 times the maximum recommended clinical dose). Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation produced maternal toxicity/lethality, embryofetal loss and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 times the maximum recommended clinical dose range). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died. Effects on parturition (incomplete delivery of nonviable pups) were observed at 1 mg/kg (0.8 times the maximum recommended clinical dose).</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Controlled lactation studies have not been conducted in humans; however tacrolimus has been reported to be present in human milk. The effects of tacrolimus on the breastfed infant, or on milk production, have not been assessed. Tacrolimus is excreted in rat milk and in peri-/postnatal rat studies; exposure to tacrolimus during the postnatal period was associated with developmental toxicity in the offspring at clinically relevant doses. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ASTAGRAF XL and any potential adverse effects on the breastfed child from ASTAGRAF XL or from the underlying maternal condition.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> ASTAGRAF XL can cause fetal harm when administered to pregnant women. Advise female and male patients of reproductive potential to speak to their healthcare provider on family planning options including appropriate contraception prior to starting treatment with ASTAGRAF XL.</p> <p><u>Infertility</u> Based on findings in animals, male and female fertility may be compromised by treatment with ASTAGRAF XL.</p>

出典	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C(2026年2月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

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

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC と異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

特に 2 歳未満の乳幼児例において、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の発現の可能性が高い。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を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 8 月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of ASTAGRAF XL in <i>de novo</i> pediatric kidney transplant patients have been established. Use of ASTAGRAF XL in pediatric kidney transplant patients is based on adequate and well-controlled studies of ASTAGRAF XL in adult kidney transplant patients and supported by pharmacokinetic and safety data of ASTAGRAF XL in pediatric transplant patients 4 years of age and older who are able to swallow capsules intact and Prograf (tacrolimus) capsules in adult and pediatric transplant patients.</p> <p><u><i>De Novo</i> Pediatric Kidney Transplant Patients</u></p> <p>A pharmacokinetic and safety study included 25 <i>de novo</i> pediatric kidney transplant patients, 4 to 15 years of age, randomized to Prograf (N=12) or ASTAGRAF XL (N=13). Tacrolimus exposures for the two drug products were comparable on Days 7 and 28. Among the 13 pediatric kidney transplant patients who completed 52 weeks on ASTAGRAF XL, there were no graft loss, deaths or episodes of biopsy-proven acute rejection.</p> <p><u>Stable Pediatric Kidney Transplant Patients</u></p> <p>Another pharmacokinetic and safety study included 48 stable pediatric kidney transplant patients, 5 to 16 years of age, who were converted from a Prograf-based regimen to ASTAGRAF XL. Tacrolimus systemic exposures for the two drug products were comparable. Acute rejections were reported in 2/48 kidney pediatric patients that responded to subsequent treatment. There were no graft failures or deaths following use of ASTAGRAF XL during the 54-week follow up.</p>
英国の SPC (2025 年 2 月)	<p>Special warnings and precautions for use</p> <p>Advagraf is not recommended for use in children below 18 years due to limited data on safety and/or efficacy.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

粉碎は不可。本剤は徐放製剤である。

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

2. その他の関連資料

<患者向け>

- ・リーフレット「グラセプターカプセルを服用される患者のみなさまへ 服用にあたっての注意点」
- ・小冊子「服薬の悩みを一緒に解決しましょう」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

グラセプターカプセル 0.5mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/gra/index_gra-05

グラセプターカプセル 1mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/gra/index_gra-1

グラセプターカプセル 5mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/gra/index_gra-5

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