日本標準商品分類番号
873999

2026年3月改訂（第40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注射液

プログラフ®注射液2mg
プログラフ®注射液5mg

Prograf® Injection 2mg・5mg

剤形	注射液		
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	プログラフ注射液 2mg： 1 アンプル 0.4mL 中に日局 タクロリムス水和物 2.04mg(タクロリムスとして 2mg)を含有する。 プログラフ注射液 5mg： 1 アンプル 1mL 中に日局 タクロリムス水和物 5.1mg(タクロリムスとして 5mg)を含有する。		
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		プログラフ注射液 2mg	プログラフ注射液 5mg
	製造販売承認年月日	2011 年 1 月　7 日	1993 年 4 月　2 日
	薬価基準収載年月日	2011 年 3 月 18 日	1993 年 5 月 28 日
	販売開始年月日	2011 年 5 月 31 日	1993 年 6 月　7 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。

プログラフ注射液

(01)14987233197444

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
2. 薬理作用 24

Ⅶ．薬物動態に関する項目 28
1. 血中濃度の推移 28
2. 薬物速度論的パラメータ 33
3. 母集団（ポピュレーション）解析 34
4. 吸収 34
5. 分布 34
6. 代謝 36
7. 排泄 37
8. トランスポーターに関する情報 37
9. 透析等による除去率 37
10. 特定の背景を有する患者 37
11. その他 37

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 38
1. 警告内容とその理由 38
2. 禁忌内容とその理由 38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 38
5. 重要な基本的注意とその理由 39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 41
7. 相互作用 44
8. 副作用 49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 76
10. 過量投与 76
11. 適用上の注意 77
12. その他の注意 79

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 80
1. 薬理試験 80
2. 毒性試験 80

Ⅹ．管理的事項に関する項目 82
1. 規制区分 82
2. 有効期間 82
3. 包装状態での貯法 82
4. 取扱い上の注意 82
5. 患者向け資材 82
6. 同一成分・同効薬 82
7. 国際誕生年月日 82

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 ····· 82
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 ····· 82
10.　再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 ····· 83
11.　再審査期間 ····· 83
12.　投薬期間制限に関する情報 ····· 83
13.　各種コード ····· 83
14.　保険給付上の注意 ····· 83

ＸＩ．文献 ····· 84
1.　引用文献 ····· 84
2.　その他の参考文献 ····· 87

ＸⅡ．参考資料 ····· 88
1.　主な外国での発売状況 ····· 88
2.　海外における臨床支援情報 ····· 93

ＸⅢ．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(現アステラス)は放線菌*Streptomyces tsukubaensis*の代謝産物として、シクロスポリン(CsA)より約100倍強い活性を示すタクロリムス(プログラフ)を発見した。プログラフはCsAとは全く異なる化学構造を持つ新規マクロライド化合物で、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。

わが国におけるプログラフの臨床応用は、1990年6月から実施された生体部分肝移植の臨床試験に始まり、肝移植後の拒絶反応の抑制に高い有用性を示すことが明らかとなった。また1990年12月から骨髄移植後の移植片対宿主病(以下GVHDと略)の予防及び治療を目的とした臨床試験が開始された。GVHDの治療に関しては1993年2月まで実施されCsA抵抗性の症例を含め、他に治療手段がないと考えられる状況の中で認むべき成績が得られた。一方GVHDの予防に関しては、その後1997年3月まで至適投与法の検討、CsAとの比較試験等を実施し、本剤の急性GVHD抑制効果が骨髄移植医療の新たな選択肢として有用であることが確認された。さらに1990年7月から腎移植の臨床試験が実施され、CsA同様、腎移植後の拒絶反応の抑制効果において有用な薬剤であること、他に治療薬がない既存治療抵抗性、既存治療副作用例の約半数を救済し得たことより救済的治療においても有用な薬剤であること、また第Ⅱ相試験に組み入れられた全症例の追跡調査から長期的にも有用であることなどが確認された。

上記成績に基づき、プログラフ注射液は“肝移植における拒絶反応の抑制”、“骨髄移植における移植片対宿主病の治療”及び“腎移植における拒絶反応の抑制”を効能又は効果としてそれぞれ1993年4月2日、1994年7月1日及び1996年4月16日に承認された。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、これに伴って効能又は効果をGVHDの予防と治療を合わせた表現である“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。なお、既承認の肝移植及びGVHD治療における注射剤の用法及び用量は、「1回0.05mg/kgを4～12時間かけて1日2回点滴静注」であったが、安全性面を考慮してピーク濃度を低く抑えるために大半の施設で24時間点滴が行われているため、「1回0.10mg/kgを24時間かけて点滴静注」に変更した。

1997年の臓器移植に関する法律施行後、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植が施行され、これらの移植における拒絶反応の抑制を効能又は効果に持つ免疫抑制剤が望まれるようになった。タクロリムスは外国での臨床試験等においてこれら臓器移植に対して有用であることが確認されており、国内においても「心移植」は2001年6月20日に、「肺移植」は2003年1月31日に、「膵移植」は2005年1月19日に、また「小腸移植」は2011年7月26日に、それぞれ“心移植における拒絶反応の抑制”“肺移植における拒絶反応の抑制”“膵移植における拒絶反応の抑制”“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承認された。

プログラフ注射液の投与量は上市以来医療機関において最適化が試みられ、近年低減化の傾向にあった。肝移植及び腎移植、骨髄移植の市販後の調査から、相当数の患者において初回一日投与量がプログラフ注射液5mgの容量を大きく下回る実態が存在することが確認された。特に小児においては投与量が少ないため、結果的にアンプル中残薬の廃棄が発生していることから、今後の医療コストの軽減を図るために、プログラフ注射液2mgの含量規格追加を行った。

本剤は、1993年11月に「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」及び「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能又は効果において、希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2. 製品の治療学的特性

(1)*in vitro* において拒絶反応の主作用である 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）

(7)肝、腎、心、肺、膵及び小腸移植後の拒絶反応に対して優れた抑制効果を示し、高い生着率及び生存率を示す。
（「Ⅴ.5.(4)1)**有効性検証試験**」及び「Ⅴ.5.(7)**その他**」の項参照）

(8)他剤無効の拒絶反応に対しても有効である(肝及び腎移植)。
（「Ⅴ.5.(3)**用量反応探索試験**」の項参照）

(9)ステロイドの節減・離脱が可能である(肝及び腎移植)。
（「Ⅴ.5.(3)**用量反応探索試験**」及び「Ⅴ.5.(4)1)**有効性検証試験**」の項参照）

(10)骨髄移植の予後に重大な影響を及ぼす Grade Ⅱ以上の急性 GVHD の発現に対して優れた抑制効果が認められる。
（「Ⅴ.5.(3)**用量反応探索試験**」及び「Ⅴ.5.(4)1)**有効性検証試験**」の項参照）

(11)シクロスポリン抵抗性の急性及び慢性 GVHD に効果が認められる。
（「Ⅴ.5.(4)**検証的試験**」の項参照）

(12)急性 GVHD 発症早期からの投与により、高い有効率が得られる。
（「Ⅴ.5.(3)**用量反応探索試験**」の項参照）

(13)承認時までの臨床試験及び市販後の調査での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった（肝、骨髄及び腎移植）。
（「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）

(14)市販後の調査での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、高コレステロール血症、中枢神経系障害であった（心、肺及び膵移植）。
（「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

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	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材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤の適応のうち、「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能又は効果において、厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定を受けている。

「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」［指定日：1993 年 11 月 15 日　指定番号：(5 薬 B)第 25 号］
「腎移植における拒絶反応の抑制」［指定日：1993 年 11 月 15 日　指定番号：(5 薬 B)第 26 号］

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

プログラフ注射液 2mg、プログラフ注射液 5mg

（2）洋名

Prograf Injection 2mg、Prograf Injection 5mg

（3）名称の由来

Protect of graft rejection(移植片拒絶反応の抑制)の下線部から命名した。

2．一般名

（1）和名（命名法）

タクロリムス水和物　(JAN)

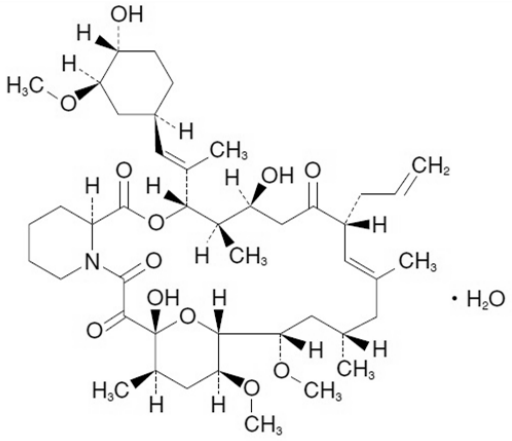
（2）洋名（命名法）

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：$C_{44}H_{69}NO_{12}$・H_2O

分子量：822.03

5．化学名（命名法）又は本質

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

6．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FR900506、FK506

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(l-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

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

2．有効成分の各種条件下における安定性

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	シャーレ開放	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

注射剤(無色アンプル)

(2) 製剤の外観及び性状

	色・形状
プログラフ注射液 2mg	無色澄明の粘稠性のある液
プログラフ注射液 5mg	無色澄明の粘稠性のある液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

	pH	浸透圧比※※※
プログラフ注射液 2mg	4.5～7.5※	1.3～1.7※
プログラフ注射液 5mg	4.5～7.5※※	1.3～1.7※※

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

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

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 アンプル中)	添加剤(1 アンプル中)
プログラフ注射液 2mg※	日局 タクロリムス水和物 2.04mg (タクロリムスとして 2mg)	無水エタノール　適量、 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60　80mg
プログラフ注射液 5mg※※	日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして 5mg)	無水エタノール　適量、 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60　200mg

※1 アンプル 0.4mL
※※1 アンプル 1mL

(2) 電解質等の濃度

含有しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

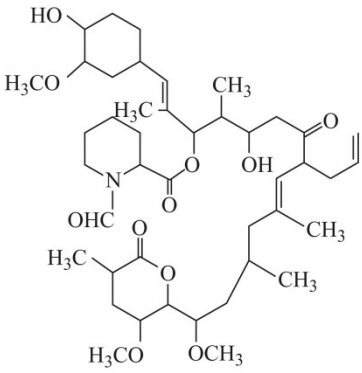
4. 力価

該当しない

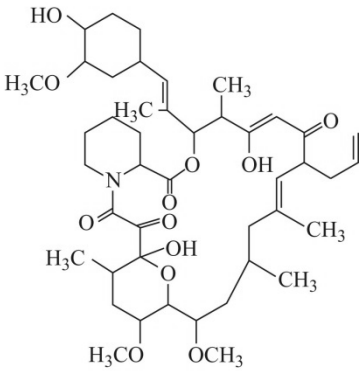
5. 混入する可能性のある夾雑物

熱による主分解物：類縁物質Ⅸ及びＸＩ
光による主分解物：類縁物質Ⅵ、Ⅸ、ＸＩ及びＸⅡ

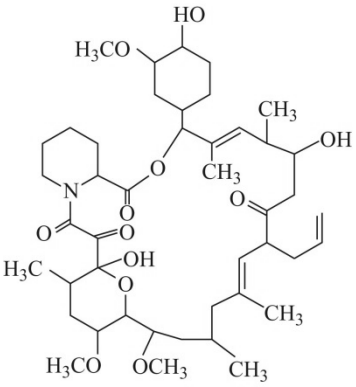
類縁物質Ⅵ



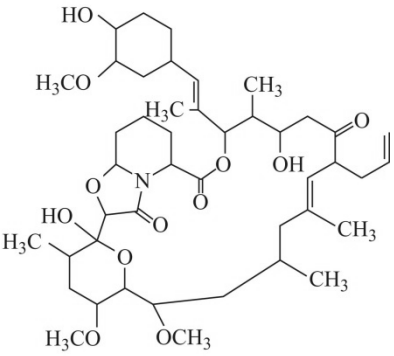
類縁物質Ⅸ



類縁物質XI



類縁物質XII



6. 製剤の各種条件下における安定性

＜プログラフ注射液 2mg＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	無色ガラスアンプル(暗所)	24 箇月	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、含量、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験

＜プログラフ注射液 5mg＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	無色ガラスアンプル(暗所)	24 箇月	いずれの項目も規格内であったが,類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。
苛酷試験	熱(50℃)		3 箇月	0.5 箇月日時点では、いずれの項目も規格内であったが、1 箇月時点で類縁物質が規格外となった。含量の低下(規格内)も認めた。
	光(1000lx、室温)	無色ガラスアンプル	25 日	8 日時点では、いずれの項目も規格内であったが、17 日時点で類縁物質が規格外となった。含量の低下(規格内)も認めた。

測定項目：性状、類縁物質、含量、pH、色調・濁度、TLC

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）

・本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤(アシクロビル、ガンシクロビル等)とは混注しないこと。
・「アステラス製薬医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)https://amn.astellas.jp/ 」を参照いただくか、弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

9. 溶出性

該当しない

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

＜プログラフ注射液 2mg＞
0.4mL：アンプル 5 管
＜プログラフ注射液 5mg＞
1mL：アンプル 5 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプルーガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 ＜骨髄移植＞ 5.1 HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

(解説)
「拒絶反応及び移植片対宿主病の予防」における第Ⅲ相比較試験の追跡調査[1)]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第Ⅲ相比較試験[2)]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、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

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

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

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

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

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

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

なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

(24 時間点滴の理由)
短時間で点滴静注した場合はピーク血中濃度が上昇し、副作用発現の懸念があるため、24 時間の持続点滴で投与することとした。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠
該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
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 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。［11.1.2 参照］
7.3 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
＜肝移植、腎移植及び骨髄移植＞
7.4 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。［16.1.3、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照］
＜骨髄移植＞
7.5 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。［11.1.2 参照］
7.6 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 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。なお、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。
7.3 本剤による治療中に、他の免疫抑制剤との併用が通常的に行われている現状を考慮して記載した。また、多剤免疫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節する必要があることから、注意事項として記載した。
7.4「肝移植、骨髄移植、腎移植」について実施した市販後の調査結果を解析したところ、使用実態下では承認用量に比べ低用量が投与される傾向がみられたことから記載した。
7.5 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。
7.6 本剤の血中濃度と有効性・安全性の関係を検討したところ、GradeⅡ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、移植片対宿主病の好発時期での血中濃度は 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

1) 肝移植における拒絶反応の抑制

臨床試験一覧

海外・国内	試験区分	投与量 (mg/kg/日)		投与期間
		静注	経口	
日本	Rescue 治療[注1)]	0.10	0.30	最長 414 日
	Primary 治療[注2)]			
米国 (参考資料)	第Ⅰ相試験及び初期臨床試験(rescue)	0.15	0.30	～7 ヵ月
	初期臨床試験(primary)	0.15	0.30	14～60 日
	シクロスポリンとの比較試験(primary)	0.10	0.30	中央値 343 日 (346 日[注3)])

注 1)シクロスポリン無効ないし、副作用のためにシクロスポリンが継続投与困難な患者での試験
注 2)移植後ただちにタクロリムスを投与した試験
注 3)シクロスポリン群

2) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

① 移植片対宿主病（GVHD）予防効果

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	用法及び用量	評価期間 (移植後日数)
前期第Ⅱ相	非盲検	初期量 静注：1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上、1 日 2 回 経口：1 回 0.15mg/kg、1 日 2 回 臨床経過により投与量増減	100 日間
後期第Ⅱ相	非盲検	初期量 静注：1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上、1 日 2 回 経口：1 回 0.15mg/kg、1 日 2 回 臨床経過及び全血中トラフ濃度により投与量増減	100 日間
第Ⅲ相	無作為化 非盲検 群間比較	初期量 静注：1 回 0.05mg/kg を 24 時間点滴 経口：1 回 0.075mg/kg、1 日 2 回 臨床経過、全血中トラフ濃度及び血清クレアチニン値により投与量増減	100 日間 追跡調査 中央値 381 日間 最長 677 日間
長期投与	非盲検	臨床経過及び全血中トラフ濃度などにより投与量を設定	投与期間 中央値 250 日間 最長 1453 日間
追跡調査	－	タクロリムスの長期投与の有無にかかわらず、タクロリムスが投与された第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験の移植後 100 日間の有効性解析対象例全例について実施	3 年間

② 移植片対宿主病（GVHD）治療効果

臨床試験一覧

対象	投与量	平均評価期間
急性 GVHD	静注：0.10mg/kg/日(分 2) 経口：0.30mg/kg/日(分 2)	24.3 日
慢性 GVHD		48.0 日

3）腎移植における拒絶反応の抑制

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	治療の種類[注2)]	投与量	評価期間
前期第Ⅱ相	オープン	一次治療	静注：1 回 0.075mg/kg/4h 1 日 2 回 経口：1 回 0.15mg/kg 1 日 2 回	3 ヵ月
後期第Ⅱ相		一次治療	静注：0.10mg/kg/24h 経口：1 回 0.15mg/kg 1 日 2 回 (初期量)	3 ヵ月
第Ⅲ相	比較試験[注1)]	一次治療		1 年 (可能な限り)
	オープン	救済的治療		3 ヵ月
		第Ⅱ相試験 追跡調査	症例ごとに維持量を設定	平均調査期間 32.6±6.1 ヵ月 (24～44 ヵ月)

注 1)historical control との比較

注 2)治療の種類

一次治療：拒絶反応予防のため移植前よりあるいは移植後ただちに投与

救済的治療：拒絶反応あるいは副作用等のため既存薬による継続治療が困難な患者での投与

4）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1）肝移植における拒絶反応の抑制[3,4)]

承認時までの臨床試験(1990～1991 年)において、国内で生体部分肝移植を受けた患者の一次治療 16 例及び救済的治療 8 例の計 24 例に、初期量として 0.03～0.05mg/kg を 12 時間ごとに 4～12 時間かけて点滴静注し、内服可能となれば初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回の経口投与(カプセル)に切り換えた。

生存率及び生着率：6 ヵ月累積生存率は 65.6%であった。生存例ではいずれも移植肝は生着していた。

拒絶反応及びステロイド減量効果：拒絶反応は 4 例(16.7%)で延べ 7 回みられたが、いずれも軽度でそのうちの 1 回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また 15 例(62.5%)で最終的にステロイドからの離脱が可能となった。

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

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

2）骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

① 移植片対宿主病（GVHD）予防効果[1,5,6]

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

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

承認時までの臨床試験(1991～1996 年)において、骨髄移植後の GVHD の予防を目的に、初期量として 1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上かけて 1 日 2 回又は 24 時間点滴静注し、内服可能になれば初期量として 1 回 0.075mg/kg 又は 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)に切り換えた。移植後 100 日時点において、有効性採用 125 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる GradeⅡ以上の急性 GVHD の発症は 18 例(14.4%)であった。

＜参考＞顆粒剤の承認時迄のデータ[7]

骨髄移植後の GVHD の予防を目的に、初期量として 1 回 0.075mg/kg を 1 日 2 回経口投与(顆粒)、又は初期量として 0.05mg/kg を 24 時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与(顆粒)に切り換えた(1996～1998 年)。移植後 100 日以内において、GradeⅡ以上の急性 GVHD の発現率は 33.3%(3/9 例)であった。

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

② 移植片対宿主病（GVHD）治療効果[8]

承認時までの臨床試験(1990～1993 年)において、骨髄移植後の GVHD 発現例 39 例(急性 GVHD13 例、慢性 GVHD26 例)に初期量として 0.05mg/kg を 12 時間ごとに 4 時間以上をかけて点滴静注し、内服可能となれば初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回の経口投与(カプセル)に切り換えた。その結果、有効以上の効果は急性 GVHD で 53.8%、慢性 GVHD で 46.2%であった。

GVHD 治療効果

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

(累積%)

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

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

3）腎移植における拒絶反応の抑制（一次治療）[9-12]

①対象及び投与方法：腎移植患者 37 例を対象とし、初期量として本剤 1 回 0.075mg/kg を 1 日 2 回 4 時間点滴静注し、内服可能になれば初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)に切り換えた。

結果：移植後 3 ヵ月の時点で有効性解析対象症例 35 例(生体腎移植 31 例、死体腎移植 4 例)全例が生存し、移植腎も全例生着していた。拒絶反応は 35 例中 16 例(45.7%)でみられた。また、血中濃度と有効性及び安全性との関係について検討したところ、主な副作用の発現時平均血中トラフ濃度は20ng/mL以上であり、拒絶反応発現時のそれは 15ng/mL であることから、血中トラフ濃度を投与量調節の参考とすることが可能と判断された。静注の点滴時間については、腸管運動障害の発現頻度が高いため、見直しが必要と考えられた。

②承認時までの臨床試験(1990～1994 年)において、腎移植後の一次治療効果は 186 例(生体腎移植 121 例、死体腎移植 65 例)で検討され、このうち 35 例では初期量として 1 回 0.075mg/kg を 1 日 2 回 4 時間点滴し、内服可能になれば初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)に切り換えた。その他の症例は移植 2 日前より初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)し、術後は初期量として 1 回 0.10mg/kg を 24 時間点滴静注後、内服可能になれば初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)に切り換えた。

その結果、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率はそれぞれ 97.3%及び 93.0%で、拒絶反応は 74/186 例(39.8%)で延べ 101 回みられた。

③1993～1994 年に米国で腎移植を受け、その後 3 年間の追跡調査が可能であった 205 例の累積生存率は 91.7%、生着率は 81.9%であった。

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

4）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

i）肝移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

＜参考＞顆粒剤の承認時迄のデータ

a)一次治療[13]

対象及び投与方法：生体部分肝移植患者を対象とし、移植前日又は当日より 1 回 0.15mg/kg を標準として 1 日 2 回経口投与(顆粒)、又は 1 回 0.1mg/kg を 24 時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与(顆粒)に切り換えた。臨床経過、血中濃度を指標に適宜増減し、小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。なお、評価期間は移植後 12 週間とした。

結果：拒絶反応は有効性解析対象 7 例中 4 例にみられたが、いずれもステロイドパルス療法又は本剤の増量にて消失あるいは軽快した。移植後 12 週又は投与中止時点において、7 例全例で移植肝は生着していた。

術前の肝機能の状態から血中濃度の上昇が予想されるなどの理由により、全例で低用量にて開始されており、拒絶反応の原因としてこの低い投与量が考えられた。また、拒絶反応を発現した 4 例中 2 例では、有害事象による顆粒の休薬又は減量に伴って血中濃度が低下したことにより発現した可能性も考えられ、顆粒の有効性はカプセルと大きく異なるものではないと考えられた。

ⅱ）骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

a）移植片対宿主病（GVHD）予防効果[6)]

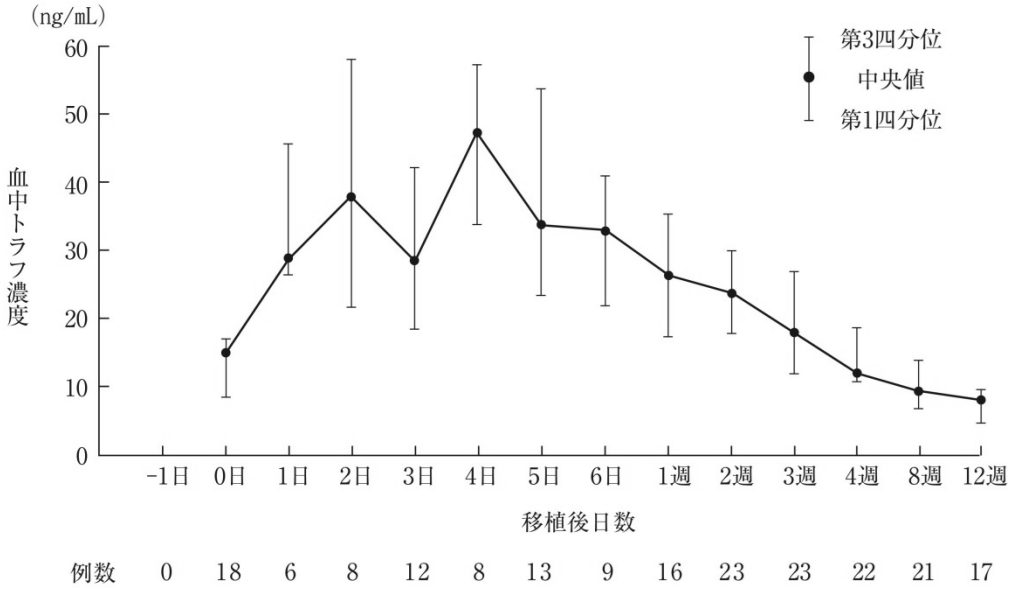
対象及び投与方法：骨髄移植患者40例(HLA不適合者間及び小児を含む)を対象として、原則として移植1日前より1回0.15mg/kgを1日2回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで1回0.05mg/kgを4時間以上かけて1日2回点滴静注投与した。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。

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

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

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

血中トラフ濃度の推移（経口投与：カプセル）
（全期間経口投与例の集計）



＜参考＞顆粒剤の承認時迄のデータ[7)]

対象及び投与方法：同胞間同種骨髄移植患者を対象に、移植後の GVHD 予防効果を検討した。初期量として 1 回 0.075mg/kg を 1 日 2 回経口投与(顆粒)、又は初期量として 0.05mg/kg を 24 時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与(顆粒)に切り換えた。ただし、臨床経過、血中トラフ濃度及び血清クレアチニン値をみて投与量を増減することとし、投与量の上限は経口投与 0.30mg/kg/日、静脈内投与 0.10mg/kg/日とした。なお、小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。

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

結果：移植後 100 日以内において、有効性解析対象 9 例中 GradeⅡ以上の急性 GVHD は 3 例に発現したが、GradeⅢ以上の重症 GVHD は発現しなかった。9 例全例において拒絶反応はみられず、骨髄機能(白血球数及び好中球数)は全例で回復し、回復時期の中央値は移植後 16 日であった。

b）移植片対宿主病（GVHD）治療効果

該当資料なし

iii）腎移植における拒絶反応の抑制

a）一次治療[10)]

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

結果：移植後 3 ヵ月の時点で有効性採用例 69 例中 66 例(95.7%)が生存し、移植腎は 65 例(94.2%)で生着、拒絶反応は 69 例中 25 例(36.2%)でみられた。有効性及び安全性の面から、前期第Ⅱ相試験に比べて用法及び用量は改良されたと考えられた。

有効性

	生存率	生着率	拒絶反応
生体腎移植	100% (39/39)	100% (39/39)	33.3% (13/39)
死体腎移植	90.0% (27/30)	86.7% (26/30)	40.0% (12/30)
全体	95.7% (66/69)	94.2% (65/69)	36.2% (25/69)

b）救済的治療効果[14)]

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例 104 例に、原則として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)し、55 例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた。

救済的治療効果

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

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

＜参考＞顆粒剤の承認時迄のデータ[15)]

対象及び投与方法：腎移植患者を対象として、移植 2 日前から 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与(顆粒)、術後血流再開後は 0.1mg/kg を 24 時間かけて点滴静注し、内服可能となれば 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与(顆粒)に切り換えた。ただし、点滴静注後の顆粒の開始投与量は術前経口投与時あるいは点滴静注時の血中濃度により調節してもよいこととした。小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。なお、評価期間は移植後 12 週間とした。

結果：有効性解析対象 17 例中 2 例に拒絶反応がみられ、そのうち 1 例は速やかに回復したが、他の 1 例は機能廃絶に至った。移植後 12 週又は投与中止時点において 17 例全例が生存し、移植腎は 16 例で生着した。また、移植腎機能として血清クレアチニン値は「1.5mg/dL 以下」が 5 例、「1.6～3.0mg/dL」が 11 例、「3.1mg/dL 以上」が 1 例(機能廃絶例)であった。

顆粒の有効性はカプセルとほぼ同様であると考えられた。

有効性

	生存率	生着率	拒絶反応
生体腎移植	100% (15/15)	93.3% (14/15)	13.3% (2/15)
死体腎移植	2/2	2/2	0/2
全体	100% (17/17)	94.1% (16/17)	11.8% (2/17)

ⅳ）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

② 比較試験

ⅰ）肝移植における拒絶反応の抑制[16)]

国内では比較臨床試験を実施していないが、米国でシクロスポリンとの多施設無作為比較臨床試験が実施された。小児30例を含む肝移植患者263例に、本剤0.075mg/kgを12時間ごとに4時間かけて点滴静注又は0.05mg/kgを12時間かけて1日2回点滴静注し、内服可能になれば0.15mg/kgを12時間ごとに経口投与した。なお副作用、血中濃度により投与量を調整した。両剤の1年生存率、1年生着率、急性拒絶反応発現率、及び副作用による投与中止率を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた。肝移植後5年間の追跡調査が可能であった263例の累積生存率は79.0%、生着率は71.8%であった[17)]。

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

ⅱ）骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

a）移植片対宿主病（GVHD）予防効果[1,2,18)]

国内及び米国でシクロスポリンとの無作為化非盲検群間比較試験を実施した。

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

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

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

b）移植片対宿主病（GVHD）治療効果

該当資料なし

ⅲ）腎移植における拒絶反応の抑制（一次治療）

腎移植における救済的治療については比較試験を実施していないが、一次治療についてシクロスポリンのhistorical dataと比較した[11)]。

腎移植患者82例に移植2日前からタクロリムス0.15mg/kgを12時間ごとに経口投与(カプセル)し、術後は0.10mg/kgを24時間持続点滴静注、その後原則として3日以内に、1回0.15mg/kgの1日2回経口投与(カプセル)とした。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。

両剤の1年生存率、生着率、拒絶反応及びステロイド節減効果を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた。

ⅳ）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

2）安全性試験

① 肝移植における拒絶反応の抑制[3,19)]

1990～1991 年に生体部分肝移植を受けた患者 24 例中、継続投与された 16 例の追跡調査結果(1992 年時点)では、タクロリムス(経口剤はカプセル使用)治療が平均 551 日、最長 792 日に及んでいるが、拒絶反応は認められず、全例生存している。16 例中 14 例は通常の生活が可能となっており、また、16 例中 14 例でステロイドからの離脱が可能であった。この間、重篤な副作用、臨床検査値異常及び感染症は認められなかった。

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

i）移植片対宿主病（GVHD）予防効果

a）長期投与試験(経口剤はカプセルを使用)[1,20)]

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験対象症例 131 例のうち、77 例で移植後 100 日までの評価期間終了後もタクロリムスが継続投与された(中央値：381 日間、最長：677 日間)。これらの症例で移植後 100 日以降に新たに発症した、本剤との因果関係が否定できない随伴症状は 5 例(6.7%)、臨床検査値異常変動は 15 例(20.0%)であったが、いずれも移植後 100 日までの頻度(それぞれ 40.0%、78.7%)を大きく下回った。

b）追跡調査(経口剤はカプセルを使用)[1,20)]

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験対象症例 131 例のうち、有効性解析対象 125 例全例について追跡調査を実施した。移植後 1 年、2 年、3 年の累積慢性 GVHD 発現率、累積生存率及び原疾患の累積再発率は以下のごとくであった。

慢性 GVHD 発現率、生存率、再発率

	累積慢性 GVHD 発現率	累積生存率	累積再発率
1 年	42.6%	75.8%	14.2%
2 年	47.8%	66.0%	18.9%
3 年	47.8%	62.6%	21.2%

＜参考＞顆粒剤の承認時迄のデータ

長期投与及び追跡調査(経口剤は顆粒を使用)[7)]

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

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

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

ii）移植片対宿主病（GVHD）治療効果

該当資料なし

③ 腎移植における拒絶反応の抑制[21)]

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

生存率、生着率

調査期間			(3 ヵ月)	1 年	2 年	3 年
調査例数			104	104	104	61
生存	生体腎移植	死亡例数 生存率	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)
	死体腎移植	死亡例数 生存率	3 (91.2)	3 (91.2)	3 (91.2)	3 (91.2)
	全　　例	死亡例数 生存率	3 (97.1)	3 (97.1)	3 (97.1)	3 (97.1)
生着	生体腎移植	非生着例数 生着率	0 (100)	0 (100)	1 (98.6)	2 (95.9)
	死体腎移植	非生着例数 生着率	4 (88.2)	6 (82.4)	6 (82.4)	7* (79.4)
	全　　例	非生着例数 生着率	4 (96.2)	6 (94.2)	7 (93.3)	9* (90.1)

(%)

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

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

投与期間別副作用及び臨床検査値異常発現頻度

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

④ 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（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

市販後の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(経口投与はトラフ値)については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」を、各領域の安全性については「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[22, 23)]

肝移植における拒絶反応の抑制に対するプログラフ(カプセル、注射液)の使用実態下での安全性ならびに有効性と、これらに影響を与える要因の把握を目的として 1993～2003 年に調査を行った。
その結果、6 ヵ月累積生存率は、成人(244 例)では 74.1%、小児(504 例)では 87.9%であった。

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[24, 25)]

骨髄移植後における拒絶反応及び移植片対宿主病(以下 GVHD と略)の抑制に対するプログラフ(注射液、カプセル、顆粒)の使用実態下での安全性ならびに有効性と、これらに影響を与える要因の把握を目的として、予防投与は 1999～2004 年に、治療投与は 1994～2004 年に調査を行った。
［予防投与］
GradeⅡ以上の GVHD の累積発現率(移植後 100 日時点)は、成人(215 例)では 44.1%、小児(117 例)では 40.8%であった。なお、承認時までの臨床試験では、HLA 適合同胞間移植が 64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では 2.1%であった。
［治療投与］
急性 GVHD に対する有効率は、56.8%(42/74 例)であった。

③ 腎移植における拒絶反応の抑制[26, 27)]

腎移植における拒絶反応の抑制に対するプログラフ(注射液、カプセル、顆粒)の使用実態下での安全性ならびに有効性と、これらに影響を与える要因の把握を目的として 1996～2006 年に調査を行った。
その結果、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人(1,233 例)ではそれぞれ 98.6%及び 95.8%、小児(205 例)ではそれぞれ 99.3%及び 97.3%であった。

④ 心移植における拒絶反応の抑制[28)]

市販後の調査における心移植一次治療症例(10 例)の 12 週累積生存率及び 12 週累積生着率はいずれも 100%、12 週累積拒絶反応発現率は 40.0%であった。また、3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 100%、3 年累積拒絶反応発現率は 50.0%であった。

⑤ 肺移植における拒絶反応の抑制[29)]

市販後の調査における肺移植一次治療症例(12 例)の 3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 82.5%、3 年累積拒絶反応発現率は 75.0%であった。

⑥ 膵移植における拒絶反応の抑制[30)]

市販後の調査における膵移植一次治療症例（35 例）の 4 年累積生存率は 100%、4 年累積生着率は 78.3%、4 年累積拒絶反応発現率は 37.7%、4 年累積インスリン離脱率は 95.5%であった。

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

1) 心移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植におけるプログラフ(注射液･カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている[31-34]。

＜参考＞

① 欧州多施設比較試験[31]

欧州において、18 歳以上の心移植患者にタクロリムスを投与し、本剤の至適投与方法を検索するとともに、有効性と安全性について検討された。

その結果、1 年時点での Grade3A [注1]以上の拒絶反応の累積非発現率は 74.2%、1 年累積患者生存率は 79.6%で、本剤の有用性が認められた。

副作用の発現率は 96.3%で、20%以上の頻度で見られた副作用は感染症、腎機能異常、高血圧、高血糖、貧血、悪心、高尿酸血症であった。

注 1)病理組織学的に多巣性の細胞浸潤及び/もしくは筋細胞障害を認める拒絶反応

② 米国多施設比較試験[32]

米国において 18 歳以上の心移植患者 41 例にタクロリムスを投与し、有効性と安全性について検討された。

その結果､6 ヵ月時点での Grade3A 以上の拒絶反応の累積非発現率は 45%､1 年累積患者生存率は 90%で、本剤の有用性が認められた。

副作用の発現率は 79.5%で、20%以上の頻度で見られた副作用は振戦、下痢、頭痛であり、また、感染症の発現頻度は 2.6 感染/patient year [注2]であった。

注 2)1 年間で患者 1 人あたりに感染症が発現する頻度

③ 米国救済的治療試験(心移植)[33]

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の心移植患者 16 例を対象に､タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。

平均 182±68 日(平均値±S.D.)の観察期間中、患者生存率、臓器生着率はともに 100%であり、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の心移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。

20%以上の頻度でみられた有害事象は下痢、頭痛、腎機能異常、うつ病、肺炎、皮疹であった。

④ ピッツバーグ大学単一施設報告(臨床報告)[34]

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

1 年累積患者生存率は 90%、また、拒絶反応発現頻度は 0.09 episodes/100 patient days [注3]で本剤の有用性が認められた。

安全性に関しては、クレアチニン増加、高血圧、糖尿病、感染症等がみられた。

注 3)術後 100 日間で患者 1 人あたりに急性拒絶反応が発現する頻度

2) 肺移植における拒絶反応の抑制

外国において肺移植におけるプログラフ(注射液･カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている[33,35,36]。

＜参考＞

① 米国救済的治療試験(肺移植)[33]

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の肺移植患者 15 例を対象に､タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。

平均 165±92 日(平均値±S.D.)の観察期間中、患者生存率は 66.7%、臓器生着率は 60.0%であり、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の肺移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。

20%以上の頻度でみられた有害事象は腎機能異常、呼吸困難、悪心、肺炎であった。

② ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）[35]

肺移植患者66例を対象にタクロリムスを用いた基礎免疫抑制療法の有効性及び安全性について検討された。

1年累積患者生存率は83%、また急性拒絶反応発現頻度は0.85 episodes/100 patient days であった。移植後長期間フォローした際の病態及び生存率に最も影響を及ぼす閉塞性細気管支炎の発現率は 21.7%であった。

安全性に関しては、腎障害、高血圧、感染症等がみられた。

③ ミュンヘン大学単一施設報告（臨床報告）[36]

肺移植患者を対象にタクロリムスーアザチオプリン療法(30 例)、タクロリムスーミコフェノール酸モフェチル療法(12 例)の有効性と安全性について検討された。

タクロリムスーアザチオプリン療法群の 3 年累積患者生存率は 71%であった。また、急性拒絶反応発現頻度はタクロリムスーアザチオプリン療法群で0.6 episodes/100 patient days、タクロリムスーミコフェノール酸モフェチル療法群で 0.3 episodes/100 patient days であった。

安全性に関しては、クレアチニン増加、耐糖能異常、感染症等がみられた。

3）膵移植における拒絶反応の抑制

外国において膵移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている[37,38]。

＜参考＞

① 米国救済的治療試験（膵移植）

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の膵移植患者 12 例を対象に、タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。

平均 120±87 日(平均値±S.D.)の観察期間中、患者生存率は 91.7%、臓器生着率は 83.3%であり、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の膵移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。

20%以上の頻度でみられた有害事象は尿路感染症、悪心、クレアチニン増加、腹痛であった。

② 米国多施設解析報告（臨床報告）[37]

1994 年 5 月 1 日より 1995 年 11 月 15 日の期間に米国 14 施設でタクロリムスが投与された膵移植患者 362 例について解析が行われた。

膵移植後にタクロリムスをプライマリー療法として用いた骨髄移植非併用群(215 例)の 1 年累積患者生存率は 95%、1 年累積移植膵生着率は 85%であり、骨髄移植併用群(35 例)の 1 年累積患者生存率は 91%、1 年累積移植膵生着率は 71%であった。また、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の膵移植患者(112 例)の救済的治療において有効であった。

有害事象として、腎障害、振戦、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染等がみられた。

③ ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）[38]

タクロリムスを基礎免疫抑制剤として用いた 123 例の膵移植患者での有効性について検討された。

抗体インダクション療法を施行しないタクロリムス療法において 18 ヵ月(中央値)の観察期間中の患者生存率は98%、移植膵生着率は83%であり、急性の細胞性拒絶反応による移植膵機能の廃絶例はなかった。

4）小腸移植における拒絶反応の抑制

外国において小腸移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている[39-42]。

① ウエスタンオンタリオ大学及びマイアミ大学施設報告（臨床報告）[39]

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

② ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）[41]

1990 年 5 月から 1997 年 9 月までに実施された小腸移植 98 例について検討された。小腸移植後にタクロリムスを用いた 1 年、5 年の患者生存率と臓器生着率は、それぞれ 72%、48%、及び 64%、40%であった。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

シクロスポリン等の免疫抑制剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[43,44]

タクロリムスの免疫抑制作用は、主としてT細胞による分化・増殖因子の産生を阻害することにより発揮されるが、この産生阻害はメッセンジャーRNA への転写レベルで抑制されることに基づくと考えられている。タクロリムスは細胞内でタクロリムス結合蛋白(FKBP)と結合して作用を発揮すると考えられているが、この蛋白はシクロスポリン結合蛋白であるシクロフィリンとは全く異なることが明らかとなっている。この結合蛋白の相違がタクロリムスとシクロスポリンとの作用の相違及び強度の相違として現れていると思われる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 免疫系に対する作用[45-47]

マウスの脾臓細胞を用いたリンパ球混合培養反応において、インターロイキン2ならびにインターフェロンγ等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、ヒト末梢血単核球を抗CD3/CD28で刺激する反応において、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン 1β ならびにインターロイキン6の産生も抑制する。一方、骨髄細胞の増殖抑制作用はこれらの作用に比較して弱く、選択性が示されている。

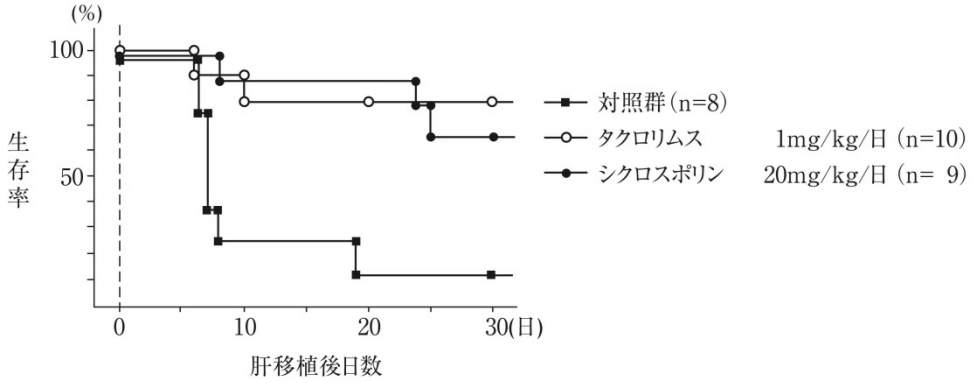
2) 免疫系以外に対する作用[48-50]

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

3) 臓器移植モデルに対する作用

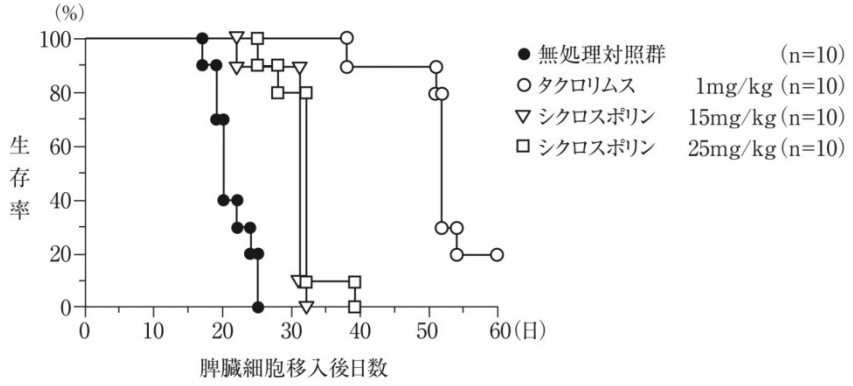
①動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル[51]、イヌ[52]、ラット[53])。

イヌでの同所性肝移植に対する効果

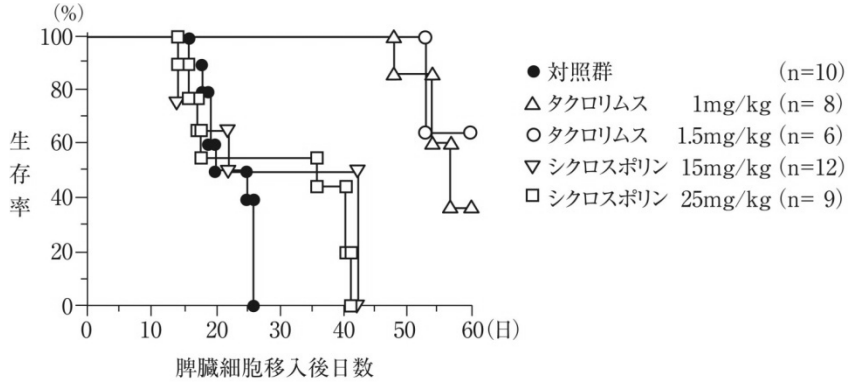


②移植片対宿主病モデルにおいて、予防的及び治療的投与のいずれにおいても移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス[54]、ラット[55,56])。

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）

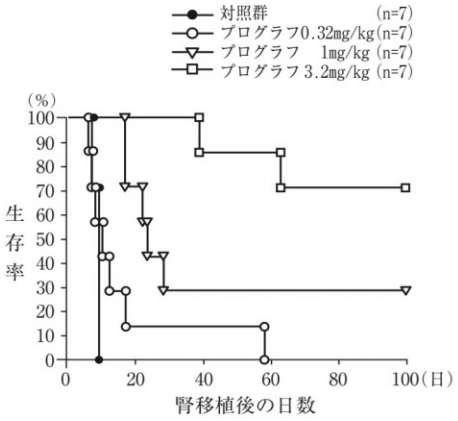


ラット移植片対宿主病に対するタクロリムス及びシクロスポリンの効果（治療的投与）

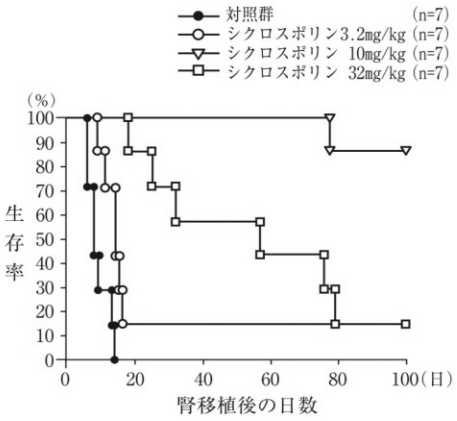


③腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ[57]、イヌ[58]、ラット[59])。

ラットでの腎移植に対する
タクロリムスの効果



ラットでの腎移植に対する
シクロスポリンの効果



④心移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を抑制し、生着期間を延長させる(ラット)[60]。

ラット異所性心移植に対するタクロリムスの効果

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

＊：生着死亡例

⑤肺移植モデルにおいて、生存期間を延長させる(イヌ)[61]。

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 [62]。

⑥膵移植モデルにおいて、生着期間を延長させる(イヌ)[63]。

イヌ膵移植に対するタクロリムスの効果

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

a：20 日以上生着例には 10 日毎に 1.0mg/kg 筋注投与した。

⑦小腸移植モデルにおいて、生存期間を延長させる(ラット)[64]。

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

a：術後 8～30 日は 1mg/kg を隔日投与

b：術後 8～30 日は 20mg/kg を隔日投与

4）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	
in vitro での免疫抑制作用				
リンパ球混合培養反応	ヒト	0.18ng/mL	17ng/mL	45)
	マウス	0.3ng/mL	40ng/mL	65)
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	45)
インターフェロン γ 生成	マウス	0.1ng/mL	4.5ng/mL	45)
B 細胞増殖(抗 IgM 刺激)	マウス	0.2ng/mL		66)
in vivo での免疫抑制作用				
抗体産生	マウス(po)	4.7mg/kg	35mg/kg	65)
移植臓器拒絶反応抑制作用				
肝移植	イヌ(po)	1mg/kg	20mg/kg	52)
	サル(po)	10mg/kg		51)
	ラット(sc)	1mg/kg	10mg/kg	53)
腎移植　予防的投与	ラット(po)	1mg/kg	3.2mg/kg	59)
治療的投与	ラット(po)	3.2mg/kg の 4 日後よりの投与で有効	10mg/kg の 4 日後よりの投与では無効	59)
心移植	ラット(po)	1mg/kg	10mg/kg	60)
GVHD 抑制作用				
(予防的投与)	マウス(po)	3.2mg/kg	100mg/kg	54)
	ラット(im)	1mg/kg	15mg/kg	56)
(治療的投与)	マウス(po)	1mg/kg	32mg/kg	54)
	ラット(im)	1mg/kg	25mg/kg で生存期間の延長認められず	55)
その他の作用				
骨髄細胞増殖抑制	マウス	1100ng/mL	960ng/mL	45)
肝細胞増殖促進	イヌ(iv)	0.1mg/kg	0.6mg/kg	49)

※：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) 腎移植

①承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者 9 例において、移植日の初回静脈内投与時及び移植後 7～112 日目の経口投与(プログラフカプセル)時にそれぞれ血中濃度推移を検討した[9]。

i)静脈内投与

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

静脈内投与後の薬物動態パラメータ

$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・h/mL)	CL※ (L/h/kg)	Vd_{ss}※※ (L/kg)	C_{4h}※※※ (ng/mL)
7.93±5.16	470±132	746±314	0.12±0.05	1.010±0.382	78±19

※：クリアランス　(平均±S.D.)

※※：分布容積

※※※：4 時間点滴終了時血中濃度

ii)経口投与(プログラフカプセル)

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

カプセル投与後の薬物動態パラメータ

T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$(ng・h/mL)	トラフ値※(ng/mL)	F※※(%)
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※：12 時間後血中濃度　(平均±S.D.)

※※：生体内利用率

②あらかじめ経口投与(プログラフカプセル)していた成人腎移植患者 14 例に、0.096±0.016mg/kg を静脈内に 24 時間持続点滴した時の血中濃度は、点滴開始前で 15ng/mL、開始 4 時間後で 30ng/mL、24 時間後で 38ng/mL であった[67]。

③市販後の調査において得られた小児腎移植患者での薬物動態パラメータは以下のとおりであった[68]。

i)静脈内投与

小児腎移植患者 8 例(平均年齢 9 歳)にプログラフ(平均投与量 0.079mg/kg)を 24 時間持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

24 時間持続静脈内投与時の薬物動態パラメータ

$AUC_{0\text{-}24}$(ng・h/mL)	CL※(L/h/kg)
772±337	0.098±0.0367

※クリアランス　(平均±S.D.)

ii)経口投与

小児腎移植患者 5 例(平均年齢 9 歳)にプログラフ(平均投与量 0.218mg/kg)を朝食 1 時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

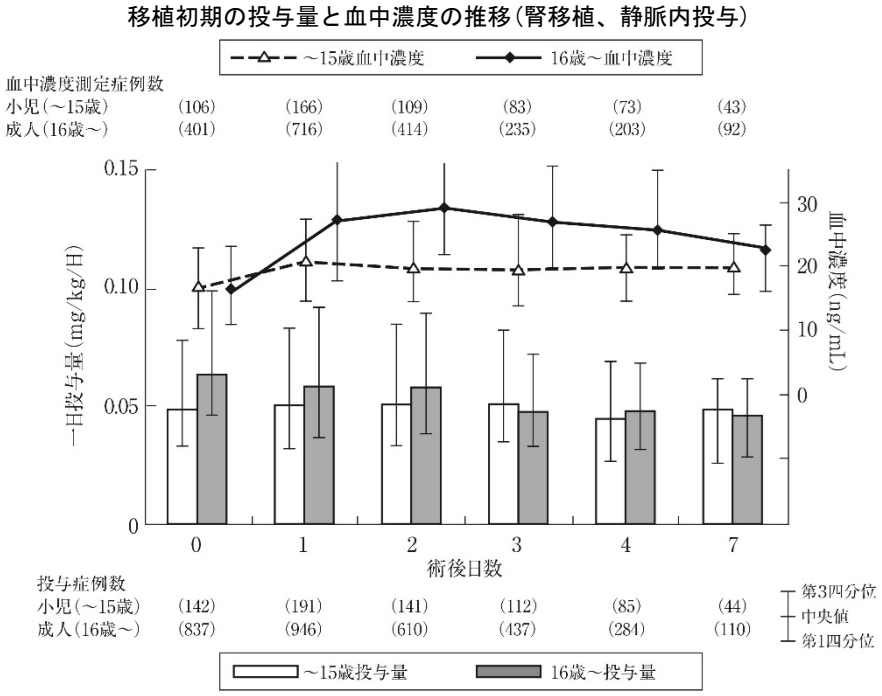
朝食前後に投与時の薬物動態パラメータ

	T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$(ng・h/mL)	F※(%)
朝食 1 時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

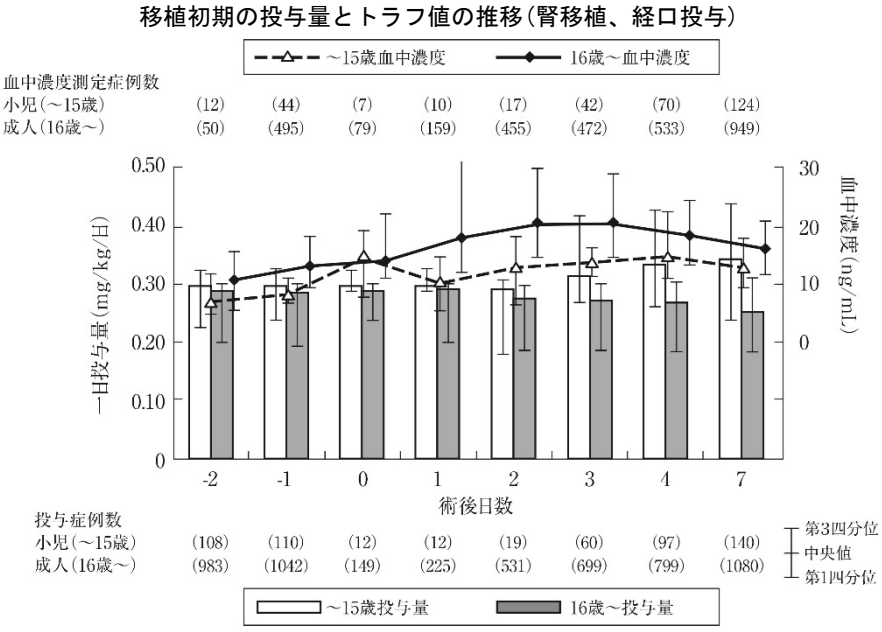
※生体内利用率　(平均±S.D.)

④市販後の調査において得られた移植初期もしくは投与開始初期の1日投与量と血中濃度(経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった[69]。

i)静脈内投与



ii)経口投与

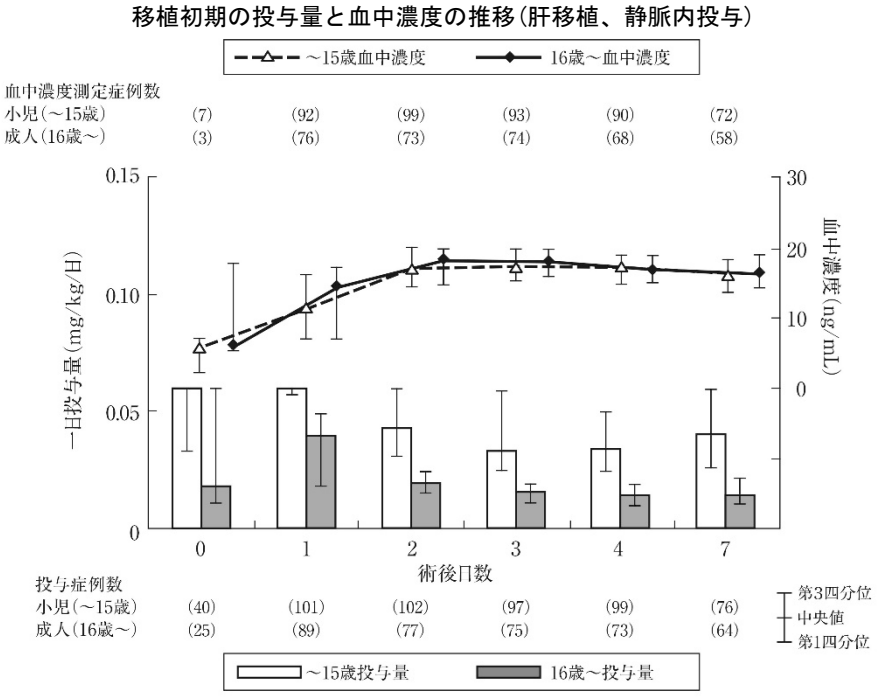


2）肝移植

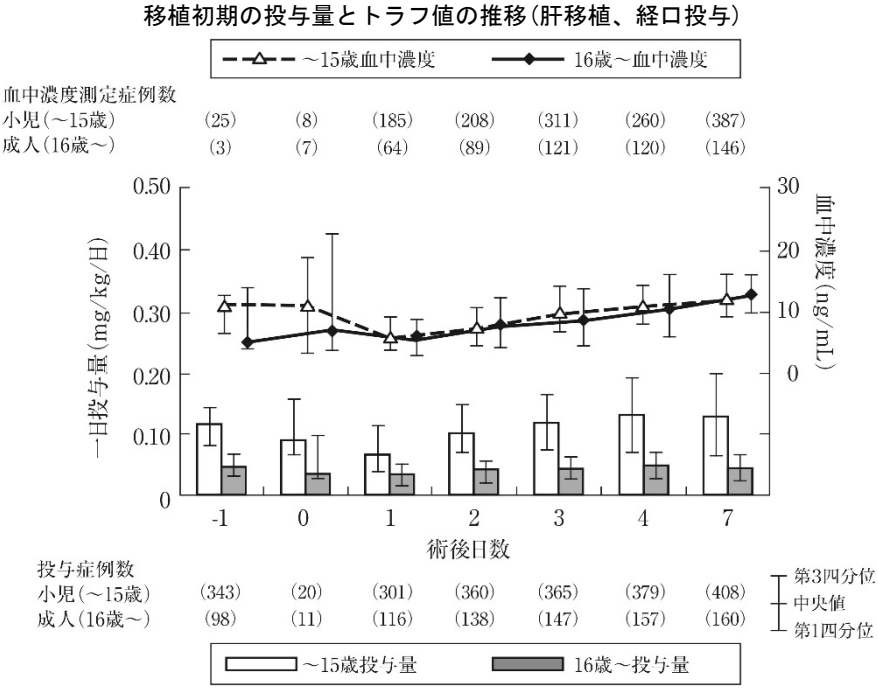
①小児肝移植患者 16 例(平均年齢 5.3 歳)においては、成人に比べ体重換算で 2.7～4.4 倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[70]。(外国人でのプログラフカプセル投与時データ)

②市販後の調査において得られた移植初期の 1 日投与量と血中濃度(経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった[71]。

i)静脈内投与



ii)経口投与

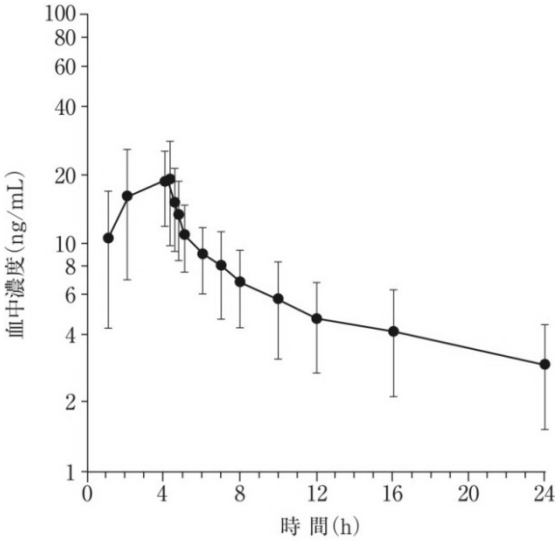


3）骨髄移植

①静脈内投与[72)]

外国人骨髄移植患者 12 例にプログラフ 0.017±0.004mg/kg を 4 時間静脈内持続注入したときの血中濃度を以下の図に、薬物動態パラメータを以下の表に示す。なお血中濃度推移は、1 例を除く 11 例の平均濃度推移を典型例として示した。(外国人データ)

静脈内投与後の血中濃度の推移



静脈内投与後の薬物動態パラメータ

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

(平均±S.D.)

②経口投与(プログラフカプセル)[72)]

外国人骨髄移植患者 11 例にプログラフ 0.063±0.031mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。(外国人データ)

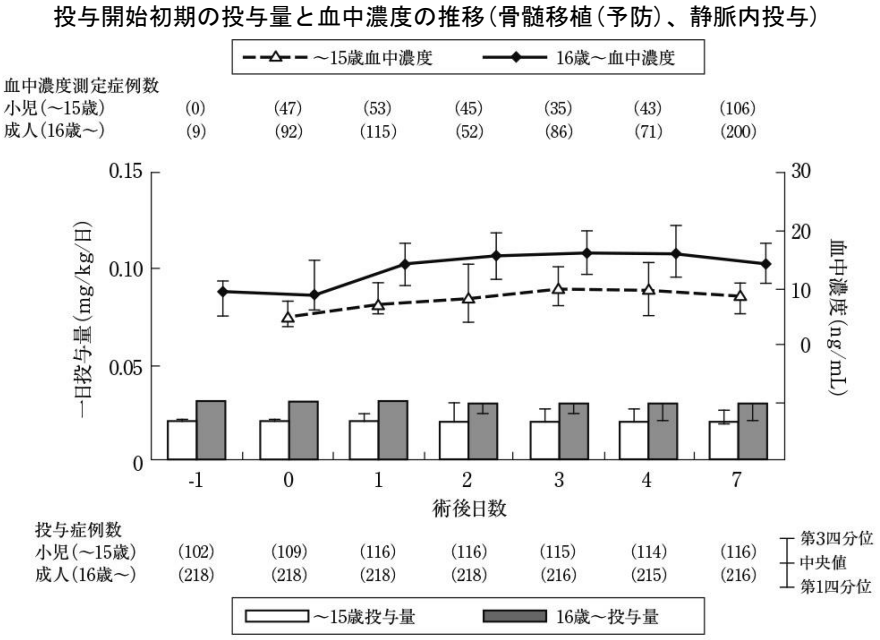
経口投与後の薬物動態パラメータ

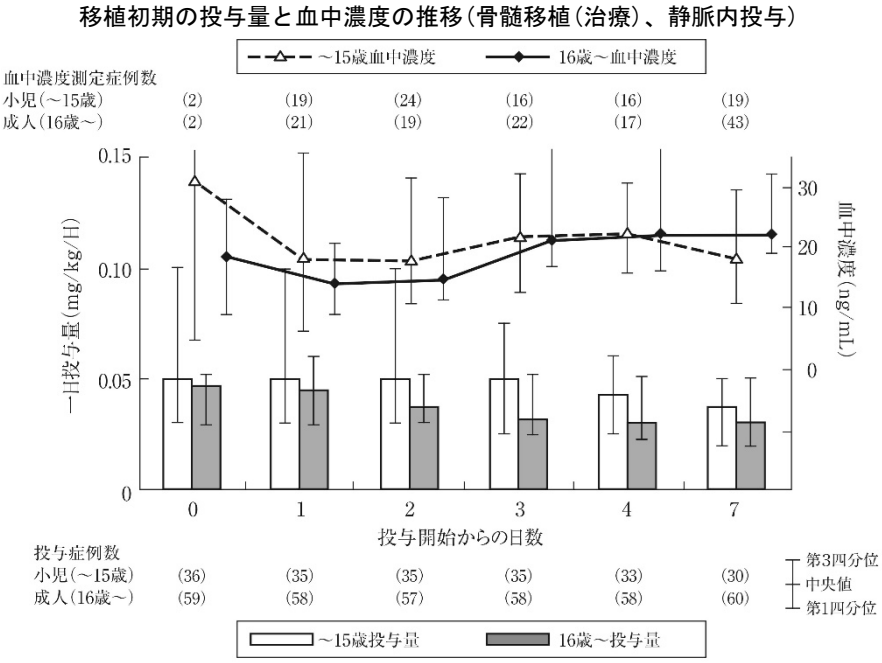
T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$(ng・h/mL)
1.6±1.0	44.6±34.4	406±395

(平均±S.D.)

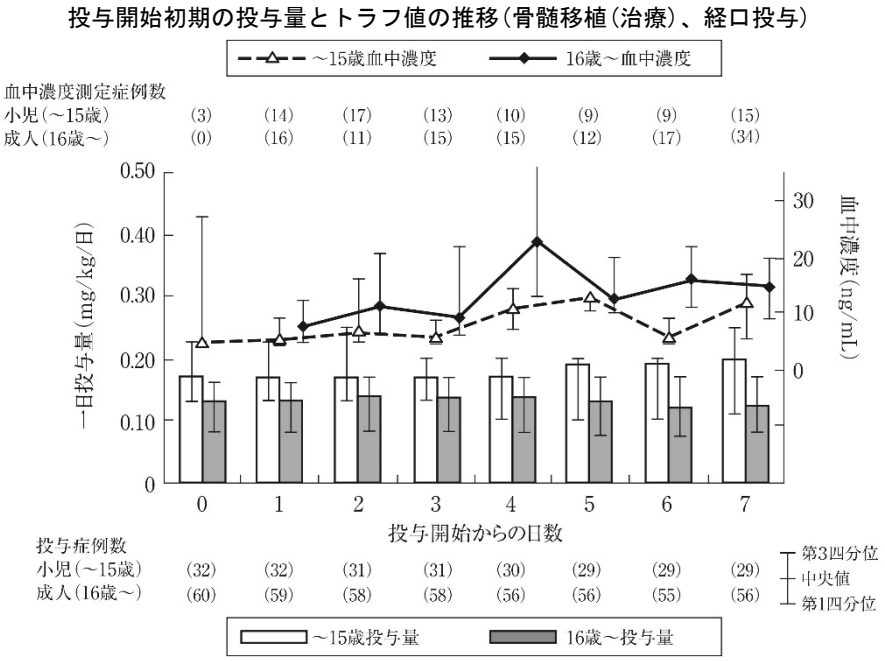
③市販後の調査において得られた投与開始初期の 1 日投与量と血中濃度(経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった[73]。

i)静脈内投与





ii)経口投与



(3) 中毒域

本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度が高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
なお、高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。

(4) 食事・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＞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)[9]
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)[72](外国人データ)

（4）クリアランス
0.120±0.050L/h/kg(最小 0.0611～最大 0.200)[9]
(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
1.010±0.382L/kg(最小 0.562～最大 1.615)[9]
(腎移植患者 9 例に 0.075mg/kg を 4 時間点滴投与時)

（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＞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 ヵ月で 50%程度)[74]。
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 [75]。

4. 吸収

(1)バイオアベイラビリティ
該当しない
＜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］[9]
31±24%［外国人骨髄移植患者 11 例に 0.063±0.031mg/kg 経口投与時］[72](外国人データ)

(2)吸収部位(ラット)
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 [76]。

(3)吸収率(ラット、ヒヒ)
ラット及びヒヒに ^{14}C 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 [77,78]。

(4)腸管循環(ラット)
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、^{14}C 標識タクロリムスを胆管カニュ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 [77]。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性
脳内移行性(ラット)[77]
ラットに ^{14}C 標識タクロリムスを 0.32mg/kg 静脈内投与したところ、5 分後に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。

(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 [79]。(外国人肝移植患者)

また、タクロリムスを投与された妊婦の分娩時の平均血中濃度は 9.0ng/mL(8 例)、臍帯血濃度(静脈血)は 6.6ng/mL(7 例)であり、ヒトで胎盤を通過することが報告されている [80](外国人臓器移植患者)。

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

胎児への移行性(ラット)

妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C 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 [79](外国人肝移植患者)。

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

(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 [81]。

*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)[77]

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

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.

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

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりである[82)]。

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：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[83)]。(外国人データ)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

CYP3A[84,85)]

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[86)]。

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(外国人データ)[87)]。

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 [88,89)]。

9. 透析等による除去率

血液透析：
透析液中の濃度は検出限界以下であり、透析により除去されない [81)]。(外国人データ)

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告
＜効能共通＞
1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
＜臓器移植＞
1.2 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。これらは致死的な経過をたどることもあるため、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 臓器移植後の免疫抑制下では感染症、拒絶反応、副作用などが起こることがあり、個々の患者の状態に応じて免疫抑制剤の用量調節が必要である。また、本剤は個体間及び個体内での血中濃度のばらつきが大きいため、血中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(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む)に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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［8.4、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。また、本剤には溶解補助剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)を含有し、それによる過敏症も報告されているため、同様に記載した。

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

2.3 本剤は高カリウム血症の発現頻度が高いことが知られており、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)との併用により、高カリウム血症発現の可能性が高まるおそれがある。

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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 添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。［8.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては 0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後 30 分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。［8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］

8.3 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。［11.1.2 参照］

8.4 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。［2.3、10.1 参照］

8.5 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。［11.1.15、11.1.16 参照］

8.6 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。［11.1.3 参照］

8.7 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。

8.8 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。［9.1.3、11.1.11 参照］

8.9 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。［10.2、11.1.14 参照］

8.10 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。

＜骨髄移植＞

8.11 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

(解説)

8.1、8.2 ショック

本剤及び本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック等の重篤な過敏症状が報告されているので、それを予測するための注意、発現時の対処方法を記載し注意喚起した。

8.3 腎障害

タクロリムス経口剤・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、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)

8.4 高カリウム血症

タクロリムス経口剤・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)

8.5 膵機能障害

本剤を投与した肝、骨髄及び腎移植患者における臨床試験成績において、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 ヵ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。

臨床試験における高血糖発現頻度（移植領域）

	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

例数(%)

*1：臨床検査値異常として集計

*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

8.6 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害

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)

8.7 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 [90]、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。

8.8 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。

8.9 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 [91]、本剤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 [92-95]。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、本剤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、本剤投与時の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)

8.10 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本剤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、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。

8.11 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 に対する本剤の治療効果を検討したところ [8]、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 に対しても本剤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。

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 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
［8.1、8.2、11.1.1 参照］

9.1.2 薬物過敏症の既往歴のある患者
［8.2 参照］

9.1.3 感染症のある患者
感染症が悪化する可能性がある。［8.8、11.1.11 参照］

9.1.4 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。［11.1.11 参照］

9.1.5 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)

9.1.1、9.1.2「重要な基本的注意」の項に記載されている事項で、本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック等の重篤な過敏症状の発現の報告があり、これらの予測のため投与に際してはアレルギーの既往歴、薬物過敏症の既往歴等について十分な問診が必要であることから、注意喚起した。

9.1.3 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。

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

9.1.5 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、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現する可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
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[96]。
9.5.2 ヒトで胎盤を通過することが報告されている[80]。
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[79,97]。

＜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[98]。
- 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

(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ため[96]、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)

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＞
国内外で本剤が投与された母親 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、本剤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[99]。

(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[79]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。［11.1.14 参照］骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)
本剤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。骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植において、低出生体重児、新生児、乳児及び幼児に対する臨床試験は実施していない。なお肝移植では小児に対し、骨髄移植及び腎移植においては低出生体重児・新生児・乳児・幼児を除く小児に対し、本剤の使用経験がある。

(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。

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、ネオーラル) ［2.2 参照］	副作用が増強されたとの報告[100]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[100]。シクロスポリンは CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア) ［2.2 参照］	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトン A) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン) ［2.3、8.4 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、併用によりシクロスポリンの代謝が阻害され血中濃度が上昇し、毒性が発現したとの報告[100]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、本剤の米国添付文書の記載を参考に「シクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。」とした。
3)ボセンタン
本剤とボセンタンとの併用に関する臨床での知見はないが、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が何らかの影響があると考えられる。

4)カリウム保持性利尿剤
本剤は高カリウム血症の発現頻度が高く、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)との併用により、高カリウム血症発現の可能性が高まることから、カリウム保持性利尿剤との併用を禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4 で代謝される薬剤又は CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ［11.1.6 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 ［8.9 参照］	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

(解説)

1)～6)CYP3A4 で代謝される薬剤又は CYP3A4 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。

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)

本剤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、その後本剤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 [101)]。

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)

本剤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、本剤の減量により回復を認めたとの報告がある [102,103)]。また、ボリコナゾールについても、併用時に本剤の血中濃度が増加したとの報告がある [104)]。

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[105]、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[106]。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[107]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)
i)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[108]。
ii)ダナゾール(子宮内膜症治療剤)
本剤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、本剤の減量及びダナゾールの中止にて回復したとの報告[109]がある。
iii)エチニルエストラジオール(経口避妊剤)
本剤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、本剤の減量により本剤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。
iv)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)
本剤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本剤の血中濃度の低下を認めた症例が海外にて自発報告[110]されている。
また本剤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報告[111,112]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 の遺伝変異を有する患者では CYP3A4 による代謝が主体となり、本剤との競合的阻害が生じることが原因と推測されている。
v)トフィソパム(自律神経調整剤)
本剤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[113-115]。
vi)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
本剤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[116]がある。なお、グレープフルーツジュースの肝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[117]。
7)レテルモビル
C 型慢性肝炎治療薬である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、本剤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。
i)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、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[118]もあることから、「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。
ii)リファンピシン
本剤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本剤を増量し、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[119]がある。
iii)リファプチン
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肝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[120-122]。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[123]。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ので注意すること。

本剤についても、移植後 2 年以上経過し、本剤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 週後に本剤の AUC が低下したとの報告がある[124]。

10)腎毒性のある薬剤

本剤による腎障害の発現率が高いため、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止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)あるいはタクロリムス(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タクロリムスベースの患者より低かったとの報告[125]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。

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 **ショック**(0.1%未満)
添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショックの発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。［8.1、8.2、9.1.1 参照］
11.1.2 **急性腎障害**(0.1～5%未満)**、ネフローゼ症候群**(0.1%未満)
［7.2、7.5、8.3 参照］
11.1.3 **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。［8.6 参照］
11.1.4 **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。
11.1.5 **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。
11.1.6 **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］
11.1.7 **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)
11.1.8 **イレウス**(0.1～5%未満)
11.1.9 **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)**(頻度不明)
11.1.10 **呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群**(各 0.1～5%未満)
11.1.11 **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。［8.8、9.1.3、9.1.4 参照］
11.1.12 **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。
11.1.13 **BK ウイルス腎症** (頻度不明)
11.1.14 **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。［8.9、9.7 参照］

11.1.15 膵炎(0.1～5%未満)
［8.5 参照］
11.1.16 糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1～5%未満)、高血糖(15%以上)
［8.5 参照］
11.1.17 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 ショック

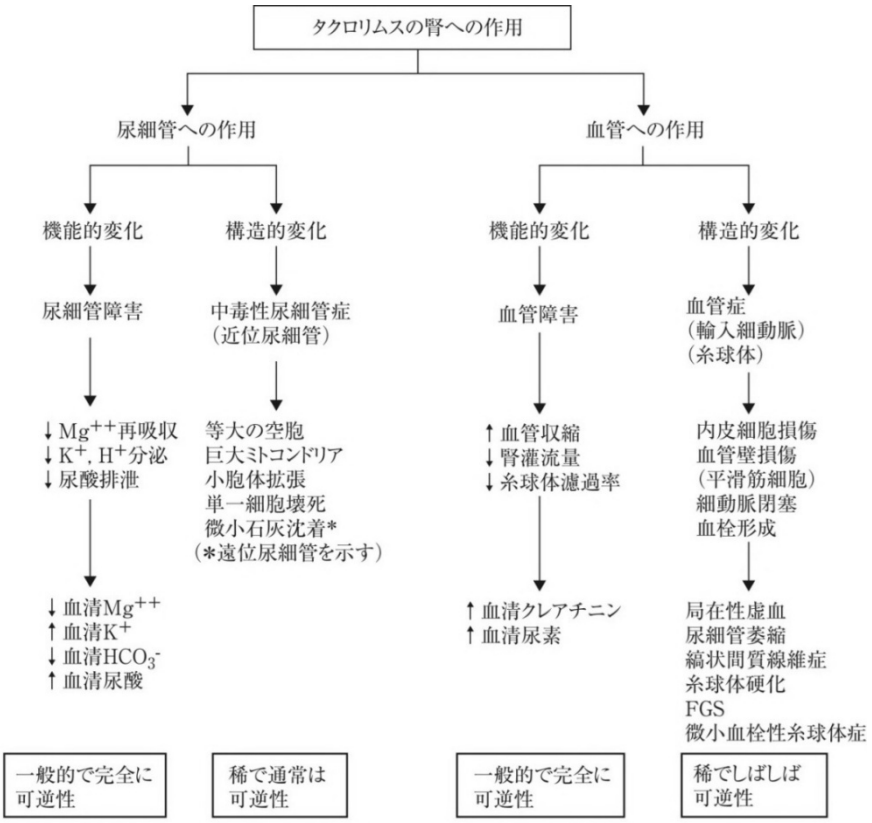
本剤の投与により、本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック等の発現が報告されているため、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等の症状がみられた場合には直ちに投与を中止し、エピネフリン注射液の投与や酸素吸入等の適切な処置を行うこと。「重大な基本的注意」の項に記載があるように、事前に十分な問診を行い、緊急的な処置をとれる体制下で十分に観察を行うことが必要である。

11.1.2 急性腎障害、ネフローゼ症候群

本剤の投与による急性腎障害あるいはネフローゼ症候群が報告されている。本剤投与時はクレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等の臨床検査を頻回に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行う。

なお、腎機能障害はよく認められる副作用の一つである。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性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 [126]。

図 1　タクロリムスの腎障害の概念図 [126]



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。

11.1.3 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害

本剤による心症状として、心筋障害(ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、狭心症、心膜液貯留が報告されている。

また、文献報告では、肝臓あるいは多臓器移植後に本剤を投与した小児患者において可逆的な心室壁肥厚が観察されたとの報告[127]、また腎移植患者を対象として本剤投与開始から 24 週間にわたり心血管系副作用発現の有無を観察した結果、心血管系副作用が高頻度で発現し本剤の血中濃度上昇に伴いトロポニンT 上昇及び胸痛等が認められたとの報告[128]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。

11.1.4 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言われており[129]、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[129]。

本剤による中枢神経系障害の発現機序[130,131]

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。

11.1.5 脳血管障害

本剤の投与による脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されている。このような症状が現れた場合には神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 血栓性微小血管障害

11.1.7 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[132]。

なお、腎移植領域における本剤投与後の血栓性微小血管症の発現頻度をシクロスポリン投与後と比較したところ、発現頻度に差は認められなかったとの報告[133]がある。(「**Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由**」の項 解説 13)参照)

11.1.8 イレウス

本剤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。

腎移植における前期第Ⅱ相試験成績では腹部膨満感などの腸管運動障害が 36 例中 11 例(30.6%)に認められたが、ほとんどが本剤静脈内投与中に発現しており、プロスタグランジン E2 投与及び本剤の経口投与への変更にて速やかに消失している[9]。

また動物実験において、ラット肺移植後 100 日以上の長期生着例 6 例中 1 例を除き、最大体重より 13～55%の体重減少を認めた。体重減少例は X 線写真上でイレウス像を呈しており、死亡直前の腹部は全てガス像を有していた。本症例は腸管膜動脈に異常所見は認めず、移植後に認めた体重減少は本剤による麻痺性イレウスが原因と考えられた[134]。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)

移植領域にて本剤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[135]。

11.1.10 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。

11.1.11 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。各領域の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」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[136]。

11.1.12 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。

11.1.13 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。

11.1.14 リンパ腫等の悪性腫瘍

本剤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」8.9 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」8.9 の項参照)

11.1.15 膵炎

膵臓への影響が少ないと考えられている腎移植において、重篤な膵炎の症例が報告されている。

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

11.1.16 糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖

本剤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[137,138]。

11.1.17 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。

(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

発現頻度は本剤の肝移植、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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

各効能又は効果ごとの承認時と市販後における調査結果をまとめた。副作用発現頻度は以下のとおり。

1）腎移植、肝移植、骨髄移植

表１　副作用発現頻度（臨床検査値異常・感染症を含む）

	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
安全性解析対象症例数	1,978	808	236	482	3,504
副作用等の発現症例数(%)	1,475 (74.57)	696 (86.14)	203 (86.02)	382 (79.25)	2,756 (78.65)
副作用等の発現件数	4,486	2,364	710	1,318	8,878

表２　感染症以外　副作用発現一覧

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
血液およびリンパ系障害						
血栓性微小血管障害 56(1.60)	溶血性尿毒症症候群	9		2	3	14
	微小血管症性溶血性貧血			1		1
	血栓性微小血管症	1		6	26	33
	血栓性血小板減少性紫斑病		2	3	4	9
	微小血管症			1		1
汎血球減少症 15(0.43)	汎血球減少症	9	5	1		15
免疫性血小板減少症 4(0.11)	特発性血小板減少性紫斑病	1	3			4
貧血 158(4.51)	貧血	81	9	3	2	95
	ヘマトクリット減少	18	1		2	21
	ヘモグロビン減少	28	5		2	35
	鉄欠乏性貧血	21	1			22
	小球性貧血	2				2
	赤血球数減少	23	4		2	29
	腎性貧血	1				1
血小板増多 9(0.26)	血小板数増加	7	2			9
血小板減少 50(1.43)	血小板数減少	25	11	3	6	45
	血小板減少症	2	2			4
	自己免疫性血小板減少症				1	1
白血球増多 28(0.80)	白血球数増加	24	3		1	28
白血球減少 70(2.00)	顆粒球減少症	2				2
	白血球減少症	4	1			5
	好中球減少症			1		1
	白血球数減少	38	24			62

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
リンパ球減少 1(0.03)	リンパ球減少症		1			1
	自己免疫性溶血性貧血	1				1
	再生不良性貧血		1			1
	赤血球増加症	5				5
	溶血性貧血	4	1		2	7
	リンパ球増加症				2	2
	骨髄抑制	1	1	1	2	5
	凝血異常				1	1
	クームス試験陽性溶血性貧血		1			1
	播種性血管内凝固	3	1	1	3	8
	血栓性静脈炎	1				1
免疫系障害						
ショック 3(0.09)	アナフィラキシーショック	1				1
	ショック	1			1	2
	食物アレルギー		2			2
	生着症候群				1	1
内分泌障害						
	副甲状腺機能亢進症	1				1
	甲状腺機能低下症	1				1
	抗利尿ホルモン不適合分泌			1		1
代謝および栄養障害						
糖尿病 82(2.34)	糖尿病	64	3	4	8	79
	コントロール不良の糖尿病	1				1
	インスリン依存性糖尿病			1		1
	インスリン非依存性糖尿病	1				1
高血糖 585(16.70)	血中ブドウ糖増加	37	66	18	46	167
	フルクトサミン増加	1				1
	耐糖能低下	1				1
	耐糖能障害	84	24	13	4	125
	ブドウ糖負荷試験異常	3				3
	グリコヘモグロビン増加	5				5
	高血糖	186	31	27	46	290
	インスリン分泌障害		1			1
高カリウム血症 389(11.10)	血中カリウム増加	150	63	18	48	279
	高カリウム血症	72	27	9	5	113
高尿酸血症 450(12.84)	血中尿酸増加	169	76	9	20	274
	高尿酸血症	155	21	6	2	184
低マグネシウム血症 252(7.19)	血中マグネシウム減少	21	160	2	21	204
	低マグネシウム血症	16	22	5	8	51

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
アシドーシス 10(0.29)	アシドーシス	1				1
	糖尿病性ケトアシドーシス	1				1
	ケトアシドーシス	1				1
	代謝性アシドーシス	4	1			5
	腎尿細管性アシドーシス	1	1			2
高コレステロール血症 134(3.82)	血中コレステロール増加	37	11	2	5	55
	高コレステロール血症	24	1			25
	高脂血症	48	2	3	2	55
高リン酸血症 4(0.11)	高リン酸塩血症	1				1
	血中リン増加	1	2			3
低リン酸血症 15(0.43)	低リン酸血症	2				2
	血中リン減少	9	4			13
高クロール血症 8(0.23)	血中クロール増加	5			1	6
	高クロール血症	1		1		2
高カルシウム血症 9(0.26)	血中カルシウム増加	5	1		1	7
	高カルシウム血症	1		1		2
低カルシウム血症 18(0.51)	血中カルシウム減少	9	4		1	14
	低カルシウム血症	4				4
低蛋白血症 39(1.11)	低アルブミン血症			1		1
	低蛋白血症	11	3		1	15
	総蛋白減少	18	2		3	23
低ナトリウム血症 12(0.34)	血中ナトリウム減少		4		2	6
	低ナトリウム血症	4			1	5
	低ナトリウム血症候群				1	1
低カリウム血症 34(0.97)	血中カリウム減少	6	24		2	32
	低カリウム血症	1			1	2
高トリグリセリド血症 130(3.71)	血中トリグリセリド増加	77	14	5	22	118
	高トリグリセリド血症	11			2	13
アミラーゼ上昇 133(3.80)	血中アミラーゼ増加	48	76	5	3	132
	高アミラーゼ血症	1				1
食欲不振 14(0.40)	食欲不振	2	3	3	1	9
	食欲減退	2	2		1	5
	高アンモニア血症				1	1
	高ナトリウム血症				1	1
	低クロール血症				1	1
	低コレステロール血症	1	2			3
	低血糖症		5			5
	脱水	1				1
	痛風	1				1

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
精神障害						
不眠 9(0.26)	初期不眠症	1				1
	不眠症		5	1	2	8
失見当識 7(0.20)	失見当識	1	3		3	7
せん妄 5(0.14)	譫妄	1	4			5
不安 9(0.26)	不安	1				1
	落ち着きのなさ	4	3		1	8
うつ病 3(0.09)	うつ病	2	1			3
興奮 2(0.06)	易興奮性		2			2
	精神障害	1	1			2
	精神症状		1			1
	感情不安定		1			1
	妄想	1				1
	言葉もれ		1			1
神経系障害						
中枢神経系障害 108(3.08)	錯乱状態				1	1
	痙攣	4	39	15	6	64
	意識レベルの低下(意識障害)		8	4	3	15
	脳症	2	1	5	5	13
	てんかん	1				1
	熱性痙攣		1			1
	高血圧性脳症				2	2
	白質脳症	9	9		2	20
	意識消失		3	1		4
	筋痙縮		1			1
	失神	1	1			2
	身体疾患による精神障害	1				1
	脳スキャン異常			1		1
脳血管障害 18(0.51)	脳幹梗塞	1			1	2
	脳出血		4			4
	脳梗塞	1	4	1	1	7
	脳血管障害	1				1
	頭蓋内出血		1		1	2
	出血性脳梗塞		1			1
	硬膜下血腫				1	1
	ラクナ梗塞	1				1
振戦 199(5.68)	振戦	105	62	13	19	199

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
しびれ 28(0.80)	感覚減退	11	1	6	3	21
	口の感覚鈍麻	5		1	1	7
頭痛 77(2.20)	頭痛	26	16	18	16	76
	頚部痛	1				1
感覚異常 4(0.11)	異常感覚	1				1
	錯感覚	1				1
	感覚障害		2			2
めまい 3(0.09)	浮動性めまい	2	1			3
眼振 2(0.06)	眼振			1	1	2
外転神経麻痺 1(0.03)	第 6 脳神経麻痺				1	1
四肢硬直 1(0.03)	筋痙直	1				1
傾眠 2(0.06)	傾眠			1	1	2
意識混濁 3(0.09)	意識レベルの低下(意識混濁)	2	1			3
味覚異常 2(0.06)	味覚異常	2				2
	パーキンソニズム				1	1
	顔面神経麻痺		1			1
	逆行性健忘		1			1
	坐骨神経痛	1				1
	平衡障害	1				1
	神経学的症状		1			1
	ジスキネジー		1			1
	頭蓋内動脈瘤	1				1
眼障害						
	白内障	2				2
	緑内障	1				1
	眼瞼痙攣	1				1
	網膜剥離			1		1
	網膜出血	1				1
	網膜静脈閉塞	1				1
	複視				1	1
	眼脂		1			1
	視神経乳頭血管障害	1				1
	霰粒腫	1				1
心臓障害						
心不全 17(0.49)	心不全	6	2	3	4	15
	急性心不全	1			1	2

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
不整脈 22(0.63)	不整脈	5				5
	心房細動	6			1	7
	房室ブロック	1	1			2
	完全房室ブロック	1				1
	第二度房室ブロック	1				1
	上室性期外収縮	1			1	2
	心室性期外収縮	6				6
心筋梗塞 5(0.14)	急性心筋梗塞	1				1
	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1				1
	心筋梗塞	3				3
狭心症 123(3.51)	狭心症	5				5
	不安定狭心症	1				1
	胸部不快感	26	1	2	1	30
	胸痛	77		7	6	90
心膜液貯留 14(0.40)	心嚢液貯留	8	2	1	3	14
心筋障害 17(0.49)	心拡大	2	1	2	2	7
	心筋症	2			1	3
	肥大型心筋症	1				1
	心室肥大	1				1
	心室壁肥厚	2	1	1		4
	うっ血性心筋症				1	1
	心室内径異常	1				1
頻脈 26(0.74)	心拍数増加				1	1
	洞性頻脈	2			1	3
	頻脈	8	1	2	5	16
	発作性頻脈	3	1			4
	心室性頻脈	1	1			2
動悸 34(0.97)	動悸	30	1		3	34
徐脈 1(0.03)	洞性徐脈		1			1
	心膜炎				1	1
	チアノーゼ				1	1
血管障害						
血圧上昇 286(8.16)	血圧上昇	34	12	6	5	57
	高血圧	121	77	5	29	232
血圧低下 4(0.11)	血圧低下	1				1
	低血圧	1				1
	起立性低血圧	2				2

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
ほてり 47(1.34)	灼熱感	3			1	4
	熱感	16		8	7	31
	潮紅	2	1	1	1	5
	ほてり	8				8
	動脈瘤	1				1
	深部静脈血栓症	1				1
	四肢静脈血栓症	1				1
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難 5(0.14)	呼吸困難	1			3	4
	呼吸不全			1		1
急性呼吸窮迫症候群 4(0.11)	急性呼吸窮迫症候群		1		3	4
胸水 7(0.20)	胸水	1	4	1	1	7
喘息 6(0.17)	喘息	3	2			5
	上気道性喘鳴		1			1
咽喉頭異和感 1(0.03)	咽頭不快感				1	1
	無気肺	2				2
	嚥下性肺炎		1		1	2
	肺出血	1	2			3
	肺高血圧症		2			2
	肺水腫		1	1	1	3
	気管狭窄		1			1
	閉塞性気道障害			1		1
	低酸素症			1		1
	鼻出血	1			1	2
	喀血		1			1
	鼻閉	1				1
	閉塞性細気管支炎			1		1
	咽喉頭疼痛	1				1
	扁桃肥大		1			1
	高炭酸ガス血症				1	1
胃腸障害						
イレウス 14 (0.40)	イレウス	4		1		5
	麻痺性イレウス	7	1			8
	腸管閉塞				1	1
膵炎 30(0.86)	膵炎	4	9	3	1	17
	急性膵炎	7	6			13
膵機能障害 10(0.29)	血中インスリン減少			1		1
	膵臓障害	4	2	1	2	9

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
腸管運動障害 10(0.29)	消化管運動低下	7				7
	消化管運動障害	3				3
下痢 132(3.77)	下痢	66	59	4	3	132
腹痛 49(1.40)	腹痛	12	4	2	8	26
	下腹部痛	1	1			2
	上腹部痛	7	4		7	18
	胃不快感	3		1	1	5
胃潰瘍 28(0.80)	胃潰瘍	18				18
	出血性胃潰瘍		1			1
	胃炎	5				5
	出血性胃炎	1				1
	胃粘膜病変	3				3
十二指腸潰瘍 9(0.26)	十二指腸潰瘍	7	2			9
大腸炎 17(0.49)	大腸炎	1	1			2
	腸炎	5	9		1	15
口内炎 11(0.31)	アフタ性口内炎	1				1
	口内炎	5	2		3	10
悪心 43(1.23)	悪心	26	2	8	7	43
嘔吐 85(2.43)	嘔吐	32	14	15	24	85
腹部膨満感 46(1.31)	腹部不快感	3				3
	腹部膨満	34	1	4	4	43
腹水 6(0.17)	腹水	2	4			6
下血 2(0.06)	血便排泄			1		1
	メレナ	1				1
	出血性腸炎				1	1
	腸管虚血				1	1
	食道潰瘍	2				2
	肛門周囲炎			1		1
	胃腸障害	1	1			2
	胃腸出血	1	4		3	8
	歯肉肥厚	1				1
	歯肉ポリープ	1				1
	胃静脈瘤出血		2			2
	穿孔性十二指腸潰瘍		1			1
	逆流性食道炎	3				3
	口唇乾燥			1		1
	痔核	1				1

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
	吐血			1		1
	舌乳頭肥大		2			2
	腹腔内出血		2			2
	舌水疱形成	1				1
	小腸出血		1			1
	切迫排便	1				1
	おくび	1				1
肝胆道系障害						
肝機能異常 514(14.67)	アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	61	6	11	22	100
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	4	6	15	50
	抱合ビリルビン増加				2	2
	血中ビリルビン増加	7	1	3	7	18
	血中乳酸脱水素酵素増加	138	4	2	16	160
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	63	10	5	28	106
	肝機能異常	62	23	10	30	125
	高ビリルビン血症	1	1			2
	肝障害	24	11	3	16	54
	肝機能検査値異常				3	3
	血中アルカリホスファターゼ増加	26	9	3	8	46
	肝酵素上昇				9	9
	高アルカリホスファターゼ血症	6				6
黄疸 1(0.03)	黄疸			1		1
	肝動脈血栓症		1			1
	肝不全			1		1
	脂肪肝		2		1	3
	劇症肝炎		1			1
	肝静脈狭窄		1			1
	肝虚血		1			1
	静脈閉塞性肝疾患			1	15	16
	慢性肝炎		1			1
	門脈血栓症		2		1	3
皮膚および皮下組織障害						
発疹 24(0.68)	湿疹	1	1			2
	発疹	4	7	1	5	17
	蕁麻疹	1	4	1		6

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
紅斑 9(0.26)	紅斑			2	7	9
そう痒 15(0.43)	そう痒症	1	6	2	3	12
	全身性そう痒症	3				3
脱毛 40(1.14)	脱毛症	31	7	1		39
	円形脱毛症		1			1
	皮膚炎				1	1
	アトピー性皮膚炎		6			6
	皮膚乾燥			1		1
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛 2(0.06)	筋痛	1		1		2
関節痛 2(0.06)	関節痛		1	1		2
	無腐性骨壊死	2				2
	骨痛	2				2
	骨粗鬆症	1				1
	背部痛	1		1		2
	筋骨格硬直	1		1		2
	四肢痛			2		2
	横紋筋融解	1			1	2
腎および尿路障害						
急性腎障害 107(3.05)	無尿		1			1
	中毒性ネフロパシー	80				80
	腎不全		9	4	4	17
	急性腎不全	2	5		1	8
	腎尿細管障害	1				1
	尿酸腎症		1			1
ネフローゼ症候群 2(0.06)	ネフローゼ症候群	2				2
腎障害 811(23.14)	高窒素血症	1	1			2
	β_2 ミクログロブリン増加				2	2
	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加				2	2
	血中クレアチニン異常	2				2
	血中クレアチニン増加	59	43	48	85	235
	血中尿素増加	27	227	60	82	396
	腎クレアチニンクリアランス減少	2	1	19	15	37
	蛋白尿	10				10
	腎障害	42	21	8	28	99
	尿中蛋白陽性	23		2	7	32

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
腎障害(つづき)	腎機能障害	126	49	31	20	226
尿量減少 26(0.74)	乏尿		1	3		4
	尿量減少	8	7	3	4	22
血尿 16(0.46)	血尿	5	1	1		7
	尿中血陽性	2	1		1	4
	尿中赤血球陽性	4				4
	潜血	1				1
多尿 4(0.11)	多尿	4				4
尿糖 161(4.59)	糖尿	1				1
	尿中ブドウ糖陽性	98		18	41	157
	腎性糖尿	3				3
頻尿 1(0.03)	頻尿	1				1
残尿感 1(0.03)	尿閉				1	1
	尿管結石	1				1
	尿路結石	1				1
	腎石灰沈着症	1				1
	腎結石症	1				1
	腎尿細管壊死	1				1
	糸球体腎炎	1				1
	巣状性糸球体腎炎	1				1
	増殖性糸球体腎炎	2				2
	出血性膀胱炎	5		7	13	25
全身障害および投与局所様態						
発熱 103(2.94)	発熱	29	63	1	10	103
全身倦怠感 15(0.43)	不快気分	2				2
	倦怠感	10		2	2	14
浮腫 13(0.37)	リンパ浮腫	1				1
	浮腫	1	2	3	1	7
	末梢性浮腫	1	1		1	3
	腎疾患による浮腫	2				2
	突然死	1				1
	死亡	1				1
	無力症			1		1
	薬物相互作用	2	1	1	1	5
	易刺激性	1				1
	多臓器不全				2	2

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
臨床検査						
心電図異常 40(1.14)	心電図異常	3		1		4
	心電図 PR 短縮	1				1
	心電図 QT 延長	1				1
	心電図 ST 部分下降	11				11
	心電図 ST 部分上昇	6			1	7
	心電図 T 波振幅減少	1		1		2
	心電図 T 波逆転	6			1	7
	心電図 T 波		1			1
	心電図異常 P 波	1				1
	駆出率減少	1				1
	心電図 T 波振幅増加	6				6
	心電図 ST-T 部分異常	1				1
	心電図変化	1				1
	心電図 ST-T 変化	1				1
体重減少 9(0.26)	体重減少	4	1	1	3	9
	血中アミラーゼ減少			1	1	2
	血中重炭酸塩減少	1				1
	血中クロール減少		1			1
	血中コレステロール減少	9	3		5	17
	血中ブドウ糖減少	1			1	2
	血中免疫グロブリン G 増加				1	1
	血中鉄減少	3				3
	血中乳酸脱水素酵素減少			1		1
	血中マグネシウム増加		1			1
	血中ナトリウム増加		3			3
	血中トリグリセリド減少		1			1
	血中尿酸減少	2		1	1	4
	赤血球数増加	2				2
	リンパ球数増加	1				1
	体重増加				3	3
	尿中白血球陽性	4				4
	尿中ウロビリン陽性				1	1
	尿沈渣陽性	1				1
	プロトロンビン時間延長		2			2
	トロポニン増加	1				1
	トロポニン T 増加	2				2
	尿沈渣異常	1				1
	C-反応性蛋白増加	1				1

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 2　感染症以外　副作用発現一覧（感染症以外）（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数				
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
	心雑音			1		1
	凝固因子減少				1	1
	薬物濃度増加	2			1	3
	眼圧上昇	1				1
妊娠、産褥および周産期の状態						
	胎児発育遅延	1				1
	子癇前症	1				1
生殖系および乳房障害						
月経過多 4(0.11)	月経過多	4				4
	陰嚢潰瘍	1				1
先天性、家族性および遺伝性障害						
	色素性母斑	1				1
傷害、中毒および処置合併症						
	膀胱尿道吻合部狭窄	1				1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
悪性腫瘍 50(1.43)	乳癌	1				1
	バーキットリンパ腫		1			1
	再発肝臓悪性新生物		1			1
	カポジ肉腫	2				2
	リンパ節症	1	1			2
	リンパ腫	5	5			10
	肺転移		2			2
	腎芽細胞腫		1			1
	腎細胞癌、病期不明	2				2
	移行上皮癌	1				1
	子宮癌		1			1
	精巣癌	1				1
	肺の悪性新生物	1				1
	再発急性骨髄性白血病				1	1
	リンパ増殖性障害	12	12	1		25
	良性新生物	1				1
	皮膚乳頭腫	1				1

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集　基本語(下層語)

表 3　感染症　副作用発現一覧

	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
発現症例数(%)	609(30.79)	392(48.51)	91(38.56)	172(35.68)	1,264(36.07)

副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の発現件数				
膿瘍	1				1
細菌性膿瘍	1				1
急性扁桃炎	3				3
アスペルギルス症				1	1
菌血症	2	4			6
脳膿瘍	1				1
気管支炎	4	2	1	4	11
急性気管支炎	8	2	2		12
慢性気管支炎				1	1
気管支肺炎	1	2	1	2	6
カンピロバクター胃腸炎	1	1			2
カンジダ症	1	6			7
カテーテル関連感染		2			2
蜂巣炎	2			1	3
口唇炎	3	1			4
胆管炎		39			39
急性胆管炎		1			1
慢性副鼻腔炎	2				2
咳嗽	1	3			4
クリプトコッカス症			1		1
膀胱炎	21	2	1	4	28
大腸菌性膀胱炎	3				3
クレブシエラ膀胱炎	1				1
サイトメガロウイルス肝炎	3	7			10
サイトメガロウイルス感染	277	107	14	67	465
褥瘡性潰瘍	1				1
感染性下痢	2	2			4
耳痛				1	1
蓄膿	1				1
サイトメガロウイルス性脳炎			1		1
精巣上体炎	6				6
喉頭蓋炎				1	1
エプスタイン・バーウイルス感染	2	35		2	39
大腸菌性敗血症	1				1
毛包炎	1				1
真菌性心内膜炎		1			1
真菌感染	3	10		3	16
皮膚真菌感染				1	1
せつ	1				1
壊疽	1				1
胃腸炎	7	5			12

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 3　感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の発現件数				
	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
アデノウイルス性胃腸炎				1	1
大腸菌性胃腸炎	2				2
シュードモナス菌性胃腸炎		1			1
サルモネラ菌性胃腸炎		2	1		3
ブドウ球菌性胃腸炎		2			2
ウイルス性胃腸炎		3			3
消化器カンジダ症			1		1
肝炎	2	9		1	12
B 型肝炎	2	6			8
C 型肝炎	9	3		1	13
感染性肝炎		1			1
伝染性単核症肝炎		2			2
ウイルス性肝炎		2			2
単純ヘルペス	17	7	3	6	33
ヘルペスウイルス感染	4	4		2	10
帯状疱疹	53	3	13	17	86
ヘルペス性口内炎	3	1			4
ヒトヘルペスウイルス 6 感染				2	2
膿痂疹		1			1
感染	4	13	5	18	40
インフルエンザ	10				10
間質性肺疾患	2	3	8	10	23
ヘルペス性角膜炎	1	1			2
喉頭炎		1			1
肝膿瘍		7			7
大葉性肺炎		1			1
下気道感染			1		1
肺膿瘍	1				1
腫瘤	1				1
乳腺炎	1				1
麻疹		1			1
無菌性髄膜炎		1			1
ブドウ球菌性髄膜炎	1				1
ウイルス性髄膜炎				1	1
ムンプス	1	4			5
爪白癬	1				1
鼻咽頭炎	34	17			51
食道カンジダ症	6			1	7
口腔カンジダ症	1	1	1		3
中耳炎	5	7		1	13
急性中耳炎	4				4
耳下腺腫大	1				1
耳下腺炎		1			1
肛門周囲膿瘍	1			1	2
腎周囲膿瘍	1				1

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 3　感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の発現件数				
	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
歯周炎	2			1	3
腹膜膿瘍		13			13
腹膜炎		13			13
咽頭炎	4	4		3	11
肺炎	17	13	15	16	61
アデノウイルス性肺炎	1			1	2
サイトメガロウイルス性肺炎	18		9	4	31
ヘモフィルス菌性肺炎	2				2
ヘルペスウイルス肺炎			1		1
クレブシエラ菌性肺炎	1				1
マイコプラズマ性肺炎	3	1			4
肺炎球菌性肺炎	3				3
ブドウ球菌性肺炎	2	3	1	2	8
前立腺炎	3				3
肺真菌症	3		1		4
肺結核	3				3
腎盂腎炎	8	1			9
急性腎盂腎炎	1				1
膿胸		1			1
膿尿	1				1
腎膿瘍	1				1
後腹膜膿瘍	1				1
咽後膿瘍	1				1
鼻炎	1				1
猩紅熱		1			1
敗血症	2	29	8	7	46
敗血症性ショック				1	1
唾液腺炎	1				1
副鼻腔炎	3	4	1		8
皮下組織膿瘍	1				1
白色癬	3				3
扁桃炎	2	1		1	4
トキソプラズマ症		1			1
マイコプラズマ性気管気管支炎		1			1
結核	2				2
上気道感染	6	4			10
尿道炎		1			1
尿路感染	30	1			31
腸球菌性尿路感染	4				4
腟カンジダ症	2				2
水痘	6	14	1	1	22
ウイルス感染	3	11	1		15
ウイルス性扁桃炎		1			1
ウイルス性上気道感染		2			2
女性外陰部潰瘍	1				1

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 3　感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の発現件数				
	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
外陰部炎			1		1
創傷感染	6	12			18
アスペルギルス性肺炎	1	3	2		6
貪食細胞性組織球症	1	2			3
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	8		2		10
レンサ球菌性敗血症				2	2
サイトメガロウイルス性大腸炎				1	1
サイトメガロウイルス性十二指腸炎	1				1
サイトメガロウイルス性腸炎	4		5	5	14
サイトメガロウイルス性胃炎	2				2
真菌性尿路感染	3	1			4
サイトメガロウイルス性小腸炎	1				1
上気道の炎症	27	8	3	1	39
咽頭カンジダ症	1				1
ブドウ球菌性菌血症		1			1
腹壁感染		1			1
ウイルス性下痢	2	6		2	10
大腸菌性尿路感染	6	2			8
ヘルペス性食道炎	2				2
全身性真菌症	1	1			2
ウイルス性胸膜炎		3			3
カンジダ性肺炎	1	2	1		4
カンジダ性敗血症		1	1	1	3
ウイルス性腹膜炎		2			2
結核性腹膜炎	1				1
細菌性敗血症		6		4	10
細菌性尿路感染	33	1			34
クレブシエラ性敗血症		4			4
中心静脈カテーテル感染				1	1
エンテロバクター性敗血症		1			1
腸球菌性敗血症		2		1	3
大腸菌性菌血症	1				1
BK ウイルス感染	1			1	2
癜風	5				5
横隔膜下膿瘍		11			11
ブドウ球菌性敗血症	3	6		5	14
腹部感染		3			3
パルボウイルス感染	1				1
ヒトポリオーマウイルス感染				1	1
アデノウイルス性出血性膀胱炎	6		3	7	16
シュードモナス菌性肺感染		3	1		4
ブドウ球菌感染	2	31	1	1	35
肝結核		1			1
クロストリジウム性大腸炎		2	1	1	4
感染性脳炎			1		1

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 3　感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の発現件数				
	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
感染性小腸結腸炎	1				1
感染性腸炎	1	1			2
クレブシエラ性菌血症	1				1
エンテロバクター性菌血症	1				1
真菌性敗血症		4		1	5
ヘルペス性敗血症				1	1
シュードモナス性敗血症	2	1	1	2	6
腹部膿瘍	1				1
アデノウイルス感染		1		1	2
細菌感染				2	2
細菌性肺炎	5	3			8
桿菌感染		1			1
クロストリジウム感染	1				1
腸球菌感染		1			1
大腸菌感染	1				1
細菌性胃腸炎	1	1		1	3
ヘモフィルス感染		2			2
肺感染		1			1
クレブシエラ感染	1				1
マイコプラズマ感染		1			1
真菌性肺炎	3	1			4
レンサ球菌感染		1		1	2
消化器結核	1				1
シュードモナス感染	1	2			3
セラチア感染	1				1
RS ウイルス感染		1			1
骨髄障害	1				1
細菌性気管支炎	1				1
キャプノサイトファガ感染				1	1
慢性胆管炎		2			2
ウイルス性腸炎	2	4			6
ウイルス性角膜炎				1	1
細菌性腹膜炎	1	5			6
気道感染	2			1	3
真菌性角膜炎	1				1
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	10		1	1	12

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

2）心移植、肺移植、膵移植

表 4　移植領域　副作用発現一覧

	心移植	肺移植	膵移植	合　計
安全性解析対象症例数	20	29	36	85
副作用の発現症例数(%)	13(65.00)	17(58.62)	23(63.89)	53(62.35)
副作用の発現件数	41	46	48	135

副作用等の種類		副作用等の発現件数			
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT※				
感染症および寄生虫症					
感染症 24(28.24)	クリプトコッカス症		1		1
	サイトメガロウイルス感染	1		3	4
	毛包炎			1	1
	単純ヘルペス	1			1
	帯状疱疹	1		2	3
	鼻咽頭炎	1			1
	骨髄炎		1		1
	肺炎		1	1	2
	サイトメガロウイルス性肺炎	1			1
	ヘモフィルス性肺炎	1			1
	ブドウ球菌性肺炎	1			1
	術後創感染			1	1
	尿路感染			4	4
	水痘	1			1
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎		1		1
	サイトメガロウイルス性腸炎			1	1
	カンジダ性肺炎	1			1
	シュードモナス菌性肺感染	1			1
	サイトメガロウイルス血症		1		1
	腹部膿瘍			1	1
	ウイルス性腸炎		1	1	2
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎			1	1
	医療機器関連感染			1	1
	播種性帯状疱疹	1			1
	サイトメガロウイルス検査陽性			3	3
	エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1			1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
悪性腫瘍 3(3.53)	リンパ腫		1		1
	エプスタイン･バーウイルス関連リンパ増殖性障害		2		2
血液およびリンパ系障害					
血栓性微小血管障害 1(1.18)	血栓性微小血管症		1		1
白血球減少 3(3.53)	好中球減少症		1		1
	好中球数減少	1			1
	白血球数減少	1	1		2
貧血 2(2.35)	貧血	2			2
免疫系障害					
	低γグロブリン血症	1			1
	腎移植拒絶反応			1	1

※MedDRA PT：ICH 国際医薬品用語集　基本語

表 4　移植領域　副作用発現一覧（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数			
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT※	心移植	肺移植	膵移植	合　計
代謝および栄養障害					
アミラーゼ上昇 2(2.35)	血中アミラーゼ増加			1	1
	高アミラーゼ血症			1	1
高カルシウム血症 1(1.18)	高カルシウム血症			1	1
高血糖 5(5.88)	血中ブドウ糖増加	1			1
	耐糖能障害		1		1
	グリコヘモグロビン増加	1			1
	高血糖		2		2
高コレステロール血症 5(5.88)	高コレステロール血症		1		1
	高脂血症	1	3		4
高トリグリセリド血症 1(1.18)	高トリグリセリド血症		1		1
食欲不振 1(1.18)	食欲減退		1		1
糖尿病 4(4.71)	糖尿病		2	1	3
	2 型糖尿病	1			1
精神障害					
うつ病 1(1.18)	うつ病		1		1
神経系障害					
振戦 3(3.53)	振戦	1	2		3
頭痛 2(2.35)	頭痛	1	1		2
中枢神経系障害 5(5.88)	意識変容状態		1		1
	痙攣	1	1		2
	意識レベルの低下	1			1
	てんかん	1			1
	片麻痺			1	1
味覚異常 1(1.18)	味覚異常		1		1
心臓障害					
頻脈 2(2.35)	頻脈		1	1	2
不整脈 1(1.18)	不整脈		1		1
血管障害					
血圧上昇 3(3.53)	血圧上昇		1	1	2
	高血圧		1		1
	動脈血栓症			1	1
	血栓症			1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
胸水 1(1.18)	胸水		1		1

※MedDRA PT：ICH 国際医薬品用語集　基本語

表 4　移植領域　副作用発現一覧（つづき）

副作用等の種類		副作用等の発現件数			
電子添文用語 発現症例数(%)	MedDRA PT※	心移植	肺移植	膵移植	合　計
	誤嚥性肺炎	1			1
	気胸		1		1
胃腸障害					
嘔吐 3(3.53)	嘔吐	1	1	1	3
悪心 2(2.35)	悪心		1	1	2
下痢 4(4.71)	下痢		1	3	4
膵炎 1(1.18)	膵炎			1	1
	腸炎		1		1
	逆流性食道炎		1		1
	心窩部不快感	1			1
	腸壁気腫症		1		1
肝胆道系障害					
肝機能異常 4(4.71)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1			1
	肝機能異常	1	1		2
	高ビリルビン血症		1		1
皮膚および皮下組織障害					
そう痒 1(1.18)	そう痒症	1			1
発疹 2(2.35)	性器発疹	1			1
	蕁麻疹			1	1
筋骨格系および結合組織障害					
	骨粗鬆症	3			3
	筋痙縮	1			1
腎および尿路障害					
腎障害 8(9.41)	血中クレアチニン増加			3	3
	血中尿素増加			1	1
	腎機能障害	3	1	1	5
尿量減少 1(1.18)	尿量減少			1	1
生殖系および乳房障害					
	性器出血	1			1
一般・全身障害および投与部位の状態					
全身倦怠感 1(1.18)	倦怠感			1	1
発熱 2(2.35)	発熱			2	2
傷害、中毒および処置合併症					
	リンパ管損傷		1		1
	移植片虚血			1	1
	瘢痕ヘルニア			1	1

※MedDRA PT：ICH 国際医薬品用語集　基本語

＜参考＞

表 5　米国での小腸移植における有害事象

	ピッツバーグ大学[41]	ウエスタンオンタリオ大学[39]
発現症例数	98	9
サイトメガロウイルス感染症	35(36)	
リンパ腫	20(20)	1(11)
移植片対宿主病	5(5)	
慢性移植片対宿主病	1(1)	
腎障害		5(56)
細菌性敗血症		2(22)
ウイルス性胃腸炎		2(22)
体液・電解質異常		3(33)
感覚異常		1(11)
振戦		1(11)
腸穿孔		1(11)

発現症例数(%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている[139,140]。

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)

プログラフ経口剤の過量投与による 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、プログラフ経口剤の一時投与中止、胃洗浄、活性炭投与及び痙攣予防や代謝酵素誘導による代謝促進を目的としたフェニトイン投与があげられる。

また、胃洗浄ならびに活性炭の効果を最大にするにはプログラフ経口剤過量投与後 1 時間以内の処置が望ましく、血液透析はプログラフ経口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[139-141]がある。

＜参考＞

プログラフ経口剤の過量投与 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、プログラフ経口剤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、プログラフ経口剤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[139]。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 アンプルカット時の注意
ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。
14.1.2 保管時の注意
冷蔵庫など低温(10℃以下)に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。
14.1.3 本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤(アシクロビル、ガンシクロビル等)とは混注しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 輸液セット等の使用時の注意
ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液セット等の使用は避けること。本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 によって PVC の可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する。また、タクロリムスは PVC 製の器具等に吸着する。
14.2.2 輸液ポンプ使用時の注意
本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。

(解説)

14.1.3 配合禁忌

本剤と配合される可能性の高い注射用薬剤との配合液を室温保存し、本剤の外観、pH 及び含量を 24 時間後まで観察した結果、溶解時強アルカリ性(いずれも pH 約 11)を呈したアシクロビル、ガンシクロビルとの配合時に、本剤の含量が配合直後約 15%に低下した。このため本剤とアシクロビル、ガンシクロビルとの配合は禁忌と考え記載した。

14.2.1 輸液セット等の使用時

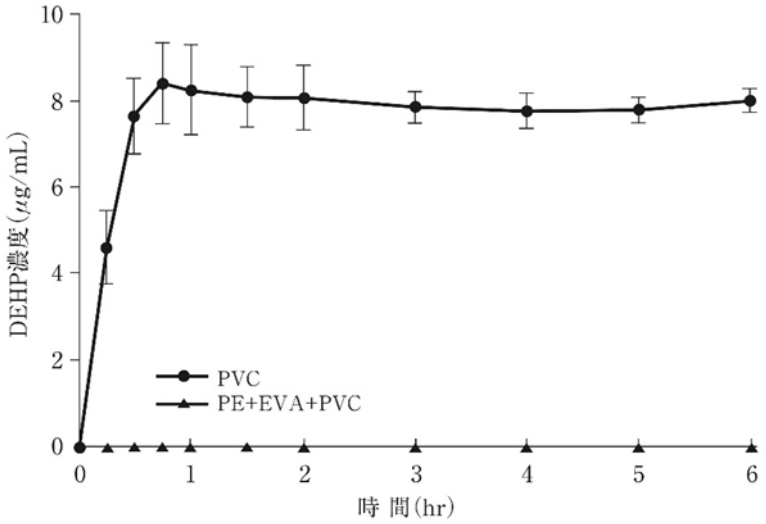
本剤は可溶化剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60(HCO-60)を含んでおり、PVC 製の輸液セットを用いて流出試験を行ったところ、流出液中に DEHP が溶出したとの文献報告がある [142]。また、PVC 製の輸液セットを使用した場合にタクロリムスが輸液セットに吸着し含量が低下したとの文献報告がある [143]。そのため、PVC 製の輸液セットの使用を避けるよう注意喚起した。
以下に報告の詳細を示す。

1)DEHP 溶出に関する報告 [142]

可溶化剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油やポリソルベート 80 などを含む各注射液について、PVC 製の輸液セットを用いて、小児における実際の投与条件に基づき流出試験を行い、経時的に流出液中の DEHP 濃度を測定するとともに試験終了後得られた流出液を一つにまとめて DEHP 濃度を測定し、DEHP の総溶出量を求めた。
一方、PVC 製以外の輸液セット(液に接触する内層がポリエチレン、中間層がエチレン酢酸ビニル、一番外側の層が PVC 製：以下 PE＋EVA＋PVC)を用いた場合、DEHP の溶出はほとんど認められなかった。

処方：タクロリムス 0.2mg(1mg)＋5%ブドウ糖(30mL)
流出条件：5mL/hr 6 時間
DEHP の総溶出量：PVC：0.23±0.007mg、PE+EVA+PVC：定量限界以下

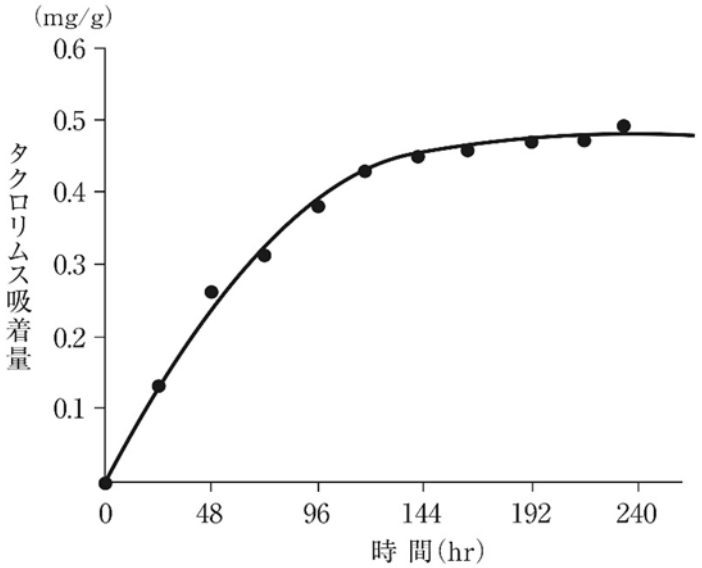
タクロリムス注射液の持続注入時における DEHP の溶出



2)薬剤吸着に関する報告[143)]

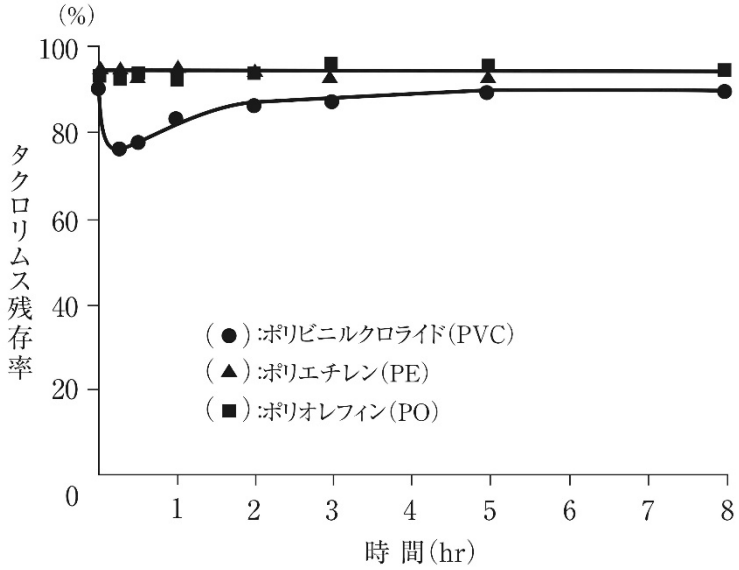
タクロリムス原末をポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 で可溶化した液に、PVC 製の輸液チューブのチップを入れたときのチップ単位重量(g)あたりのタクロリムスの吸着量(mg)と時間との関係は以下の図のとおりで、吸着量は 168 時間までは増加を続けその後平衡状態となった。

PVC 製輸液セットのチップ単位重量当たりのタクロリムス吸着量と時間との関係



精密持続点滴装置を用い、タクロリムス注射液を PVC 製の輸液チューブを用いて滴下させ、滴下した注射液についてタクロリムス含量を測定した結果、タクロリムスの残存率(スタート時の値を 100%として算出)は、30 分～1 時間後に約 75%と最も低く、その後徐々に回復した。
一方、PE(ポリエチレン)製又は PO(ポリオレフィン)製の輸液チューブでは、含量低下は認められなかった。

輸液チューブの材質別タクロリムス残存率
（薬剤濃度：50μg/mL、点滴速度：5mL/hr、チューブの長さ：100cm、内径：1.5mm）



14.2.2 本剤を滴下制御方式の輸液ポンプを用いて投与した際、添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 の界面活性作用によって点滴筒内の一滴の大きさが小さくなり、ポンプの設定値に比べ実際の液量が少なくなるとの報告[144]がある。そのため、正確な投与を行うには、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用いただきたい旨を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
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。
15.1.2 添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある。

(解説)
15.1.1 移植領域において免疫抑制剤投与によりリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現率が増加することが一般的に知られていることから、その旨を記載した。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照)
15.1.2 添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告があり、注意喚起のため記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラット(1.0～3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[145]。

(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体尾部の精子数の減少及び精子活性の低下が見られ、3mg/kg/日投与群で着床数及び着床率の低下傾向が認められた[145,146]ことから記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」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[147]。
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[147]。
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[147]。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性 LD_{50}(mg/kg)[148]

動物種 / 性 / 投与経路	ラット		ヒヒ
	雄	雌	
静　　注	57.0	23.6	50*
経　　口	134.0	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、膵臓(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(皮質尿細管の好塩基性化、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。

反復投与毒性(ラット、ヒヒ)[148-151]

動物種 / 投与経路(期間)	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

(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[152]。

(4) がん原性試験

マウス(0.3～3.0mg/kg、経口投与)[153]及びラット(0.2～5mg/kg、経口投与)[154]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[96]。

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[96]。

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[96]。

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[145,146]。

(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[155]。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：プログラフ注射液 2mg
　　プログラフ注射液 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：24 箇月

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
　個装箱開封後は、遮光にて保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

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、プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用、グラセプターカプセル 0.5mg・1mg・5mg、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

製品名	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
プログラフ注射液 2mg	2011 年 1 月 7 日	22300AMX00009	2011 年 3 月 18 日	2011 年 5 月 31 日
プログラフ注射液 5mg	1993 年 4 月 2 日※	20500AMZ00155	1993 年 5 月 28 日	1993 年 6 月 7 日

※製造承認年月日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

骨髄移植における移植片対宿主病の治療：1994 年 7 月 1 日
腎移植における拒絶反応の抑制：1996 年 4 月 16 日
骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：1999 年 4 月 30 日
心移植における拒絶反応の抑制：2001 年 6 月 20 日
肺移植における拒絶反応の抑制：2003 年 1 月 31 日
膵移植における拒絶反応の抑制：2005 年 1 月 19 日
小腸移植における拒絶反応の抑制：2011 年 7 月 26 日

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：肝移植、腎移植、骨髄移植＞
公表年月日：2008 年 12 月 19 日
内容：薬事法第 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
＜再審査結果：心移植、肺移植、膵移植＞
公表年月日：2012 年 6 月 29 日
内容：薬事法第 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

肝移植における拒絶反応の抑制：1993 年 4 月 2 日～2003 年 4 月 1 日(10 年、終了)
骨髄移植における移植片対宿主病の治療(希少疾病用医薬品)：1994 年 7 月 1 日～2004 年 6 月 30 日(10 年、終了)
腎移植における拒絶反応の抑制(希少疾病用医薬品)：1996 年 4 月 16 日～2006 年 4 月 15 日(10 年、終了)
骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：1999 年 4 月 30 日～2004 年 6 月 30 日(終了)
心移植における拒絶反応の抑制：2001 年 6 月 20 日～2011 年 6 月 19 日(10 年、終了)
肺移植における拒絶反応の抑制：2003 年 1 月 31 日～2011 年 6 月 19 日(終了)
膵移植における拒絶反応の抑制：2005 年 1 月 19 日～2011 年 6 月 19 日(終了)
小腸移植における拒絶反応の抑制：該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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
プログラフ注射液 2mg	3999416A2024	3999416A2024	120474201	622047401
プログラフ注射液 5mg	3999416A1028	3999416A1028	109011602	643990141

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。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1）平岡 諦 他：今日の移植 1998；11(5)：649-676［PRG-07196］
2）Ratanatharathorn, V. et al.：Blood, 1998；92(7)：2303-2314 (PMID：9746768)［PRG-07190］
3）上本 伸二 他：臨床麻酔 1993；17(8)：1087-1089［PRG-01833］
4）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61(2)：247-252 (PMID：8600632)［PRG-03643］
5）平岡 諦 他：今日の移植 1997；10(4)：593-604［PRG- 05380］
6）金丸 昭久 他：今日の移植 1998；11(3)：367-380［PRG-06465］
7）平岡 諦 他：今日の移植 2000；13(3)：277-288［PRG-09279］
8）正岡 徹 他：今日の移植 1993；6(3)：313-320［PRG-01707］
9）石橋 道男 他：移植 1994；29(3)：294-313［PRG-02352］
10）深尾 立 他：移植 1994；29(6)：614-631［PRG-02754］
11）落合 武徳 他：移植 1994；29(6)：650-681［PRG-02756］
12）Jensik, S. C. et al.：Transplant. Proc. 1998；30(4)：1216-1218 (PMID：9636494)［PRG-06719］
13）上本 伸二 他：今日の移植 2000；13(2)：185-194［PRG-08973］
14）高橋 公太 他：移植 1994；29(6)：682-697［PRG- 02757］
15）大島 伸一 他：移植 2001；36(1)：20-38［PRG-10222］
16）The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group : N. Engl. J. Med. 1994 ; 331(17) : 1110-1115 (PMID : 7523946)［PRG-02500］
17）Wiesner, RH：Transplantation 1998；66(4)：493-499 (PMID：9734494)［PRG 07222］
18）Nash, R. A. et al.：Blood 1997；90(10)：Suppl. 1, Pt.1：561a［PRG-06287］
19）田中 紘一 他：今日の移植 1992；5(2)：103-107［PRG-01083］
20）岡本 真一郎 他：今日の移植 1998；11(5)：637-648［PRG-07195］
21）打田 和治 他：移植 1994；29(6)：632-649［PRG-02755］
22）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査 (DIR080177)
23）若杉直子：今日の移植 2009；22(2)：239-244［PRG-24309］
24）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等 (DIR080179)
25）藤澤弘佳：今日の移植 2009；22(2)：245-253［PRG-24310］
26）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等 (DIR080178)
27）鯉渕康全：今日の移植 2009；22(2)：255-260［PRG-24311］
28）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等 (DIR120159)
29）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査 (DIR120160)
30）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査 (DIR120161)
31）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17(8)：775-781 (PMID：9730426)［PRG-07233］
32）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18(4)：336-345 (PMID：10226898)［PRG-07960］
33）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65(1)：109-113 (PMID：9448154)［PRG-06237］
34）Pham, S. M. et al.：J. Thorac.Cardiovasc. Surg. 1996；111(4)：764-772 (PMID：8614136)［PRG-03803］
35）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60(3)：580-585 (PMID：7545889)［PRG-03344］
36）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68(1)：67-71 (PMID：10428269)［PRG-08173］
37）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplantation 1997；11(4)：299-312 (PMID：9267719)［PRG-05540］
38）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30(2)：521 (PMID：9532157)［PRG-06437］
39）Atkison, P et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1(2)：111-118 (PMID：10084770)［PRG-08067］
40）古川 博之 他：今日の移植 1997；10(4)：527-536［PRG-05378］
41）Abu-Elmagd K et al.：J. Am. Coll. Surg. 1998；186(5)：512-527 (PMID：9583691)［PRG-06853］
42）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250(4)：567-581 (PMID：19730240)［PRG-25785］
43）小林 正和：BIO Clinica 1995；10(10)：773-775［PRG-03262］
44）奥原 正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70(1)：1-8［PRG-03740］
45）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40(9)：1256-1265 (PMID：2445722)［PRG-00003］
46）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130(7)：1655-1663 (PMID：10928971)［PRG-09368］
47）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1(4)：749-757 (PMID：11357886)［PRG-10660］

48）岡村 直孝：移植 1991；26(5)：436-444［PRG 00678］
49）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1) Suppl.1：93-95 (PMID：1689913)［PRG-00216］
50）Loréal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2825-2828 (PMID：1721289)［PRG-00715］
51）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1) Suppl.1：66-71 (PMID：1689904)［PRG-00207］
52）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19(5) Suppl.6：64-67 (PMID：2445079)［PRG-00039］
53）稲垣 和郎：広島大学医学雑誌 1988；36(1)：81-89［PRG-00110］
54）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用 (DIR940004)
55）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110(2)：357-364 (PMID：1713358)［PRG-00582］
56）Markus, P. M. et al.：Transplantation 1991；52(4)：590-594 (PMID：1718063)［PRG-00671］
57）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106(2)：444-451 (PMID：2474865)［PRG-00091］
58）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19(5) Suppl.6：53-56 (PMID：2445075)［PRG-00035］
59）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用 (DIR960009)
60）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44(6)：734-738 (PMID：2447689)［PRG-00050］
61）和田 洋巳 他：今日の移植 1992；5(4)：387-391［PRG-01270］
62）社内報告書：薬物動態試験 (DIR020085)
63）剣持 敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93(6)：626-631 (PMID：1378526)［PRG-01169］
64）Hoffman, A. L. et al.：Transplantation 1990；49(3)：483-490 (PMID：1690469)［PRG-00241］
65）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40(9)：1249-1255 (PMID：2445721)［PRG-00002］
66）Walliser, P. et al.：Immunology 1989；68(3)：434-435 (PMID：2480331)［PRG-00185］
67）社内報告書：腎移植患者・薬物動態 (DIR950007)
68）社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態 (DIR080173)
69）社内報告書：腎移植患者・薬物動態 (DIR080174)
70）McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993；55(6)：1328-1332 (PMID：7685933)［PRG-01716］
71）社内報告書：肝移植患者・薬物動態 (DIR080175)
72）Boswell, G. W. et al.：Bone Marrow Transplant. 1998；21(1)：23-28 (PMID：9486490)［PRG-06364］
73）社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態 (DIR080176)
74）Fukatsu, S. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001；57：479-484 (PMID：11699612)［PRG-11314］
75）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)
76）社内報告書：ラット・吸収 (DIR070078)
77）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13(3)：259-265［PRG-06905］
78）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13(5)：478-483［PRG-07320］
79）Jain, A. et al.：Transplantation 1997；64(4)：559-565 (PMID：9293865)［PRG-05533］
80）Zheng, S. et al.：Br. J .Clin. Pharmacol. 2013；76(6)：988-996 (PMID：23528073)［PRG-36798］
81）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1)：52-56 (PMID：1689899)［PRG-00203］
82）Iwasaki, K. et al.：Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1996；94(3)：251-257 (PMID：9029671)［PRG-04780］
83）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2741-2744 (PMID：1721262)［PRG- 00688］
84）Shiraga, T. et al.：Biochem. Pharmacol. 1994；47(4)：727-735 (PMID：7510480)［PRG-02033］
85）白神 歳文 他：薬物動態 1998；14(4)：277-285［PRG-08296］
86）岩崎 一秀 他：今日の移植 1999；12(1)：11-18［PRG- 07637］
87）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2736-2740 (PMID：1721261)［PRG-00687］
88）Oda, K. et al.：Biopharm. Drug Dispos. 2014；35(3)：135-144 (PMID：24822242)［PRG-32092］
89）Tamura, S. et al.：J. Pharm. Sci. 2002：91(3)：719-729 (PMID：11920757)［PRG-12351］
90）Pirsch, J. D. et. al.：Transplantation 1997；63(7)：977-983 (PMID：9112351)［PRG -04950］
91）Penn, I.：Drug Safety 2000；23(2)：101-113 (PMID：10945373)［PRG-09759］
92）David, M. et al.：Geburtshilfe Frauenheilkd 1995；55(8)：431-434 (PMID：7557217)［PRG-03524］
93）Jain, A. B. et al.：Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 15th 1996；200［PRG-03942］
94）Jain, A. B. et al.：Transplantation 1998；66(9)：1193-1200 (PMID：9825817)［PRG- 07464］

95）上本 伸二 他：小児がん 1997；34(2)：223-227［PRG-06425］
96）Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992；26(3)：969-981［PRG-01148］
97）Coscia, L. A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28(8)：1174-1187 (PMID：25175414)［PRG-36799］
98）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)
99）萩原 大二郎：今日の移植 2004；17(3)：451-455［PRG-16410］
100）Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1) Suppl.1：6-12 (PMID：1689901)［PRG-00191］
101）Jensen C. et.al.：Lancet 1994；344(8925)：825 (PMID：7521928)［PRG- 02457］
102）Mañez, R et. al.：Transplantation 1994；57(10)：1521-1523 (PMID：7515201)［PRG-02263］
103）岩佐 郁子 他：TDM研究 2001；18(2)：167-168［PRG-10442］
104）Venkataramanan R. et. al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2002；46(9)：3091-3093 (PMID：12183280)［PRG-13418］
105）Iwasaki, K. et al.：Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1993；82(2)：209-216 (PMID：7508138)［PRG-01964］
106）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］
107）社内報告書：薬物動態 (DIR980003)
108）Christians, U. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1996；41(3)：187-190 (PMID：8866917)［PRG-03716］
109）Shapiro, R. et al.：Lancet 1993；341(8856)：1344-1345 (PMID：7684106)［PRG-01690］
110）Takahashi, K. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2007；22(6)：441-444 (PMID：18159131)［PRG-22398］
111）Takahashi, K. et al.：Ann. Pharmacother. 2004；38(5)：791-794 (PMID：15010519)［PRG-16213］
112）Itagaki, F. et al.：Transplant. Proc. 2002；34(7)：2777-2778 (PMID：12431607)［PRG-13733］
113）金子 公亮：日本腎移植臨床研究会 第33回 2000：86(Abstr. No.2)［PRG-08709］
114）越浪 由加：北海道TDM研究会 第17回 2003：12(演題5)［PRG-17224］
115）越浪 由加 他：TDM研究 2005；22(2)：137-138［PRG-16271］
116）Westveer, M. K. et al.：Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 1996；15：202(P-115)［PRG-03944］
117）Kane, G. C. et al.：Mayo Clin. Proc. 2000；75(9)：933-942 (PMID：10994829)［PRG-10161］
118）Thompson, P. A. et al.：Ann. Pharmacother. 1996；30(5)：544 (PMID：8740340)［PRG-03879］
119）Furlan, V. et al.：Transplantation 1995；59(8)：1217-1218 (PMID：7537398)［PRG-03056］
120）Ernst, E.：Lancet 1999；354(9195)：2014-2016 (PMID：10636361)［R-03017］
121）Ruschitzka, F.：Lancet 2000；355(9203)：548-549 (PMID：10683008)［R-03019］
122）Piscitelli, S. C. et al.：Lancet 2000；355(9203)：547-548 (PMID：10683007)［R-03018］
123）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］
124）Mai, I. et al.：Nephrol. Dial. Transplant. 2003；18(4)：819-822 (PMID：12637655)［PRG-14350］
125）Mazzone, P. J. et al.：Eur. Respir. J. 2001；18(6)：971-976 (PMID：11829104)［PRG-12239］
126）両角 國男 他：腎と透析 1999；47(3)：357-364［PRG-08777］
127）Atkison, P. et al.：Lancet 1995；345(8954)：894-896 (PMID：7535875)［PRG-02942］
128）Seino, Y. et al.：Cardiovasc. Drugs Ther. 2003；17(2)：141-149 (PMID：12975596)［PRG-15212］
129）首藤 秀樹 他：月刊薬事 2001；43(3)：539-546［PRG-10985］
130）Dawson, T. M. et.al.：Neuroscience 1994；62(2)：569-580 (PMID：7530348)［PRG-02532］
131）Bechstein, W. O.：Transpl. Int. 2000；13(5)：313-326 (PMID：11052266)［PRG-10386］
132）岡本 真一郎：血栓と循環 1999；7(2)：169-174［PRG-08873］
133）Tanabe, K. et al.：Transplant. Proc. 2002；34(5)：1819-1820 (PMID：12176590)［PRG-13119］
134）栗本 義彦 他：日本胸部外科学会雑誌 1996；44(増刊号)：1574［PRG-04249］
135）池田 重雄：標準皮膚科学(医学書院)第6版2001：133［R-04087］
136）堀 誠司 他：腎と透析 2001；51(4)：513-518［PRG-11401］
137）Tamura K et al.：Transplant. Proc. 1995；27(1)：357-361 (PMID：7533409)［PRG-02830］

138）Ishida H et al.：Toxicology 1997；123(3)：167-175 (PMID：9355935)［PRG-05814］
139）Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996；62(9)：1376-1377 (PMID：8932293)［PRG-04546］
140）Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997；35(4)：395-399 (PMID：9204100)［PRG-05400］
141）Yeh, C. N. et al. Dig. Dis. Sci. 1999；44(8)：1650-1652 (PMID：10492148)［PRG-08360］
142）海老原 光孝 他：医薬品相互作用研究 2000；24(1)：3-8［PRG-09961］
143）鈴木 正彦 他：病院薬学 2000；26(1)：7-12［PRG-08879］
144）土屋 明美 他：今日の移植 2000；13(2)：173-175［PRG-08972］
145）社内報告書：ラット・生殖毒性 (DIR940072)
146）Hisatomi A. et al.：Toxicology 1996；109(2-3)：75-83 (PMID：8658548)［PRG-03996］
147）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)
148）Ohara, K. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1) Suppl.1：83-86 (PMID：1689910)［PRG-00213］
149）Ohara, K. et al.：基礎と臨床 1992；26(3)：953-967［PRG-01147］
150）Ohara, K. et al.：基礎と臨床 1992；26(7)：3129-3137［PRG-01124］
151）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)
152）Hirai, O. et al.：基礎と臨床 1992；26(3)：989-1001［PRG-01150］
153）社内報告書
154）社内報告書
155）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

プログラフ注射液は海外において、Prograf の商品名で販売されている。

日本における効能又は効果、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は異なる。

4. 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

6. 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

<table>
<tr><td>国　　名</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td>Astellas Pharma US, Inc.</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td>PROGRAF (tacrolimus) Injection</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>Injection: 5 mg/mL</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>Injection: 1994 年 4 月</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>PROGRAF is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult and pediatric patients receiving allogeneic liver, kidney, heart, or lung transplants, in combination with other immunosuppressants.</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>・Intravenous (IV) use recommended for patients who cannot tolerate oral formulations (capsules or suspension).
・Administer capsules or suspension consistently with or without food
・Therapeutic drug monitoring is recommended.
・Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice.
・See dosage adjustments for African-American patients, hepatic and renal impaired.
・For complete dosing information, see Full Prescribing Information.

2.2 Dosage Recommendations for Adult Kidney, Liver, Heart, or Lung Transplant Patients - Capsules and Injection
Table 1. Summary of Initial Oral PROGRAF Capsules Dosage Recommendations and Whole Blood Trough Concentration Range in Adults
<table>
<tr><th>Patient Population</th><th>PROGRAF Capsules[1] Initial Oral Dosage</th><th>Whole Blood Trough Concentration Range</th></tr>
<tr><td colspan="3">Kidney Transplant</td></tr>
<tr><td>With Azathioprine</td><td>0.2 mg/kg/day, divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Month 1-3: 7-20 ng/mL
Month 4-12: 5-15 ng/mL</td></tr>
<tr><td>With MMF/IL-2 receptor antagonist[2]</td><td>0.1 mg/kg/day, divided in two doses, administered every12 hours</td><td>Month 1-12: 4-11 ng/mL</td></tr>
<tr><td colspan="3">Liver Transplant</td></tr>
<tr><td>With corticosteroids only</td><td>0.10-0.15 mg/kg/day, divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Month 1-12: 5-20 ng/mL</td></tr>
<tr><td colspan="3">Heart Transplant</td></tr>
<tr><td>With azathioprine or MMF</td><td>0.075 mg/kg/day, divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Month 1-3: 10-20 ng/mL
Month ≥ 4: 5-15 ng/mL</td></tr>
<tr><td colspan="3">Lung Transplant</td></tr>
<tr><td>With azathioprine or MMF</td><td>0.075 mg/kg/day[3], divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Month 1-3: 10-15 ng/mL
Month 4-12: 8-12 ng/mL</td></tr>
</table>
1. African-American patients may require higher doses compared to Caucasians.
2. In a second smaller trial, the initial dose of tacrolimus was 0.15-0.2 mg/kg/day and observed tacrolimus concentrations were 6-16 ng/mL during month 1-3 and 5-12 ng/mL during month 4-12.
3. Patients with cystic fibrosis may require higher doses due to lower bioavailability.</td></tr>
</table>

用法及び用量
(続き)

Intravenous Injection

PROGRAF injection should be used only as a continuous intravenous infusion and should be discontinued as soon as the patient can tolerate oral administration. The first dose of PROGRAF capsules should be given 8-12 hours after discontinuing the intravenous infusion.

The recommended starting dose of PROGRAF injection is 0.03-0.05 mg/kg/day in kidney or liver transplant, 0.01 mg/kg/day in heart transplant, and 0.01-0.03 mg/kg/day in lung transplant, given as a continuous intravenous infusion. Adult patients should receive doses at the lower end of the dosing range. Concomitant adrenal corticosteroid therapy is recommended early post-transplantation.

The whole blood trough concentration range described in Table 1 pertains to oral administration of PROGRAF only; while monitoring PROGRAF concentrations in patients receiving PROGRAF injection as a continuous intravenous infusion may have some utility, the observed concentrations will not represent comparable exposures to those estimated by the trough concentrations observed in patients on oral therapy.

Anaphylactic reactions have occurred with injectables containing castor oil derivatives, such as PROGRAF injection. Therefore, monitoring for signs and symptoms of anaphylaxis is recommended.

2.3 Dosage Recommendations for Pediatric Kidney, Liver, Heart, or Lung Transplant Patients

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

Patient Population	**Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing**	**Whole Blood Trough Concentration Range**
Pediatric kidney transplant patients	0.3 mg/kg/day capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric liver transplant patients	0.15-0.2 mg/kg/day capsules or 0.2 mg/kg/day oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric heart transplant patients	0.3 mg/kg/day* capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Pediatric lung transplant patients	0.3 mg/kg/day*,** capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Weeks 1-2: 10-20 ng/mL Week 2 to Month 12: 10-15 ng/mL

* Dose at 0.1 mg/kg/day if antibody induction treatment is administered.

** Patients with cystic fibrosis may require higher doses due to lower bioavailability.

Intravenous Injection

If a patient is unable to receive an oral formulation, the patient may be started on PROGRAF injection. For pediatric liver transplant patients, the intravenous dose is 0.03-0.05 mg/kg/day.

(2022 年 11 月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

国　　名	英国
会　社　名	Astellas Pharma Ltd
販　売　名	Prograf 5 mg/ml Concentrate for solution for infusion
剤形・含量	1 ml concentrate for solution for infusion contains 5 mg of tacrolimus
承認年月	Concentrate for solution for infusion: 1994 年 6 月
効能又は効果	Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients. Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products.
用法及び用量	**4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** Prograf therapy requires careful monitoring by adequately qualified and equipped personnel. The medicinal product should only be prescribed, and changes in immunosuppressive therapy initiated, by physicians experienced in immunosuppressive therapy and the management of transplant patients. <u>General considerations</u> The recommended initial dosages presented below are intended to act solely as a guideline. Prograf dosing should primarily be based on clinical assessments of rejection and tolerability in each patient individually aided by blood level monitoring (see below for recommended target whole blood trough concentrations). If clinical signs of rejection are apparent, alteration of the immunosuppressive regimen should be considered. Prograf can be administered intravenously or orally. In general, dosing may commence orally; if necessary, by administering the capsule contents suspended in water, via nasogastric tubing. Prograf is routinely administered in conjunction with other immunosuppressive agents in the initial post-operative period. The Prograf dose may vary depending upon the immunosuppressive regimen chosen. <u>Posology</u> <u>Dosage recommendations – Liver transplantation</u> <u>Prophylaxis of transplant rejection - adults</u> Oral Prograf therapy should commence at 0.10 - 0.20 mg/kg/day administered as two divided doses (e.g. morning and evening). Administration should commence approximately 12 hours after the completion of surgery. If the dose cannot be administered orally as a result of the clinical condition of the patient, intravenous therapy of 0.01 - 0.05 mg/kg/day should be initiated as a continuous 24-hour infusion. <u>Prophylaxis of transplant rejection - children</u> An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). If the clinical condition of the patient prevents oral dosing, an initial intravenous dose of 0.05 mg/kg/day should be administered as a continuous 24-hour infusion. <u>Dose adjustment during post-transplant period in adults and children</u> Prograf doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to Prograf monotherapy. Post-transplant improvement in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments. <u>Rejection therapy – adults and children</u> Increased Prograf doses, supplemental corticosteroid therapy, and introduction of short courses of mono- /polyclonal antibodies have all been used to manage rejection episodes. If signs of toxicity are noted (e.g. pronounced adverse reactions) the dose of Prograf may need to be reduced. For conversion to Prograf, treatment should begin with the initial oral dose recommended for primary immunosuppression. For information on conversion from ciclosporin to Prograf, see below under “Dose adjustments in specific patient populations”.

用法及び用量 (続き)	Dosage recommendations - Kidney transplantation Prophylaxis of transplant rejection – adults Oral Prograf therapy should commence at 0.20 - 0.30 mg/kg/day administered as two divided doses (e.g. morning and evening). Administration should commence within 24 hours after the completion of surgery. If the dose cannot be administered orally as a result of the clinical condition of the patient, intravenous therapy of 0.05 - 0.10 mg/kg/day should be initiated as a continuous 24-hour infusion. Prophylaxis of transplant rejection – children An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). If the clinical condition of the patient prevents oral dosing, an initial intravenous dose of 0.075 – 0.100 mg/kg/day should be administered as a continuous 24-hour infusion. Dose adjustment during post-transplant period in adults and children Prograf doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to Prograf-based dual-therapy. Post-transplant improvement in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments. Rejection therapy – adults and children Increased Prograf doses, supplemental corticosteroid therapy, and introduction of short courses of mono- /polyclonal antibodies have all been used to manage rejection episodes. If signs of toxicity are noted (e.g. pronounced adverse reactions) the dose of Prograf may need to be reduced. For conversion to Prograf, treatment should begin with the initial oral dose recommended for primary immunosuppression. For information on conversion from ciclosporin to Prograf, see below under “Dose adjustments in specific patient populations”. Dosage recommendations - Heart transplantation Prophylaxis of transplant rejection – adults Prograf can be used with antibody induction (allowing for delayed start of Prograf therapy) or alternatively in clinically stable patients without antibody induction. Following antibody induction, oral Prograf therapy should commence at a dose of 0.075 mg/kg/day administered as two divided doses (e.g. morning and evening). Administration should commence within 5 days after the completion of surgery as soon as the patient's clinical condition is stabilised. If the dose cannot be administered orally as a result of the clinical condition of the patient, intravenous therapy of 0.01 to 0.02 mg/kg/day should be initiated as a continuous 24-hour infusion. An alternative strategy was published where oral tacrolimus was administered within 12 hours post transplantation. This approach was reserved for patients without organ dysfunction (e.g. renal dysfunction). In that case, an initial oral tacrolimus dose of 2 to 4 mg per day was used in combination with mycophenolate mofetil and corticosteroids or in combination with sirolimus and corticosteroids. Prophylaxis of transplant rejection – children Prograf has been used with or without antibody induction in paediatric heart transplantation. In patients without antibody induction, if Prograf therapy is initiated intravenously, the recommended starting dose is 0.03 - 0.05 mg/kg/day as a continuous 24-hour infusion targeted to achieve tacrolimus whole blood concentrations of 15 - 25 ng/ml. Patients should be converted to oral therapy as soon as clinically practicable. The first dose of oral therapy should be 0.30 mg/kg/day starting 8 to 12 hours after discontinuing intravenous therapy. Following antibody induction, if Prograf therapy is initiated orally, the recommended starting dose is 0.10 - 0.30 mg/kg/day administered as two divided doses (e.g. morning and evening). Dose adjustment during post-transplant period in adults and children Prograf doses are usually reduced in the post-transplant period. Post-transplant improvement in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments.

用法及び用量 (続き)	Rejection therapy – adults and children Increased Prograf doses, supplemental corticosteroid therapy, and introduction of short courses of mono- /polyclonal antibodies have all been used to manage rejection episodes. In adult patients converted to Prograf, an initial oral dose of 0.15 mg/kg/day should be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). In paediatric patients converted to Prograf, an initial oral dose of 0.20 - 0.30 mg/kg/day should be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). For information on conversion from ciclosporin to Prograf, see below under “Dose adjustments in specific patient populations”. Dosage recommendations - Rejection therapy, other allografts The dose recommendations for lung, pancreas and intestinal transplantation are based on limited prospective clinical trial data. In lung-transplanted patients Prograf has been used 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. Dosage adjustments in specific patient populations Patients with liver impairment Dose reduction may be necessary in patients with severe liver impairment in order to maintain the blood trough levels within the recommended target range. Patients with kidney impairment As the pharmacokinetics of tacrolimus are unaffected by renal function, no dose adjustment should be required. However, owing to the nephrotoxic potential of tacrolimus careful monitoring of renal function is recommended (including serial serum creatinine concentrations, calculation of creatinine clearance and monitoring of urine output). Paediatric population In general, paediatric patients require doses 1½ - 2 times higher than the adult doses to achieve similar blood levels. Older people There is no evidence currently available to indicate that dosing should be adjusted in older people. Conversion from ciclosporin Care should be taken when converting patients from ciclosporin-based to Prograf-based therapy. Prograf 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, Prograf 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. Method of administration The concentrate should be used for intravenous infusion only after it is diluted with suitable carrier media. The concentration of a solution for infusion should be within the range 0.004 - 0.100 mg/ml. The total volume of infusion during a 24-hour period should be in the range 20 – 500 ml. The diluted solution should not be given as a bolus. Duration of dosing Patients should be converted from intravenous to oral medication as soon as individual circumstances permit. Intravenous therapy should not be continued for more than 7 days.

(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

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通りであり、米国の添付文書、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[96]。

9.5.2 ヒトで胎盤を通過することが報告されている[80]。

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[79,97]。

＜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[98]。

・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
米国の添付文書 (2022 年 11 月)	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to PROGRAF during pregnancy. The Transplantation Pregnancy Registry International (TPRI) is a voluntary pregnancy exposure registry that monitors outcomes of pregnancy in female transplant recipients and those fathered by male transplant recipients exposed to immunosuppressants including tacrolimus. Healthcare providers are encouraged to advise their patients to register by contacting the Transplantation Pregnancy Registry International at 1-877-955-6877 or https://www.transplantpregnancyregistry.org/. <u>Risk Summary</u> Tacrolimus can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from postmarketing surveillance and TPRI suggest that infants exposed to tacrolimus *in utero* are at a risk of prematurity, birth defects/congenital anomalies, low birth weight, and fetal distress *[see Human Data]*. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits and rats throughout the period of organogenesis was associated with maternal toxicity/lethality, and an increased incidence of abortion, malformation and embryofetal death at clinically relevant doses (0.5 to 6.9 times the recommended clinical dose range

米国の添付文書 (2022 年 11 月) (つづき)	[0.2 to 0.075 mg/kg/day], on a mg/m^2 basis). Administration of oral tacrolimus to pregnant rats after organogenesis and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, reduced pup viability and reduced pup weight at clinically relevant doses (0.8 to 6.9 times the recommended clinical dose range, on a mg/m^2 basis). Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation produced maternal toxicity/lethality, marked effects on parturition, embryofetal loss, malformations, and reduced pup viability at clinically relevant doses (0.8 to 6.9 times the recommended clinical dose range, on a mg/m^2 basis). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died *[see Animal Data]*. The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> *Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk* Risks during pregnancy are increased in organ transplant recipients. The risk of premature delivery following transplantation is increased. Pre-existing hypertension and diabetes confer additional risk to the pregnancy of an organ transplant recipient. Pre-gestational and gestational diabetes are associated with birth defects/congenital anomalies, hypertension, low birth weight and fetal death. Cholestasis of pregnancy (COP) was reported in 7% of liver or liver-kidney (LK) transplant recipients, compared with approximately 1% of pregnancies in the general population. However, COP symptoms resolved postpartum and no long-term effects on the offspring were reported. *Maternal Adverse Reactions* PROGRAF may increase hyperglycemia in pregnant women with diabetes (including gestational diabetes). Monitor maternal blood glucose levels regularly. PROGRAF may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure. *Fetal/Neonatal Adverse Reactions* Renal dysfunction, transient neonatal hyperkalemia and low birth weight have been reported at the time of delivery in infants of mothers taking PROGRAF. *Labor or Delivery* There is an increased risk for premature delivery (< 37 weeks) following transplantation and maternal exposure to PROGRAF. <u>Data</u> *Human Data* There are no adequate and well controlled studies on the effects of tacrolimus in human pregnancy. Safety data from the TPRI and postmarketing surveillance suggest infants exposed to tacrolimus *in utero* have an increased risk for miscarriage, pre-term delivery (< 37 weeks), low birth weight (< 2500 g), birth defects/congenital anomalies and fetal distress. TPRI reported 450 and 241 total pregnancies in kidney and liver transplant recipients exposed to tacrolimus, respectively. The TPRI pregnancy outcomes are summarized in Table 16. In the table below, the number of recipients exposed to tacrolimus concomitantly with mycophenolic acid (MPA) products during the preconception and first trimester periods is high (27% and 29% for renal and liver transplant recipients, respectively). Because MPA products may also cause birth defects, the birth defect rate may be confounded and this should be taken into consideration when reviewing the data, particularly for birth defects. Birth defects observed include cardiac malformations, craniofacial malformations, renal/urogenital disorders, skeletal abnormalities, neurological abnormalities and multiple malformations.

米国の添付文書
(2022 年 11 月)
(つづき)

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

	Kidney	Liver
Pregnancy Outcomes[1]	**462**	**253**
Miscarriage	24.5%	25%
Live births	**331**	**180**
Pre-term delivery (< 37 weeks)	49%	42%
Low birth weight (< 2500 g)	42%	30%
Birth defects	8%[2]	5%

1. Includes multiple births and terminations.
2. Birth defect rate confounded by concomitant MPA products exposure in over half of offspring with birth defects.

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

Animal Data

Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits throughout organogenesis produced maternal toxicity and abortion at 0.32 mg/kg (0.5 to 1.4 times the recommended clinical dose range [0.2 to 0.075 mg/kg/day], on a mg/m^2 basis). At 1 mg/kg (1.6 to 4.3 times the recommended clinical dose range), embryofetal lethality and fetal malformations (ventricular hypoplasia, interventricular septal defect, bulbous aortic arch, stenosis of ductus arteriosus, omphalocele, gallbladder agenesis, skeletal anomalies) were observed. Administration of 3.2 mg/kg oral tacrolimus (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range) to pregnant rats throughout organogenesis produced maternal toxicity/lethality, embryofetal lethality and decreased fetal body weight in the offspring of C-sectioned dams; and decreased pup viability and interventricular septal defect in offspring of dams that delivered.

In a peri-/postnatal development study, oral administration of tacrolimus to pregnant rats during late gestation (after organogenesis) and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range); among these pups that died early, an increased incidence of kidney hydronephrosis was observed. Reduced pup weight was observed at 1.0 mg/kg (0.8 to 2.2 times the recommended clinical dose range).

Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation, produced maternal toxicity/lethality, embryofetal loss and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died. Effects on parturition (incomplete delivery of nonviable pups) were observed at 1 mg/kg (0.8 to 2.2 times the recommended clinical dose range).

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

米国の添付文書 (2022 年 11 月) (つづき)	**8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Contraception PROGRAF can cause fetal harm when administered to pregnant women. Advise female and male patients of reproductive potential to speak to their healthcare provider on family planning options including appropriate contraception prior to starting treatment with PROGRAF. Infertility Based on findings in animals, male and female fertility may be compromised by treatment with PROGRAF.

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.

（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 とは異なる。

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。骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<table>
<tr><th>出典</th><th>記載内容</th></tr>
<tr><td>米国の添付文書
(2022 年 11 月)</td><td>

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.3 Dosage Recommendations for Pediatric Kidney, Liver, Heart, or Lung Transplant Patients

Oral formulations (capsules or oral suspension)

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

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

<table>
<tr><th>Patient Population</th><th>Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing</th><th>Whole Blood Trough Concentration Range</th></tr>
<tr><td>Pediatric kidney transplant patients</td><td>0.3 mg/kg/day capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Month 1-12: 5-20 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Pediatric liver transplant patients</td><td>0.15-0.2 mg/kg/day capsules or 0.2 mg/kg/day oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Month 1-12: 5-20 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Pediatric heart transplant patients</td><td>0.3 mg/kg/day* capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Month 1-12: 5-20 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Pediatric lung transplant patients</td><td>0.3 mg/kg/day*,** capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td><td>Week 1-2: 10-20 ng/mL
Week 2 to Month 12: 10-15 ng/mL</td></tr>
</table>

* Dose at 0.1 mg/kg/day if antibody induction treatment is administered.

** Patients with cystic fibrosis may require higher doses due to lower bioavailability.

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

For conversion of pediatric patients from PROGRAF Granules to PROGRAF capsules or from PROGRAF capsules to PROGRAF Granules, the total daily dose should remain the same. Following conversion from one formulation to another formulation of tacrolimus, therapeutic drug monitoring is recommended.

Intravenous Injection

If a patient is unable to receive an oral formulation, the patient may be started on PROGRAF injection. For pediatric liver transplant patients, the intravenous dose is 0.03-0.05 mg/kg/day.

</td></tr>
</table>

米国の添付文書 (2022 年 11 月) (つづき)	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness have been established in pediatric liver, kidney, heart, and lung transplant patients. <u>Liver Transplantation</u> Safety and efficacy using PROGRAF Granules in pediatric *de novo* liver transplant patients less than 16 years of age are based on evidence from active controlled studies that included 56 pediatric patients, 31 of which received PROGRAF, and supported by two pharmacokinetic and safety studies in 151 children who received PROGRAF. Additionally, 122 pediatric patients were studied in an uncontrolled trial of tacrolimus in living related donor liver transplantation. Dose adjustments were made in the PK studies based on clinical status and whole blood concentrations. Pediatric patients generally required higher doses of PROGRAF to maintain blood trough concentrations of tacrolimus similar to adult patients. <u>Kidney and Heart Transplantation</u> Use of PROGRAF capsules and PROGRAF Granules in pediatric kidney and heart transplant patients is supported by adequate and well-controlled studies and pharmacokinetic data in adult kidney and heart transplant patients with additional pharmacokinetic data in pediatric kidney and heart transplant patients and safety data in pediatric liver transplant patients. <u>Lung Transplantation</u> The use of PROGRAF capsules and PROGRAF Granules in pediatric lung transplantation is supported by the experience in the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) including 450 pediatric patients receiving tacrolimus immediate-release products in combination with mycophenolate mofetil and 72 pediatric patients receiving tacrolimus immediate-release products in combination with azathioprine between 1999-2017.
英国の SPC (2025 年 2 月)	**4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** <u>Dosage recommendations – Liver transplantation</u> <u>Prophylaxis of transplant rejection - children</u> An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). If the clinical condition of the patient prevents oral dosing, an initial intravenous dose of 0.05 mg/kg/day should be administered as a continuous 24-hour infusion. <u>Dosage recommendations - Kidney transplantation</u> <u>Prophylaxis of transplant rejection – children</u> An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). If the clinical condition of the patient prevents oral dosing, an initial intravenous dose of 0.075 – 0.100 mg/kg/day should be administered as a continuous 24-hour infusion.

英国の SPC (2025 年 2 月) (つづき)	Dosage recommendations - Heart transplantation Prophylaxis of transplant rejection – children Prograf has been used with or without antibody induction in paediatric heart transplantation. In patients without antibody induction, if Prograf therapy is initiated intravenously, the recommended starting dose is 0.03 - 0.05 mg/kg/day as a continuous 24-hour infusion targeted to achieve tacrolimus whole blood concentrations of 15 - 25 ng/ml. Patients should be converted to oral therapy as soon as clinically practicable. The first dose of oral therapy should be 0.30 mg/kg/day starting 8 to 12 hours after discontinuing intravenous therapy. Following antibody induction, if Prograf therapy is initiated orally, the recommended starting dose is 0.10 - 0.30 mg/kg/day administered as two divided doses (e.g. morning and evening). Rejection therapy – adults and children In paediatric patients converted to Prograf, an initial oral dose of 0.20 - 0.30 mg/kg/day should be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). Dosage adjustments in specific patient populations Paediatric population In general, paediatric patients require doses 1½ - 2 times higher than the adult doses to achieve similar blood levels.

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

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