日本標準商品分類番号
873999

2025年5月改訂(第45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

日本薬局方　タクロリムスカプセル　　タクロリムス水和物顆粒

プログラフ®カプセル0.5mg　プログラフ®顆粒0.2mg
プログラフ®カプセル1mg　プログラフ®顆粒1mg
プログラフ®カプセル5mg

Prograf® Capsules 0.5mg・1mg・5mg, Granules 0.2mg・1mg

剤形	硬カプセル剤、顆粒剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	カプセル0.5mg ：1カプセル中日局 タクロリムス水和物0.51mg (タクロリムスとして0.5mg) カプセル1mg ：1カプセル中日局 タクロリムス水和物1.02mg (タクロリムスとして1mg) カプセル5mg ：1カプセル中日局 タクロリムス水和物5.1mg (タクロリムスとして5mg) 顆粒0.2mg ：1包(0.1g)中日局 タクロリムス水和物0.204mg (タクロリムスとして0.2mg) 顆粒1mg ：1包(0.5g)中日局 タクロリムス水和物1.02mg (タクロリムスとして1mg)
一般名	和　名：タクロリムス水和物　(JAN) 洋　名：Tacrolimus Hydrate　(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	

	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カプセル 0.5mg	1996 年 4 月 16 日	1996 年 6 月 21 日	1996 年 8 月 6 日
カプセル 1mg	1993 年 4 月 2 日	1993 年 5 月 28 日	1993 年 6 月 7 日
カプセル 5mg	1993 年 4 月 2 日	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 28 日
顆粒 0.2mg・1mg	2001 年 1 月 12 日	2001 年 6 月 8 日	2001 年 7 月 24 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 2025 年 5 月改訂のプログラフカプセル 0.5mg・1mg、プログラフカプセル 5mg 及びプログラフ顆粒 0.2mg・1mg 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。

プログラフカプセル0.5mg・1mg　　プログラフカプセル5mg　　プログラフ顆粒

(01)14987233199141　(01)14987233199233　(01)14987233198939

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 5
4. 適正使用に関して周知すべき特性 5
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 6
6. RMPの概要 6

Ⅱ．名称に関する項目 7
1. 販売名 7
2. 一般名 7
3. 構造式又は示性式 7
4. 分子式及び分子量 7
5. 化学名（命名法）又は本質 7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 7

Ⅲ．有効成分に関する項目 8
1. 物理化学的性質 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 12
7. 調製法及び溶解後の安定性 12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 13
9. 溶出性 13
10. 容器・包装 13
11. 別途提供される資材類 13
12. その他 13

Ⅴ．治療に関する項目 14
1. 効能又は効果 14
2. 効能又は効果に関連する注意 14
3. 用法及び用量 15
4. 用法及び用量に関連する注意 17
5. 臨床成績 21

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 51
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 51
2. 薬理作用 51

Ⅶ．薬物動態に関する項目 69
1. 血中濃度の推移 69
2. 薬物速度論的パラメータ 78
3. 母集団（ポピュレーション）解析 79
4. 吸収 79
5. 分布 80
6. 代謝 82
7. 排泄 82
8. トランスポーターに関する情報 82
9. 透析等による除去率 82
10. 特定の背景を有する患者 82
11. その他 82

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 83
1. 警告内容とその理由 83
2. 禁忌内容とその理由 84
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 84
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 84
5. 重要な基本的注意とその理由 84
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 88
7. 相互作用 92
8. 副作用 97
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 159
10. 過量投与 159
11. 適用上の注意 159
12. その他の注意 160

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 161
1. 薬理試験 161
2. 毒性試験 161

Ⅹ．管理的事項に関する項目 163
1. 規制区分 163
2. 有効期間 163
3. 包装状態での貯法 163
4. 取扱い上の注意 163
5. 患者向け資材 163
6. 同一成分・同効薬 163
7. 国際誕生年月日 163

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 ････ 163
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 ･････････････････ 164
10.　再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 ･････････････････････････････ 164
11.　再審査期間 ･････････････････････････ 165
12.　投薬期間制限に関する情報 ･････････････ 165
13.　各種コード ･････････････････････････ 165
14.　保険給付上の注意 ･･････････････････････ 166

ＸＩ．文献 ･････････････････････････ 167
1.　引用文献 ･････････････････････････････ 167
2.　その他の参考文献 ･････････････････････ 172

ＸⅡ．参考資料･････････････････････ 173
1.　主な外国での発売状況 ･･････････････････ 173
2.　海外における臨床支援情報 ･･････････････ 182

ＸⅢ．備考 ･････････････････････････ 189
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 ･･････････････････････ 189
2.　その他の関連資料 ･････････････････････ 189

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、プログラフカプセル、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、後述の顆粒を含むすべてのプログラフ製剤について承認された。
以上のプログラフカプセル・注射液の開発に加えて、次のごとく経口用剤としてカプセル以外の剤形が求められるようになった。国内の肝移植はそのほとんどが生体部分肝移植であり小児を対象とする場合が多く、また腎移植、骨髄移植においても小児患者は少なからず存在する。その際、小児にとってカプセルの服用は困難を伴う場合がある上、服用量自体も少ないことから現行カプセルでは用量調整は難しいとの問題点が指摘され、小児用製剤の開発が強く求められてきた。この要望に応えるため種々の製剤を検討し、最終的に顆粒剤を開発するに至り、2001 年 1 月に「肝移植」、「骨髄移植」、「腎移植」について、2001 年 6 月には「心移植」について、2003 年 1 月には「肺移植」について、2005 年 1 月には「膵移植」について、さらに 2011 年 7 月には「小腸移植」について、カプセル・注射液と同様の「効能又は効果」及び「用法及び用量」で承認された。
一方、自己免疫疾患に対しても有効性が期待され、動物での重症筋無力症モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は 1997 年 5 月から、胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症患者を対象に実施され、その有用性が確認された。そこで、2000 年 9 月には“全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)”が効能又は効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認され、さらに 2001 年 6 月には顆粒においても承認された。その後、2006 年 2 月からステロイド非抵抗性、あるいは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象に臨床試験を実施した結果、これらの患者に対しても本剤の有用性が確認されたため、2009 年 10 月に既効能又は効果を含める“重症筋無力症”を効能又は効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg、顆粒 0.2mg・1mg で承認された。関節リウマチに対しては動物での関節炎モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は 1993 年 1 月から開始され、その後過去の治療において他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)の少なくとも 1 剤で効果不十分な患者

に対しても有用性が確認されたため、2005年4月には“関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)”を効能又は効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認された。
また、ループス腎炎に対しては動物での腎炎モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は 1999 年 3 月からステロイドだけでは治療困難なループス腎炎患者を対象に実施され、その有用性が確認されたため、2007 年 1 月に“ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)”を効能又は効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認された。
潰瘍性大腸炎に対しては動物での炎症性腸疾患モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は 2001 年 2 月から開始され、中等症～重症の難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)潰瘍性大腸炎患者に対する有用性が確認されたため、2009 年 7 月に”難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)”を効能又は効果としてプログラフカプセルで承認された。
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対しては自己免疫疾患マウスの間質性肺炎モデル及びマウス・イヌ肺傷害モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は医師主導治験として 2007 年 8 月から開始され、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に対する有用性が確認されたため、2013 年 6 月に“多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎”を効能又は効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認された。プログラフカプセルは、第 17 改正日本薬局方(2016)より収載された。
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」、2002 年 12 月に「ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」、2008 年 6 月に「重症筋無力症」及び 2012 年 9 月に「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」の効能又は効果において、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) 移植領域

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) 1) 有効性検証試験」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)

(2) 重症筋無力症【カプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
1) 「重症筋無力症」に対する効能又は効果を初めて取得した免疫抑制剤である。
2) 1日1回夕食後投与。
3) T細胞の活性化を強力かつ選択的に抑制することにより、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制する。
(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
4) 重症筋無力症に伴う諸症状に1日1回投与で改善効果が認められる。
○QMG スコア(筋力の評価指標)・MG-ADL スコア(日常生活改善度の評価指標)の改善が期待できる。
○易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となるなど、QOLの向上が期待できる。
(「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)
5) ステロイドの減量が期待できる。
(「Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)
6) 承認時までの臨床試験における主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎、白血球増多、高血糖及び下痢、尿糖、リンパ球減少であった。市販後の調査における主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖、白血球増多、リンパ球減少、下痢、糖尿病及び高コレステロール血症であった。
(「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) 関節リウマチ【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】
1) 1日1回夕食後投与。
2) T細胞の活性化を抑制することにより、腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン(IL)-1β及びIL-6等の炎症性サイトカイン産生を抑制する。
(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3) リウマチ動物モデルにおいて有効性を示す。
○ラットコラーゲン関節炎において炎症並びに骨・軟骨病変を改善する。
○メトトレキサート(MTX)が効力を示さない発症後のラットアジュバント関節炎に対して有効であり、足組織中の炎症性サイトカインを抑制する。
(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
4) メトトレキサート(MTX)をはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)効果不十分例に対して有効である。
(「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」、「Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験」及び「Ⅴ.5.(5)患者・病態別試験」の項参照)
5) 疾患活動性の指標とされるCRP及び赤沈値をはじめとする米国リウマチ学会(ACR)各評価項目の多くは投与4～8週後に改善し、早期に効果が発現する。
(「Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)
6) 長期投与において効果が持続する。
(「Ⅴ.5.(4)2)安全性試験」の項参照)
7) 承認時までの臨床試験での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN上昇、クレアチニン上昇等の腎機能検査値異常、腹痛、下痢、悪心等の消化管障害、及びHbA1c上昇、血糖上昇等の耐糖能異常であった。主な感染症は、かぜ症候群、白癬、帯状疱疹等であった。市販後の調査等における主な副作用は白血球数増加、NAG上昇、BUN上昇、悪心、HbA1c上昇、糖尿病、下痢、腎機能障害、リンパ球数減少、尿中β_2ミクログロブリン増加であった。
(「Ⅷ.8.(2)その他の副作用◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)
8) 長期投与による副作用の発現増加はほとんど認められない。
(「Ⅴ.5.(4)2)安全性試験」の項参照)

(4) ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

1) 1 日 1 回夕食後投与。

2) T 細胞からのサイトカイン産生を抑制し、自己抗体の産生、免疫複合体の形成とその糸球体への沈着、補体の活性化を抑制する。

(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

3) 腎炎モデル動物において有効性を示す。

○マウス GVH 腎炎モデルにおいて、尿蛋白の増加、糸球体腎炎病理像の悪化を抑制し、自己抗体産生、補体 C3 低下及び糸球体への免疫複合体沈着を抑制する。

○ラット抗 Thy1.1 抗体誘発腎炎モデルにおいて、糸球体内でのサイトカイン(IL-2、インターフェロン(IFN)-γ)産生を抑制する。

(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

4) プラセボ対照の二重盲検比較試験で臨床的有用性が認められた免疫抑制剤である。

○最終時の疾患活動性合計スコアの変化率はプラセボ群に対して有意に大きかった。

○個々の指標においては、腎炎臨床所見の指標とされる 1 日尿蛋白量、免疫学的活動性の指標となる抗 dsDNA 抗体及び補体(C3)量を改善した。

(「Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

5) ステロイド抵抗性のループス腎炎に優れた臨床効果を示す。

(「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

6) 継続投与によりステロイドの減量効果が期待できる。

(「Ⅴ.5.(4)2)安全性試験」の項参照)

7) 主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 NAG 増加、鼻咽頭炎、高尿酸血症、白血球増多、クレアチニン上昇、下痢、血圧上昇、高血糖であった。

(「Ⅷ.8.(2)その他の副作用◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

8) 長期投与による副作用の発現増加は認められない。

(「Ⅴ.5.(4)2)安全性試験」の項参照)

(5) 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】

1) 1 日 2 回投与。

2) T 細胞を標的とした新しい作用機序の免疫抑制剤である。炎症性腸炎の病態モデルに有効性を示す。

○IL-10 欠損マウスにおいて、大腸炎発症を抑制するのみならず、発症した大腸炎をも改善する。

○IL-10 欠損マウスにおいて､経口投与時の大腸炎抑制作用は主に循環血を介して発現したと考えられる。

○IL-10 欠損マウスの大腸の粘膜固有層単核球(LPMC)における活性化 T 細胞のサイトカイン産生(IFN-γ、TNF-α)を抑制する。

○デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発大腸炎マウスの慢性病態を改善する。

(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

3) 2 週間で臨床症状の改善が認められ、短期間内に臨床的寛解が期待できる。

(「Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

4) 短期間内に活動期の下部消化管内視鏡所見、患者 QOL を改善する。

(「Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

5) 難治性潰瘍性大腸炎*におけるステロイドの減量効果が期待できる。

*:［承認された効能又は効果］難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)

(「Ⅴ.5.(5)患者・病態別試験」の項参照)

6) 承認時までの臨床試験において、最長 3 ヵ月間の継続投与による主な副作用・臨床検査値異常は、振戦、低マグネシウム血症、ほてり、尿中 NAG 増加、感覚異常、尿蛋白、高血糖、悪心であった。

市販後の調査において、主な副作用・臨床検査値異常は、振戦、低マグネシウム血症、腎機能障害、肝機能異常、頭痛、クレアチニン上昇であった。

(「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)

(6) **多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】**

1) 「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」に対する効能又は効果を本邦で初めて取得した免疫抑制剤。

2) 1 日 2 回投与。

3) T 細胞の活性化を抑制することにより、炎症性細胞の肺への浸潤及び活性化、並びに肺組織のアポトーシス及び線維化を軽減する。

○自己免疫疾患マウス SEB 誘発間質性肺炎モデルにおいて、肺胞における T 細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する。

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

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

(「Ⅵ.2.(2)**薬効を裏付ける試験成績**」の項参照)

4) ステロイド併用下 52 週後における生存率は 88.0%(22/25 例)であった。

(「Ⅴ.5.(5)**患者・病態別試験**」の項参照)

5) 呼吸機能検査値、動脈血ガス分析値、呼吸症状、ADL 及び QOL 指標、胸部 CT 所見について、ほとんどの項目で投与開始前に比べ改善が認められた。

(「Ⅴ.5.(5)**患者・病態別試験**」の項参照)

6) ステロイドの減量が可能である。

(「Ⅴ.5.(5)**患者・病態別試験**」の項参照)

7) 主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症、血中免疫グロブリン減少、高血糖、肝機能障害、糖尿病、血圧上昇、便秘、腎障害、間質性肺炎増悪、振戦であった。
市販後の調査において、主な副作用は、腎機能障害、高血圧、糖尿病、不眠症、振戦、帯状疱疹、肺炎であった。

(「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	

本剤は、「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」「ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」「重症筋無力症」「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」の効能又は効果において、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］
「ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」
［指定日：2002 年 12 月 2 日　指定番号：(14 薬)第 160 号］
「重症筋無力症」［指定日：2008 年 6 月 6 日　指定番号：(20 薬)第 210 号］
「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」
［指定日：2012 年 9 月 13 日　指定番号：(24 薬)第 288 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

プログラフカプセル 0.5mg、プログラフカプセル 1mg、プログラフカプセル 5mg
プログラフ顆粒 0.2mg、プログラフ顆粒 1mg

（2）洋名

Prograf Capsules 0.5mg、Prograf Capsules 1mg、Prograf Capsules 5mg
Prograf Granules 0.2mg、Prograf Granules 1mg

（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)

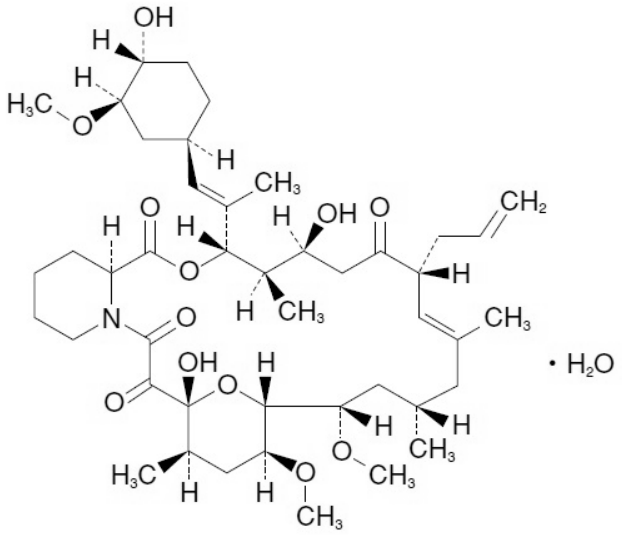
（2）洋名（命名法）

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(1-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。

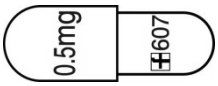
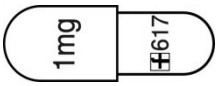
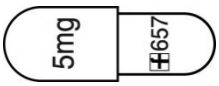
Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

プログラフカプセル 0.5mg、プログラフカプセル 1mg、プログラフカプセル 5mg：硬カプセル剤
プログラフ顆粒 0.2mg、プログラフ顆粒 1mg：顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
プログラフカプセル 0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色			607
			号数	重量	
			5 号	約 93mg	
プログラフカプセル 1mg	硬カプセル剤	白色			617
			号数	重量	
			5 号	約 93mg	
プログラフカプセル 5mg	硬カプセル剤	灰赤色			657
			号数	重量	
			4 号	約 180mg	

カプセル内容物：白色の粉末

	剤形	顆粒の色	アルミ袋の色	内容物重量
プログラフ顆粒 0.2mg	顆粒剤	白色	淡緑色	約 100mg
プログラフ顆粒 1mg	顆粒剤	白色	ピンク色	約 500mg

(3) 識別コード

プログラフカプセル 0.5mg　表示部位：カプセル／表示内容：607
プログラフカプセル 1mg　表示部位：カプセル／表示内容：617
プログラフカプセル 5mg　表示部位：カプセル／表示内容：657

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

<table>
<tr><th></th><th>有効成分</th><th>添加剤</th></tr>
<tr><td>プログラフカプセル 0.5mg</td><td>1 カプセル中に日局 タクロリムス水和物 0.51mg(タクロリムスとして 0.5mg)</td><td rowspan="3">内容物：
乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
カプセル本体：
ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム</td></tr>
<tr><td>プログラフカプセル 1mg</td><td>1 カプセル中に日局 タクロリムス水和物 1.02mg(タクロリムスとして 1mg)</td></tr>
<tr><td>プログラフカプセル 5mg</td><td>1 カプセル中に日局 タクロリムス水和物 5.1mg(タクロリムスとして 5mg)</td></tr>
<tr><td>プログラフ顆粒 0.2mg</td><td>1 包(0.1g)中に日局 タクロリムス水和物 0.204mg(タクロリムスとして 0.2mg)</td><td rowspan="2">乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム</td></tr>
<tr><td>プログラフ顆粒 1mg</td><td>1 包(0.5g)中に日局 タクロリムス水和物 1.02mg(タクロリムスとして 1mg)</td></tr>
</table>

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg

熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質Ⅸ及びＸＩ

湿度により生成する可能性のある分解物：類縁物質ＸＩ

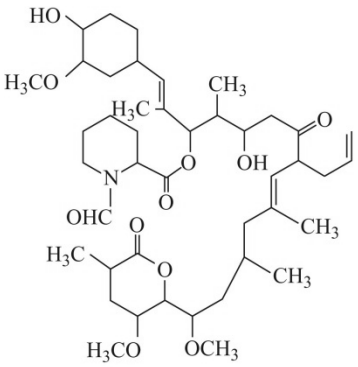
光により生成する可能性のある分解物：類縁物質Ⅵ

プログラフ顆粒 0.2mg・1mg

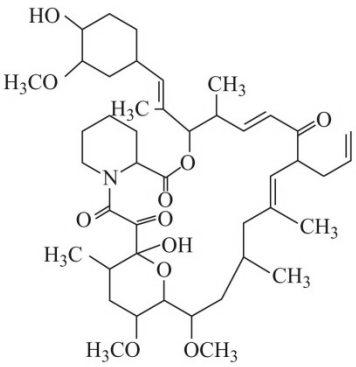
製剤の長期保存試験及び加速試験において、熱分解物と考えられる類縁物質Ⅸ及びＸＩがわずかに生成する。また、本品はアルミ袋に分包されているため、湿度及び光に対しては安定である。

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

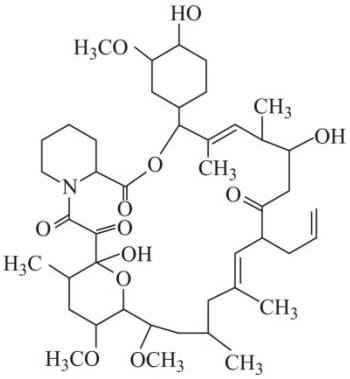
類縁物質Ⅵ



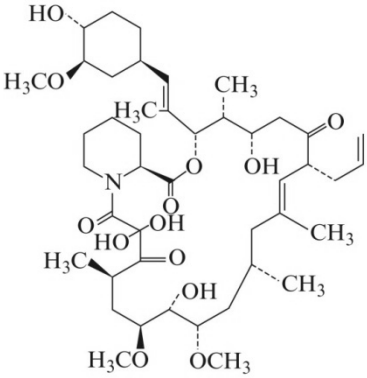
類縁物質Ⅸ



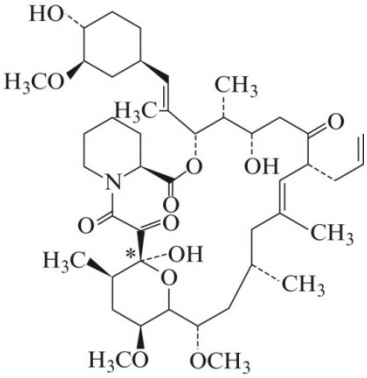
類縁物質ＸＩ



互変体Ⅰ



互変体Ⅱ
(タクロリムスの＊位置でのエピマー)



6. 製剤の各種条件下における安定性

＜プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP 包装＋アルミ包装(乾燥剤入り)＋個装箱	36 箇月	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加が認められた。
苛酷試験	PTP 包装アルミ包装なし※1)	30℃、60%RH	PTP 包装(アルミ包装なし)	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溶出の遅延傾向が認められた。
		30℃、75%RH	PTP 包装(アルミ包装なし)	3 箇月	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加が認められた。
	熱	5℃⇔40℃ 75%RH※2)	PTP 包装＋アルミ包装(乾燥剤入り)	2 箇月 (2 サイクル)	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加が認められた。
	光	1000lx (室温)	PTP 包装及びシャーレ開放	50 日	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加が認められた。

測定項目：性状、類縁物質、水分、互変体、溶出性、含量

※1)PTP 包装アルミ包装なしは、プログラフカプセル 1mg と 5mg のみで実施した。

※2)1 サイクル：5℃で 1 ヵ月保存した後、40℃・75%RH で 1 ヵ月保存する。

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
無包装	温度	40℃	褐色ガラス瓶、密栓	3 箇月	いずれの項目も規格内であった。
	湿度	30℃、75%RH	褐色ガラス瓶、開放	3 箇月	いずれの項目も規格内であった。
	光	1000lx	シャーレ、開放	25 日	いずれの項目も規格内であったが、含量の低下が認められた。

測定項目：性状、溶出性、含量

(社)日本病院薬剤師会の『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)』に記された標準的な保存条件にて実施

＜プログラフ顆粒 0.2mg・1mg＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	アルミ包装	36 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	温度	50℃	アルミ包装	3 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。
	湿度	25℃、84%RH	シャーレ、開放	3 箇月	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加が認められた。
	光	1000lx	シャーレ、開放	50 日	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。
		近紫外蛍光ランプ		24 時間	類縁物質の増加及び含量の低下が認められ 24 時間時点で規格外となった。それ以外の項目は規格内であった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、互変体、溶出性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)により試験を行う。

1)プログラフカプセル 1mg・5mg

条　件：回転数 毎分 100 回転

試験液：水を減圧下で 10 分間脱気したもの

結　果：60 分間の溶出率が 75%以上

2)プログラフカプセル 0.5mg、プログラフ顆粒 0.2mg・1mg

条　件：回転数 毎分 50 回転

試験液：ヒドロキシプロピルセルロース(分子量約 100000)溶液(1→20000)にリン酸を加えて pH4.5 とした液を脱気したもの

結　果：60 分間の溶出率が 75%以上

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

＜プログラフカプセル 0.5mg＞ ：100 カプセル(10 カプセル×10、乾燥剤入り)
＜プログラフカプセル 1mg＞ ：100 カプセル(10 カプセル×10、乾燥剤入り)
＜プログラフカプセル 5mg＞ ： 20 カプセル(10 カプセル×2、乾燥剤入り)
＜プログラフ顆粒 0.2mg＞ ： 50 包
＜プログラフ顆粒 1mg＞ ： 50 包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg＞

PTP ：表－ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、裏－アルミニウム

ピロー ：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

＜プログラフ顆粒 0.2mg・1mg＞

分包 ：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
　腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）【カプセルのみ該当】
○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意
＜骨髄移植＞
5.1 HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
5.2 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。
＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
5.3 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
5.5 治療指針等を参考に、難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)であることを確認すること。
5.6 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 5mg のみ該当】
5.2 治療指針等を参考に、難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)であることを確認すること。
5.3 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)
＜骨髄移植＞
5.1「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。
＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
5.2 ステロイド非抵抗性重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、ステロイドから離脱できた症例がみられたが、その症例数は少なく、ステロイド非投与期間も限定的であった。また、市販後の調査において、ステロイド剤未治療例における使用例が報告されたことから、記載した。
＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
5.3 本剤の関節リウマチに対する適応は、既存治療で効果不十分な場合に限られていることから、それらをより明確にするために具体的に記載した。
＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
5.4 ループス腎炎において急性期のような疾患活動性の高い時期には、寛解導入を目的とした強力な免疫抑制を狙った初期治療が優先的に行われる。また、疾患活動性の高い状態における本剤の有効性及び安全性に関するエビデンスも得られていないことから、注意を喚起するために記載した。
＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
5.5 潰瘍性大腸炎の治療指針等によれば、難治性の潰瘍性大腸炎とは、ステロイド療法下にありながら、ステロイド抵抗性又はステロイド依存性を呈する状態であるとされている。これに基づいて本剤の適用を考慮する必要があるため、記載した。

5.6 タクロリムスの寛解導入剤としての臨床評価は行われているが、維持療法としての臨床評価は行われていないため、有効性及び安全性が確立していない旨を記載した。

＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 5mg のみ該当】

5.2 潰瘍性大腸炎の治療指針等によれば、難治性の潰瘍性大腸炎とは、ステロイド療法下にありながら、ステロイド抵抗性又はステロイド依存性を呈する状態であるとされている。これに基づいて本剤の適用を考慮する必要があるため、記載した。

5.3 タクロリムスの寛解導入剤としての臨床評価は行われているが、維持療法としての臨床評価は行われていないため、有効性及び安全性が確立していない旨を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜腎移植の場合＞

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

＜肝移植の場合＞

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

＜心移植の場合＞

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

＜肺移植の場合＞

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

＜膵移植の場合＞

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

＜小腸移植の場合＞

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

＜骨髄移植の場合＞

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

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

＜重症筋無力症の場合＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

＜関節リウマチの場合＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

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

＜ループス腎炎の場合＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

＜潰瘍性大腸炎の場合＞【カプセルのみ該当】

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

＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合＞【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜重症筋無力症＞[3,4)]

既承認効能又は効果*を取得する際に実施した前期第Ⅱ相試験、長期投与試験及び発売後の製造販売後調査を参考に、国内臨床試験(F506-CL-0601試験、F506-CL-0602試験)を受けて設定した。

既承認取得時に実施した前期第Ⅱ相試験、長期投与試験及び発売後の製造販売後調査において、3mgの1日1回、夕食後に経口投与による有用性が認められており、重大な副作用は報告されていない。

国内臨床試験(F506-CL-0601 試験、F506-CL-0602 試験)の結果、既承認効能又は効果の患者集団に該当しない重症筋無力症患者においても安全性が確認され、有効性を示している。(「Ⅴ.5.(4)1)②v)重症筋無力症」及び「Ⅴ.5.(4)2)⑤重症筋無力症」の項参照)

*既承認効能又は効果…2000年9月に本剤で承認された「全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合」を指す。

＜関節リウマチ＞[5)]

第Ⅱ相パイロット試験(試験番号61)、前期第Ⅱ相試験(試験番号62、試験番号64)を参考に、後期第Ⅱ相試験(試験番号63)、及び第Ⅲ相試験(試験番号RA01、試験番号RA02)を受けて設定をした。

後期第Ⅱ相試験(試験番号64)における1.5mg又は3mgの1日1回夕食後経口投与による安全性の検討から、65歳以上の高齢者の用法及び用量は1.5mg/日から投与を開始し、安全性に留意しながら症状に応じて最大3mg/日まで増量可能と設定している。(「5.(4)1)①vi)a)後期第Ⅱ相用量検索試験(非高齢者)、「Ⅴ.5.(4)1)①vi)b)「後期第Ⅱ相用量検索試験(高齢者)」及び「Ⅴ.5.(5)6)①高齢者試験」の項参照)

＜ループス腎炎＞[6)]

関節リウマチでの用量を参考として3mgの1日1回夕食後経口投与を用いた第Ⅱ相試験(試験番号LN91)、第Ⅲ相試験(試験番号LN02)、及び継続試験(試験番号LN01、試験番号LN03)において安全性、有効性が確認されたことを受け設定した。

ループス腎炎及び関節リウマチの両病態動物モデルマウスによる試験において、ほぼ同様の投与量で同程度の有効性が示されている[7,8)]。(「Ⅴ.5.(3)7)ループス腎炎」及び「Ⅴ.5.(4)②vii)ループス腎炎」の項参照)

＜潰瘍性大腸炎＞[9)]

前期第Ⅱ相試験(試験番号UC03)、後期第Ⅱ相試験(試験番号UC04)及び国内における移植領域での安全性情報を参考に、第Ⅲ相試験(試験番号CL-1107、試験番号CL-1108)を受け設定をした。

前期第Ⅱ相試験(試験番号UC03)、後期第Ⅱ相試験(試験番号UC04)及び国内における移植領域での安全性情報から、体重換算による投与量を設定するとともに血中トラフ濃度をモニタリングし投与量を調節する方法で設定することが確認された。(「Ⅴ.5.(3)8)潰瘍性大腸炎」、「Ⅴ.5.(4)1)①viii)潰瘍性大腸炎」、「Ⅴ.5.(4)1)②viii)潰瘍性大腸炎」及び「Ⅴ.5.(4)2)⑧潰瘍性大腸炎」の項参照)

＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞[10)]

海外・国内臨床研究[11-13)]、移植領域での安全性データ、既承認の自己免疫疾患における本剤の用量を参考に医師主導治験を受け設定した。

海外・国内臨床研究[11-13)]では、本剤は1回0.0375mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与を開始し、その後は全血中トラフ濃度5～20ng/mLの範囲で患者の臨床反応及び忍容性に基づき投与量を調節し安全性に関して新たな対応を要する事象は認められず、有効性が確認された。

移植領域でのデータの集積より、血中濃度が20ng/mL以上で持続されたとき、腎機能障害等の発現頻度の増加が確認されている。(「Ⅴ.5.(3)9)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」及び「Ⅴ.5.(5)9)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」の項参照)

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。

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08；16.1.10 参照］

7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。

【カプセル 5mg のみ該当】

7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08；16.1.6 参照］

7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。

【顆粒のみ該当】

7.2 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08；16.1.6 参照］

7.2.2 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上 0.5mg カプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。

7.2.3 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。

7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与 12 時間後)をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。［11.1.1 参照］

7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。

＜肝移植、腎移植及び骨髄移植＞

7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照］

＜骨髄移植＞

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

7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10～20ng/mL とすること。

＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

7.9 高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3mg に増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。［9.8 参照］

＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
7.10 副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を 2 カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
7.11 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
7.12 原則、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。［17.1.12 参照］
7.12.1 初回投与から 2 週間まで
・初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
・1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
・2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時(3 回目)の用量調節を実施する。
7.12.2 2 週以降
・投与開始後 2 週時(3 回目)の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
7.14 2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
7.15 通常、3 カ月までの投与とすること。
＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 5mg のみ該当】
7.8 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
7.9 原則、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。［17.1.8 参照］
7.9.1 初回投与から 2 週間まで
・初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
・1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
・2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時(3 回目)の用量調節を実施する。
7.9.2 2 週以降
・投与開始後 2 週時(3 回目)の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
7.9.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
7.10 カプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
7.11 2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
7.12 通常、3 カ月までの投与とすること。
＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
7.16 1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。［17.1.13 参照］

(解説)

＜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 顆粒はカプセルと生物学的同等性が検証されていないため、カプセル又は顆粒使用時の留意点として、生物学的同等性が検証されていないこと、原則として使用する対象、両剤の切り換えあるいは併用に際して血中濃度を確認する旨記載した。さらに、「警告」の項にも両剤の切り換えあるいは併用時には血中濃度を確認する旨を記載すると共に、「薬物動態」の項に両剤投与時の血中濃度パラメータを記載し、医療関係者に注意を喚起した。

7.3 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(およそ投与 12 時間後)をできるだけ 20ng/mL 以下に維持することについては、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。

7.4 本剤による治療中に、他の免疫抑制剤が併用される可能性があるため、併用時における過度の免疫抑制に対する注意を喚起した。また、多剤免疫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。

＜肝移植、腎移植及び骨髄移植＞

7.5「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。

＜骨髄移植＞

7.6 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。

7.7 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。

＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

7.8 移植領域では、本剤の副作用発現頻度に血中濃度依存性がみられており、重症筋無力症においても投与開始の比較的早期にはできるだけ血中濃度を測定し、血中濃度が高い場合には投与量を調節し、副作用の発現を抑制する必要がある。なお、重症筋無力症では血中濃度に関する情報が十分でなく、移植領域で得られた血中濃度に関する情報を一つの目安とするため、移植領域に合わせて測定時間はおよそ投与 12 時間後とした。

また、本剤の投与により寛解などの十分な効果が得られた場合には、徐々に減量を試みることが安全性上望ましい。

＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

7.9 関節リウマチの高齢者における用法及び用量は「1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる」であることから、第Ⅲ相高齢者試験における用法及び用量を参考に、3mg への増量のための目安を示した。

＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

7.10 ループス腎炎の臨床試験において、血中濃度と有効性には明確な相関を認めず、有害事象発現例の血中濃度が必ずしも高いとは言えない結果が得られている。また、1 回 3mg、1 日 1 回の長期投与によって、高い血中濃度が持続することはないと考えられるが、ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害であり、本剤が長期投与されることも考慮すると、安全性をより確たるものとし、定期的に血中濃度を測定することが望ましい。また本剤を漫然と投与することがないよう、無効と判断した場合には投与を中止する必要がある。なお第Ⅲ相試験において投与約 1 ヵ月(4 週)以降で本剤群がプラセボ群に対して有意な改善を示していること、また臨床試験における無効中止例では、投与開始後概ね 2 ヵ月以上観察した後に腎炎所見及び免疫学的所見で効果が認められなかったとして中止されていることより、2 ヵ月以上投与継続し無効であった場合には中止するか、他の治療法に変更することが望ましいとした。さらに、本剤の効果が十分得られた場合は同一用量を漫然と継続投与するのではなく、安全性の観点から減量することが望ましい。

＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

7.11 本剤により有効で安全な潰瘍性大腸炎の治療を行うためには、治療初期に血中トラフ濃度に応じた頻回な投与量調節を必要とすることから、治療初期は入院又はそれに準じた管理が望ましい旨を記載した。

7.12「臨床成績」の項の用量調節方法に沿って治療を行う際に、特に血中濃度モニタリング及び用量調節の実施時期、並びに食事条件が重要であることから、注意点を具体的に記載した。本剤の 1 日あたりの投与量の上限は 0.3mg/kg としているが、臨床現場では、早期に目標血中濃度に到達することが重要との考え方に基づき、初回投与時に 1 日あたり 0.3mg/kg 超の用量が投与される場合がある。市販後の調査において、初回投与時の 1 日あたりの投与量が 0.3mg/kg 超の症例においても、臨床的に大きな問題はないと考えられた。そのため、市販後の調査による使用実態を踏まえ、本剤の 1 日あたりの投与量の上限についての記載を「原則」と変更した。

7.13 潰瘍性大腸炎の適応を有するのはカプセル剤のみであるため、0.5mg 刻みの用量調節となることから、その旨を記載した。

7.14 潰瘍性大腸炎において本剤の治療効果がみられるまでの期間は 2 週間以内と早く、この期間内に効果発現の兆候が認められない症例では継続投与によっても十分な改善が望めない可能性がある。そのため、副作用の発現を考慮すると、2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の投与を中止し、他の適切な治療に切り換えるのが望ましいことから、その旨を記載した。

7.15 本剤の投与によって潰瘍性大腸炎が臨床的寛解に至り、維持療法への切り換えが可能となる時期は本剤の投与開始よりおよそ 3 ヵ月であることから、投与期間の目安を設けた。

＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 5mg のみ該当】

7.8 本剤により有効で安全な潰瘍性大腸炎の治療を行うためには、治療初期に血中トラフ濃度に応じた頻回な投与量調節を必要とすることから、治療初期は入院又はそれに準じた管理が望ましい旨を記載した。

7.9「臨床成績」の項の用量調節方法に沿って治療を行う際に、特に血中濃度モニタリング及び用量調節の実施時期、並びに食事条件が重要であることから、注意点を具体的に記載した。本剤の 1 日あたりの投与量の上限は 0.3mg/kg としているが、臨床現場では、早期に目標血中濃度に到達することが重要との考え方に基づき、初回投与時に 1 日あたり 0.3mg/kg 超の用量が投与される場合がある。市販後の調査において、初回投与時の 1 日あたりの投与量が 0.3mg/kg 超の症例においても、臨床的に大きな問題はないと考えられた。そのため、市販後の調査による使用実態を踏まえ、本剤の 1 日あたりの投与量の上限についての記載を「原則」と変更した。

7.10 潰瘍性大腸炎の適応を有するのはカプセル剤のみであるため、0.5mg 刻みの用量調節となることから、その旨を記載した。

7.11 潰瘍性大腸炎において本剤の治療効果がみられるまでの期間は 2 週間以内と早く、この期間内に効果発現の兆候が認められない症例では継続投与によっても十分な改善が望めない可能性がある。そのため、副作用の発現を考慮すると、2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の投与を中止し、他の適切な治療に切り換えるのが望ましいことから、その旨を記載した。

7.12 本剤の投与によって潰瘍性大腸炎が臨床的寛解に至り、維持療法への切り換えが可能となる時期は本剤の投与開始よりおよそ 3 ヵ月であることから、投与期間の目安を設けた。

＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

7.16「用法及び用量に関連する注意」7.3 にも記載しているとおり、本剤は移植領域でのデータ集積から、20ng/mL 以上の血中濃度が持続すると腎機能障害等の副作用の発現頻度が増加することが認められていることから、副作用の発現を防ぐことを目的として、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg と記載している。また、本剤による有効で安全な治療を行うためには、全血中トラフ濃度での調節が重要となるため、本剤投与後に測定された全血中トラフ濃度に基づき、投与量調節をすることとした。

7.17 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の適応を有するのは 0.5mg 及び 1mg のカプセル剤のみであり、0.5mg 刻みの用量調節となることから、その旨を記載した。

7.18 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験では、本剤投与開始時よりステロイド剤が併用されており、症状の安定に伴い、ステロイド用量が減量される傾向がみられたため、その旨を記載した。

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

腎移植の移植前投与期間延長を検討した試験

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

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

5）重症筋無力症

臨床試験一覧

試験番号 試験区分	試験の種類	対象患者 組み入れ例数	用法及び用量	投与期間
前期 第Ⅱ相	オープン	ステロイド抵抗性 胸腺摘除全身型重症筋無力症患者 19 例	3mg/日 1 日 1 回 夕食後経口投与(適宜増減可、上限 5mg/日)	16 週間 ［対象観察期間 4 週間］
長期投与 (継続)	オープン	ステロイド抵抗性 胸腺摘除全身型重症筋無力症患者(前期第Ⅱ相試験からの継続例)12 例	3mg/日 1 日 1 回 夕食後経口投与(適宜増減可、上限 5mg/日)	最長 88 週間 ［28 週時点中間集計］
F506-CL-0601 第Ⅲ相	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	ステロイド非抵抗性・胸腺摘除/非摘除重症筋無力症患者 80 例	3mg/日 1 日 1 回 夕食後経口投与 プラセボ	28 週間
F506-CL-0602 第Ⅲ相	非盲検 非対照 (オープン試験)	ステロイド抵抗性･胸腺非摘除重症筋無力症患者 11 例	3mg/日 1 日 1 回 夕食後経口投与(適宜用量変更可、上限 3mg/日)	28 週間 ［中間成績］
F506-CL-0603 第Ⅲ相 継続投与	非盲検 非対照 (オープン試験)	ステロイド非抵抗性・胸腺摘除/非摘除重症筋無力症患者(第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験からの移行例) ステロイド抵抗性･胸腺非摘除重症筋無力症患者(第Ⅲ相非盲検非対照試験からの移行例)計 73 例	3mg/日 1 日 1 回 夕食後経口投与(適宜用量変更可、上限 3mg/日)	28 週間 (前試験を含め最長 56 週間)

6）関節リウマチ

臨床試験一覧

試験区分		試験番号	試験の種類	対象 症例数(投与例)	用法及び用量	投与期間
第Ⅱ相 パイロット試験		61	非盲検	関節リウマチ 間欠投与 11 例、連日投与 18 例	週 2 回間欠投与(1 回 5mg → 7mg → 9mg 漸増)、又は 1 日 1 回連日投与(1 回 3mg→4mg →5mg 漸増)	12～24 週間
前期第Ⅱ相	短期投与	62	非盲検 無作為化 群間比較	関節リウマチ 1.5mg 群 34 例、3mg 群 36 例	1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	16 週間
	継続投与		非盲検	関節リウマチ 1.5mg 群 19 例、3mg 群 26 例	1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	最長 2 年間
後期第Ⅱ相	用量検索 比較試験	63	二重盲検 群間比較	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ プラセボ群 74 例 1.5mg 群 68 例 3mg 群 70 例	プラセボ、1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	16 週間
	用量検索試験後 継続試験	67	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ 66 例	初期量 1.5mg を 1 日 1 回投与、以降 3mg(1 日 1 回投与)まで増量可	最長 88 週間
	高齢者試験	64	非盲検	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ 1.5mg 群 43 例、3mg 群 31 例	1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	16 週間
	高齢者試験後 継続試験	65	非盲検	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ 27 例 (前試験投与群 1.5mg 群 15 例、3mg 群 12 例)	後期第Ⅱ相高齢者試験終了時用量(3mg まで)を 1 日 1 回投与	最長 88 週間
第Ⅲ相	ミゾリビンとの比較試験	RA01	二重盲検 群間比較	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ 3mg 群 103 例 ミゾリビン群 101 例	本剤 3mg を 1 日 1 回、又はミゾリビン 50mg を 1 日 3 回投与	28 週間
	比較試験後 継続試験	RA03	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ 115 例	3mg を 1 日 1 回投与	最長 76 週間
	高齢者試験	RA02	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ 57 例	初期量 1.5mg を 1 日 1 回投与、6 週後以降 3mg(1 日 1 回投与)まで増量可	28 週間
	高齢者試験後 継続試験	RA04	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ 39 例	第Ⅲ相高齢者試験終了時用量(3mg まで)を 1 日 1 回投与	最長 76 週間
第Ⅲ相二次継続試験 (中間報告)		RA68	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の関節リウマチ 93 例	後期第Ⅱ相試験後継続投与試験終了時用量(3mg まで)を 1 日 1 回投与	承認までの期間

7）ループス腎炎

臨床試験一覧

試験区分		試験の種類	対象/投与症例数	用法及び用量	投与期間
28週試験	第Ⅱ相 (LN91)	非盲検 非対照	ループス腎炎(ステロイドでは治療困難な患者)：21 例	1 回 3mg、1 日 1 回夕食後経口投与 1 日 5mg を上限に適宜増減	28 週間
	第Ⅲ相 (LN02)	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	ループス腎炎(免疫異常を認め、ステロイドでは治療困難な患者) 試験薬：28 例、プラセボ：35 例	試験薬： 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後経口投与	28 週間
				プラセボ	
継続試験	第Ⅱ相 (LN91)	非盲検 非対照	第Ⅱ相試験(28 週)の参加患者：13 例	1 回 3mg、1 日 1 回夕食後経口投与 1 日 5mg を上限に適宜増減	最長 76 週間［第Ⅱ相試験(28 週)を含めて最長 104 週間］
	第Ⅱ相 (LN01)	非盲検 非対照	第Ⅱ相試験(104 週まで)の参加患者：4 例†	1 回 3mg、1 日 1 回夕食後経口投与 1 日 5mg を上限に適宜増減	承認まで
	第Ⅲ相 (LN03)	非盲検 非対照	第Ⅲ相試験(28 週)の参加患者：29 例†	1 回 3mg、1 日 1 回夕食後経口投与 1 日 3mg を上限に適宜増減	承認まで

† 申請後に中間集計された症例数

8）潰瘍性大腸炎

臨床試験一覧

試験区分		デザイン 対照の種類	診断選択基準	投与量/投与経路/投与方法 投与例数	投与期間
短期試験	前期 第Ⅱ相 (UC03)	非盲検 非対照	活動期の潰瘍性 大腸炎 ステロイド抵抗性 中等症～重症	初回投与量：1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回経口投与 目標トラフ濃度；10～15ng/mL：10 例	4 週間
	後期 第Ⅱ相 (UC04)	二重盲検群間 比較プラセボ	活動期の潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性又は 難治性 中等症～重症	初回投与量：1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回経口投与 目標トラフ濃度；10～15ng/mL：21 例 目標トラフ濃度；5～10ng/mL：22 例 プラセボ：20 例	2 週間
	第Ⅲ相 (CL-1107)	二重盲検群間 比較プラセボ	活動期の潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性又は ステロイド依存性 中等症～重症	初回投与量：1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回経口投与 目標トラフ濃度；10～15ng/mL：32 例 プラセボ：30 例	2 週間
最長12週試験	第Ⅲ相 (CL-1108)	非盲検 非対照	活動期の潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性又は ステロイド依存性 重症	初回投与量：1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回経口投与 目標トラフ濃度；10～15ng/mL 投与後 2 週以降は 5～10ng/mL：11 例	最長 12 週間
			第Ⅲ相(短期)のプラセボ群の患者	初回投与量：1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回経口投与 目標トラフ濃度；10～15ng/mL 投与後 2 週以降は 5～10ng/mL：21 例	

継続試験	前期 第Ⅱ相 (UC03)	非盲検 非対照	前期第Ⅱ相(短期)と同じ	1日2回経口投与 目標トラフ濃度；5～10ng/mL (ただし再燃時は 15ng/mL まで増量可)：10例	2006年3月まで継続可
	後期 第Ⅱ相 (UC04)	非盲検 非対照	後期第Ⅱ相(短期)と同じ	1日2回経口投与 目標トラフ濃度； 5～15ng/mL 緩解導入後は5～10ng/mL：61例	2006年3月まで継続可
	第Ⅲ相 (CL-1107)	非盲検 非対照	第Ⅲ相(短期)と同じ	1日2回経口投与 目標トラフ濃度；5～10ng/mL：21例	最長10週間(第Ⅲ相(短期)を含めて最長12週間)

9）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	対象/投与例数	用法及び用量	投与期間
第Ⅱ/Ⅲ相 (医師主導治験)	多施設 非盲検	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎：25例	初期投与量：0.075mg/kg/日、 1日2回経口投与 最大投与量：0.3mg/kg/日 目標トラフ濃度：5～10ng/mL	52週間

（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

① 承認時までの臨床試験[14, 15)]

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、プログラフ注射液の初期量として0.03～0.05mg/kgを12時間ごとに4～12時間かけて点滴静注し、内服可能となればプログラフカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを1日2回の経口投与に切り換えた。

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、プログラフ注射液の初期量として0.075mg/kg(16例)又は0.03mg/kg(45例)を12時間ごとに4時間点滴し、内服可能となればプログラフカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを1日2回の経口投与に変更、あるいは術前より初期量として0.075mg/kg/日を1日2回経口投与(59例)した。これらの患者の6ヵ月生存率は各々75%、87%、80%で、全例の平均は81.7%であった。

② カプセルから顆粒への切り換え試験[16)]

対象及び投与方法：　生体部分肝移植後、すでにタクロリムスカプセルを4週間以上投与された移植肝機能などの全身状態が安定している3歳以上の患者を対象として、タクロリムスカプセルと同じ用法及び用量にて顆粒を4週間投与した。顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)し、拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とした。

結果：　顆粒剤切り換え後4週間において、3例全例に拒絶反応の発現はみられなかった。移植肝の生着状況についても機能廃絶に至った例はなく、全例生着していた。顆粒に切り換えた後の移植肝機能は1例が切り換え前と変わりなく安定し、2例では感染性肝炎の合併によりやや不安定であった。

顆粒の有効性をカプセルと比較して評価した判定では、全例がカプセルと同等であると判定された。

(注)肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。
肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。」である。

2）骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

① 移植片対宿主病（GVHD）予防効果[1,17,18]

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 grade Ⅱ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、国内で骨髄移植後の GVHD の予防を目的に、プログラフ注射液の初期量として 1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上かけて 1 日 2 回又は 24 時間点滴静注し、内服可能になればプログラフカプセルの初期量として 1 回 0.075mg/kg 又は 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与に切り換えた。移植後 100 日時点において、有効性解析対象症例 125 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる grade Ⅱ以上の急性 GVHD の発症は 18 例(14.4%)であった。

② 移植片対宿主病（GVHD）治療効果[19]

承認時までの臨床試験(1990～1993 年)において、骨髄移植後の GVHD 発現例 39 例(急性 GVHD 13 例、慢性 GVHD 26 例)にプログラフ注射液の初期量として 0.05mg/kg を 12 時間ごとに 4 時間以上をかけて点滴静注し、内服可能となればプログラフカプセルの初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回の経口投与に切り換えた。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注射液の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。
骨髄移植に対する承認された経口剤の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。」である。

3）腎移植における拒絶反応の抑制

① 一次治療[20-23]

対象及び投与方法：　腎移植患者 37 例を対象とし、初期量としてタクロリムス 1 回 0.075mg/kg を 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。

上記の成績を含め、承認時までの臨床試験(1990～1994 年)において、腎移植後の一次治療効果は 186 例(生体腎移植 121 例、死体腎移植 65 例)で検討され、このうち 35 例ではプログラフ注射液の初期量として 1 回 0.075mg/kg を 1 日 2 回 4 時間点滴し、内服可能になればプログラフカプセルの初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与に切り換えた。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 回経口投与し、術後はプログラフ注射液の初期量として 1 回 0.10mg/kg を 24 時間点滴静注後、内服可能になればプログラフカプセルの初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与に切り換えた。

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。

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

② カプセルから顆粒への切り換え試験[24]

対象及び投与方法：　腎移植後 6 ヵ月以上経過し、移植腎機能などの全身状態が安定している 16 歳以上の患者を対象とし、継続投与中のタクロリムスカプセルと同じ用法及び用量にてタクロリムスカプセルを 4 週間投与した後、顆粒に切り換え同じ用法及び用量にて 4 週間投与した。ただし、拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とした。

結果：　有効性解析対象症例 9 例全例において、顆粒投与中に拒絶反応はみられず、移植腎機能は安定しており、カプセルと同様の効果が得られた。

両剤形の投与期間中の血中トラフ濃度を検討した結果、バラツキがあるものの、その比(顆粒/カプセル)の平均値は 0.92 とほぼ 1 に近い値であった。

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

腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。」である。

4）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

5）重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】[25-27]

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症 19 例(18～59 歳)に既存薬剤(ステロイド剤､抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した。本試験(前期第Ⅱ相試験)の評価期間は 16 週間で、本剤は 1 日 1 回 3mg を夕食後経口投与とし、効果不十分でかつ安全性に問題がないことが確認できた場合、医師の判断で 1 回 0.5mg 又は 1mg を目安として増量してもよいこととしたが、1 日の投与量の上限は 5mg とした。

その結果、14 例で筋力等の改善を認め、易疲労感の改善や、入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた。また、ステロイド剤を併用していた 18 例中 3 例でステロイド剤の減量が可能となった。

(注)重症筋無力症に対する承認された用法及び用量は、「通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。」である。

6）関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[28]

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

結果:　有効性解析対象症例 64 例において､最終全般改善度の中等度改善以上の改善率は 1.5mg 群 51.7%(15/29 例)､3mg 群 65.7%(23/35 例)で両群ともに有効性が示唆された。疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)無効例 27 例における有効性については、中等度改善以上の改善率は 1.5mg 群 20.0%(2/10 例)、3mg 群 58.8%(10/17 例)であり、3mg 群でより高い有効性が示唆された。副作用は、安全性解析対象 68 例において、随伴症状が 1.5mg 群で 33 例中 6 例(18.2%)に 9 件、3mg 群で 35 例中 2 例(5.7%)に 4 件、臨床検査値異常変動が 1.5mg 群で 30 例中 11 例(36.7%)に 29 件、3mg 群で 36 例中 15 例(41.7%)に 39 件発現した。重篤な副作用として、3mg 群に脳塞栓が発現した。主な副作用は、消化管障害、腎機能異常及び電解質異常、並びに耐糖能異常であった。認められた副作用の多くは消失又は軽快した。クレアチニン値の推移については、3mg 群で上昇例が多く、NSAID 2 剤併用例ではクレアチニン値上昇が発現しやすい傾向が認められた。

(注)関節リウマチに対する承認された効能又は効果は､「関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)」であり、用法及び用量は「通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。」である。

7）ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[29]

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

結果：　有効性解析対象症例 16 例では､1 日尿蛋白量の減少傾向を認めるとともに､免疫学的活動性［抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、補体(C3、C4、CH50)］では有意な増減を認め、全般改善度では中等度改善以上の改善率が 62.5%(10/16 例)と高かった。また、進行性病変を形成する本疾患で、悪化(軽度以上の悪化)の症例はなく、全例が不変～著明改善と判定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった重篤な副作用として耐糖能障害、投与中止を要した下痢、胸痛がそれぞれ 1 例にみられたが、本剤の中止・休薬及びその他の適切な処置により消失(回復)した。その他の症例では治験の継続に影響するような副作用を認めなかった。

(注)ループス腎炎に対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。」である。

8）潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】[30,31]

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

結果：　「DAI スコアによる改善度」でみた改善率は、投与後 2 週 100%(10/10 例)及び 4 週 9/9 例であった。また、血中濃度と有効性及び安全性との関係について、移植領域における安全性情報より、副作用が発現しやすくなるとされているトラフ濃度は 20ng/mL 以上とされている。本試験では 7/10 例が投与初期 2 週間において 1 回以上 20ng/mL を超えたことから、初回投与量が過量であったと考えられた。

死亡例、重篤な有害事象の発現はみられなかった。副作用の発現率は、投与後 2 週で 50.0%(5/10 例)、4 週で 70.0%(7/10 例)であり、発現率の最も高かった事象は手指振戦で、投与後 2 週までに 30.0%(3/10 例)、4 週までに 50.0%(5/10 例)に認められた。

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法及び用量は「通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10～15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし投与量を調節する。」である。

9）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[32]

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

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

(注)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する承認された用法及び用量は「通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

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

a）一次治療[33)]

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症例 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。

b）カプセルから顆粒への切り換え試験[33)]

対象及び投与方法：　生体部分肝移植後、すでにタクロリムスカプセルを 12 週間以上投与された移植肝機能などの全身状態が安定している患者を対象として、タクロリムスカプセルと同じ用法及び用量にて顆粒を 12 週間投与した。拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とし、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。

結果：　有効性解析対象症例 5 例全例において、切り換え後 12 週又は投与中止時点に移植肝は生着し、移植肝機能は安定しており、顆粒投与中に拒絶反応はみられず、有効性はカプセルと同等であると判定された。

カプセルから顆粒に切り換えることにより血中濃度が大きく変動することはなかった。

(注)肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。」である。

ⅱ）骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

a）移植片対宿主病（GVHD）予防効果

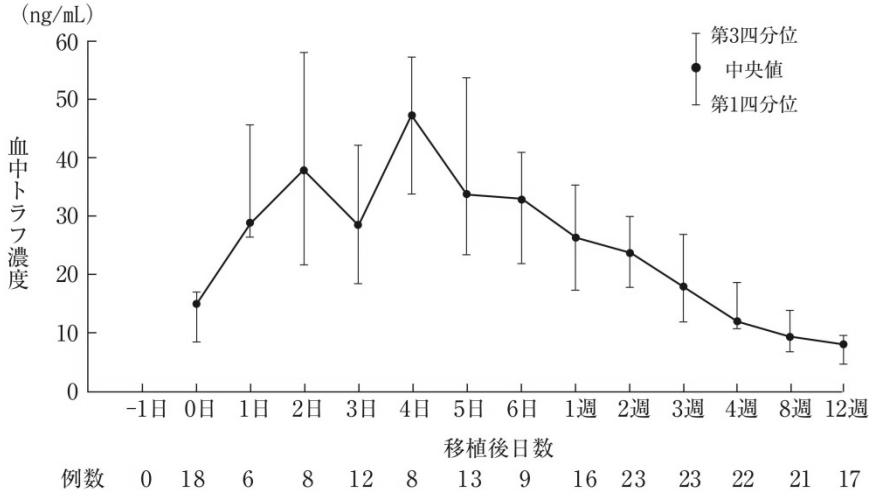
・カプセル及び注射液[18)]

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

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

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

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）



(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。
骨髄移植に対する承認された経口剤の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。」である。

・**顆粒及び注射液** [34)]

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。

結果：　移植後 100 日以内において、有効性解析対象症例 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。

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。
骨髄移植に対する承認された経口剤の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。」である。

b）移植片対宿主病（GVHD）治療効果

該当資料なし

ⅲ）腎移植における拒絶反応の抑制

a）一次治療（カプセル及び注射液）[21)]

対象及び投与方法：　腎移植患者 70 例を対象として、移植 2 日前からタクロリムス 1 回 0.15mg/kg を 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解析対象症例 69 例中 66 例(95.7%)が生存し、移植腎は 65 例(94.2%)で生着、拒絶反応は 69 例中 25 例(36.2%)でみられた。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）一次治療（顆粒及び注射液）[35)]

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：　有効性解析対象症例 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)

C）救済的治療効果[36)]

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、原則としてプログラフカプセルの 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、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

d）カプセルから顆粒への切り換え試験[35)]

対象及び投与方法：　腎移植後 6 ヵ月以上経過し、タクロリムスカプセルを 12 週間以上投与された移植腎機能などの全身状態が安定している患者を対象として、タクロリムスカプセルと同じ用法及び用量にて顆粒を 12 週間投与した。拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とし、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。

結果：　有効性解析対象症例 10 例全例において、顆粒投与中に拒絶反応はみられず、移植腎機能は安定しており、カプセルと同様の効果が得られた。

顆粒投与中の血中濃度は、切り換え直前のカプセル投与時の血中濃度と同様のレベルで安定した推移を示した。

(注)腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。」である。

e）腎移植の移植前投与期間延長を検討した試験(第Ⅲ相)[37)]

国内で抗ドナー抗体(DSA)陽性・抗ヒト白血球抗原(HLA)抗体陽性の生体腎移植患者 24 例を対象に、移植 28～7 日前より移植 1 日前までプログラフカプセル/グラセプターを投与した場合の有効性(腎移植実施率)、安全性及び薬物動態を確認するため非対照、非盲検、非無作為化、多施設共同の臨床第Ⅲ相試験を実施した。プログラフカプセルは、初回投与量を原則 1 回 0.15mg/kg として 1 日 2 回経口投与した。グラセプターは、初回投与量を原則 1 回 0.15～0.20mg/kg とし 1 日 1 回朝経口投与した。いずれの薬剤も、初回投与以後、血中濃度が有効性及び安全性を考慮したターゲットレンジ内に維持されるよう各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調整した。なお、併用薬として、リツキシマブ(遺伝子組換え) (375mg/m^2/回)を移植 14 日前及び 1 日前の原則合計 2 回、点滴静注した。

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

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

ⅳ）心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

ⅴ）重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

該当資料なし

ⅵ）関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

a）後期第Ⅱ相用量検索試験（非高齢者）[38,39]

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

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

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

(注)関節リウマチに対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。」である。

b）後期第Ⅱ相用量検索試験（高齢者）[40]

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

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

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

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

以上より、65 歳以上の高齢者における臨床推奨用量は 1.5mg/日～3mg/日と推定された。

(注)関節リウマチに対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。」である。

ⅶ）ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

ⅷ）潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】[41,42]

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

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

副作用の発現率は、高トラフ群 90.5%(19/21 例)、低トラフ群 50.0%(11/22 例)、プラセボ群 30.0%(6/20 例)であった。高トラフ群で高かったが、多くの症例で軽度であり、臨床上特に問題となるものはほとんど認めなかった。高トラフ群及び低トラフ群ともに発現率の高かった副作用は、血中マグネシウム減少及び手指振戦であり、高トラフ群でそれぞれ 38.1%(8/21 例)、19.0%(4/21 例)、低トラフ群でそれぞれ 14.3%(3/21 例)、9.1%(2/22 例)に認められた。
重篤な有害事象は高トラフ群に胃腸炎が 1 例、低トラフ群に敗血症が 1 例発現し、投与中止又は対症療法により回復した。以上より、活動期患者を寛解導入に導くにはタクロリムスの血中濃度を 10～15ng/mL(症状に応じて 5～10ng/mL)に調節維持する方法が適切と考えた。

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法及び用量は「通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10～15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし投与量を調節する。」である。

ix）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

② 比較試験

i）肝移植における拒絶反応の抑制 [43)]

国内では比較臨床試験を実施していないが、米国でシクロスポリンとの多施設無作為比較臨床試験が実施された。小児 30 例を含む肝移植患者 263 例に、タクロリムス 0.075mg/kg を 12 時間ごとに 4 時間かけて点滴静注又は 0.05mg/kg を 12 時間かけて 1 日 2 回点滴静注し、内服可能になれば 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与した。なお副作用、血中濃度により投与量を調整した。両剤の 1 年生存率、1 年生着率、急性拒絶反応発現率、及び副作用による投与中止率を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた。なお、肝移植後 5 年間の追跡調査が可能であった 263 例の累積生存率は 79.0%、生着率は 71.8%であった [44)]。

(注)肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法及び用量は、「通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。
肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法及び用量は「通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。」である。

ii）骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

a）移植片対宿主病（GVHD）予防効果 [1, 2, 45)]

国内及び米国でシクロスポリンとの無作為化非盲検群間比較試験を実施した。
国内において骨髄移植患者 68 例にタクロリムスを移植 1 日前より 1 回 0.075mg/kg、1 日 2 回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで 1 回 0.05mg/kg を 24 時間持続点滴した。投与量は臨床経過、血中濃度及び血清クレアチニン値をもとに調節した。両剤の累積急性 GVHD 発現率(grade Ⅱ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(grade Ⅱ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注射液の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。」である。
骨髄移植に対する承認された経口剤の用法及び用量は、「通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。」である。

b）移植片対宿主病（GVHD）治療効果

該当資料なし

ⅲ）腎移植における拒絶反応の抑制（一次治療）

腎移植における救済的治療については比較試験を実施していないが、一次治療についてシクロスポリンの historical data と比較した[22]。

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

ⅴ）重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】[46]

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

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

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

有効性

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

(平均±S.D.)

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

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

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

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

vi）関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[47,48]

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

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

vii）ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[49]

対象及び投与方法：　ステロイドだけでは治療困難な持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者を対象として、プラセボを対照とした 28 週の二重盲検群間比較試験を実施した。用法及び用量は 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後の経口投与とした。

結果：　有効性解析対象症例は 63 例(タクロリムス群 28 例、プラセボ群 35 例)であった。最終時の疾患活動性合計スコア※の変化率はプラセボ群に比べ有意に大きかった。個々の疾患活動性指標のうち、腎炎臨床所見の指標とされる 1 日尿蛋白量が、投与 4 週後からプラセボ群と比較して有意に減少し、28 週後まで持続した。また免疫学的活動性の指標となる抗体及び補体(C3)を改善し、特に補体は 4 週以降から早期に改善し、28 週後まで持続した。最終時の全般改善度でも、中等度以上の改善率がタクロリムス群 50.0%(13/26 例)、プラセボ群 8.6%(3/35 例)で 2 群間に有意差が見られた。疾患活動性合計スコア※の変化率は-32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である 1 日尿蛋白量、補体(C3)の実測値の変化率は各々-60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス(C_{Cr})の変化率は-22.0%であった。

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

※：疾患活動性合計スコアは 1 日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗 dsDNA 抗体、補体(C3)の 5 項目のスコア(各々0～3 点の 4 段階)から成り、この合計スコアにより総合判定を行った。

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

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

※※：C_{Cr} についてのみタクロリムス群の評価症例数は 26 例。

ⅷ）**潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】**[50,51]

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

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

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

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

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

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法及び用量は「通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10～15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし投与量を調節する。」である。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法

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

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

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

投与開始時の投与量

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

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

＊1：C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{24h} を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times12.5/(C_{24h}\times2.5)$より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{12h} を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times12.5/(C_{12h}\times4)$より 2 回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

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

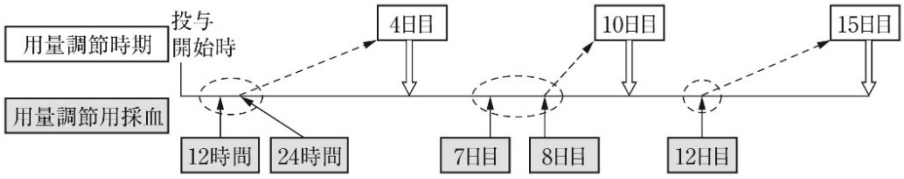
＊3：$C^{\#}$が 7.5ng/mL 以上 15ng/mL 未満の場合には、直近の用量を単に 0.6 倍(=7.5/12.5 倍)した用量とする。

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

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

C_{trough}：2 週以降において、目標濃度域(5～10ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。

投与 2 週までの投与量調節・標準スケジュール



ⅸ）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

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[14,52)]

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）[1,53)]

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）[1,53)]

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験対象症例 131 例のうち、有効性解析対象症例 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%

c）長期投与及び追跡調査（経口剤は顆粒を使用）[34)]

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[54)]

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 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】[25,55]

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

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

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

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験(評価期間：28 週)を完了した 73 例(タクロリムス群 38 例、プラセボ群 35 例)又は第Ⅲ相非盲検非対照試験(評価期間：28 週)を完了した 10 例のうち、継続投与を希望した 70 例を対象に、最長 56 週間(第Ⅲ相試験での評価期間 28 週を含む)の継続投与試験を実施した。ステロイド投与量は、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例及びプラセボ群移行例では試験期間を通して緩やかな減少傾向がみられ、第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例では前試験からの減量傾向が持続した。合計 QMG スコア及び合計 MG-ADL スコアは、第Ⅲ相プラセボ対照比較試験タクロリムス群移行例では試験期間を通して大きな変化はみられず、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験プラセボ群移行例及び第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例では試験期間内に減少傾向が認められた。副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例 57.6%(19/33 例)、プラセボ群移行例 71.0%(22/31 例)、第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例 83.3%(5/6 例)であった。前試験からタクロリムスを投与していた第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例と第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例を併合したときの副作用は 61.5%(24/39 例)であり、長期投与による副作用の増加はみられなかった。

⑥ 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[56,57]

i）国内における長期投与成績

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

ii）米国長期投与試験

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

⑦ ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[29,49,58]

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

第Ⅱ相試験(28 週)開始時のステロイド投与量と比較して、104 週までに 9/13 例(69.4%)が減量され、104 週以降も継続投与を受けた 9 例中 3 例では、さらに維持量(5～15mg/日)まで減量され、ステロイド減量による明らかな症状悪化を認めなかった。

第Ⅲ相試験(28 週)での主な副作用は、胃腸障害、鼻咽頭炎、NAG 増加であったが、すべて既知の副作用であった。28 週以降の継続試験を検討した結果、発現率が特に高くなる傾向はみられず、血清クレアチニンやクレアチニンクリアランスを含む腎機能パラメータの異常発現率が高くなる傾向もなかった。

⑧ 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】[50)]

第Ⅲ相試験(短期)においてタクロリムス投与により responder※の基準を満たした潰瘍性大腸炎患者を対象に、開始後 10 週、合計 12 週の継続試験を実施した。ステロイド投与量(平均値)は、投与前の 24.2mg/日(21 例)から 12 週後 8.9mg/日(16 例)と漸減し、最終時のステロイド投与量は平均 10.6mg/日(21 例)であった。副作用の発現率は 76.2%(16/21 例)であり、振戦が最も多く 23.8%(5/21 例)に認められ、次いで NAG 増加が 19.0%(4/21 例)に認められた。なお、手指振戦及び NAG 増加の程度はいずれも「軽度」であった。

※：排便回数及び顕血便がともに改善した症例

⑨ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 肝移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

2) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

該当資料なし

3) 腎移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

4) 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

5) 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】[59)]

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

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

有効性

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

(平均±S.D.)

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

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

6）関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

① 高齢者試験[60)]

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

② 米国 MTX 併用二重盲検比較試験及び継続試験[61)]

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

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

7）ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

8）潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】[50,51)]

重症の難治性(ステロイド抵抗性※、ステロイド依存性)潰瘍性大腸炎患者を対象に、プログラフカプセルを 2 週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率(DAI スコアによる改善度､2 週時)は 45.5%(5/11 例)であった。最長 12 週の試験を実施した。「DAI スコアによる改善度」でみた最終時(投与 12 週後又は中止時)の改善率は 6/9 例で、DAI スコアの各評価項目についても、全項目でスコアの低下がみられた。臨床的寛解に至った症例は 6/9 例、内視鏡的寛解に至った症例は 3/9 例、寛解導入に至った症例は 5/9 例であった。ステロイド投与量(平均値)は、投与開始前 38.9mg/日から 12 週後 8.6mg/日と漸減した。全例に副作用がみられたが、ほとんどが軽度であった。

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

9）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[32,62)]

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

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

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

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

（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、移植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[63, 64]

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[65, 66]

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[67, 68]

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[69]

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[70]

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[71]

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。

⑦ 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】[72]

使用実態下における安全性・有効性及びその他適正使用に関する情報を得ることを目的に、2010～2012 年胸腺非摘除あるいはステロイド非抵抗性の重症筋無力症患者を対象に特定使用成績調査を行った。
その結果､有効性解析対象症例 173 例における投与 28 週後の全般改善度は｢有効以上｣は 59.5%(103/173 例)、「やや有効以上」は 89.0%(154/173 例)、1 年後では「有効以上」72.3%(94/130 例)、「やや有効以上」93.8%(122/130 例)であった｡安全性解析対象症例 174 例中 58 例(33.3%)に 101 件の副作用が認められた。主な副作用は糖尿病、腎機能障害、耐糖能障害、下痢であった。

⑧ 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

ｉ）使用成績調査の結果[73)]

関節リウマチ患者におけるプログラフの使用実態での安全性並びに有効性と、副作用のリスク要因を特定する目的で、2005 年~2009 年に調査を行った。

その結果、安全性解析対象症例 3,172 例中 1,142 例(36.0%)に 1,855 件の副作用が認められた。主な副作用は肺炎、糖尿病、嘔気、下痢、肝機能異常であった。副作用のリスク要因として、65 歳以上の高齢者、腎障害の合併、糖尿病の合併が特定された。有効性解析対象症例 3,155 例において、疾患活動性スコア(DAS28-CRP)が報告された 680 例中、EULAR(ヨーロッパリウマチ学会)の評価基準に基づく投与 24 週後の反応率がやや有効以上は 65.4%(有効 28.1%、やや有効 37.4%)であった。

ⅱ）製造販売後臨床試験の結果[74)]

本剤の関節破壊進展防止効果の有無について明確にするため、国内で使用されている抗リウマチ薬メトトレキサート、サラゾスルファピリジン又はブシラミンのいずれかの併用下で、早期 RA 患者における関節破壊進展に対する抑制効果、有効性及び安全性をプラセボを対照とした二重盲検法により評価した。

対象：　DMARD で効果不十分な早期 RA 患者 123 例

投与方法：　前治療の DMARD に追加して、プログラフ 3mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与

投与期間：　52 週間

主要評価項目：　Modified Sharp 法による合計スコア

副次的評価項目：　Modified Sharp 法による骨びらん及び関節裂隙狭小化スコア、新たな骨びらんの発生、ACR 改善基準判定とその各評価項目、EULAR 改善基準判定、DAS28

有効性：　FAS における 52 週時の合計スコア変化量(年間進行度)は、プログラフ群 4.66±6.59、プラセボ群 5.59±7.12 であった。また、52 週時の骨びらんスコア変化量は、プログラフ群 2.02±3.52、プラセボ群 2.77±3.82、関節裂隙狭小化スコア変化量は、プログラフ群 2.64±4.10、プラセボ群 2.82±3.86 であった。

安全性：　有害事象発現率はプログラフ群では 86.9%(53/61 例、211 件)、プラセボ群では 79.0%(49/62 例、141 件)であった。器官分類別では、感染症および寄生虫症、臨床検査、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害が多くみられた。胃腸障害はプログラフ群でプラセボ群に比べて発現率が高かったが、その他の事象の発現率は、両群で差はみられなかった。

⑨ ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[75)]

使用実態下におけるループス腎炎に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性等を検討する特定使用成績調査を行った(実施期間：2007 年 3 月～)※1。

その結果､安全性解析対象症例数 1,355 例における 5 年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は 2.9%であった。長期投与時の安全性(平均投与期間 1,508 日)について検討した結果、長期投与により副作用発現頻度の上昇は認められなかった。

有効性解析対象症例 1,353 例における 5 年時点の腎不全累積移行率は 6.6%、透析累積移行率は 1.0%、累積再燃率は 30.6%であった※2。有効性(腎不全への移行、透析への移行、再燃)に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、罹病期間が長く、既に腎機能が低下している症例や腎炎の活動性が高い症例では、腎不全への移行率が高くなることから、透析への移行率も高くなると考えられた。再燃率については、免疫抑制治療が強化されている症例は活動性が高い患者であり､再燃率が高くなると考えられた｡また、本剤の血中濃度が高い例では、再燃が抑制される可能性が示唆されたが、血中濃度が高い場合には副作用が発現しやすくなることも懸念されるため、定期的な血中濃度測定を行いながら、投与量を調節することが望ましいと考えられた。

※1：5 年観察完了例について調査票の記入漏れ等がないことの確認が完了した 2016 年 8 月 24 日をデータロック日として、それまでに得られたすべての情報を対象として集計を行った。

※2：腎不全移行、透析移行及び再燃の有無は担当医師判定による。

⑩ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[76)]

使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的に、2014 年 1 月～2020 年 1 月の 6 年間、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に対する長期特定使用成績調査を行った。

その結果、安全性解析対象症例 174 例中 128 例(73.6%)に 320 件の副作用が認められた。主な副作用(5.0%以上)は、腎機能障害 12.1%(21 例)、高血圧 9.2%(16 例)、糖尿病 8.6%(15 例)、不眠症及び振戦各 7.5%(13 例)、帯状疱疹及び肺炎各 5.2%(9 例)であった。

本剤の移植領域において、心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害が高頻度で発現しているため、これら副作用については重点調査項目とした。重点調査項目における副作用は、感染症 29.3%(51 例)、腎機能障害 18.4%(32 例)、耐糖能障害 17.2%(30 例)、精神神経系障害 16.1%(28 例)、心機能障害 4.0%(7 例)及び膵機能障害 1.1%(2 例)であり、リンパ腫の発現はみられなかった。

有効性解析対象症例 174 例における累積生存率は、6 カ月時点で 93%、1 年時点で 92%、2 年時点で 90%、3 年時点で 89%であった。多発性筋炎症例及び皮膚筋炎症例の OS(1 年時点)はそれぞれ 98%及び 90%であった。また、呼吸機能検査値、動脈血ガス分析値、胸部 CT 所見改善度、血清フェリチン値、血清 KL-6 値及び血清 SP-D 値について、おおむね改善傾向又は著変なく維持される傾向が認められ、多発性筋炎及び皮膚筋炎のいずれにおいても同様であった。

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

全身型重症筋無力症※【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

承認条件として実施した内容は以下の通りである。

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査(有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む)を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

※：「全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」の効能又は効果追加時に付与：2000 年 9 月

（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[77-80)]。

＜参考＞

① 欧州多施設比較試験[77)]

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[78)]

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）[79)]

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）[80)]
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[79,81,82)]。
＜参考＞

① 米国救済的治療試験（肺移植）[79)]
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）[81)]
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）[82)]
肺移植患者を対象にタクロリムス-アザチオプリン療法(30 例)、タクロリムス-ミコフェノール酸モフェチル療法(12 例)の有効性と安全性について検討された。
タクロリムス-アザチオプリン療法群の 3 年累積患者生存率は 71%であった。また、急性拒絶反応発現頻度はタクロリムス-アザチオプリン療法群で 0.6 episodes/100 patient days、タクロリムス-ミコフェノール酸モフェチル療法群で 0.3 episodes/100 patient days であった。
安全性に関しては、クレアチニン増加、耐糖能異常、感染症等がみられた。

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[83,84)]。
＜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）[83)]
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）[84)]
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[85-88)]。

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）[85)]
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）[87)]
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%、60%であった。

5）重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症 14 例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10 例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた[25)]。
ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを 28 週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4 週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前 12 週間及び投与終了前 4 週間のステロイド平均投与量(プレドニゾロン換算量)は、それぞれ 4.91mg/日及び 3.81mg/日であった[46)]。

ステロイド平均投与量※(mg/日)の推移

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

※：プレドニゾロン換算量　(平均±S.D.)
※※：タクロリムス群－プラセボ群

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者 10 例に、プログラフカプセルを 28 週間投与した第Ⅲ相試験において、8 例で筋力(合計 QMG スコア)の改善を認め、9 例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績)[59]。

合計 QMG スコアの推移

投与開始時 ［n=10］	最終時 ［n=10］	変化量 ［n=10］
13.3±5.17	10.6±6.17	-2.7±2.26

(平均±S.D.)

6）関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[38,40,47,60]

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

ACR20 改善率（非高齢者）

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

［改善例/症例数(%)］

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

※※：実薬対照比較試験

ACR20 改善率（高齢者）

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

［改善例/症例数(%)］

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

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[89,90]

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[91-93]

マウスの脾臓細胞を用いたリンパ球混合培養反応において、インターロイキン 2 並びにインターフェロンγ等の T 細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、ヒト末梢血単核球を抗 CD3/CD28 で刺激する反応において、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン 1β 並びにインターロイキン 6 の産生も抑制する。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。

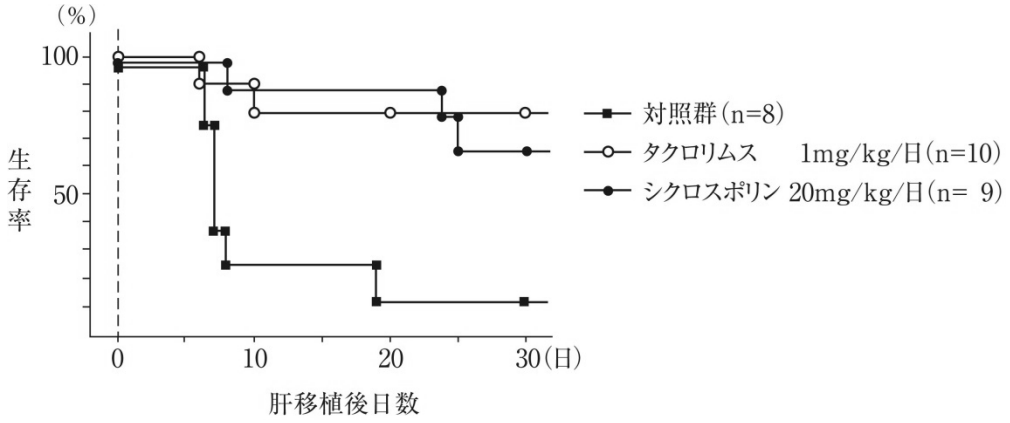
2) 免疫系以外に対する作用[94-96]

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

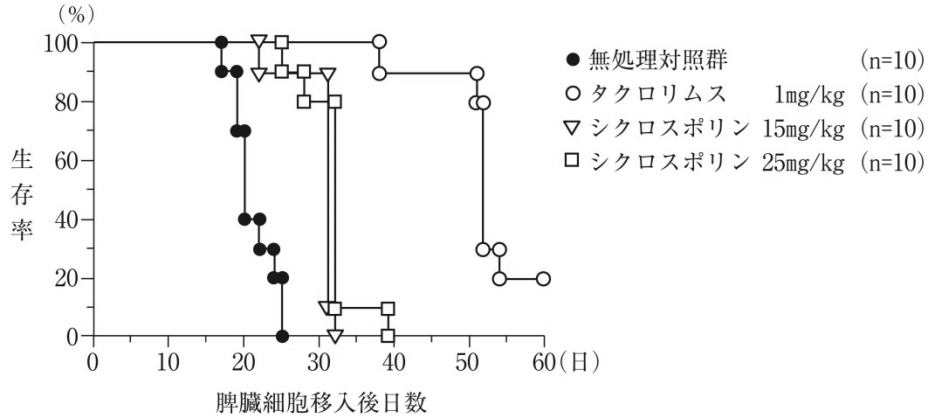
①動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル[97]、イヌ[98]、ラット[99])。

イヌでの同所性肝移植に対する効果

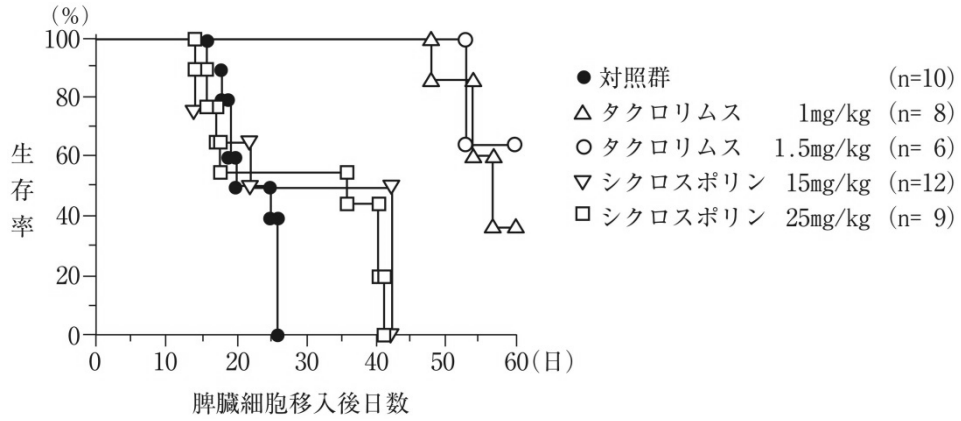


②移植片対宿主病モデルにおいて、予防的及び治療的投与のいずれにおいても移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス[100]、ラット[101,102])。

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）

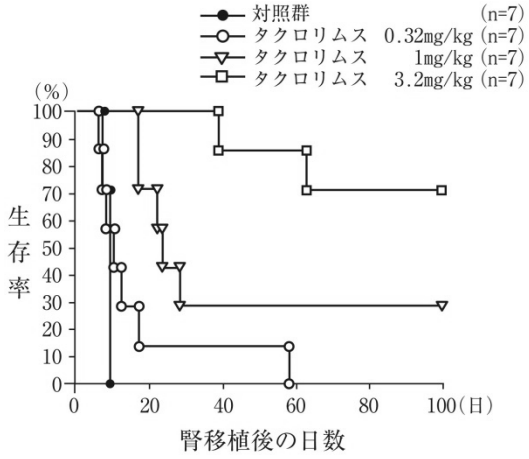


ラット移植片対宿主病に対するタクロリムス及びシクロスポリンの効果（治療的投与）

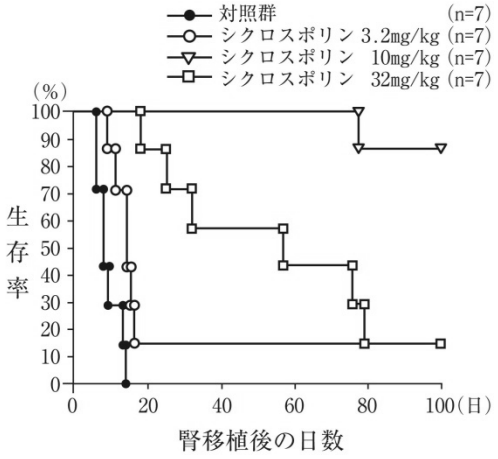


③腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ[103]、イヌ[104]、ラット[105])。

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)[106]。

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)[107]。

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 [108]。

⑥膵移植モデルにおいて、生着期間を延長させる(イヌ)[109]。

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)[110]。

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

a：術後 8～30 日は 1mg/kg を隔日投与

b：術後 8～30 日は 20mg/kg を隔日投与

4）重症筋無力症モデルに対する作用 [111)]

＜参考＞

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

ヒト α125-147 注)で誘導した自己抗体と MEPP に対する作用

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

MEPP 試験では F-test の後、Student t-test 又は Welch t-test で検定した

Control(無処置正常群)に対して有意差あり　＊P＜0.05、＊＊P＜0.01、＊＊＊P＜0.005

注)ヒトアセチルコリン受容体 α サブユニット残基番号 125-147

5）関節炎モデルに対する作用 [112-114)]

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

ラットコラーゲン関節炎における膝関節病変の組織学的検討

処置	投与量 (mg/kg)	スコア				
		炎症細胞浸潤	滑膜細胞増生	関節軟骨破壊	骨破壊	合計
無処置		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
対照		1.5±0.4##	1.8±0.2##	0.9±0.3##	0.7±0.3#	4.9±1.0##
プラセボ		2.1±0.4	2.1±0.3	0.9±0.2	0.9±0.2	6.0±1.1
タクロリムス	1.0	1.9±0.4	1.6±0.5	1.2±0.4	0.8±0.3	5.5±1.3
	1.8	0.7±0.3	0.6±0.3*	0.2±0.2	0.2±0.2	1.7±1.0*
	3.2	0.0±0.0*	0.0±0.0**	0.0±0.0*	0.0±0.0	0.0±0.0**

平均値±標準誤差(n=10)

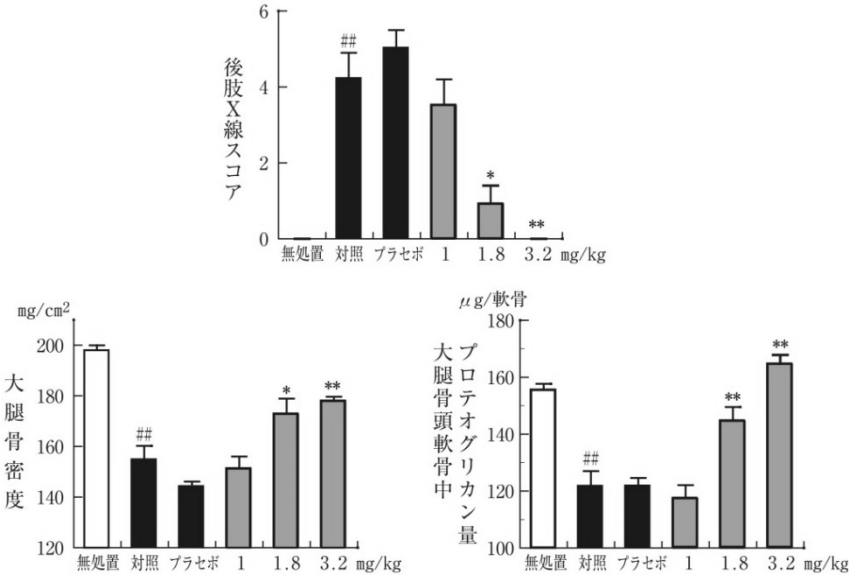
プラセボ：本試験に用いたタクロリムスに含まれる賦形剤

0：正常、1：軽度、2：中等度、3：高度

#, ##：無処置群と比較して P＜0.05、P＜0.01 で有意(Wilcoxon の順位和検定)

＊，＊＊：対照群と比較して P＜0.05、P＜0.01 で有意(Kruskal-Wallis モデルによる Dunnett の多重比較)

ラットコラーゲン関節炎における骨・軟骨病変に対するタクロリムスの作用



平均値±標準誤差(n=10)

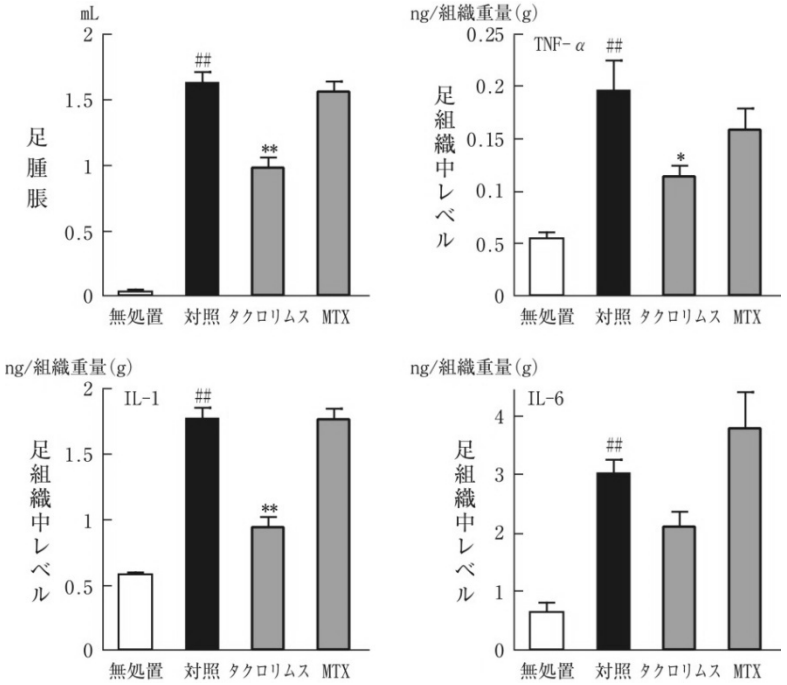
プラセボ：本試験に用いたタクロリムスに含まれる賦形剤

##：無処置群と比較して P＜0.01 で有意(X 線スコアは Wilcoxon の順位和検定、大腿骨密度及びプロテオグリカン量は t 検定)

＊, ＊＊：対照群と比較して P＜0.05、P＜0.01 で有意(X 線スコアは Kruskal-Wallis モデルによる Dunnett の多重比較、大腿骨密度及びプロテオグリカン量は Dunnett の多重比較)

X 線スコアは、左後肢における踵骨、足根骨、足根骨間及び足根骨と距骨との間、中足骨、及び脛骨の破壊の程度をそれぞれ 0(正常)、1(中等度)、2(高度)の 3 段階に分けてスコア化した合計点数を示す。

ラットアジュバント関節炎における足組織中炎症性サイトカインに対する作用
（治療的投与：3 日間）



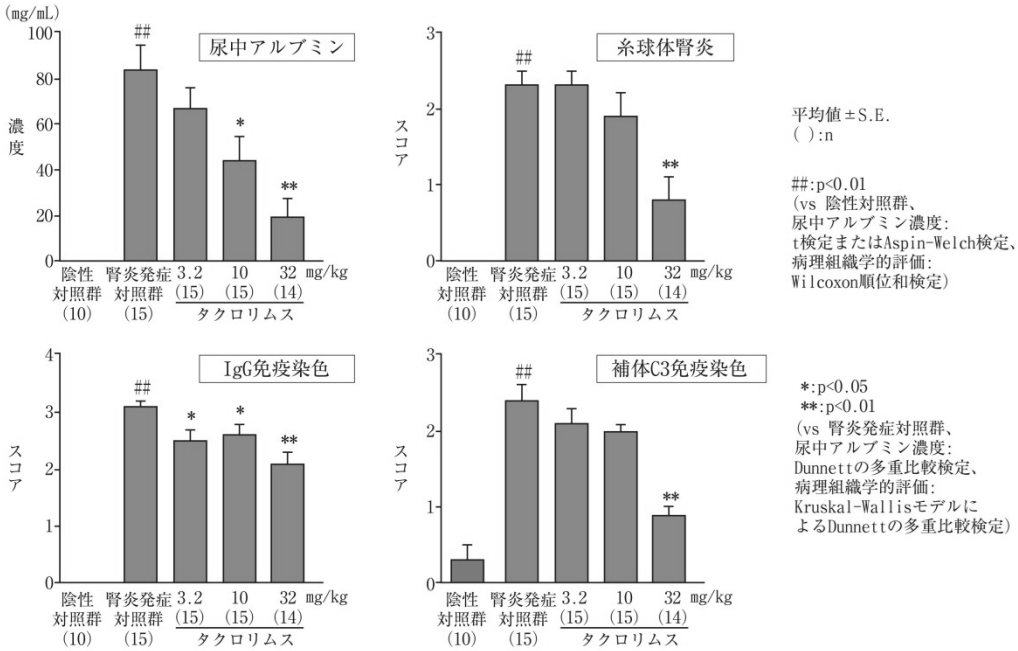
平均値±標準誤差(n=5)　タクロリムス：5mg/kg、MTX：メトトレキサート 1mg/kg

##：無処置群と比較して P＜0.01 で有意(t 検定)

＊、＊＊：対照群と比較して P＜0.05、P＜0.01 で有意(Dunnett の多重比較)

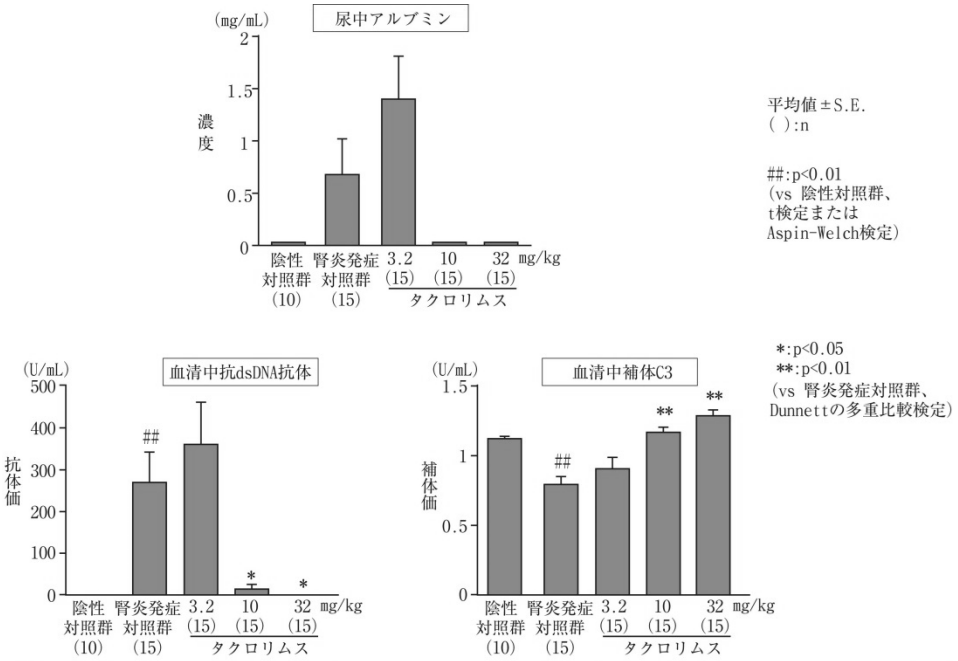
6）腎炎モデルに対する作用

①マウス GVH 腎炎モデルにおいて自己免疫成立後からの投与により、尿中アルブミン濃度の上昇を抑制し、糸球体腎炎病理像の悪化を抑制した[115]。

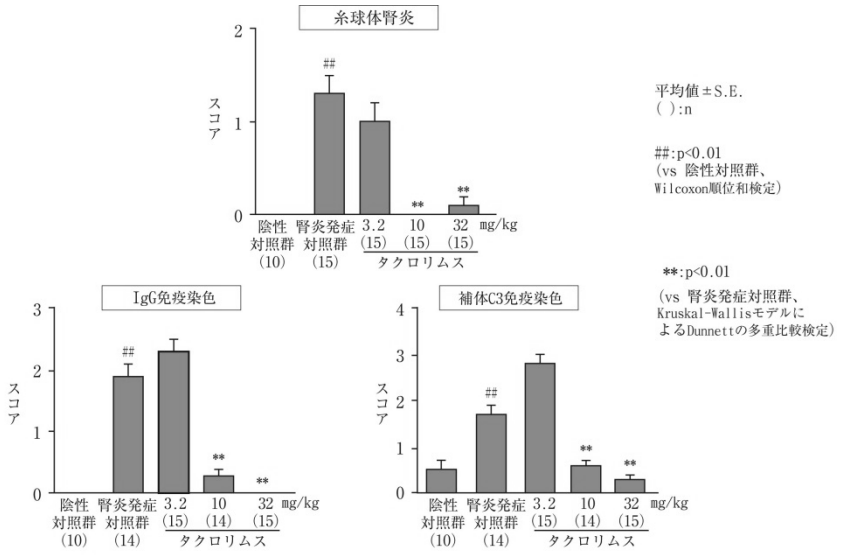


【試験方法】マウスGVH腎炎モデルを用いて、タクロリムスを脾細胞移入開始後28日目から1日1回28日間反復経口投与し、尿中アルブミン濃度測定および腎臓の病理組織学的評価を実施した。

②マウス GVH 腎炎モデルにおいて脾細胞移入時からの予防的投与により、血清中自己抗体［抗二重鎖 DNA(dsDNA)抗体］の上昇及び血清中補体 C3 の低下を抑制し、免疫複合体の糸球体への沈着を抑制した[116]。

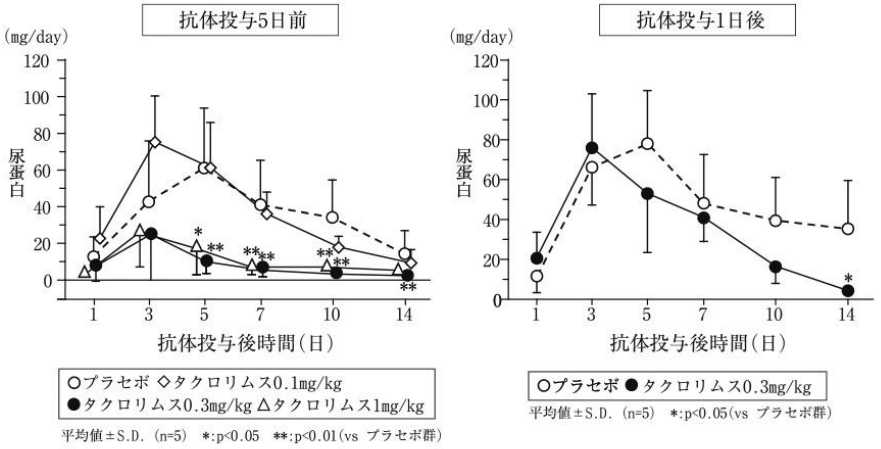


【試験方法】マウスGVH腎炎モデルを用いて、タクロリムスを脾細胞移入開始後4日目から1日1回24日間反復経口投与し、尿中アルブミン濃度、血清中抗dsDNA抗体価および血清中補体C3を測定した。

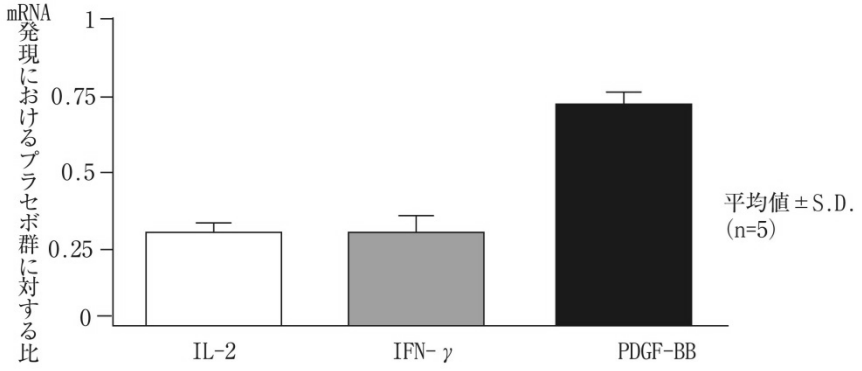


【試験方法】マウスGVH腎炎モデルを用いて、タクロリムスを脾細胞移入開始後4日目から1日1回24日間反復経口投与し、腎臓の病理組織学的評価を実施した。

③ラット抗 Thy1.1 抗体誘発腎炎モデルにおいて、尿蛋白の増加を抑制するとともに、糸球体における IL-2、IFN-γ の mRNA 発現を抑制した[117]。



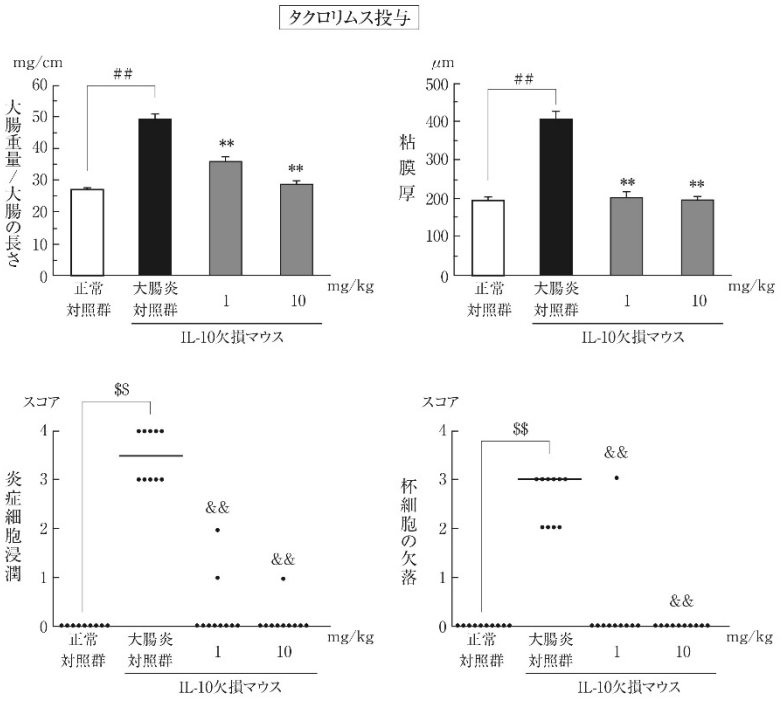
【試験方法】抗Thy1.1モノクローナル抗体を静脈内注射し、腎炎を発症させたラットに、抗Thy1.1抗体投与5日前または1日後から屠殺前日までタクロリムスを1日1回反復筋肉内投与した。
抗体投与1、3、5、7、10、14日後に24時間蓄尿を採集し、尿蛋白量を測定した。

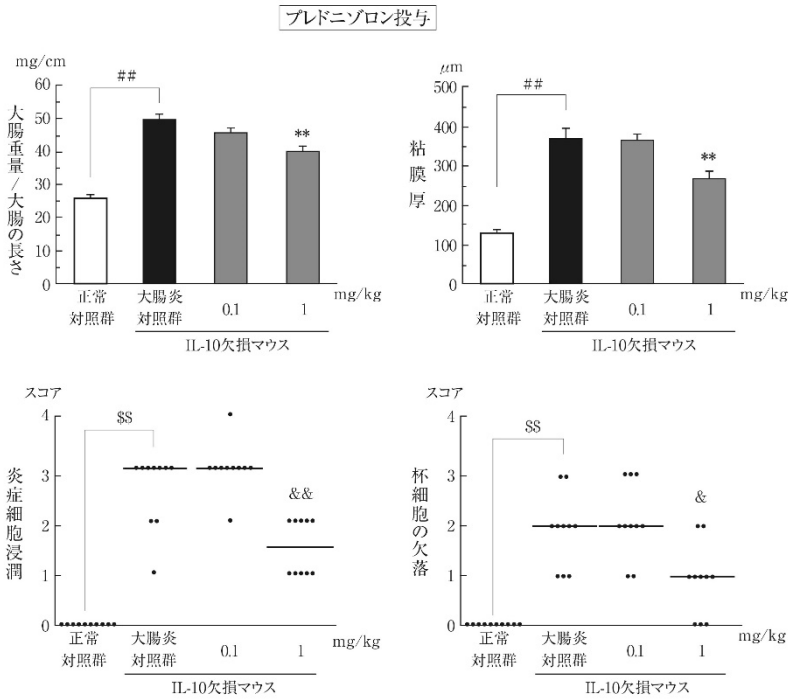


【試験方法】抗Thy1.1モノクローナル抗体を静脈内注射し、腎炎を発症させたラットに、抗Thy1.1抗体投与1日後から屠殺前日までタクロリムス0.3mg/kgを1日1回反復筋肉内投与した。
抗体投与5日後の腎臓より糸球体のRNAを調製し、IL-2およびIFN-γのmRNA発現量を逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法により測定した。

7）大腸炎モデルに対する作用

①大腸炎が未発症もしくは軽微と考えられる 4 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、経口投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落を抑制する[118]。





n=10

平均値±標準誤差(大腸重量/大腸の長さ、粘膜厚)

スコア全数プロット及び中央値(炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落)

スコア 0：著変なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：極めて高度

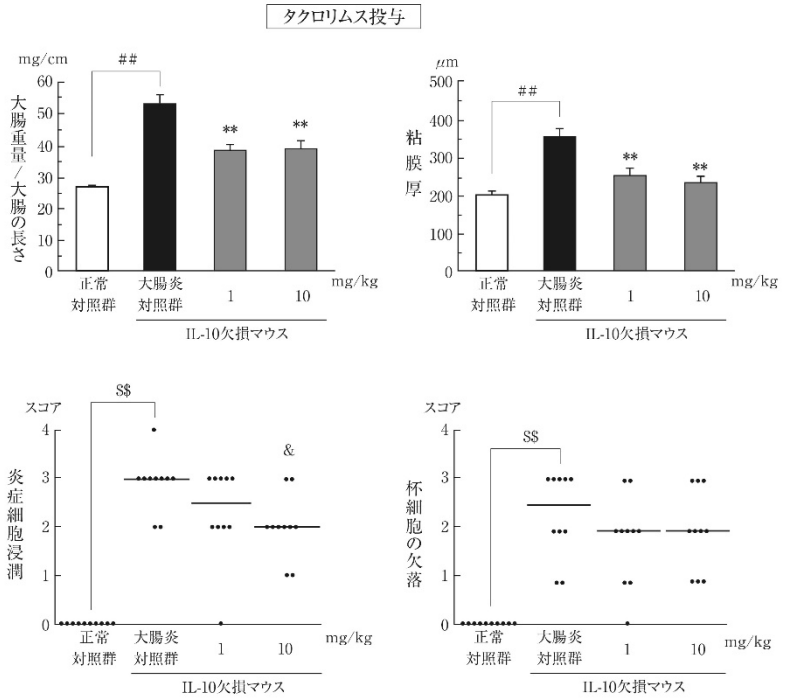
##：P＜0.01(vs 正常対照群、Student t 検定又は Aspin-Welch 検定)

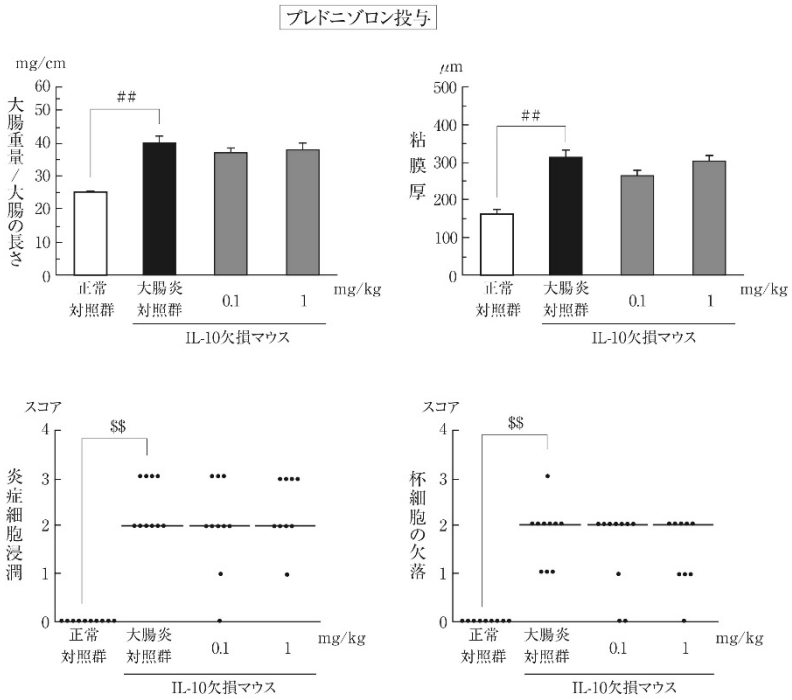
**：P＜0.01(vs 大腸炎対照群、Dunnett の多重比較検定)

$$：P＜0.01(vs 正常対照群、Wilcoxon 順位和検定)

& ：P＜0.05、&&：P＜0.01(vs 大腸炎対照群、Steel の多重比較検定)

②大腸炎を既に発症していると推定される 9 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、経口投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤を抑制する[118]。





n=10(プレドニゾロンの正常対照群、1mg/kg 投与群は n=9)

平均値±標準誤差(大腸重量/大腸の長さ、粘膜厚)

スコア全数プロット及び中央値(炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落)

スコア 0：著変なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：極めて高度

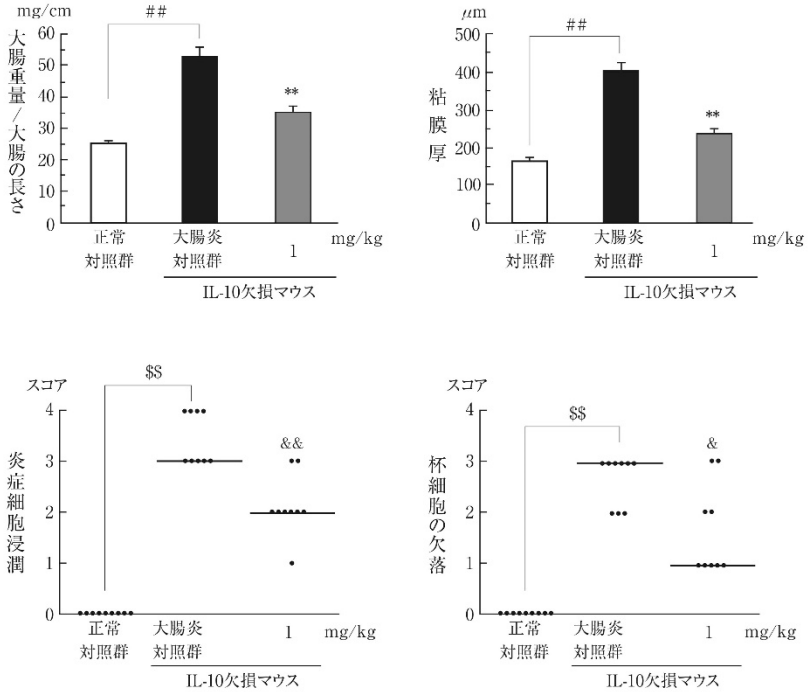
##：P＜0.01(vs 正常対照群、Student t 検定又は Aspin-Welch 検定)

**：P＜0.01(vs 大腸炎対照群、Dunnett の多重比較検定)

$$：P＜0.01(vs 正常対照群、Wilcoxon 順位和検定)

& ：P＜0.05(vs 大腸炎対照群、Steel の多重比較検定)

③大腸炎が未発症もしくは軽微と考えられる 4 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、皮下投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落を抑制する[119]。



n=9

平均値±標準誤差(大腸重量/大腸の長さ、粘膜厚)

スコア全数プロット及び中央値(炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落)

スコア 0：著変なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：極めて高度

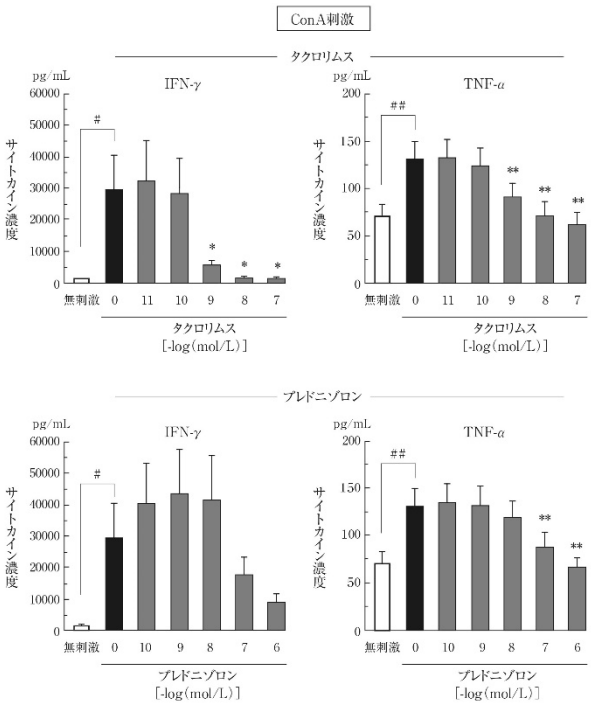
##：P＜0.01(vs 正常対照群、Student t 検定又は Aspin-Welch 検定)

**：P＜0.01(vs 大腸炎対照群、Student t 検定又は Aspin-Welch 検定)

$$：P＜0.01(vs 正常対照群、Wilcoxon 順位和検定)

& ：P＜0.05、&&：P＜0.01(vs 大腸炎対照群、Wilcoxon 順位和検定)

④9 週齢の IL-10 欠損マウスから採取した大腸 LPMC において、ConA 又は LPS の刺激による IFN-γ 及び TNF-α 産生増加をタクロリムスは有意に抑制する(*in vitro*)[120]。

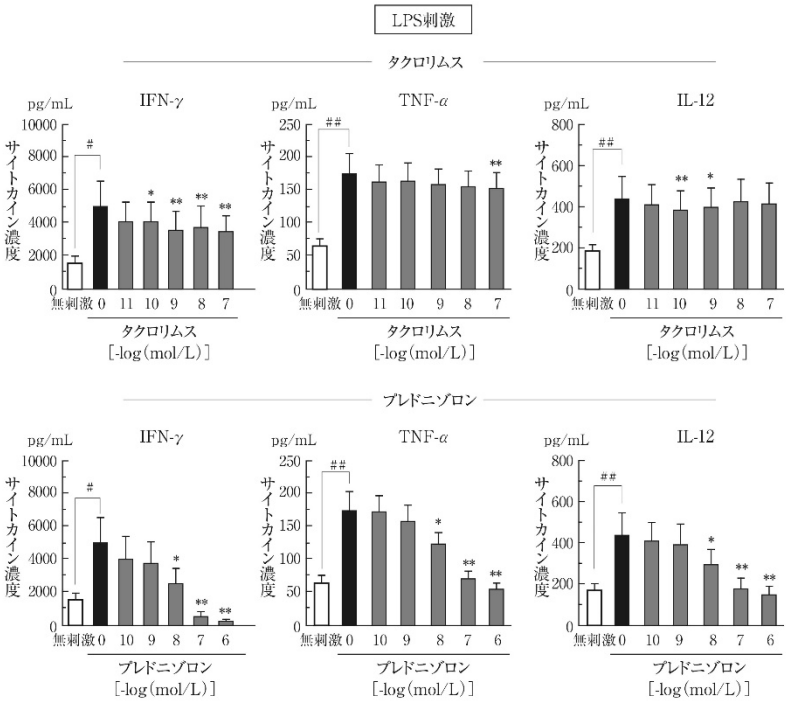


n=10

平均値±標準誤差

#：P＜0.05、##：P＜0.01(vs 無刺激群、Paired-t 検定)

*：P＜0.05、**：P＜0.01(vs 0mol/L 群、個体間の差を考慮した Dunnett 法)



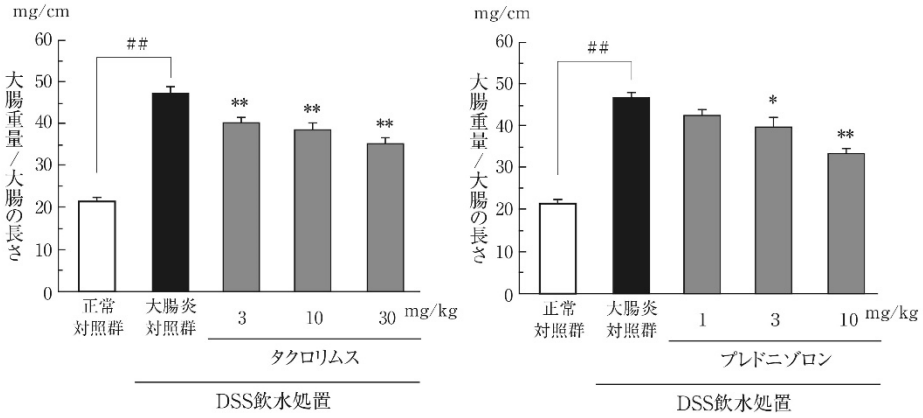
IFN-γ 産生：n=9、TNF-α 産生：n=10、IL-12 産生：n=9

平均値±標準誤差

#：P＜0.05、##：P＜0.01(vs 無刺激群、Paired-t 検定)

*：P＜0.05、**：P＜0.01(vs 0mol/L 群、個体間の差を考慮した Dunnett 法)

⑤DSS 誘発大腸炎マウスにおいて、単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加を抑制する [121]。



n=10

平均値±標準誤差

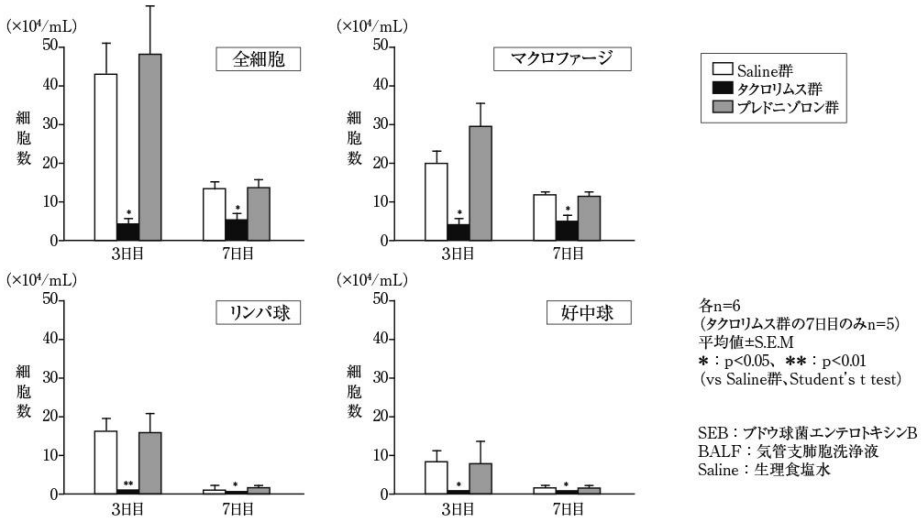
##：P＜0.01(vs 正常対照群、Student t 検定)

*：P＜0.05、**：P＜0.01(vs 大腸炎対照群、Dunnett の多重比較検定)

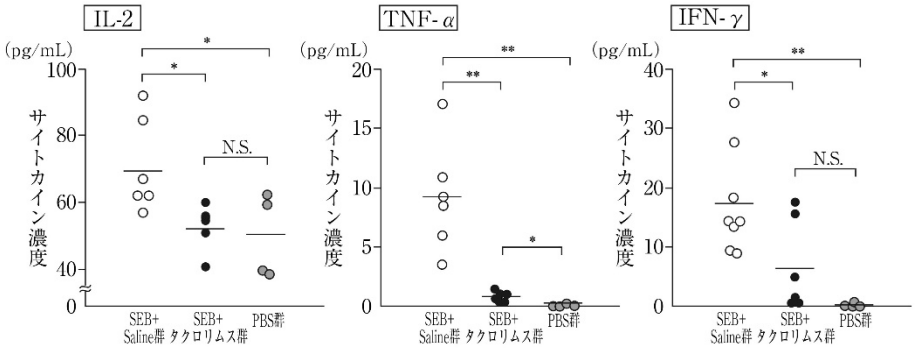
8）間質性肺炎モデル、肺傷害モデルに対する作用

①自己免疫疾患マウス SEB 誘発間質性肺炎モデルにおいて、肺胞における T 細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する[122]。

BALF 中の細胞数（薬剤投与 3 日目、7 日目）

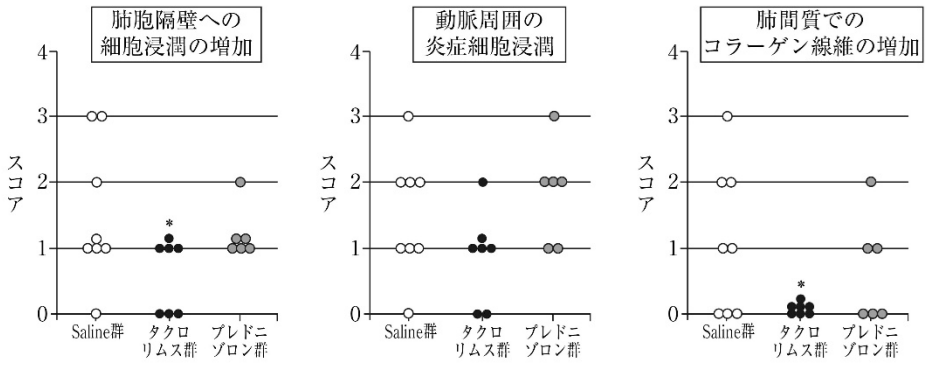


BALF 中のサイトカイン濃度（薬剤投与 3 日目）



＊:p<0.05、＊＊:p<0.01（Studentのt検定）
IL-2:インターロイキン2、TNF-α:腫瘍壊死因子-α、IFN-γ:インターフェロンγ
SEB:ブドウ球菌エンテロトキシンB　BALF:気管支肺胞洗浄液　Saline:生理食塩水　PBS:リン酸緩衝液

組織学的所見（薬剤投与７日目）



*:p<0.05（vs Saline群、Studentのt検定）
SEB:ブドウ球菌エンテロトキシンB　　Saline:生理食塩水

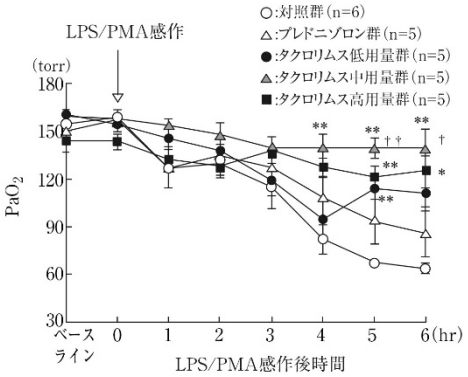
②イヌ LPS/PMA 誘発急性肺傷害モデルにおいて、肺機能低下に対する抑制作用を示し、生存率を改善する[123)]。

LPS/PMA 感作後の生存率

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

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

動脈血酸素分圧（PaO_2）

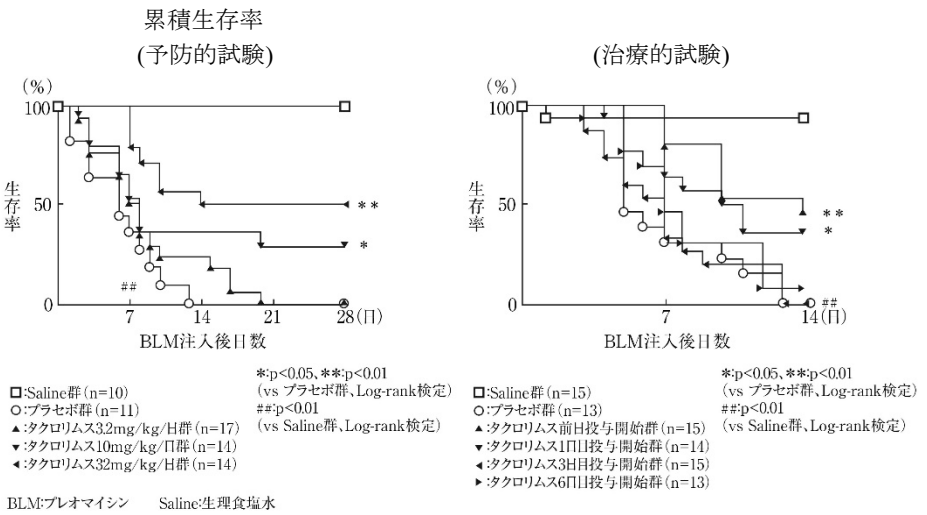


平均値±S.D.

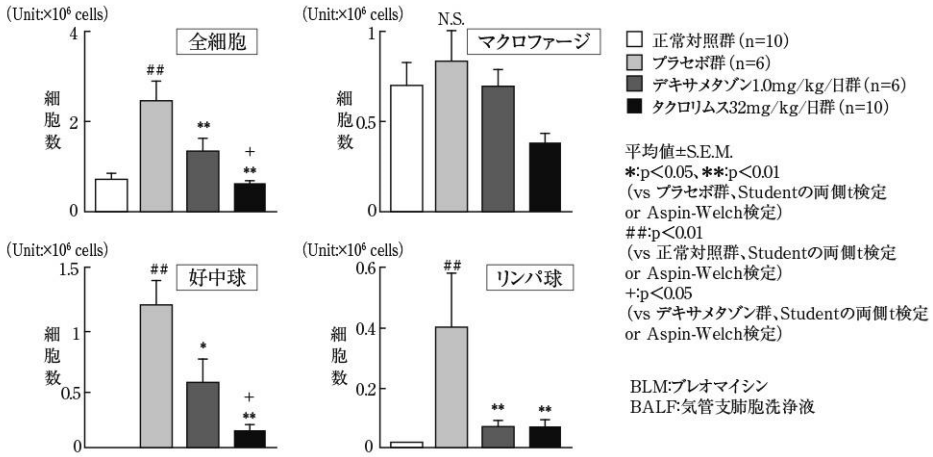
＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01(vs 対照群、ANOVA)

†：p＜0.05、††：p＜0.01(vs プレドニゾロン群、ANOVA)

③マウス BLM 誘発肺傷害モデルにおいて、肺胞の構造変化を抑制し、生存率を改善する [124]。



BALF 中の細胞数（BLM 感作後 6 日目）



9）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	91)
	マウス	0.3ng/mL	40ng/mL	125)
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	91)
インターフェロンγ生成	マウス	0.1ng/mL	4.5ng/mL	91)
B 細胞増殖(抗 IgM 刺激)	マウス	0.2ng/mL		126)
in vivo での免疫抑制作用				
抗体産生	マウス(po)	4.7mg/kg	35mg/kg	125)
移植臓器拒絶反応抑制作用				
肝移植	イヌ(po)	1mg/kg	20mg/kg	98)
	サル(po)	10mg/kg		97)
	ラット(sc)	1mg/kg	10mg/kg	99)
腎移植　予防的投与	ラット(po)	1mg/kg	3.2mg/kg	105)
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	105)
心移植	ラット(po)	1mg/kg	10mg/kg	106)
GVHD 抑制作用				
(予防的投与)	マウス(po)	3.2mg/kg	100mg/kg	100)
	ラット(im)	1mg/kg	15mg/kg	102)
(治療的投与)	マウス(po)	1mg/kg	32mg/kg	100)
	ラット(im)	1mg/kg	25mg/kg で生存期間の延長認められず	101)
その他の作用				
骨髄細胞増殖抑制	マウス	1100ng/mL	960ng/mL	91)
肝細胞増殖促進	イヌ(iv)	0.1mg/kg	0.6mg/kg	95)

※：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

移植領域：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)
重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】：該当資料なし
関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】：該当資料なし
ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】：該当資料なし
潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】：10～15ng/mL(投与 2 週間)、5～10ng/mL(投与 2 週後以降)
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】：5～10ng/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[20]。

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

(平均±S.D.)

※：クリアランス
※※：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

(平均±S.D.)

※：12 時間後血中濃度
※※：生体内利用率

②あらかじめ経口投与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、点滴開始前は 15ng/mL、開始 4 時間後で 30ng/mL、24 時間後で 38ng/mL であった[127]。

③生体腎移植患者 24 例(18～70 歳)に、腎移植の 28～7 日前にプログラフカプセル又はグラセプターの経口投与を開始したときの薬物動態を検討した[37]。

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

腎移植前にプログラフカプセル又はグラセプターを投与した時のトラフ濃度(ng/mL)

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

(平均値±S.D.)

④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[128]。

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

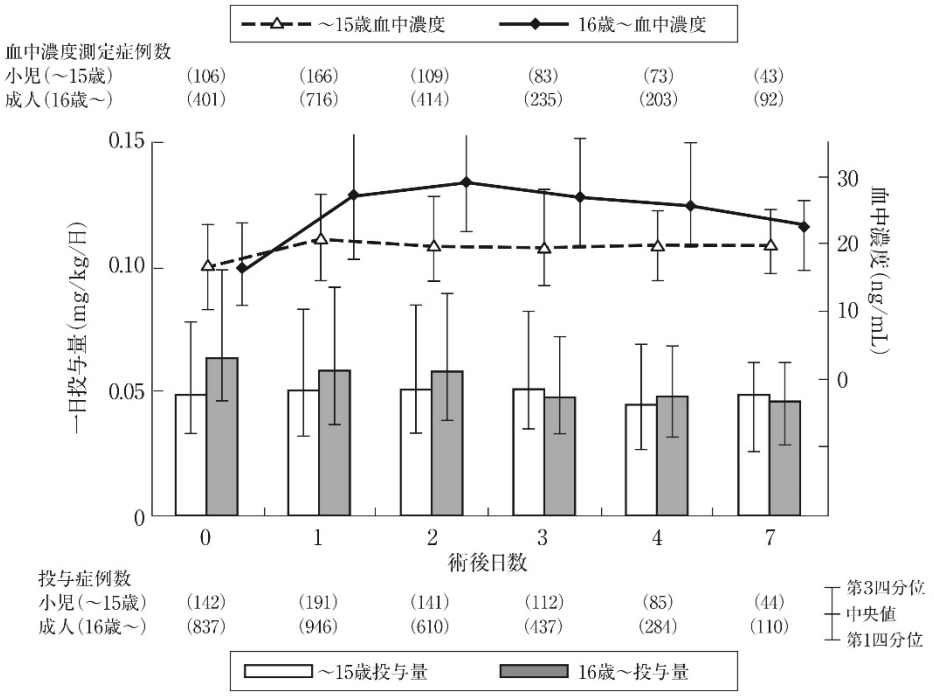
	T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$(ng・h/mL)	F※(%)
朝食 1 時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※：生体内利用率　　(平均±S.D.)

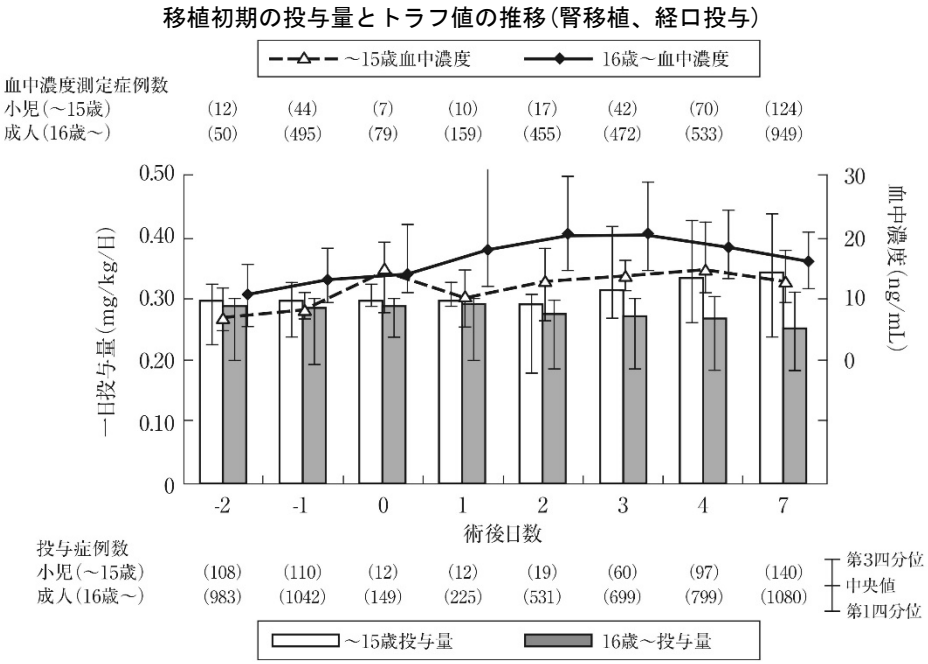
⑤市販後の調査において得られた移植初期の 1 日投与量と血中濃度（経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった[129]。

i)静脈内投与

移植初期の投与量と血中濃度の推移（腎移植、静脈内投与）



ii)経口投与

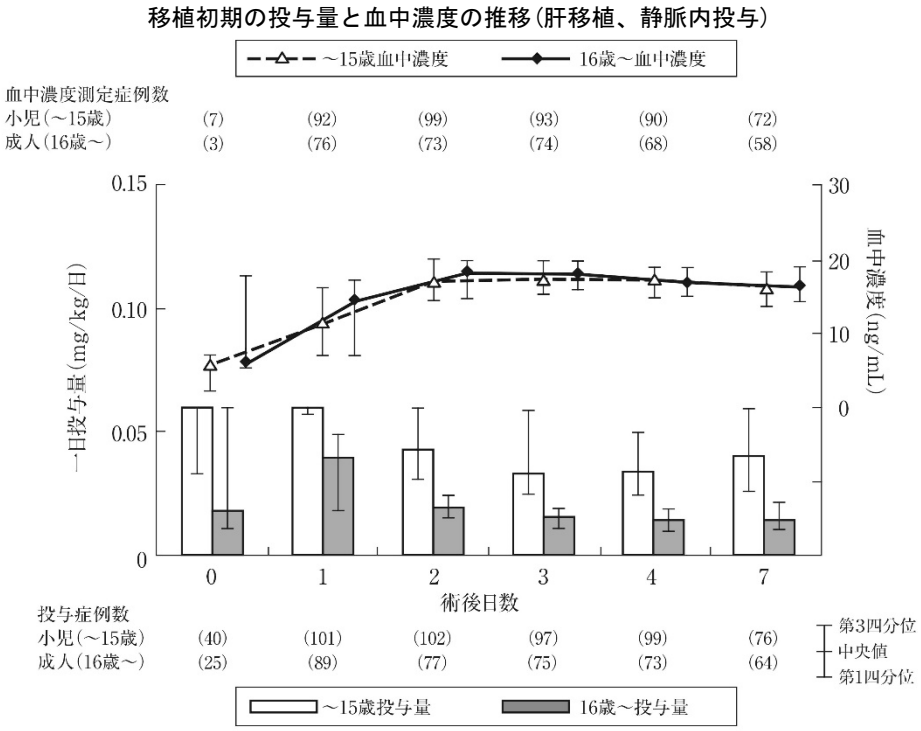


2）肝移植

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[130]。(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)

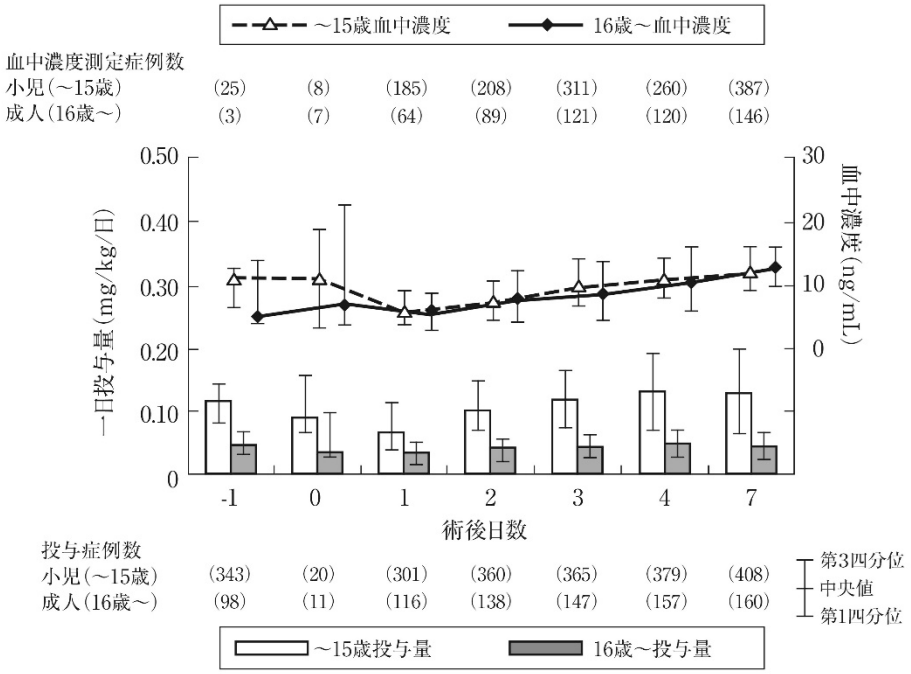
②市販後の調査において得られた移植初期の 1 日投与量と血中濃度(経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった[131]。

① 静脈内投与



② 経口投与

移植初期の投与量とトラフ値の推移（肝移植、経口投与）



3）小腸移植（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）

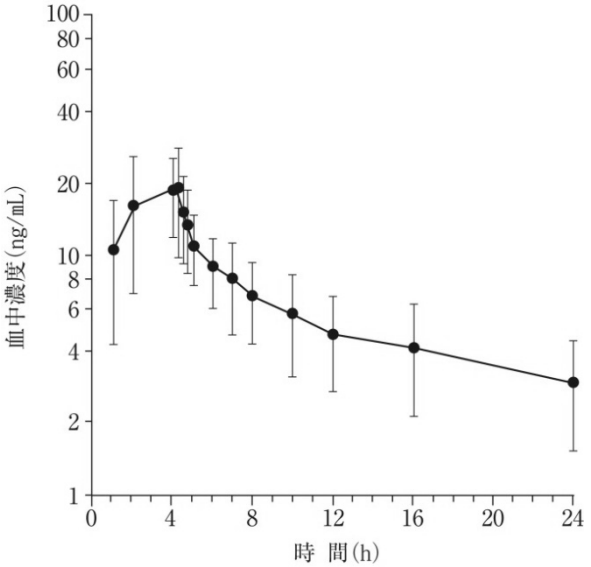
小児小腸移植患者(平均年齢 2.9 歳)においては、成人に比べ体重換算で 1.3～2.5 倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[132]。

4）骨髄移植

①静脈内投与[133]

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。

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)[133)]

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。

経口投与後の薬物動態パラメータ

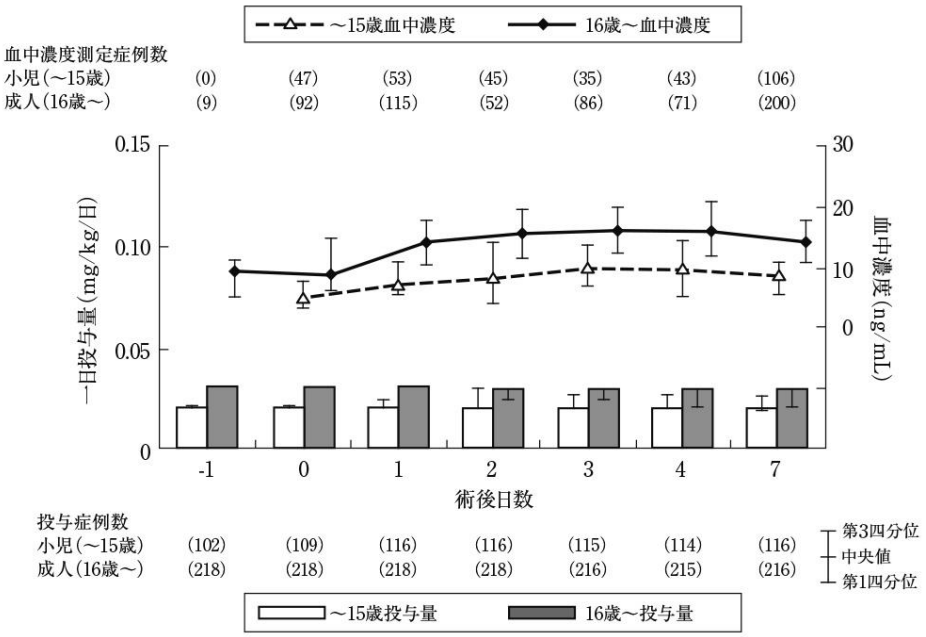
T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$(ng・h/mL)
1.6±1.0	44.6±34.4	406±395

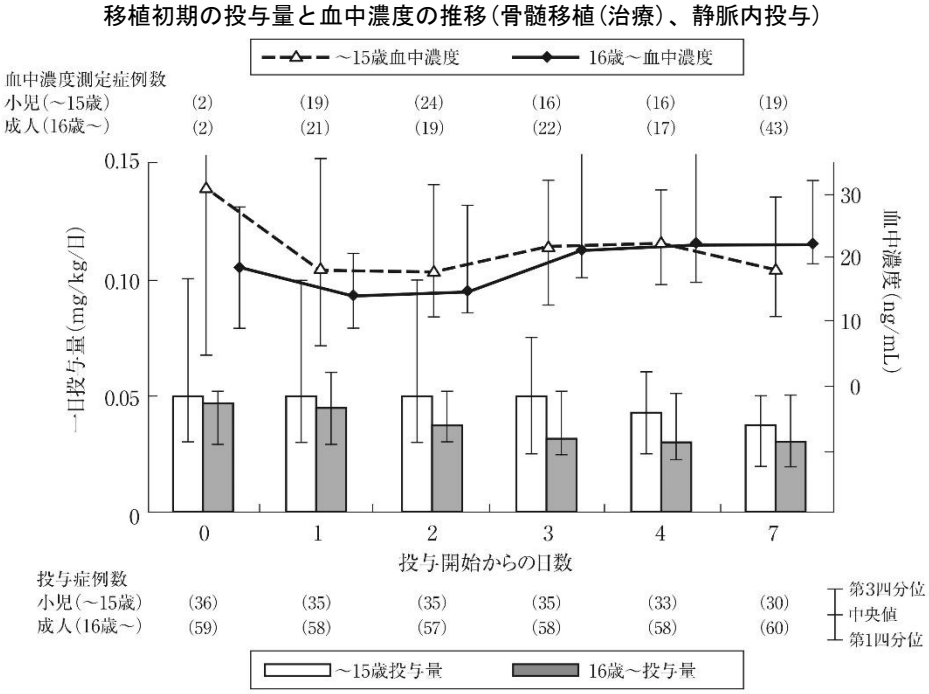
(平均±S.D.)

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[134)]。

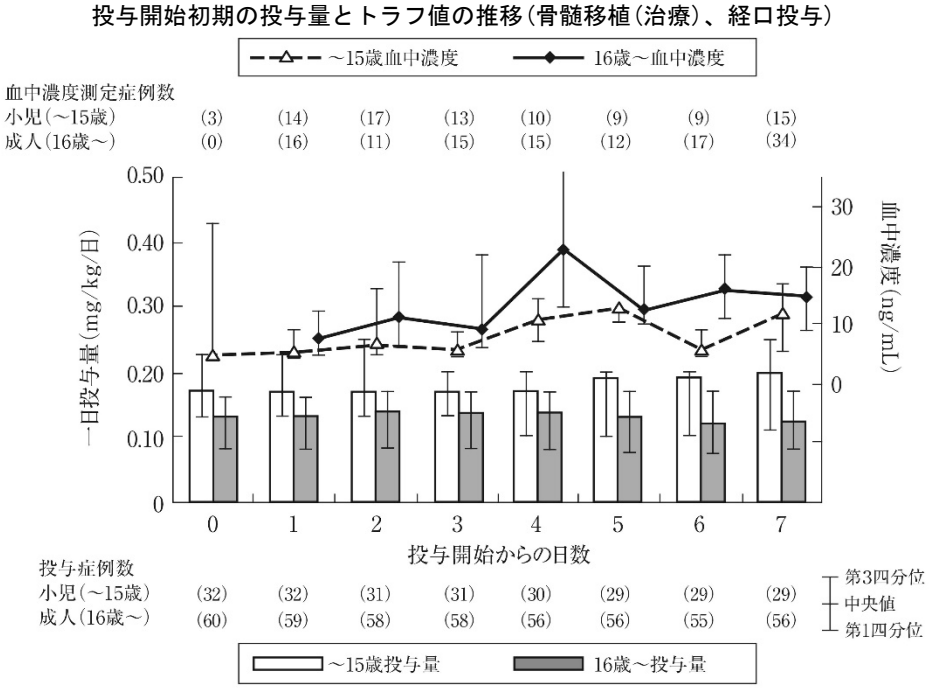
i)静脈内投与

投与開始初期の投与量と血中濃度の推移（骨髄移植（予防）、静脈内投与）





ii)経口投与



5）重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者 90 例にプログラフカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8～16 時間後の平均血中濃度は 4.19ng/mL(0.65ng/mL～22.44ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 2 例であった [135]。

市販後の調査において、プログラフ(カプセル・顆粒)3mg を経口投与した重症筋無力症患者 539 例の平均血中濃度は 4.73ng/mL(検出限界以下～14.2ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 17 例であった [136]。

6）関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

成人関節リウマチ患者 12 例にプログラフカプセル 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[137]。(外国人データ)

関節リウマチ患者に 3mg 経口投与したときの薬物動態パラメータ

T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$(ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)	F※(%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※：生体内利用率　　(平均±S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル 1.5 及び 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであり、被験者間で大きな変動がみられたが、平均値でみると C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増加した[138]。

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

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

(平均±S.D.)

高齢関節リウマチ患者(65 歳以上)にプログラフカプセル 1.5 及び 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであり、被験者間で大きな変動がみられたが、平均値でみると AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増加した[139]。

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

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

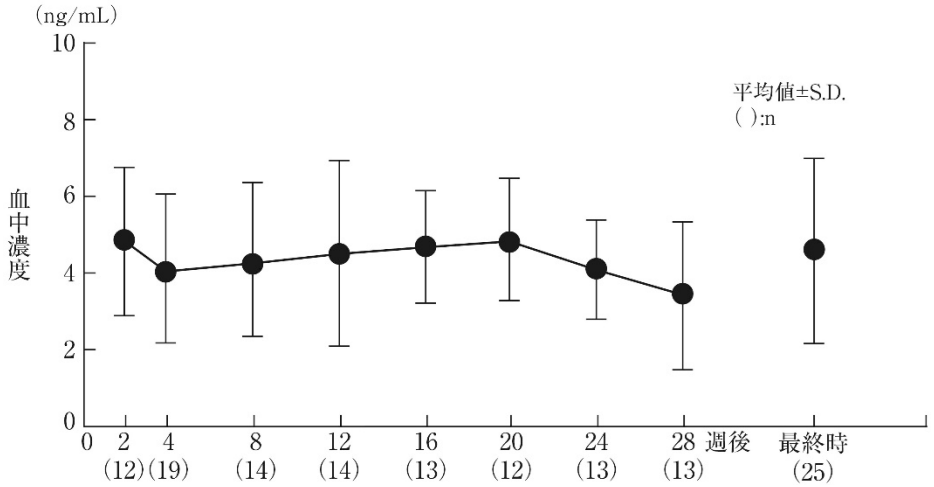
(平均±S.D.)

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

7）ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

成人ループス腎炎患者 25 例にプログラフカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8～16 時間後の平均血中濃度は 4.35ng/mL(1.70～7.30ng/mL)であった[140]。(第Ⅲ相試験データ)

成人ループス腎炎患者にタクロリムス 3mg を経口投与したときの血中濃度推移



観察時期

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

安全性解析対象症例 65 例の測定値のうち、移植領域の集積データに合わせ投与後 8～16 時間の血中濃度で検討した結果、投与後 8～16 時間の測定値を有する症例では、全投与期間を通した全血中濃度の最高値の平均値±S.D.は 6.36±2.65ng/mL(55 例)であり、5ng/mL 未満 20 例(36.4%)、5ng/mL 以上 10ng/mL 未満は 29 例(52.7%)、10ng/mL 以上(最高値 13ng/mL)6 例(10.9%)で、ほとんどの症例では 10ng/mL 未満であった。また、投与後 16 時間以上経過後にのみ測定された症例では、全投与期間を通した全血中濃度の最高値の平均値±S.D.は 5.57±4.85ng/mL(7 例)であり、5ng/mL 未満 5 例(71.4%)、5ng/mL 以上 10ng/mL 未満は 1 例(14.3%)、15ng/mL 以上(最高値 16ng/mL)1 例(14.3%)であった[141]。

ループス腎炎患者投与時の平均血中濃度と最高血中濃度

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

(%)

以上より、長期に亘り高い血中濃度が持続した症例はなかったと考えられる[141]。

8）潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にプログラフカプセル 0.05mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[142]。

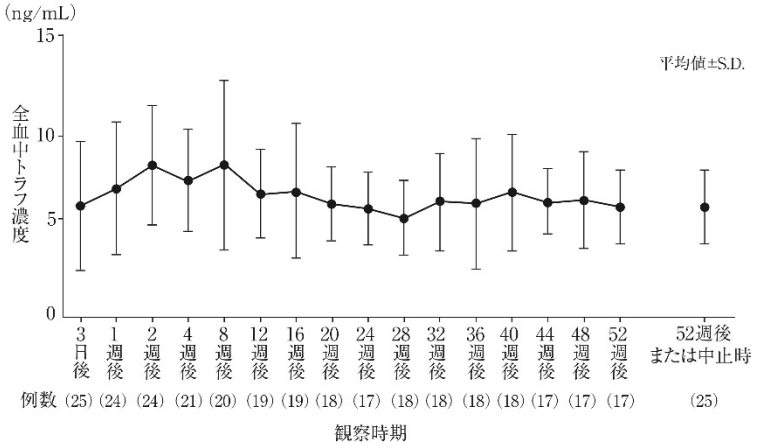
T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$(ng・h/mL)
2.4±1.4	22±13	136±105

(平均±S.D.)

9）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】[143]

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

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に 0.0375mg/kg を
1 日 2 回経口投与したときの血中トラフ濃度の推移



10）プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者 9 例において、プログラフカプセルから顆粒へ同用量で切り換えた際のカプセル投与時(顆粒切り換え前日)と顆粒投与時(顆粒に切り換え 1 週間後)の体内動態を比較検討した結果、カプセルに対する C_{max} 比及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 比はそれぞれ 1.18±0.50 及び 1.08±0.51 で、顆粒がカプセルよりやや高い値を示したが、ほぼ 1 に近い値であった [24]。また、個々の症例の C_{max} 比及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 比の範囲は 0.51～2.10 及び 0.40～2.21 であり、両製剤とも個体間で大きなばらつきがみられた。

カプセルから顆粒への切り換え時の薬物動態パラメータ

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

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

顆粒及びカプセル経口投与時の平均血中トラフ濃度

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

(3) 中毒域

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

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人にて食事による本剤の薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後 1.5 時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に C_{max} 及び AUC の低下がみられ、T_{max} は延長した [144]。(外国人データ)

2) 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)[20]

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)[133]

（4）クリアランス
0.120±0.050L/h/kg(最小 0.0611～最大 0.200)[20]
(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)[20]
(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
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)[145]。
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 [146]。

4. 吸収

(1)バイオアベイラビリティ
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］[20]
31±24%［外国人骨髄移植患者 11 例に 0.063±0.031mg/kg 経口投与時］[133]
25.1±14.4%［外国人成人関節リウマチ患者 12 例に 3mg 経口投与(カプセル)時］[137]

(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 [147]。

(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 [148,149]。

(4)腸肝循環(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 [148]。

(5)経口吸収性
成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与した時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62%と推定された [146]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

脳内移行性(ラット)[148]

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

(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[150](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[151](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[150]。(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[152]。

＊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)[148]

^{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

ヒト血漿蛋白との結合率は以下のとおりである[153)]。

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[154]。(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[155,156]

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、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[157]。

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)[158]。

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[159,160]。

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[152]。(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＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
1.1 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。[16.1.10 参照]
＜効能共通＞【カプセル 5mg、顆粒のみ該当】
1.1 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。[16.1.6 参照]
＜臓器移植＞
1.3 本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
1.4 関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。
＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
1.5 本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。
＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

(解説)

1.1「重大な副作用」の項にも記載しているとおり、本剤の投与により、腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等の重篤な副作用が発現することが知られている。これらは致死的な経過をたどることもあるため、安全性を考慮し緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師のもとで本剤をご使用いただくよう記載した。

1.2 顆粒はカプセルとの生物学的同等性が検証されていないため、「警告」の項を設けて両剤の切り換え又は併用に際して血中濃度を確認する旨記載するとともに、「用法及び用量に関連する注意」の項に顆粒(カプセル)使用時の留意点、「薬物動態」の項に両剤投与時の血中濃度パラメータを記載した。

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

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

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

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

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

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

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

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

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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＞
【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。［8.11、8.12、11.1.1 参照］
【カプセル 5mg、顆粒のみ該当】
8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。［11.1.1 参照］
8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。［2.3、10.1 参照］
8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。［11.1.14、11.1.15 参照］

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。［8.13、11.1.2 参照］
【カプセル 5mg、顆粒のみ該当】
8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。［11.1.2 参照］
8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。［9.1.1、11.1.10 参照］
8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。［10.2、11.1.13 参照］
8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
＜骨髄移植＞
8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。
＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
8.11 少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を 2 剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので腎障害の発現に注意すること。［8.1 参照］
＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。［8.1 参照］
8.13 基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。［8.4 参照］
＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
8.14 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 5mg のみ該当】
8.10 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
8.15 本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

(解説)
＜効能共通＞
8.1 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、また、国内の関節リウマチ患者での臨床試験において尿中 NAG の上昇が発現していたことから、臨床検査項目として尿中 NAG 及び尿中 β_2 ミクログロブリンを追加している。(「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状**」の項参照)

8.2 高カリウム血症

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.禁忌内容及びその理由**」の項及び「**Ⅷ.7.相互作用**」の項参照)

8.3 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。なお、関節リウマチ領域においても、HbA1c 上昇 6.6%(33 例/498 例)、血糖上昇 4.4%(22 例/495 例)等の耐糖能異常が 8.9%(45 例/505 例)に認められている。

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

＊1：臨床検査値異常として集計　　例数(%)

＊2：カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用としての高血糖として集計

8.4 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害

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。さらに心筋梗塞は副作用として既知の事象であるが、ループス腎炎の臨床試験で心筋梗塞の発現が認められている。ループス腎炎の基礎疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)では、冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症、APS(抗リン脂質抗体症候群)などの疾患を合併する場合が多いことから、冠動脈疾患の発現するリスクが高いとされている。ループス腎炎の臨床試験で認められた心筋梗塞の 2 例についても心筋梗塞発現のハイリスク患者であったことが確認されている。そのためループス腎炎の患者に投与する場合には、冠動脈疾患発現の危険因子の治療を適切に進めながら投与する必要がある。(「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照)

8.5 高血圧

米国における腎移植の多施設比較試験にて、高血圧がタクロリムス投与群の 49.8%、シクロスポリン投与群の 52.2%に認められたとの報告があり[161]、本剤投与により高血圧が発現する可能性があることから「その他の副作用：循環器」の項に血圧上昇を記載し、本剤投与に際しては定期的に血圧を測定することとした。また、高血圧の発現時には降圧剤治療を行うなどの処置を記載した。

8.6 感染症

タクロリムス等の免疫抑制剤の投与を受けた患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。また、既に感染症に罹患している場合はその症状をさらに悪化させる可能性があることから、十分に注意すること(「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照)。なお、「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」の項にも「**感染症のある患者**(感染症が悪化する可能性がある)」を記載している。

8.7 悪性腫瘍

移植後の免疫抑制剤投与によりリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現率が増加することは一般に知られており[162]、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[163-166]。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)

8.8 副腎皮質ホルモン

ステロイドの長期投与による発育あるいは成長への影響ならびに副作用を考慮すると、ステロイドの減量・離脱は有用であると考えられる。また、移植領域や重症筋無力症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。

＜骨髄移植＞

8.9 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[19]、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。

＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

8.10 胸腺腫

重症筋無力症の発症と胸腺異常には密接な関連があり、重症筋無力症患者の 20～30%に胸腺腫がみられるといわれている[167,168]。一方、胸腺腫に対する本剤の影響については明らかになっておらず、全身的な免疫抑制作用が腫瘍の増大・悪化を助長する可能性も否定できない。したがって、胸腺腫合併患者ではリスクとベネフィットの観点から他の治療法の実施も考慮した上で本剤を使用すること。

＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

8.11 国内の関節リウマチ患者での臨床試験において尿中 NAG の上昇が発現していたことから、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。

＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

8.12、8.13 ループス腎炎における臨床試験でみられた腎機能障害は長期的にみても可逆性であり、ループス腎炎の改善又は維持の妨げになるものではなかった。また、ループス腎炎特有の副作用はなく、他の領域と比較しても腎機能障害の頻度、程度が高い傾向は認められなかった。しかし、ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害で、ループス腎炎そのものが腎障害であること及び本剤が長期投与されることを考慮し、他の領域よりも腎機能障害の発現予防にはより一層の注意が必要である。

＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

8.14「潰瘍性大腸炎治療指針(2019 年 3 月改訂)」[169]では、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい、タクロリムス経口投与では慎重な経過観察が必要であり、治療は血中濃度が迅速に測定可能な環境の施設で行うのが望ましい旨、記載されている。

本剤の投与についても潰瘍性大腸炎の治療方法に十分精通している医師のもとで行うよう記載した。

＜潰瘍性大腸炎＞【カプセル 5mg のみ該当】

8.10「潰瘍性大腸炎治療指針(2019 年 3 月改訂)」[169]では、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい、タクロリムス経口投与では慎重な経過観察が必要であり、治療は血中濃度が迅速に測定可能な環境の施設で行うのが望ましい旨、記載されている。

本剤の投与についても潰瘍性大腸炎の治療方法に十分精通している医師のもとで行うよう記載した。

＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

8.15 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のリスクが高まるおそれがある。予防薬投与なしでプレドニゾロン 40mg/日以上が投与された多発性筋炎・皮膚筋炎患者 16 例中 6 例(37.5%)でニューモシスティス肺炎を合併したとの報告[170]があり、さらに、その報告では間質性肺炎がニューモシスティス肺炎の危険因子であることが示唆されている。

厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業によるガイドライン[171]では、ニューモシスティス肺炎が予後不良な合併感染症として重視され、年齢、治療内容(ステロイド及び免疫抑制剤)及び末梢血リンパ球数をもとに、予防基準が提唱されている。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は致死的な疾患であることから、その治療に際しては、ニューモシスティス肺炎に対する適切な予防措置を考慮するよう記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。［8.6、11.1.10 参照］

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者

間質性肺炎が悪化する可能性がある。［11.1.18 参照］

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.1.4 C 型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者

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

【カプセル 5mg・顆粒のみ該当】

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.1.3 C 型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者

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

(解説)

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

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

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

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

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

【カプセル 5mg・顆粒のみ該当】

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

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

(2) 腎機能障害患者

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

(解説)

＜効能共通＞

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

＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

関節リウマチにおける米国長期投与試験において、投与前のクレアチニン値が 1.5～1.9mg/dL であった 14 例中 3 例において、1.9mg/dL を超える上昇が認められた。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」8.11 の項参照)

＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

ループス腎炎は全身性エリテマトーデス(SLE)に合併する腎障害であるが、臨床試験において、他領域と比較して特有な副作用は認められていない。しかし腎障害の悪化にはより一層の注意が必要である。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」8.12 の項参照)

(3) 肝機能障害患者

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

(解説)

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている[172]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[151]。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[150,173]。

(解説)

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[172]、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)

＜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[174]。

(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[150]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、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。［11.1.13 参照］

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【カプセル 5mg のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【顆粒のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症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)

【全製剤共通】　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。

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎において、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。また、市販後調査において、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎における使用例が報告されているが、関節リウマチ、ループス腎炎、及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎においては報告されていない。

【カプセル 5mg のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎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。また、市販後調査において、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎における使用例が報告されている。

【顆粒のみ該当】　心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症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。また、市販後調査において、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症における使用例が報告されている。

(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。

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】　患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している。［7.9 参照］

(解説)

【全製剤共通】近年、高齢者の移植も実施されるようになり、また重症筋無力症においても市販後に高齢者への本剤使用経験がある。さらに、関節リウマチ領域においては他領域よりも高齢患者の割合が多いことを踏まえ、高齢者の投与に際しては患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう記載した。高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】(「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」7.9 の項参照)

7. 相互作用

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

(解説)
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[175]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[175]。シクロスポリンは CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア) ［2.2 参照］	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトン A) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン) ［2.3、8.2 参照］	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(解説)
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[175]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に何らかの影響があると考えられる。
4)カリウム保持性利尿剤
本剤は高カリウム血症の発現頻度が高く、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)との併用により、高カリウム血症発現の可能性が高まることから、カリウム保持性利尿剤との併用を禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。併用が必要な場合には、腎機能と本剤の血中濃度を継続的にモニターし、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
カンナビジオール含有製品	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、本剤投与時はカンナビジオール含有製品を摂取しないよう注意すること。	機序不明
カスポファンギン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ用量調節等の処置を行う。	機序不明
mTOR 阻害剤 ［11.1.5 参照］	移植患者において、mTOR 阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明
不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬(DMARD) メトトレキサート等 ［8.7 参照］	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	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 [176]。

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 [177,178]。また、ボリコナゾールについても、併用時にタクロリムスの血中濃度が増加したとの報告がある [179]。

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 [180]、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 [181]。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 [182]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 [183]。

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 [184]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タクロリムスの血中濃度の低下を認めた症例が報告 [185]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 [186,187]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 [188-190]。

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 [191]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 [192]。

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[193]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[194]がある。

iii)リファブチン

国内での症例の実績状況に基づき記載。

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[195-197]。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[198]。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[199]。

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[200]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。

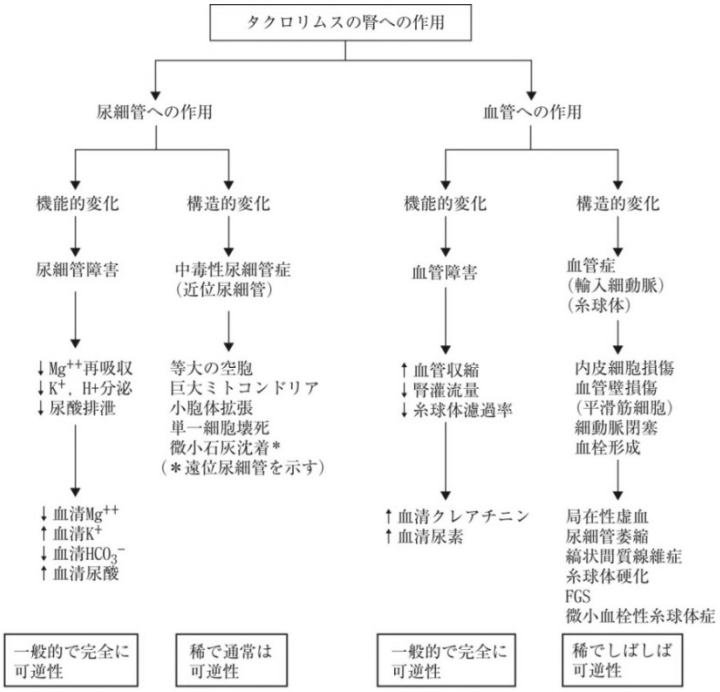
(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
＜効能共通＞
11.1.1 **急性腎障害**(0.1～5%未満)**、ネフローゼ症候群**(0.1%未満)
［7.3、7.6、8.1 参照］
11.1.2 **心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害**(各 0.1～5%未満)
心筋障害(ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.3 **中枢神経系障害**(0.1～5%未満)
可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。
11.1.4 **脳血管障害**(0.1～5%未満)
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うこと。
11.1.5 **血栓性微小血管障害**(0.1～5%未満)
溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。［10.2 参照］
11.1.6 **汎血球減少症、血小板減少性紫斑病**(各 0.1～5%未満)**、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**(いずれも頻度不明)
11.1.7 **イレウス**(0.1～5%未満)
11.1.8 **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)**(頻度不明)
11.1.9 **呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群**(各 0.1～5%未満)
11.1.10 **感染症**(15%以上) 【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。［8.6、9.1.1、9.1.3 参照］
11.1.10 **感染症**(15%以上) 【カプセル 5mg、顆粒のみ該当】
細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。［8.6、9.1.1、9.1.2 参照］
11.1.11 **進行性多巣性白質脳症(PML)** (頻度不明)
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.1.12 **BK ウイルス腎症**(頻度不明)
11.1.13 **リンパ腫等の悪性腫瘍**(0.1～5%未満)
Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (初期症状：発熱、リンパ節腫大等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。［8.7、9.7 参照］

11.1.14 膵炎(0.1～5%未満)
［8.3 参照］
11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1～5%未満)**、高血糖**(15%以上)
［8.3 参照］
11.1.16 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
11.1.17 クリーゼ(頻度不明)
症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。
＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
11.1.18 間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［9.1.2 参照］

(解説)
＜効能共通＞
11.1.1 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 [201]。

図 1　タクロリムスの腎障害の概念図 [201]



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。

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害

本剤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[202]、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[203]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。

なお心筋梗塞については、関節リウマチ及びループス腎炎の臨床試験において各 2 例認められ、移植領域においても市販後に報告されている。

11.1.3 中枢神経系障害

本剤の投与による中枢神経系障害として可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等が報告されている。中枢毒性発現の危険因子としては、免疫抑制剤の血中濃度上昇、低 Mg 血症、腎・肝機能障害、低コレステロール血症、高血圧、低 Na 血症、Al 過量負荷、ステロイドのパルス療法、放射線照射等の治療歴等があると言われており[204]、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[204]。

本剤による中枢神経系障害の発現機序[205, 206]

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

11.1.4 脳血管障害

本剤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。

11.1.5 血栓性微小血管障害

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆

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、汎血球減少症及び血小板減少性紫斑病、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[207]。

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[208]がある。(「**Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由**」の項解説 13)参照)

11.1.7 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 E_2 投与及び本剤の経口

投与への変更にて速やかに消失している[20]。
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[209]。

11.1.8 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[210]。

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群

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

11.1.10 感染症

本剤を含む免疫抑制剤を投与された患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。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」の項参照)。細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症の発現あるいは増悪、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の発現や C 型肝炎の悪化が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
なお、ステロイドあるいはアザチオプリン投与時には細菌感染及び真菌感染が高頻度に認められるが、シクロスポリンあるいは本剤投与時にはサイトメガロウイルスや Epstein-Barr ウイルス(EBV)などのヘルペス属を中心としたウイルス感染が問題になっている。ウイルス感染が増加する理由としてはカルシニューリンインヒビターによって T リンパ機能が抑制されたためと考えられている。また、発現頻度は低いものの、EBV 感染に続き、posttransplant lymphoproliferative disorder(PTLD)が発症し致死的な転帰をたどることもある[211]。

11.1.11 進行性多巣性白質脳症(PML)

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

11.1.12 BK ウイルス腎症

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

11.1.13 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が報告されている。特に、抗リンパ球抗体併用時の過免疫抑制時において発現の可能性が高くなると考えられる。また、過度の免疫抑制により悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。(「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」8.7 及び「**Ⅷ.6.(7)小児等**」の項参照)

11.1.14 膵炎

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

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖

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[212,213]。

11.1.16 肝機能障害、黄疸

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

＜重症筋無力症＞【カプセル 0.5mg・ 1 mg、顆粒のみ該当】

11.1.17 クリーゼ

重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、その旨を記載した。本剤投与時には患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・ 1 mg のみ該当】

11.1.18 間質性肺炎

関節リウマチにおいて、本剤との関連性が否定できない間質性肺炎の症例が報告されている。また関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者で、間質性肺炎の悪化が報告されている。「間質性肺炎」又は「間質性肺炎の悪化」は移植領域、重症筋無力症、ループス腎炎の領域ではほとんど報告されておらず、関節リウマチ領域に特徴的と考えられる。関節リウマチの患者に本剤を投与する場合には、胸部 X 線や CT 検査にて間質性肺炎の変化を確認するとともに、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に注意する必要がある。またこれらの症状が認められた場合には、病状の進行を防ぐため本剤の投与を中止し、速やかに検査を実施して感染症との鑑別診断を行う。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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

1）移植領域

各効能又は効果ごとの承認時までの臨床試験及び市販後の調査で認められ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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）　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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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
血小板減少性紫斑病 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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
	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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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	
	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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
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　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用の種類(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

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 3　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用の種類(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	
肛門周囲膿瘍	1			1	2
腎周囲膿瘍	1				1
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

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 3　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用の種類(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	
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
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

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 3　移植領域（腎移植、肝移植、骨髄移植）
感染症　副作用発現一覧（つづき）

副作用の種類(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	
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
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

表 4　腎移植の移植前投与期間延長を検討した試験
国内での腎移植当日の移植前検査までに発現した副作用 [37)]

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

※：MedDRA/J Version 24.0

② 心移植、肺移植、膵移植

表 5　移植領域（心移植、肺移植、膵移植）　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
副作用等の発現症例数(%)	13(65.00)	17(58.62)	23(63.89)	53(62.35)
副作用等の発現件数	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

MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 5　移植領域（心移植、肺移植、膵移植）　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
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
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

MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 5　移植領域（心移植、肺移植、膵移植）　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
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
	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

MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語

表 5　移植領域（心移植、肺移植、膵移植）　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
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 国際医薬用語集　基本語

＜参考＞

表 6　米国での小腸移植における有害事象

	ピッツバーグ大学 [87]	ウエスタンオンタリオ大学 [85]
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(%)

2）重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧

	製造販売後調査	治　験
安全性解析対象症例数	1,015	100
副作用等の発現症例数(%)	332 (32.71)	78 (78.00)
副作用等の発現件数	697	304

副作用等の種類		製造販売後調査	治　験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症			
感染症 53(5.22)	急性副鼻腔炎	-	1 (1.00)
	虫垂炎	-	1 (1.00)
	細菌性下痢	1 (0.10)	-
	気管支炎	4 (0.39)	1 (1.00)
	蜂巣炎	2 (0.20)	2 (2.00)
	膀胱炎	2 (0.20)	1 (1.00)
	外耳蜂巣炎	-	1 (1.00)
	毛包炎	1 (0.10)	1 (1.00)
	真菌感染	-	1 (1.00)
	胃腸炎	1 (0.10)	5 (5.00)
	消化管感染	1 (0.10)	-
	単純ヘルペス	-	2 (2.00)
	帯状疱疹	4 (0.39)	2 (2.00)
	麦粒腫	-	2 (2.00)
	感染	1 (0.10)	-
	インフルエンザ	1 (0.10)	3 (3.00)
	肺膿瘍	1 (0.10)	-
	リンパ節結核	1 (0.10)	-
	クリプトコッカス性髄膜炎	1 (0.10)	-
	伝染性軟属腫	-	1 (1.00)
	鼻咽頭炎	6 (0.59)	25 (25.00)
	食道カンジダ症	5 (0.49)	-
	爪真菌症	-	1 (1.00)
	口腔カンジダ症	3 (0.30)	-
	爪囲炎	-	1 (1.00)
	歯周炎	-	1 (1.00)
	咽頭炎	2 (0.20)	3 (3.00)
	肺炎	10 (0.99)	-
	敗血症性ショック	1 (0.10)	-
	皮膚感染	1 (0.10)	-
	全身性カンジダ	1 (0.10)	-
	扁桃炎	-	2 (2.00)
	尿路感染	2 (0.20)	-
	腟感染	-	1 (1.00)
	水痘	1 (0.10)	-
	サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.10)	-

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧（つづき）

副作用等の種類		製造販売後調査	治験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
感染症 53(5.22)	皮膚カンジダ	-	1 (1.00)
	白癬感染	-	1 (1.00)
	肺感染	1 (0.10)	-
	真菌性肺炎	1 (0.10)	-
	気道感染	1 (0.10)	-
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.10)	-
	手白癬	1 (0.10)	-
	脳炎	1 (0.10)	-
	胸膜炎	1 (0.10)	-
	鼻漏	1 (0.10)	-
	上気道の炎症	3 (0.30)	7 (7.00)
	口腔咽頭痛	2 (0.20)	1 (1.00)
	齲歯	-	1 (1.00)
	腸炎	1 (0.10)	-
	ざ瘡	1 (0.10)	-
	カンジダ検査陽性	1 (0.10)	-
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 5(0.49)	胃癌	2 (0.20)	-
	肺の悪性新生物	1 (0.10)	-
	口唇および口腔内癌	1 (0.10)	-
	腎明細胞癌	1 (0.10)	-
血液およびリンパ系障害			
リンパ球減少 43(4.24)	リンパ球減少症	3 (0.30)	-
	リンパ球数減少	39 (3.84)	1 (1.00)
	リンパ球百分率減少	1 (0.10)	5 (5.00)
貧血 14(1.38)	貧血	10 (0.99)	1 (1.00)
	鉄欠乏性貧血	-	2 (2.00)
	ヘマトクリット減少	4 (0.39)	1 (1.00)
	ヘモグロビン減少	2 (0.20)	1 (1.00)
	赤血球数減少	1 (0.10)	1 (1.00)
白血球減少 5(0.49)	好塩基球数減少	1 (0.10)	-
	好酸球数減少	2 (0.20)	-
	単球数減少	2 (0.20)	1 (1.00)
	白血球数減少	2 (0.20)	4 (4.00)
白血球増多 50(4.93)	好塩基球数増加	3 (0.30)	-
	好酸球数増加	1 (0.10)	-
	単球数増加	5 (0.49)	-
	好中球数増加	21 (2.07)	5 (5.00)
	白血球数増加	33 (3.25)	9 (9.00)
血小板減少 3(0.30)	血小板数減少	3 (0.30)	-
血小板増多 3(0.30)	血小板数増加	3 (0.30)	-

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧（つづき）

副作用等の種類		製造販売後調査	治験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
汎血球減少症 1(0.10)	汎血球減少症	1 (0.10)	-
赤芽球癆 1(0.10)	赤芽球癆	1 (0.10)	-
代謝および栄養障害			
高カリウム血症 3(0.30)	高カリウム血症	1 (0.10)	-
	血中カリウム増加	2 (0.20)	-
高コレステロール血症 21(2.07)	高コレステロール血症	5 (0.49)	-
	高脂血症	5 (0.49)	1 (1.00)
	血中コレステロール増加	11 (1.08)	1 (1.00)
高トリグリセリド血症 11(1.08)	高トリグリセリド血症	3 (0.30)	-
	脂質異常症	1 (0.10)	-
	血中トリグリセリド増加	7 (0.69)	4 (4.00)
高血糖 81(7.98)	耐糖能障害	24 (2.36)	-
	高血糖	21 (2.07)	1 (1.00)
	血中ブドウ糖増加	20 (1.97)	2 (2.00)
	耐糖能低下	1 (0.10)	-
	グリコヘモグロビン増加	18 (1.77)	8 (8.00)
高尿酸血症 4(0.39)	高尿酸血症	3 (0.30)	-
	血中尿酸増加	1 (0.10)	3 (3.00)
低マグネシウム血症 1(0.10)	低マグネシウム血症	-	1 (1.00)
	血中マグネシウム減少	1 (0.10)	-
低蛋白血症 7(0.69)	低アルブミン血症	1 (0.10)	-
	総蛋白減少	6 (0.59)	2 (2.00)
高カルシウム血症 1(0.10)	血中カルシウム増加	1 (0.10)	-
高クロール血症 1(0.10)	血中クロール増加	1 (0.10)	-
食欲不振 4(0.39)	食欲減退	4 (0.39)	-
アミラーゼ上昇 2(0.20)	アミラーゼ増加	2 (0.20)	3 (3.00)
低カリウム血症 4(0.39)	低カリウム血症	4 (0.39)	-
糖尿病 26(2.56)	糖尿病	26 (2.56)	-
	高ナトリウム血症	1 (0.10)	-
精神障害			
全身倦怠感 3(0.30)	不快気分	1 (0.10)	-
	疲労	1 (0.10)	-
	倦怠感	1 (0.10)	1 (1.00)
不安 2(0.20)	不安	1 (0.10)	-
	落ち着きのなさ	1 (0.10)	-
	不安障害	1 (0.10)	-

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧（つづき）

副作用等の種類		製造販売後調査	治験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
不眠 4(0.39)	不眠症	3 (0.30)	2 (2.00)
	中期不眠症	1 (0.10)	-
せん妄 1(0.10)	譫妄	1 (0.10)	-
うつ病 2(0.20)	うつ病	2 (0.20)	-
	気分変化	-	1 (1.00)
	神経過敏	1 (0.10)	-
神経系障害			
めまい	浮動性めまい	-	2 (2.00)
	体位性めまい	-	1 (1.00)
頭痛 3(0.30)	頭痛	3 (0.30)	5 (5.00)
	片頭痛	-	1 (1.00)
脳血管障害 3(0.30)	脳出血	1 (0.10)	-
	脳梗塞	1 (0.10)	-
	一過性脳虚血発作	2 (0.20)	-
味覚異常 1(0.10)	味覚異常	1 (0.10)	-
しびれ 3(0.30)	感覚鈍麻	3 (0.30)	1 (1.00)
振戦 7(0.69)	振戦	7 (0.69)	4 (4.00)
運動失調 1(0.10)	運動失調	1 (0.10)	-
傾眠 1(0.10)	傾眠	1 (0.10)	-
クリーゼ 2(0.20)	重症筋無力症クリーゼ	2 (0.20)	-
中枢神経系障害	てんかん	-	1 (1.00)
	末梢性ニューロパチー	1 (0.10)	-
眼障害			
眼痛	眼痛	-	1 (1.00)
	霰粒腫	-	1 (1.00)
	結膜出血	1 (0.10)	2 (2.00)
	アレルギー性結膜炎	-	1 (1.00)
	複視	1 (0.10)	-
	角膜炎	-	1 (1.00)
	網膜出血	-	1 (1.00)
	閃輝暗点	-	1 (1.00)
耳および迷路障害			
	耳管閉塞	-	1 (1.00)
	耳鳴	-	1 (1.00)
	突発難聴	-	1 (1.00)

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧（つづき）

副作用等の種類		製造販売後調査	治験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
心臓障害			
狭心症 3(0.30)	狭心症	2 (0.20)	-
	胸部不快感	1 (0.10)	1 (1.00)
心電図異常 1(0.10)	心電図 T 波逆転	1 (0.10)	-
	心電図 ST－T 変化	1 (0.10)	-
動悸 4(0.39)	動悸	4 (0.39)	-
不整脈 1(0.10)	心室性期外収縮	1 (0.10)	-
心筋障害	心拡大	-	1 (1.00)
頻脈	頻脈	-	1 (1.00)
	第二度房室ブロック	1 (0.10)	-
	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.10)	-
血管障害			
血圧上昇 5(0.49)	高血圧	5 (0.49)	1 (1.00)
	血圧上昇	-	1 (1.00)
ほてり 3(0.30)	ほてり	3 (0.30)	-
冷感 1(0.10)	末梢冷感	1 (0.10)	-
	深部静脈血栓症	4 (0.39)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息 1(0.10)	喘息	1 (0.10)	-
	咳嗽	1 (0.10)	1 (1.00)
	間質性肺疾患	2 (0.20)	-
	肺塞栓症	1 (0.10)	-
	アレルギー性鼻炎	1 (0.10)	-
	変色痰	1 (0.10)	-
胃腸障害			
下痢 26(2.56)	下痢	26 (2.56)	9 (9.00)
胃潰瘍 2(0.20)	胃潰瘍	1 (0.10)	-
	胃炎	1 (0.10)	1 (1.00)
腹痛 10(0.99)	腹部不快感	2 (0.20)	1 (1.00)
	腹痛	3 (0.30)	-
	下腹部痛	-	1 (1.00)
	上腹部痛	5 (0.49)	1 (1.00)
腹水 1(0.10)	腹水	1 (0.10)	-

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧（つづき）

副作用等の種類		製造販売後調査	治験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
悪心 9(0.89)	悪心	9 (0.89)	-
嘔吐 6(0.59)	嘔吐	6 (0.59)	1 (1.00)
口内炎 3(0.30)	口内炎	3 (0.30)	2 (2.00)
腹部膨満感 1(0.10)	腹部膨満	1 (0.10)	2 (2.00)
	呼気臭	1 (0.10)	-
	便秘	2 (0.20)	-
	胃食道逆流性疾患	1 (0.10)	-
	舌炎	-	1 (1.00)
	歯痛	-	1 (1.00)
	痔出血	1 (0.10)	-
肝胆道系障害			
肝機能異常 52(5.12)	肝機能異常	13 (1.28)	-
	高ビリルビン血症	1 (0.10)	-
	肝障害	5 (0.49)	-
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.38)	5 (5.00)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.89)	2 (2.00)
	血中ビリルビン増加	1 (0.10)	1 (1.00)
	血中乳酸脱水素酵素増加	8 (0.79)	-
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.69)	5 (5.00)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.10)	-
	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (0.69)	3 (3.00)
	脂肪肝	-	1 (1.00)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒 2(0.20)	そう痒症	1 (0.10)	-
	全身性そう痒症	1 (0.10)	1 (1.00)
発疹 8(0.79)	皮膚炎	-	1 (1.00)
	湿疹	-	1 (1.00)
	痒疹	-	1 (1.00)
	発疹	6 (0.59)	1 (1.00)
	全身性皮疹	1 (0.10)	-
	脂漏性皮膚炎	-	1 (1.00)
	蕁麻疹	1 (0.10)	-
脱毛 4(0.39)	脱毛症	4 (0.39)	-
多汗	多汗症	-	2 (2.00)
	皮下出血	-	1 (1.00)

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧（つづき）

副作用等の種類		製造販売後調査	治験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
筋骨格系および結合組織障害			
疼痛	背部痛	-	1 (1.00)
	筋骨格痛	-	1 (1.00)
	四肢痛	-	1 (1.00)
関節痛 1(0.10)	関節痛	1 (0.10)	1 (1.00)
筋肉痛	筋肉痛	-	1 (1.00)
四肢硬直 1(0.10)	筋骨格硬直	1 (0.10)	-
	関節炎	-	1 (1.00)
	筋痙縮	3 (0.30)	4 (4.00)
	筋攣縮	2 (0.20)	-
	筋力低下	1 (0.10)	-
	骨粗鬆症	1 (0.10)	-
	関節周囲炎	1 (0.10)	1 (1.00)
	腱炎	1 (0.10)	-
	四肢不快感	-	1 (1.00)
腎および尿路障害			
腎障害 50(4.93)	蛋白尿	1 (0.10)	-
	腎障害	4 (0.39)	-
	腎尿細管障害	1 (0.10)	-
	腎機能障害	16 (1.58)	-
	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	1 (0.10)	1 (1.00)
	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	-	4 (4.00)
	血中クレアチニン増加	9 (0.89)	-
	血中尿素増加	19 (1.87)	3 (3.00)
	尿中蛋白陽性	3 (0.30)	2 (2.00)
尿糖 6(0.59)	尿中ブドウ糖陽性	6 (0.59)	7 (7.00)
血尿 1(0.10)	尿中血陽性	1 (0.10)	-
腎不全 1(0.10)	慢性腎不全	1 (0.10)	-
頻尿 3(0.30)	頻尿	3 (0.30)	2 (2.00)
	膀胱刺激症状	1 (0.10)	-
	排尿困難	2 (0.20)	-
	神経因性膀胱	1 (0.10)	-
	尿失禁	1 (0.10)	1 (1.00)
生殖系および乳房障害			
	月経困難症	-	1 (1.00)
	女性化乳房	-	1 (1.00)
	閉経期症状	1 (0.10)	-
	不規則月経	-	2 (2.00)

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

表 7　重症筋無力症領域　副作用一覧（つづき）

副作用等の種類		製造販売後調査	治　験
電子添文用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT※※	発現症例数(%)	発現症例数(%)
全身障害および投与局所様態			
感覚異常 1(0.10)	異常感	1 (0.10)	-
浮腫 1(0.10)	全身性浮腫	-	1 (1.00)
	浮腫	1 (0.10)	-
発熱 1(0.10)	発熱	1 (0.10)	1 (1.00)
口渇 1(0.10)	口渇	1 (0.10)	-
	無力症	2 (0.20)	-
	悪寒	1 (0.10)	-
	空腹	-	1 (1.00)
臨床検査			
CK(CPK)上昇 2(0.20)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.20)	-
体重減少	体重減少	-	1 (1.00)
	血中ブドウ糖減少	-	2 (2.00)
	血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.10)	-
	白血球百分率数異常	2 (0.20)	-
	赤血球数増加	2 (0.20)	-
	体重増加	-	1 (1.00)
	血中ビリルビン減少	1 (0.10)	-
	血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.10)	-
傷害、中毒および処置合併症			
	交通事故	1 (0.10)	-
	脊椎圧迫骨折	1 (0.10)	-

※製造販売後調査の結果に基づく　　※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語　(Ver.16.0)

3）関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧

	承認時までの臨床試験	市販後の調査等の合計
調査症例数(安全解析対象症例数)	509	3,509
副作用等の発現症例数(%)	300(58.9)	1,336(38.1)
副作用等の発現件数	844	2,287

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
感染症および寄生虫症			
感染症 339(8.44)	皮膚乳頭腫	1/508 (0.20)	-
	歯肉炎	2/508 (0.39)	2 (0.06)
	呼吸不全	-	1 (0.03)
	マイコバクテリウム検査陽性	-	1 (0.03)
	細菌検査 (LLT：尿中細菌)	-	2 (0.06)
	皮膚炎	1/508 (0.20)	-
	ざ瘡様皮膚炎	1/508 (0.20)	-
	嵌入爪	-	1 (0.03)
	心膜炎	-	1 (0.03)
	間質性肺疾患	-	1 (0.03)
	胸膜炎	-	1 (0.03)
	上気道の炎症	3/508 (0.59)	28 (0.80)
	播種性血管内凝固	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	虹彩炎	-	1 (0.03)
	結膜炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	膿瘍	-	1 (0.03)
	急性副鼻腔炎	-	1 (0.03)
	虫垂炎	-	2 (0.06)
	菌血症	-	2 (0.06)
	細菌尿	-	1 (0.03)
	体部白癬	-	1 (0.03)
	細気管支炎	-	2 (0.06)
	気管支炎	1/508 (0.20)	23 (0.66)
	気管支肺炎	-	3 (0.09)
	蜂巣炎	1/508 (0.20)	9 (0.26)
	膀胱炎	2/508 (0.39)	8 (0.23)
	サイトメガロウイルス感染	-	1 (0.03)
	感染性皮膚炎	-	1 (0.03)
	憩室炎	1/508 (0.20)	-
	感染性湿疹	-	2 (0.06)
	毛包炎	-	1 (0.03)
	胃腸炎	1/508 (0.20)	4 (0.11)
	ウイルス性胃腸炎	-	1 (0.03)
	消化管感染	-	1 (0.03)
	慢性 B 型肝炎	-	1 (0.03)
	C 型肝炎	-	1 (0.03)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
感染症 339(8.44)	単純ヘルペス	-	2 (0.06)
	ヘルペスウイルス感染	1/508 (0.20)	2 (0.06)
	帯状疱疹	6/508 (1.18)	20 (0.57)
	膿痂疹	-	2 (0.06)
	感染	-	3 (0.09)
	インフルエンザ	1/508 (0.20)	6 (0.17)
	鼻咽頭炎	15/508 (2.95)	35 (1.00)
	食道カンジダ症	4/508 (0.79)	3 (0.09)
	爪真菌症	1/508 (0.20)	3 (0.09)
	口腔カンジダ症	-	2 (0.06)
	中耳炎	-	3 (0.09)
	爪囲炎	1/508 (0.20)	2 (0.06)
	咽頭炎	1/508 (0.20)	10 (0.28)
	肺炎	5/508 (0.98)	37 (1.05)
	クラミジア性肺炎	-	1 (0.03)
	マイコプラズマ性肺炎	-	2 (0.06)
	偽膜性大腸炎	-	1 (0.03)
	肺結核	-	3 (0.09)
	腎盂腎炎	1/508 (0.20)	2 (0.06)
	急性腎盂腎炎	1/508 (0.20)	-
	感染性胸水	-	1 (0.03)
	膿疱性皮疹	-	1 (0.03)
	敗血症	-	4 (0.11)
	唾液腺炎	-	1 (0.03)
	副鼻腔炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	皮膚感染	1/508 (0.20)	-
	皮下組織膿瘍	-	1 (0.03)
	白色癬	5/508 (0.98)	-
	足部白癬	2/508 (0.39)	-
	扁桃炎	-	3 (0.09)
	上気道感染	-	1 (0.03)
	尿路感染	3/508 (0.59)	7 (0.20)
	腟感染	-	1 (0.03)
	ウイルス感染	-	1 (0.03)
	創傷感染	-	1 (0.03)
	口腔感染	-	1 (0.03)
	四肢膿瘍	-	1 (0.03)
	細菌性関節炎	-	4 (0.11)
	歯肉感染	-	1 (0.03)
	感染性腸炎	-	2 (0.06)
	ブドウ球菌性創感染	-	1 (0.03)
	白癬感染	-	2 (0.06)
	細菌感染	-	2 (0.06)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
感染症 339(8.44)	細菌性肺炎	-	9 (0.26)
	感染性関節炎	-	2 (0.06)
	クラミジア感染	-	1 (0.03)
	真菌性肺炎	-	1 (0.03)
	非定型マイコバクテリア感染	1/508 (0.20)	2 (0.06)
	細菌性気管支炎	-	1 (0.03)
	ウイルス性腸炎	1/508 (0.20)	-
	化膿	1/508 (0.20)	3 (0.09)
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	-	4 (0.11)
	医療機器関連感染	-	1 (0.03)
	細菌性骨髄炎	-	1 (0.03)
	口腔ヘルペス	3/508 (0.59)	3 (0.09)
	クリプトコッカス性肺炎	-	1 (0.03)
	腸炎	-	2 (0.06)
	歯周炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	齲歯	-	2 (0.06)
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）			
リンパ腫等の 悪性腫瘍 15(0.37)	乳癌	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	結腸癌	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	胃癌	-	1 (0.03)
	肝細胞癌	-	1 (0.03)
	リンパ腫	-	1 (0.03)
	肝転移	-	1 (0.03)
	リンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫	-	1 (0.03)
	消化管間質性腫瘍	1/508 (0.20)	-
	肺の悪性新生物	-	5 (0.14)
	前立腺癌	-	1 (0.03)
	良性骨巨細胞腫	-	2 (0.06)
	子宮平滑筋腫	1/508 (0.20)	-
血液およびリンパ系障害			
貧血 50(1.24)	ヘマトクリット減少	8/506 (1.58)	13 (0.37)
	ヘモグロビン減少	12/506 (2.37)	6 (0.17)
	赤血球数減少	6/506 (1.19)	2 (0.06)
	貧血	1/508 (0.20)	22 (0.63)
	鉄欠乏性貧血	1/508 (0.20)	-
白血球増多 133(3.31)	好酸球数増加	1/505 (0.20)	10 (0.28)
	単球数増加	2/505 (0.40)	7 (0.20)
	好中球数増加	3/505 (0.59)	29 (0.83)
	白血球数増加	6/506 (1.19)	96 (2.74)
白血球減少 7(0.17)	好中球数減少	-	1 (0.03)
	白血球数減少	2/506 (0.40)	4 (0.11)
血小板減少 8(0.20)	血小板数減少	1/506 (0.20)	5 (0.14)
	血小板減少症	-	2 (0.06)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
リンパ球減少 51(1.27)	リンパ球数減少	6/508 (1.19)	44 (1.25)
	リンパ球減少症	-	1 (0.03)
汎血球減少症 1(0.02)	汎血球減少症	-	1 (0.03)
血小板増多 13(0.32)	血小板数増加	-	13 (0.37)
	白血球百分率数異常	-	1 (0.03)
	リンパ節症	1/508 (0.20)	2 (0.06)
免疫系障害			
	アミロイドーシス	-	1 (0.03)
内分泌障害			
	バセドウ病	1/508 (0.20)	-
代謝および栄養障害			
低蛋白血症 6(0.15)	血中アルブミン減少	-	4 (0.11)
	総蛋白減少	-	2 (0.06)
低マグネシウム血症 28(0.70)	血中マグネシウム減少	24/461 (5.21)	3 (0.09)
	低マグネシウム血症	-	1 (0.03)
低カルシウム血症 3(0.07)	血中カルシウム減少	1/492 (0.20)	1 (0.03)
	低カルシウム血症	-	1 (0.03)
低カリウム血症 3(0.07)	血中カリウム減少	1/506 (0.20)	1 (0.03)
	低カリウム血症	-	1 (0.03)
食欲不振 18(0.45)	食欲減退	4/508 (0.79)	14 (0.40)
高尿酸血症 47(1.17)	血中尿酸増加	34/498 (6.83)	8 (0.23)
	高尿酸血症	-	5 (0.14)
高血糖 178(4.43)	血中ブドウ糖増加	22/495 (4.44)	34 (0.97)
	フルクトサミン増加	4/286 (1.40)	-
	グリコヘモグロビン増加	33/498 (6.63)	50 (1.42)
	代謝障害	-	1 (0.03)
	耐糖能障害	1/508 (0.20)	35 (1.00)
	高血糖	-	23 (0.66)
高トリグリセリド血症 22(0.55)	血中トリグリセリド増加	11/495 (2.22)	10 (0.28)
	高トリグリセリド血症	-	1 (0.03)
高コレステロール血症 32(0.80)	血中コレステロール増加	6/506 (1.19)	16 (0.46)
	高コレステロール血症	-	4 (0.11)
	高脂血症	-	6 (0.17)
高クロール血症 5(0.12)	血中クロール増加	2/506 (0.40)	2 (0.06)
	高クロール血症	-	1 (0.03)
高カリウム血症 39(0.97)	血中カリウム増加	18/506 (3.56)	9 (0.26)
	高カリウム血症	-	12 (0.34)
アミラーゼ上昇 14(0.35)	アミラーゼ増加	4/484 (0.83)	8 (0.23)
	高アミラーゼ血症	-	2 (0.06)
糖尿病 50(1.24)	糖尿病	-	50 (1.42)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語
注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
低ナトリウム血症 1(0.02)	血中ナトリウム減少	-	1 (0.03)
高カルシウム血症 1(0.02)	血中カルシウム増加	1/492 (0.20)	-
高リン酸血症 1(0.02)	血中リン増加	-	1 (0.03)
	脱水	-	2 (0.06)
	高ナトリウム血症	-	1 (0.03)
	低尿酸血症	-	1 (0.03)
精神障害			
うつ病 4(0.10)	精神症状	-	1 (0.03)
	抑うつ気分	-	1 (0.03)
	うつ病	1/508 (0.20)	1 (0.03)
不眠 3(0.07)	不眠症	-	3 (0.09)
不安 2(0.05)	不安	-	2 (0.06)
失見当識 1(0.02)	失見当識	1/508 (0.20)	-
せん妄 1(0.02)	譫妄	-	1 (0.03)
	自殺企図	-	1 (0.03)
神経系障害			
脳血管障害 16(0.40)	一過性脳虚血発作	-	1 (0.03)
	大脳動脈塞栓症	1/508 (0.20)	-
	脳出血	-	2 (0.06)
	脳梗塞	2/508 (0.39)	8 (0.23)
	出血性脳梗塞	-	1 (0.03)
	くも膜下出血	-	1 (0.03)
頭痛 35(0.87)	頭痛	6/508 (1.18)	27 (0.77)
	片頭痛	1/508 (0.20)	1 (0.03)
中枢神経系障害 4(0.10)	意識消失	-	1 (0.03)
	意識変容状態	-	1 (0.03)
	ミオクローヌス	-	1 (0.03)
	構語障害	1/508 (0.20)	-
めまい 31(0.77)	浮動性めまい	3/508 (0.59)	26 (0.74)
	体位性めまい	-	1 (0.03)
	頭位性回転性めまい	-	1 (0.03)
しびれ 5(0.12)	感覚鈍麻	1/508 (0.20)	2 (0.06)
	口の感覚鈍麻	1/508 (0.20)	1 (0.03)
味覚異常 6(0.15)	味覚異常	-	6 (0.17)
振戦 13(0.32)	振戦	1/508 (0.20)	12 (0.34)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語
注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
傾眠 4(0.10)	傾眠	-	4 (0.11)
	ジスキネジー	-	1 (0.03)
	半盲	-	1 (0.03)
	低血糖昏睡	-	1 (0.03)
	記憶障害	-	1 (0.03)
	嗅覚錯誤	1/508 (0.20)	-
	脊髄梗塞	-	1 (0.03)
眼障害			
	視力低下	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	眼の異常感	-	1 (0.03)
	結膜出血	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	アレルギー性結膜炎	1/508 (0.20)	-
	複視	-	1 (0.03)
	眼充血	-	2 (0.06)
	網膜静脈閉塞	1/508 (0.20)	-
	霧視	-	3 (0.09)
	眼そう痒症	1/508 (0.20)	-
	眼球障害	-	1 (0.03)
耳および迷路障害			
	難聴	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	突発難聴	-	1 (0.03)
	耳痛	-	1 (0.03)
	耳鳴	-	2 (0.06)
	耳不快感	1/508 (0.20)	1 (0.03)
心臓障害			
不整脈 11(0.27)	不整脈	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	心房細動	1/508 (0.20)	-
	期外収縮	1/508 (0.20)	-
	上室性期外収縮	2/508 (0.39)	3 (0.09)
	心室性期外収縮	1/508 (0.20)	1 (0.03)
頻脈 8(0.20)	洞性頻脈	1/508 (0.20)	-
	上室性頻脈	-	1 (0.03)
	頻脈	1/508 (0.20)	5 (0.14)
心筋梗塞 10(0.25)	急性心筋梗塞	2/508 (0.39)	1 (0.03)
	心筋梗塞	-	7 (0.20)
狭心症 14(0.35)	胸痛	3/508 (0.59)	7 (0.20)
	狭心症	1/508 (0.20)	2 (0.06)
	プリンツメタル狭心症	-	1 (0.03)
心筋障害 2(0.05)	左室肥大	2/508 (0.39)	-
動悸 11(0.27)	動悸	3/508 (0.59)	8 (0.23)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
心膜液貯留 1(0.02)	心嚢液貯留	-	1 (0.03)
心不全 2(0.05)	心不全	-	2 (0.06)
	心停止	-	1 (0.03)
血管障害			
血圧上昇 63(1.57)	血圧上昇	4/508 (0.79)	10 (0.28)
	高血圧	10/508 (1.97)	39 (1.11)
ほてり 16(0.40)	熱感	-	2 (0.06)
	潮紅	-	1 (0.03)
	ほてり	6/508 (1.18)	7 (0.20)
	肛門直腸不快感	-	1 (0.03)
	ショック	1/508 (0.20)	-
	血栓性静脈炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	血管拡張	-	1 (0.03)
	末梢動脈瘤	-	1 (0.03)
	四肢壊死	-	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難 5(0.12)	息詰まり感	-	1 (0.03)
	呼吸困難	-	4 (0.11)
咽喉頭違和感 7(0.17)	異物感	1/508 (0.20)	-
	喉頭不快感	-	2 (0.06)
	口腔咽頭不快感	1/508 (0.20)	3 (0.09)
間質性肺炎 17(0.42)	間質性肺疾患	-	16 (0.46)
	肺障害	-	1 (0.03)
喘息 2(0.05)	喘息	1/508 (0.20)	1 (0.03)
胸水 3(0.07)	胸水	-	3 (0.09)
	咳嗽	3/508 (0.59)	10 (0.28)
	湿性咳嗽	-	2 (0.06)
	発声障害	-	1 (0.03)
	鼻出血	-	1 (0.03)
	喀血	-	1 (0.03)
	過換気	-	1 (0.03)
	呼吸麻痺	-	1 (0.03)
	アレルギー性鼻炎	1/508 (0.20)	-
	鼻漏	-	1 (0.03)
	喉頭痛	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	口腔咽頭痛	1/508 (0.20)	3 (0.09)
胃腸障害			
腹痛 96(2.39)	腹部不快感	11/508 (2.17)	27 (0.77)
	腹痛	4/508 (0.79)	15 (0.43)
	上腹部痛	16/508 (3.15)	24 (0.68)
	胃腸障害	-	4 (0.11)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語
注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
口内炎 35(0.87)	アフタ性口内炎	-	1 (0.03)
	口内炎	3/508　(0.59)	31 (0.88)
胸やけ 16(0.40)	胸部不快感	1/508　(0.20)	4 (0.11)
	消化不良	3/508　(0.59)	8 (0.23)
下血 5(0.12)	便潜血陽性	3/ 11 (27.27)	-
	メレナ	1/508　(0.20)	2 (0.06)
胃潰瘍 28(0.70)	胃潰瘍	12/508　(2.36)	5 (0.14)
	出血性胃潰瘍	-	1 (0.03)
	胃炎	5/508　(0.98)	4 (0.11)
	びらん性胃炎	1/508　(0.20)	-
	出血性胃炎	-	1 (0.03)
下痢 63(1.57)	下痢	16/508　(3.15)	47 (1.34)
悪心 62(1.54)	悪心	11/508　(2.17)	51 (1.45)
イレウス 2(0.05)	イレウス	-	2 (0.06)
膵炎 1(0.02)	急性膵炎	-	1 (0.03)
嘔吐 30(0.75)	嘔吐	9/508　(1.77)	21 (0.60)
腹部膨満感 8(0.20)	腹部膨満	1/508　(0.20)	7 (0.20)
十二指腸潰瘍 3(0.07)	十二指腸潰瘍	1/508　(0.20)	2 (0.06)
消化管出血 2(0.05)	吐血	1/508　(0.20)	1 (0.03)
	口唇炎	1/508　(0.20)	3 (0.09)
	便秘	3/508　(0.59)	8 (0.23)
	十二指腸穿孔	1/508　(0.20)	-
	胃ポリープ	-	2 (0.06)
	舌炎	-	4 (0.11)
	舌痛	-	1 (0.03)
	過敏性腸症候群	1/508　(0.20)	-
	胃食道逆流性疾患	1/508　(0.20)	2 (0.06)
	流涎過多	-	1 (0.03)
	舌障害	-	2 (0.06)
	歯の障害	-	1 (0.03)
	食道不快感	-	1 (0.03)
	食道障害	-	1 (0.03)
	びらん性食道炎	1/508　(0.20)	-
肝胆道系障害			
肝機能異常 154(3.83)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5/506　(0.99)	14 (0.40)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6/506　(1.19)	10 (0.28)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語
注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
肝機能異常 154(3.83)	血中乳酸脱水素酵素増加	10/504 (1.98)	8 (0.23)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15/498 (3.01)	14 (0.40)
	肝機能検査異常	-	4 (0.11)
	トランスアミナーゼ上昇	-	2 (0.06)
	血中アルカリホスファターゼ増加	22/506 (4.35)	20 (0.57)
	肝酵素上昇	-	2 (0.06)
	肝酵素異常	-	1 (0.03)
	高アルカリホスファターゼ血症	-	1 (0.03)
	肝機能異常	-	41 (1.17)
	肝障害	-	15 (0.43)
黄疸 2(0.05)	血中ビリルビン増加	2/504 (0.40)	-
	原発性胆汁性肝硬変	-	1 (0.03)
	肝腎症候群	-	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害			
発疹 70(1.74)	そう痒性皮疹	-	1 (0.03)
	痒疹	-	2 (0.06)
	薬疹	1/508 (0.20)	4 (0.11)
	湿疹	3/508 (0.59)	11 (0.31)
	発疹	6/508 (1.18)	33 (0.94)
	全身性皮疹	-	2 (0.06)
	蕁麻疹	3/508 (0.59)	5 (0.14)
紅斑 11(0.27)	紅斑	2/508 (0.39)	5 (0.14)
	多形紅斑	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	結節性紅斑	-	1 (0.03)
	全身紅斑	-	1 (0.03)
そう痒 58(1.44)	そう痒症	14/508 (2.76)	40 (1.14)
	全身性そう痒症	1/508 (0.20)	3 (0.09)
脱毛 22(0.55)	脱毛症	5/508 (0.98)	17 (0.48)
多汗 1(0.02)	寝汗	-	1 (0.03)
	ざ瘡	-	1 (0.03)
	水疱	-	1 (0.03)
	血性水疱	-	1 (0.03)
	アトピー性皮膚炎	-	1 (0.03)
	皮下出血	-	1 (0.03)
	紫斑	-	1 (0.03)
	白血球破砕性血管炎	1/508 (0.20)	-
	扁平苔癬	1/508 (0.20)	-
	黒皮症	1/508 (0.20)	-
	乾癬	-	1 (0.03)
	膿疱性乾癬	-	1 (0.03)
	皮膚変色	-	2 (0.06)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語
注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
	皮膚潰瘍	-	4 (0.11)
	黄色爪症候群	-	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢硬直 1(0.02)	筋固縮	-	1 (0.03)
筋肉痛 2(0.05)	筋肉痛	-	2 (0.06)
関節痛 8(0.20)	関節痛	1/508　(0.20)	7 (0.20)
	関節腫脹	-	1 (0.03)
	筋痙縮	1/508　(0.20)	-
	骨粗鬆症	1/508　(0.20)	-
	滑液嚢腫	-	2 (0.06)
	筋骨格不快感	-	1 (0.03)
腎および尿路障害			
尿蛋白 40(1.00)	尿蛋白	-	2 (0.06)
	尿中蛋白陽性	10/505　(1.98)	14 (0.40)
	蛋白尿	-	14 (0.40)
腎障害 351(8.74)	尿円柱	2/228　(0.88)	-
	腎尿細管障害	-	2 (0.06)
	β_2ミクログロブリン増加	25/467　(5.35)	1 (0.03)
	尿中β_2ミクログロブリン増加	-	44 (1.25)
	β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	47/475　(9.89)	78 (2.22)
	血中クレアチニン増加	47/506　(9.29)	42 (1.20)
	血中尿素増加	69/506 (13.64)	58 (1.65)
	腎機能検査異常	-	2 (0.06)
	尿細管間質性腎炎	-	1 (0.03)
	糖尿病性腎症	-	2 (0.06)
	高窒素血症	-	1 (0.03)
	腎障害	-	13 (0.37)
	腎機能障害	2/508　(0.39)	46 (1.31)
血尿 19(0.47)	尿中血陽性	-	11 (0.31)
	尿中赤血球陽性	1/228　(0.44)	1 (0.03)
	潜血陽性	-	2 (0.06)
	尿路出血	-	1 (0.03)
	血尿	-	4 (0.11)
急性腎障害 1(0.02)	急性腎不全	1/508　(0.20)	-
頻尿 12(0.30)	頻尿	2/508　(0.39)	10 (0.28)
尿量減少 1(0.02)	尿量減少	-	1 (0.03)
尿糖 32(0.80)	尿中ブドウ糖陽性	12/505　(2.38)	20 (0.57)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語
注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
	排尿困難	-	2 (0.06)
	腎結石症	-	1 (0.03)
	尿失禁	-	1 (0.03)
	尿閉	-	1 (0.03)
	尿道狭窄	-	1 (0.03)
生殖系および乳房障害			
	無月経	-	1 (0.03)
	子宮頚管ポリープ	1/508 (0.20)	-
	子宮内膜症	1/508 (0.20)	-
	女性化乳房	-	1 (0.03)
	不規則月経	2/508 (0.39)	-
	不正子宮出血	1/508 (0.20)	3 (0.09)
	女性外陰部潰瘍	-	1 (0.03)
	出血性卵巣嚢胞	-	1 (0.03)
	卵巣嚢胞	1/508 (0.20)	-
先天性、家族性および遺伝性障害			
	大腸腺腫性ポリポーシス	-	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疼痛 9(0.22)	疼痛	-	1 (0.03)
	背部痛	1/508 (0.20)	5 (0.14)
	頚部痛	-	1 (0.03)
	四肢痛	-	1 (0.03)
浮腫 17(0.42)	顔面浮腫	1/508 (0.20)	1 (0.03)
	浮腫	1/508 (0.20)	5 (0.14)
	末梢性浮腫	3/508 (0.59)	4 (0.11)
	眼瞼浮腫	-	1 (0.03)
	口腔浮腫	-	1 (0.03)
全身倦怠感 33(0.82)	疲労	-	2 (0.06)
	倦怠感	2/508 (0.39)	24 (0.68)
	不快気分	-	1 (0.03)
	異常感	-	4 (0.11)
発熱 23(0.57)	発熱	4/508 (0.79)	19 (0.54)
相互作用 1(0.02)	薬物相互作用(クラリスロマイシン)	-	1 (0.03)
冷感 1(0.02)	冷感	-	1 (0.03)
口渇 4(0.10)	口渇	2/508 (0.39)	2 (0.06)
	無力症	1/508 (0.20)	3 (0.09)
	死亡	-	2 (0.06)
	多臓器不全	-	1 (0.03)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 8 末尾欄外の注釈を参照

表 8　関節リウマチ領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験注1) 発現症例数/ 調査症例数注2)(%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)
臨床検査			
心電図異常 8(0.20)	左脚ブロック	-	1 (0.03)
	心電図異常	3/508 (0.59)	-
	心電図 QT 延長	1/508 (0.20)	-
	心電図 ST 部分下降	1/508 (0.20)	-
	心電図 T 波逆転	2/508 (0.39)	-
体重減少 2(0.05)	体重減少	2/508 (0.39)	-
血中濃度上昇 1(0.02)	薬物濃度増加	-	1 (0.03)
	アミラーゼ減少	-	3 (0.09)
	血中クロール減少	-	1 (0.03)
	血中クレアチニン減少	1/506 (0.20)	-
	血中ブドウ糖減少	1/495 (0.20)	1 (0.03)
	血中免疫グロブリン E 増加	1/不明	-
	血中マグネシウム増加	-	3 (0.09)
	血中ナトリウム増加	-	1 (0.03)
	血中トリグリセリド減少	-	1 (0.03)
	C-反応性蛋白増加	-	4 (0.11)
	胸部Ｘ線異常	-	1 (0.03)
	コンピュータ断層撮影異常	-	1 (0.03)
	尿中結晶陽性	-	1 (0.03)
	ヘマトクリット増加	1/506 (0.20)	1 (0.03)
	ヘモグロビン増加	1/506 (0.20)	2 (0.06)
	リンパ球数増加	-	1 (0.03)
	赤血球数増加	1/506 (0.20)	2 (0.06)
	体重増加	-	1 (0.03)
	尿中白血球陽性	2/228 (0.88)	4 (0.11)
	尿沈渣陽性	7/228 (3.07)	-
	尿中ウロビリノーゲン増加	1/502 (0.20)	3 (0.09)
	尿沈渣異常	1/228 (0.44)	-
	細胞マーカー増加	-	3 (0.09)
傷害、中毒および処置合併症			
	肋骨骨折	-	1 (0.03)
	脊椎圧迫骨折	-	4 (0.11)
	腰椎骨折	-	1 (0.03)
	神経損傷	-	1 (0.03)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集　基本語、LLT：下層語

注 1)承認時までの臨床試験 発現症例数/調査症例数(%)について、一部の事象に電子添文上の承認時までの臨床試験の記載の数値との差異があるが、電子添文上の効能又は効果追加時の集計では、集計用語として J-ART(医薬品副作用用語集 1996)を用い、副作用一覧では市販後の調査等の集計に合わせて集計用語として MedDRA を用いていることによる差異である。

注 2)承認時までの臨床試験における臨床検査値異常については、測定症例数をもとに頻度を算出した。なお、総症例数は 509 例であるが、安全性において臨床検査値異常変動のみを採用とした症例が 1 例あることから、臨床検査値異常変動以外の副作用の解析対象症例数は 508 例である。

4）ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

表 9　ループス腎炎領域　副作用一覧

対象症例数	65
副作用発現症例数(%)	40(61.5)
副作用発現件数	99

副作用の種類	発現症例数(%)
血液及びリンパ系障害	
貧血	1 (1.5)
鉄欠乏性貧血	1 (1.5)
心臓障害	
急性心筋梗塞	2 (3.1)
心室肥大	1 (1.5)
眼障害	
結膜出血	1 (1.5)
眼乾燥	1 (1.5)
眼充血	1 (1.5)
眼球乾燥	2 (3.1)
胃腸障害	
腹痛	4 (6.2)
下腹部痛	1 (1.5)
上腹部痛	2 (3.1)
便秘	1 (1.5)
下痢	8 (12.3)
腸炎	1 (1.5)
胃ポリープ	1 (1.5)
胃炎	5 (7.7)
悪心	4 (6.2)
口腔内不快感	1 (1.5)
耳下腺腫大	1 (1.5)
逆流性食道炎	1 (1.5)
胃不快感	1 (1.5)
口内炎	1 (1.5)
嘔吐	2 (3.1)
全身障害及び投与局所様態	
胸痛	2 (3.1)
口渇	1 (1.5)
肝胆道系障害	
脂肪肝	1 (1.5)
感染症及び寄生虫症	
胃腸炎	1 (1.5)
障害、中毒及び処置合併症	
転倒	1 (1.5)
過量投与	1 (1.5)

副作用の種類	発現症例数(%)
臨床検査	
血圧上昇	7 (10.8)
心電図異常	2 (3.1)
代謝及び栄養障害	
耐糖能障害	1 (1.5)
痛風	1 (1.5)
高尿酸血症*	1 (1.5)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	1 (1.5)
関節炎	1 (1.5)
神経系障害	
浮動性めまい	2 (3.1)
頭痛	2 (3.1)
感覚減退	1 (1.5)
片頭痛	2 (3.1)
緊張性頭痛	1 (1.5)
振戦	1 (1.5)
口の錯感覚	1 (1.5)
精神障害	
うつ病	1 (1.5)
不眠症	3 (4.6)
腎及び尿路障害	
腎機能障害	1 (1.5)
生殖系及び乳房障害	
子宮頚管ポリープ	1 (1.5)
月経困難症	1 (1.5)
過少月経	1 (1.5)
不正子宮出血	2 (3.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咽喉頭疼痛	1 (1.5)
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	4 (6.2)
多汗症	2 (3.1)
薬疹	1 (1.5)
顔面発疹	1 (1.5)
発疹	2 (3.1)
蕁麻疹	1 (1.5)
血管障害	
ほてり	1 (1.5)

＊臨床検査値異常変動(表 10)でみられた高尿酸血症の 9 例に含まれる。

表 10　ループス腎炎領域　臨床検査値異常一覧

調査症例数	64
臨床検査値異常発現症例数(%)	45(70.3)
臨床検査値異常発現件数	144

項　目	発現症例数(%)	検査症例数
ヘモグロビン減少	4 (6.3)	64
ヘマトクリット減少	2 (3.1)	64
白血球増多	9 (14.1)	64
白血球減少	2 (3.1)	64
リンパ球百分率減少	4 (6.3)	64
白血球百分率数異常	1 (1.7)	59
血小板数減少	2 (3.1)	64
AST(GOT)増加	4 (6.3)	64
ALT(GPT)増加	3 (4.7)	64
血中 LDH 増加	2 (3.1)	64
γ-GTP 増加	5 (7.8)	64
血中尿素増加	5 (7.8)	64
クレアチニン上昇	8 (12.5)	64
高尿酸血症(血中尿酸増加)*	9 (14.1)	64
β_2 ミクログロブリン増加	6 (9.5)	63
血中アミラーゼ増加	3 (4.7)	64
高血糖	7 (10.9)	64
グリコヘモグロビン増加	5 (7.9)	63

項　目	発現症例数(%)	検査症例数
フルクトサミン増加	2 (3.2)	63
血中コレステロール増加	3 (4.7)	64
血中トリグリセリド増加	4 (6.3)	64
CRP 増加	1	-
血中 CPK 増加	1	-
血中ナトリウム減少	1 (1.6)	64
血中クロール減少	1 (1.6)	64
血中マグネシウム減少	2 (3.1)	64
尿中ブドウ糖陽性	6 (9.4)	64
尿中蛋白陽性	1 (1.6)	63
尿中 NAG 増加	14 (22.2)	63
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	12 (27.3)	44
尿中赤血球陽性	3 (4.7)	64
尿中白血球陽性	4 (20.0)	20
尿沈渣異常	1 (7.1)	14
尿円柱	1 (2.3)	44
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (6.3)	63

＊副作用症状(表 9)でみられた高尿酸血症と重複 1 例あり。

表 11　ループス腎炎領域　感染症一覧

調査症例数	65
感染症発現症例数(%)	25(38.5)
感染症発現件数	54

症　状	発現症例数(%)
上気道の炎症	6 (9.2)
鼻咽頭炎	10 (15.4)
鼻漏	1 (1.5)
気管支炎	1 (1.5)
急性気管支炎	1 (1.5)
歯肉炎	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)
胃腸炎	2 (3.1)
感染性腸炎	1 (1.5)
ウイルス性胃炎	1 (1.5)
下痢	1 (1.5)
尿路感染	3 (4.6)
膀胱炎	4 (6.2)
非感染性膀胱炎	1 (1.5)
腎盂腎炎	1 (1.5)

症　状	発現症例数(%)
膿尿	1 (1.5)
膣炎	1 (1.5)
細菌性膣炎	1 (1.5)
膣カンジダ症	3 (4.6)
皮膚感染	1 (1.5)
皮膚細菌感染	1 (1.5)
皮膚真菌感染	2 (3.1)
毛包炎	2 (3.1)
蜂巣炎	1 (1.5)
ヘルペスウイルス感染	2 (3.1)
帯状疱疹	1 (1.5)
単純ヘルペス	1 (1.5)
発疹	1 (1.5)
発熱	1 (1.5)

5）潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】

表 12　潰瘍性大腸炎領域　副作用一覧

	承認時までの臨床試験	製造販売後調査
調査症例数(安全解析対象症例数)	137	671
副作用等の発現症例数(%)	109 (79.56)	257 (38.30)
副作用等の発現件数	325	423

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)	製造販売後調査 発現症例数(%)
感染症および寄生虫症			
感染症 83(10.27)	急性扁桃炎	-	1 (0.15)
	気管支炎	-	2 (0.30)
	カンジダ症	1 (0.73)	-
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	-	1 (0.15)
	膀胱炎	1 (0.73)	1 (0.15)
	サイトメガロウイルス感染	1 (0.73)	8 (1.19)
	毛包炎	3 (2.19)	-
	真菌血症	-	1 (0.15)
	胃腸炎	1 (0.73)	1 (0.15)
	大腸菌性胃腸炎	-	1 (0.15)
	ブドウ球菌性胃腸炎	-	1 (0.15)
	陰部ヘルペス	-	1 (0.15)
	ヘルペスウイルス感染	1 (0.73)	-
	帯状疱疹	-	2 (0.30)
	膿痂疹	-	1 (0.15)
	インフルエンザ	-	1 (0.15)
	鼻咽頭炎	2 (1.46)	1 (0.15)
	食道カンジダ症	-	4 (0.60)
	爪真菌症	1 (0.73)	-
	口腔カンジダ症	1 (0.73)	-
	精巣炎	-	1 (0.15)
	歯周炎	-	1 (0.15)
	咽頭炎	-	4 (0.60)
	肺炎	-	5 (0.75)
	マイコプラズマ性肺炎	-	2 (0.30)
	灰白髄炎	-	1 (0.15)
	偽膜性大腸炎	-	2 (0.30)
	敗血症	1 (0.73)	1 (0.15)
	敗血症性塞栓	-	2 (0.30)
	外陰部膣カンジダ症	1 (0.73)	-
	サイトメガロウイルス性腸炎	-	8 (1.19)
	ブドウ球菌性菌血症	-	1 (0.15)
	サイトメガロウイルス性消化管感染	-	1 (0.15)
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.73)	-
	感染性腸炎	1 (0.73)	3 (0.45)
	細菌性肺炎	1 (0.73)	-
	医療機器関連感染	1 (0.73)	4 (0.60)
	耳介軟骨膜炎	-	1 (0.15)
	肺塞栓症	-	1 (0.15)

表 12　潰瘍性大腸炎領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)	製造販売後調査 発現症例数(%)
感染症 83(10.27)	上気道の炎症	1　(0.73)	3　(0.45)
	小腸炎	-	1　(0.15)
	腸炎	-	1　(0.15)
	精巣上体炎	-	1　(0.15)
	サイトメガロウイルス検査陽性	2　(1.46)	1　(0.15)
	血中 β-D-グルカン増加	-	1　(0.15)
	クロストリジウム検査陽性	-	1　(0.15)
	アスペルギルス検査陽性	-	1　(0.15)
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）			
リンパ腫等の悪性腫瘍 1(0.12)	非小細胞肺癌	-	1　(0.15)
	皮膚乳頭腫	1　(0.73)	-
血液およびリンパ系障害			
無顆粒球症 1(0.12)	無顆粒球症	-	1　(0.15)
貧血 7(0.87)	貧血	-	6　(0.89)
	ヘマトクリット減少	1　(0.73)	-
	ヘモグロビン減少	1　(0.73)	-
	赤血球数減少	1　(0.73)	-
汎血球減少症 1(0.12)	汎血球減少症	-	1　(0.15)
リンパ球減少 3(0.37)	リンパ球数減少	2　(1.46)	-
	リンパ球百分率減少	1　(0.73)	-
白血球増多 8(0.99)	好中球数増加	2　(1.46)	-
	白血球数増加	5　(3.65)	-
	好中球百分率増加	2　(1.46)	-
	単球百分率増加	1　(0.73)	-
血小板減少 3(0.37)	血小板数減少	1　(0.73)	2　(0.30)
白血球減少 8(0.99)	白血球数減少	2　(1.46)	6　(0.89)
	リンパ球数増加	1　(0.73)	-
代謝および栄養障害			
糖尿病 1(0.12)	糖尿病	-	1　(0.15)
高血糖 13(1.61)	耐糖能障害	2　(1.46)	1　(0.15)
	高血糖	-	1　(0.15)
	血中ブドウ糖増加	6　(4.38)	-
	フルクトサミン増加	1　(0.73)	-
	尿中ブドウ糖陽性	3　(2.19)	-
	グリコヘモグロビン増加	2　(1.46)	-
高コレステロール血症 6(0.74)	高コレステロール血症	-	1　(0.15)
	高脂血症	-	1　(0.15)
	血中コレステロール増加	4　(2.92)	-

表 12　潰瘍性大腸炎領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)	製造販売後調査 発現症例数(%)
高カリウム血症 15(1.86)	高カリウム血症	-	12　(1.79)
	血中カリウム増加	1　(0.73)	2　(0.30)
低蛋白血症 2(0.25)	低アルブミン血症	-	1　(0.15)
	血中アルブミン減少	1　(0.73)	-
	総蛋白減少	1　(0.73)	-
低マグネシウム血症 65(8.04)	低マグネシウム血症	-	37　(5.51)
	血中マグネシウム減少	23　(16.79)	5　(0.75)
低ナトリウム血症 2(0.25)	低ナトリウム血症	-	2　(0.30)
アミラーゼ上昇 6(0.74)	高アミラーゼ血症	-	2　(0.30)
	アミラーゼ増加	4　(2.92)	-
高トリグリセリド血症 8(0.99)	血中トリグリセリド増加	8　(5.84)	-
高尿酸血症 2(0.25)	血中尿酸増加	2　(1.46)	-
	脱水	1　(0.73)	-
	低亜鉛血症	-	1　(0.15)
精神障害			
不眠 5(0.62)	不眠症	2　(1.46)	3　(0.45)
神経系障害			
めまい 4(0.50)	浮動性めまい	2　(1.46)	2　(0.30)
味覚異常 1(0.12)	味覚異常	-	1　(0.15)
頭痛 25(3.09)	頭痛	8　(5.84)	17　(2.53)
しびれ 25(3.09)	感覚鈍麻	16　(11.68)	8　(1.19)
	口の感覚鈍麻	3　(2.19)	-
疼痛 4(4.50)	神経痛	1　(0.73)	-
	背部痛	1　(0.73)	-
	四肢痛	1　(0.73)	1　(0.15)
感覚異常 3(0.37)	錯感覚	-	1　(0.15)
	感覚障害	1　(0.73)	-
	異常感	1　(0.73)	-
傾眠 2(0.25)	傾眠	2　(1.46)	-
中枢神経系障害 1(0.12)	中毒性脳症	-	1　(0.15)
振戦 90(11.14)	振戦	40　(29.20)	50　(7.45)
	構音障害	1　(0.73)	-
	知覚過敏	1　(0.73)	1　(0.15)
	顔面痙攣	1　(0.73)	-

表 12　潰瘍性大腸炎領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)	製造販売後調査 発現症例数(%)
眼障害			
眼痛 1(0.12)	眼痛	-	1　(0.15)
	硝子体浮遊物	1　(0.73)	-
耳および迷路障害			
	難聴	-	1　(0.15)
心臓障害			
狭心症 2(0.25)	狭心症	-	1　(0.15)
	胸部不快感	1　(0.73)	-
不整脈 1(0.12)	心房細動	-	1　(0.15)
動悸 1(0.12)	動悸	1　(0.73)	-
頻脈 1(0.12)	頻脈	-	1　(0.15)
血管障害			
ほてり 26(3.22)	潮紅	3　(2.19)	-
	ほてり	15　(10.95)	7　(1.04)
	熱感	2　(1.46)	-
血圧上昇 2(0.25)	高血圧	-	1　(0.15)
	血圧上昇	-	1　(0.15)
	深部静脈血栓症	-	2　(0.30)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難 1(0.12)	呼吸困難	-	1　(0.15)
	間質性肺疾患	-	1　(0.15)
	口腔咽頭痛	3　(2.19)	-
胃腸障害			
腹痛 10(1.24)	腹部不快感	2　(1.46)	1　(0.15)
	腹痛	1　(0.73)	-
	上腹部痛	5　(3.65)	1　(0.15)
腹部膨満感 2(0.25)	腹部膨満	1　(0.73)	1　(0.15)
口内炎 5(0.62)	アフタ性口内炎	1　(0.73)	-
	口内炎	1　(0.73)	3　(0.45)
下痢 1(0.12)	下痢	-	1　(0.15)
胸やけ 1(0.12)	消化不良	1　(0.73)	-
悪心 20(2.48)	悪心	9　(6.57)	11　(1.64)
嘔吐 4(0.50)	嘔吐	3　(2.19)	1　(0.15)
	結腸狭窄	-	2　(0.30)
	便秘	-	1　(0.15)
	胃食道逆流性疾患	1　(0.73)	-
	痔核	-	1　(0.15)

表 12　潰瘍性大腸炎領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)	製造販売後調査 発現症例数(%)
	腸管穿孔	-	1　(0.15)
	口腔内不快感	-	1　(0.15)
	歯の知覚過敏	1　(0.73)	-
	歯痛	1　(0.73)	-
	機械的イレウス	-	1　(0.15)
	心窩部不快感	-	2　(0.30)
	胃腸の炎症	1　(0.73)	-
	舌粘膜剥脱	1　(0.73)	-
肝胆道系障害			
肝機能異常 44(5.45)	肝機能異常	-	20　(2.98)
	肝障害	-	9　(1.34)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7　(5.11)	3　(0.45)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1　(0.73)	-
	血中乳酸脱水素酵素増加	1　(0.73)	-
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4　(2.92)	1　(0.15)
	肝機能検査異常	-	1　(0.15)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2　(1.46)	-
黄疸 2(0.25)	黄疸	-	1　(0.15)
	血中ビリルビン増加	1　(0.73)	-
皮膚および皮下組織障害			
脱毛 5(0.62)	脱毛症	2　(1.46)	3　(0.45)
発疹 8(0.99)	湿疹	1　(0.73)	-
	発疹	4　(2.92)	3　(0.45)
紅斑 2(0.25)	多形紅斑	-	1　(0.15)
	結節性紅斑	1　(0.73)	-
そう痒 4(0.50)	そう痒症	2　(1.46)	1　(0.15)
	全身性そう痒症	1　(0.73)	-
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 1(0.12)	スティーブンス・ジョンソン症候群	-	1　(0.15)
	皮膚乾燥	1　(0.73)	-
	脂漏性皮膚炎	1　(0.73)	-
	皮膚萎縮	1　(0.73)	-
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛 4(0.50)	関節痛	2　(1.46)	2　(0.30)
筋肉痛 3(0.37)	筋骨格痛	1　(0.73)	-
	筋肉痛	1　(0.73)	1　(0.15)
	筋痙縮	1　(0.73)	1　(0.15)
	骨粗鬆症	-	1　(0.15)

表 12　潰瘍性大腸炎領域　副作用一覧（つづき）

電子添文用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)	製造販売後調査 発現症例数(%)
腎および尿路障害			
血尿 3(0.37)	血尿	-	2 (0.30)
	尿中血陽性	-	1 (0.15)
頻尿 3(0.37)	頻尿	1 (0.73)	2 (0.30)
尿蛋白 13(1.61)	蛋白尿	-	1 (0.15)
	尿蛋白	-	1 (0.15)
	尿中蛋白陽性	11 (8.03)	-
腎障害 72(8.91)	腎障害	1 (0.73)	11 (1.64)
	腎機能障害	-	21 (3.13)
	β_2ミクログロブリン増加	2 (1.46)	-
	β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	19 (13.87)	2 (0.30)
	血中クレアチニン増加	3 (2.19)	17 (2.53)
	血中尿素増加	1 (0.73)	1 (0.15)
残尿感 3(0.37)	尿閉	2 (1.46)	1 (0.15)
一般・全身障害および投与部位の状態			
胸痛 3(0.37)	胸痛	3 (2.19)	-
相互作用 3(0.37)	薬物相互作用(イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール)	-	3 (0.45)
全身倦怠感 14(1.73)	倦怠感	7 (5.11)	7 (1.04)
浮腫 3(0.37)	末梢性浮腫	-	3 (0.45)
発熱 5(0.62)	発熱	1 (0.73)	4 (0.60)
臨床検査			
CK(CPK)上昇 1(0.12)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (0.15)
心電図異常 1(0.12)	心電図変化	-	1 (0.15)
	血中ブドウ糖減少	-	1 (0.15)
	血中尿酸減少	-	1 (0.15)
	C-反応性蛋白増加	-	2 (0.30)
	眼圧上昇	-	1 (0.15)
	臨床検査異常	2 (1.46)	-

MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語(Ver. 16.0)

6）多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

①承認時までの臨床試験

表 13　多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域
副作用発現頻度(臨床検査値異常、感染症を含む)

安全性解析対象症例数	25
副作用発現症例数(%)	25(100)
副作用発現件数	357

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域　副作用一覧表

副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)※※	発現症例数(%)
血液およびリンパ系障害	5(20.0)
貧血	3 (12.0)
溶血性貧血	1 (4.0)
血小板減少症	2 (8.0)
免疫系障害	1(4.0)
低γグロブリン血症	1 (4.0)
内分泌障害	4(16.0)
クッシング様	3 (12.0)
甲状腺機能亢進症	1 (4.0)
代謝および栄養障害	20(80.0)
脱水	1 (4.0)
糖尿病	7 (28.0)
耐糖能障害	6 (24.0)
高コレステロール血症	1 (4.0)
高血糖	1 (4.0)
高カリウム血症	2 (8.0)
高尿酸血症	1 (4.0)
低アルブミン血症	1 (4.0)
低コレステロール血症	1 (4.0)
低血糖症	2 (8.0)
低カリウム血症	1 (4.0)
低マグネシウム血症	2 (8.0)
低リン酸血症	2 (8.0)
低蛋白血症	1 (4.0)
脂質異常症	7 (28.0)
高脂血症	1 (4.0)
高アミラーゼ血症	1 (4.0)
2 型糖尿病	1 (4.0)
精神障害	6(24.0)
不眠症	5 (20.0)
落ち着きのなさ	1 (4.0)
神経系障害	12(48.0)
浮動性めまい	1 (4.0)
味覚障害	1 (4.0)
頭痛	1 (4.0)
肝性脳症	1 (4.0)
感覚鈍麻	3 (12.0)
企図振戦	1 (4.0)
ヘルペス後神経痛	1 (4.0)
振戦	7 (28.0)

副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)※※	発現症例数(%)
眼障害	9(36.0)
眼の異常感	1 (4.0)
不同視	1 (4.0)
眼精疲労	1 (4.0)
白内障	2 (8.0)
結膜出血	2 (8.0)
結膜炎	1 (4.0)
眼乾燥	1 (4.0)
緑内障	1 (4.0)
結膜充血	1 (4.0)
角膜障害	1 (4.0)
耳および迷路障害	1(4.0)
耳不快感	1 (4.0)
心臓障害	6(24.0)
心筋症	1 (4.0)
動悸	1 (4.0)
上室性期外収縮	1 (4.0)
上室性頻脈	1 (4.0)
心室性期外収縮	2 (8.0)
左室肥大	1 (4.0)
血管障害	6(24.0)
潮紅	1 (4.0)
高血圧	6 (24.0)
低血圧	1 (4.0)
レイノー現象	1 (4.0)
ほてり	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(36.0)
急性呼吸不全	1 (4.0)
間質性肺疾患	7 (28.0)
胸水	1 (4.0)
肺うっ血	1 (4.0)
喀痰増加	1 (4.0)
上気道の炎症	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)
胃腸障害	16(64.0)
腹部不快感	1 (4.0)
腹痛	2 (8.0)
腹水	1 (4.0)
口唇炎	2 (8.0)
便秘	8 (32.0)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1　器官別大分類/基本語

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域　副作用一覧表（つづき）

副作用(MedDRA/J version13.1 SOC/PT)※※	発現症例数(%)
下痢	5 (20.0)
胃炎	1 (4.0)
びらん性胃炎	2 (8.0)
膵嚢胞	1 (4.0)
歯周炎	1 (4.0)
逆流性食道炎	1 (4.0)
歯の知覚過敏	1 (4.0)
口内炎	5 (20.0)
舌苔	1 (4.0)
歯痛	1 (4.0)
嘔吐	3 (12.0)
肛門出血	1 (4.0)
肝胆道系障害	3(12.0)
胆汁うっ滞	1 (4.0)
肝硬変	1 (4.0)
脂肪肝	1 (4.0)
肝障害	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	14(56.0)
ざ瘡	4 (16.0)
脱毛症	1 (4.0)
褥瘡性潰瘍	1 (4.0)
皮膚筋炎	1 (4.0)
皮膚乾燥	2 (8.0)
湿疹	1 (4.0)
皮脂欠乏性湿疹	2 (8.0)
紅斑	1 (4.0)
皮下出血	1 (4.0)
多毛症	1 (4.0)
爪甲離床症	1 (4.0)
丘疹	1 (4.0)
光過敏性反応	1 (4.0)
発疹	2 (8.0)
脂漏性皮膚炎	1 (4.0)
皮膚剥脱	2 (8.0)
蕁麻疹	1 (4.0)
乾皮症	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	6(24.0)
関節痛	1 (4.0)
背部痛	2 (8.0)
筋痙縮	1 (4.0)
頸部痛	1 (4.0)
骨粗鬆症	1 (4.0)
腱痛	1 (4.0)
腎および尿路障害	2(8.0)
腎機能障害	2 (8.0)
生殖系および乳房障害	3(12.0)
萎縮性外陰膣炎	1 (4.0)
子宮内膜増殖症	1 (4.0)
不規則月経	1 (4.0)
勃起不全	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(24.0)
胸部不快感	1 (4.0)
異常感	2 (8.0)
倦怠感	1 (4.0)
浮腫	1 (4.0)
末梢性浮腫	2 (8.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(4.0)
肋骨骨折	1 (4.0)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1　器官別大分類/基本語

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域　臨床検査値異常一覧表

副作用(MedDRA/J version13.1 SOC/PT)※※	発現症例数(%)
臨床検査	25(100.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)
アルドラーゼ増加	1 (4.0)
血中アミラーゼ増加	2 (8.0)
血中ビリルビン増加	4 (16.0)
血中コレステロール増加	3 (12.0)
血中クレアチニン増加	2 (8.0)
血中免疫グロブリン G 減少	10 (40.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (8.0)
血中マグネシウム減少	1 (4.0)
血中カリウム増加	1 (4.0)
血圧上昇	2 (8.0)
血中トリグリセリド増加	3 (12.0)
血中尿素増加	5 (20.0)
血中尿酸増加	1 (4.0)
C-反応性蛋白増加	6 (24.0)
胸部 X 線異常	3 (12.0)
コンピュータ断層撮影異常	1 (4.0)
白血球百分率数異常	3 (12.0)
心電図 T 波振幅減少	1 (4.0)
好酸球数減少	1 (4.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)

副作用(MedDRA/J version13.1 SOC/PT)※※	発現症例数(%)
耐糖能低下	2 (8.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (4.0)
グリコヘモグロビン増加	2 (8.0)
免疫グロブリン減少	1 (4.0)
眼圧上昇	1 (4.0)
リパーゼ増加	2 (8.0)
低比重リポ蛋白増加	3 (12.0)
リンパ球数減少	2 (8.0)
血中ミオグロブリン増加	1 (4.0)
好中球数増加	1 (4.0)
血小板数減少	5 (20.0)
総蛋白減少	1 (4.0)
体重減少	1 (4.0)
体重増加	2 (8.0)
白血球数増加	4 (16.0)
血沈亢進	2 (8.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	2 (8.0)
血中 β-D-グルカン増加	2 (8.0)
尿中蛋白陽性	1 (4.0)
肝酵素上昇	2 (8.0)
細胞マーカー増加	1 (4.0)
サーファクタントプロテイン増加	2 (8.0)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1　器官別大分類/基本語

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域　感染症一覧表

副作用(MedDRA/J version13.1 SOC/PT)※※	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症	19(76.0)
膿瘍	1 (4.0)
菌血症	1 (4.0)
気管支炎	2 (8.0)
膀胱炎	2 (8.0)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (4.0)
皮膚真菌感染	1 (4.0)
胃腸炎	1 (4.0)
帯状疱疹	4 (16.0)
鼻咽頭炎	6 (24.0)
ノカルジア症	1 (4.0)

副作用(MedDRA/J version13.1 SOC/PT)※※	発現症例数(%)
食道カンジダ症	1 (4.0)
爪真菌症	2 (8.0)
口腔カンジダ症	2 (8.0)
中耳炎	1 (4.0)
爪囲炎	1 (4.0)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (4.0)
副鼻腔炎	1 (4.0)
足部白癬	1 (4.0)
中咽頭カンジダ症	2 (8.0)
細菌性肺炎	1 (4.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (4.0)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1　器官別大分類/基本語

②特定使用成績調査

表 14　多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に対する長期特定使用成績調査　副作用一覧表 [214)]

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	174
副作用等の発現症例数(%)	128(73.6)

副作用等の種類 (MedDRA/J version 24.0 SOC/PT) ※※	発現症例数 (%)
感染症および寄生虫症	50 (28.7)
虫垂炎	1 (0.6)
体部白癬	1 (0.6)
気管支炎	1 (0.6)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.6)
膀胱炎	1 (0.6)
サイトメガロウイルス感染	6 (3.4)
感染性皮膚炎	1 (0.6)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)
憩室炎	1 (0.6)
真菌感染	1 (0.6)
胃腸炎	1 (0.6)
歯肉炎	1 (0.6)
単純ヘルペス	1 (0.6)
帯状疱疹	9 (5.2)
インフルエンザ	1 (0.6)
上咽頭炎	3 (1.7)
食道カンジダ症	2 (1.1)
口腔カンジダ症	6 (3.4)
咽頭炎	2 (1.1)
肺炎	9 (5.2)
敗血症	1 (0.6)
扁桃炎	1 (0.6)
上気道感染	2 (1.1)
尿路感染	1 (0.6)
全身性真菌症	1 (0.6)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (0.6)
サイトメガロウイルス血症	4 (2.3)
サルモネラ性菌血症	1 (0.6)
細菌性肺炎	3 (1.7)
真菌性肺炎	1 (0.6)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.6)
感染性胆嚢炎	1 (0.6)
陰部帯状疱疹	1 (0.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (1.1)
感染性胆管炎	1 (0.6)

副作用等の種類 (MedDRA/J version 24.0 SOC/PT)※※	発現症例数 (%)
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）	4 (2.3)
子宮頚部癌	1 (0.6)
肝転移	1 (0.6)
膵癌	1 (0.6)
女性乳癌	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	4 (2.3)
貧血	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.6)
血球減少症	1 (0.6)
代謝および栄養障害	46 (26.4)
糖尿病	15 (8.6)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.6)
耐糖能障害	5 (2.9)
高コレステロール血症	6 (3.4)
高血糖	1 (0.6)
高カリウム血症	7 (4.0)
高尿酸血症	1 (0.6)
低カリウム血症	1 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.6)
脂質異常症	7 (4.0)
脂質代謝障害	1 (0.6)
食欲減退	3 (1.7)
高脂血症	2 (1.1)
2 型糖尿病	2 (1.1)
ステロイド糖尿病	3 (1.7)
精神障害	16 (9.2)
不安	1 (0.6)
譫妄	1 (0.6)
不眠症	13 (7.5)
物質誘発性精神病性障害	1 (0.6)
神経系障害	19 (10.9)
脳出血	2 (1.1)
脳梗塞	1 (0.6)
アルツハイマー型認知症	1 (0.6)
てんかん	1 (0.6)
頭痛	1 (0.6)
感覚鈍麻	2 (1.1)
神経痛	1 (0.6)

副作用等の種類 (MedDRA/J version 24.0 SOC/PT) ※※	発現症例数 (%)
緊張性頭痛	1 (0.6)
振戦	13 (7.5)
味覚障害	1 (0.6)
眼障害	2 (1.1)
白内障	1 (0.6)
ドライアイ	2 (1.1)
漿液性網膜剥離	1 (0.6)
耳および迷路障害	2 (1.1)
難聴	1 (0.6)
回転性めまい	1 (0.6)
心臓障害	7 (4.0)
心房細動	3 (1.7)
心不全	1 (0.6)
動悸	2 (1.1)
頻脈	1 (0.6)
血管障害	18 (10.3)
高血圧	16 (9.2)
深部静脈血栓症	2 (1.1)
塞栓症	1 (0.6)
四肢静脈血栓症	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.6)
間質性肺疾患	6 (3.4)
肺うっ血	1 (0.6)
気縦隔症	1 (0.6)
胃腸障害	16 (9.2)
腹痛	1 (0.6)
便秘	5 (2.9)
下痢	1 (0.6)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.6)
嚥下障害	1 (0.6)
腸炎	1 (0.6)
過敏性腸症候群	1 (0.6)
膵臓障害	1 (0.6)
口内炎	2 (1.1)
嘔吐	1 (0.6)
口の感覚鈍麻	1 (0.6)
肝胆道系障害	5 (2.9)
肝機能異常	2 (1.1)
肝障害	3 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	11 (6.3)
脱毛症	2 (1.1)
薬疹	1 (0.6)
皮膚乾燥	3 (1.7)
そう痒症	1 (0.6)
発疹	2 (1.1)
皮膚潰瘍	1 (0.6)
中毒性皮疹	1 (0.6)
皮脂欠乏症	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.6)
関節痛	1 (0.6)
背部痛	2 (1.1)
筋痙縮	2 (1.1)
筋肉痛	1 (0.6)
筋炎	1 (0.6)
顎骨壊死	1 (0.6)
急速進行性変形性関節症	1 (0.6)
腎および尿路障害	29 (16.7)
尿路結石	1 (0.6)
排尿困難	1 (0.6)
腎障害	5 (2.9)
腎機能障害	21 (12.1)
急性腎障害	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.0)
倦怠感	3 (1.7)
浮腫	1 (0.6)
末梢性浮腫	3 (1.7)
臨床検査	18 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	6 (3.4)
血中ブドウ糖増加	3 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)
薬物濃度増加	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)
眼圧上昇	1 (0.6)
血小板数減少	1 (0.6)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (0.6)
肝酵素上昇	1 (0.6)
便潜血	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver24.0　器官別大分類/基本語

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[215,216]。
13.2 処置
特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

(解説)
本剤の過量投与による 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、本剤の一時投与中止、胃洗浄、活性炭投与及び痙攣予防や代謝酵素誘導による代謝促進を目的としたフェニトイン投与があげられる。
また、胃洗浄ならびに活性炭の効果を最大にするには本剤過量投与後 1 時間以内の処置が望ましく、血液透析は本剤が脂溶性で比較的分子が大きく、さらに広範囲の組織に分布することから有用ではないとの報告[215-217]がある。
＜参考＞
本剤の過量投与 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、本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、本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[215]。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意【カプセルのみ該当】
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
＜効能共通＞
15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
15.1.2 本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗 TNFα 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。
15.1.3 人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。
＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
15.1.4 承認時までの臨床試験において、28 週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査(1355 例)において、5 年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は 2.9%であった。

(解説)
＜効能共通＞
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**」8.7 の項参照)
＜関節リウマチ＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
15.1.2 関節リウマチ患者において、本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬及び抗 TNFα 製剤との併用については十分な情報がなく、それらを併用した際の有効性及び安全性は確立していないことから、その旨を記載した。
15.1.3 一般的に免疫抑制剤の投与中は、周術期(術前/術中/術後)の感染症発現に対する注意が必要である。臓器移植領域における周術期の免疫抑制剤の使用はリスク・ベネフィットの観点からやむを得ないものの、関節リウマチのような非致死性の疾患においては、関節症状の進行に伴う外科的手術等の周術期での本剤の使用は回避することを考慮すべきであると考えられる。
なお、国内の関節リウマチ患者での臨床試験では、本剤投与期間中の膝、股関節などの人工関節置換術を含む(入院を要する)外科的治療を行うことを禁止(併用禁止療法)していたため、手術前後における本剤の安全性に関する成績は得られていない。
＜ループス腎炎＞【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
15.1.4 ループス腎炎以外の領域における従前の臨床試験では、クレアチニンクリアランスは必須測定項目とされていなかったことから、クレアチニンクリアランスに関する情報は乏しかったが、ループス腎炎での臨床試験では全例についてクレアチニンクリアランスを測定し、軽度ながら明らかなクレアチニンクリアランス低下を認めることが判明した。ループス腎炎患者を対象とした市販後の調査(安全性解析対象症例数 1355 例)において、長期投与時の安全性(平均投与期間 1508 日)について検討した結果、長期投与により副作用発現頻度の上昇は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラット(1.0～3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[218]。

(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[218,219]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[220]。
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[220]。
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[220]。

(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)[221]

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)[221-224]

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[225]。

(4) がん原性試験

マウス(0.3～3.0mg/kg、経口投与)[226]及びラット(0.2～5mg/kg、経口投与)[227]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[172]。

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[172]。

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[172]。

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[218,219]。

(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[228]。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg、プログラフ顆粒 0.2mg・1mg
劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：タクロリムス水和物　劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意【カプセルのみ該当】
本品はアルミ袋により品質保持をはかっているので、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
＜その他の患者向け資材＞
・リーフレット「プログラフカプセル・顆粒を服用される患者のみなさまへ」
・小冊子「自己免疫疾患の治療ハンドブック プログラフを服用される皆様へ」
・小冊子「関節リウマチ患者のみなさまへ プログラフというお薬について」
・小冊子「重症筋無力症という病気をもっとよく理解するために」
・小冊子「ループス腎炎ハンドブック」
(「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プログラフ注射液 2mg・5mg、プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用、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
(移植領域、重症筋無力症)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
(関節リウマチ)リウマトレックスカプセル 2mg、ブレディニン錠 25・50、ブレディニン OD 錠 25・50、アラバ錠 10mg・20mg・100mg
(ループス腎炎)ブレディニン錠 25・50、ブレディニン OD 錠 25・50
(潰瘍性大腸炎)イムラン錠 50mg、アザニン錠 50mg
(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎)なし

7. 国際誕生年月日

1993 年 4 月 2 日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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
プログラフカプセル 0.5mg	1996 年 4 月 16 日	20800AMZ00693	1996 年 6 月 21 日	1996 年 8 月 6 日
プログラフカプセル 1mg	1993 年 4 月 2 日	20500AMZ00157	1993 年 5 月 28 日	1993 年 6 月 7 日
プログラフカプセル 5mg		20500AMZ00158	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 28 日
プログラフ顆粒 0.2mg	2001 年 1 月 12 日	21300AMZ00031	2001 年 6 月 8 日	2001 年 7 月 24 日
プログラフ顆粒 1mg		21300AMZ00032		

※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

効能又は効果の追加
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

全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)　：2000 年 9 月 22 日【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
：2001 年 6 月 20 日【顆粒のみ該当】
関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)
：2005 年 4 月 11 日【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
：2007 年 1 月 26 日【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)
：2009 年 7 月 7 日【カプセルのみ該当】
重症筋無力症　：2009 年 10 月 16 日【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
：2013 年 6 月 14 日【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
用法及び用量の変更
腎移植における拒絶反応の抑制：2023 年 12 月 22 日
変更された用法及び用量
＜腎移植の場合＞
通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。（下線部変更）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜再審査結果：肝移植、骨髄移植、腎移植＞
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
＜再審査結果：全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)＞
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
＜再審査結果：関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)＞
公表年月日：2013 年 9 月 26 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：重症筋無力症＞
公表年月日：2016 年 3 月 25 日
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。
＜再審査結果：難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)＞
公表年月日：2017 年 3 月 30 日
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

＜再審査結果：ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)＞
公表年月日：2019 年 12 月 19 日
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。
＜再審査結果：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞
公表年月日：2024 年 12 月 11 日
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

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
全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)(希少疾病用医薬品)
：2000 年 9 月 22 日～2010 年 9 月 21 日(10 年、終了)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
：2001 年 6 月 20 日～2010 年 9 月 21 日(終了)【顆粒のみ該当】
関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)
：2005 年 4 月 11 日～2009 年 4 月 10 日(4 年、終了)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)(希少疾病用医薬品)
：2007 年 1 月 26 日～2017 年 1 月 25 日(10 年、終了)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)
：2009 年 7 月 7 日～2013 年 7 月 6 日(4 年、終了)【カプセルのみ該当】
重症筋無力症(希少疾病用医薬品)
：2009 年 10 月 16 日～2013 年 10 月 15 日(4 年、終了)【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎(希少疾病用医薬品)
：2013 年 6 月 14 日～2023 年 6 月 13 日(10 年間、終了)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
プログラフカプセル 0.5mg	3999014M2029	3999014M2029	108858802	610409342
プログラフカプセル 1mg	3999014M1022	3999014M1022	108857102	613990096
プログラフカプセル 5mg	3999014M3025	3999014M3025	113799602	610443059
プログラフ顆粒 0.2mg	3999014D1022	3999014D1022	114284602	610451009
プログラフ顆粒 1mg	3999014D2029	3999014D2029	114285302	610451010

14. 保険給付上の注意

本剤を投与している臓器移植後、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎又は間質性肺炎(多発性筋炎又は皮膚筋炎に合併するものに限る。)の患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」の算定が認められている。

注)重症筋無力症：カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当
関節リウマチ：カプセル 0.5mg・1mg のみ該当
ループス腎炎：カプセル 0.5mg・1mg のみ該当
潰瘍性大腸炎：カプセルのみ該当
間質性肺炎(多発性筋炎又は皮膚筋炎に合併するものに限る。)：カプセル 0.5mg・1mg のみ該当

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) 社内報告書：審査結果報告書2009年9月8日、p23「用法・用量並びに本剤の血中濃度と有効性及び安全性の関係について」(DIR190225)
4) 社内報告書 (2009年10月16日承認 CTD1.8.1.2) (DIR190230)
5) 社内報告書：関節リウマチ(2005年4月11日承認 申請資料概要 効能・効果(案)、用法・用量(案)) (DIR190226)
6) 社内報告書：審査結果報告書2006年11月15日、p26「(4)用法・用量について」(DIR190227)
7) Takabayashi, K. et al.：Clin Immunol Immunopathol 1989；51(1)：110-117 (PMID：2466594)［PRG-00092］
8) Takagishi, K. et al.：Transplant Proc. 1989；21(1 Pt 1)：1053-1055 (PMID：2468205)［PRG-00074］
9) 社内報告書 (2009年7月7日承認 CTD1.8) (DIR190228)
10) 社内報告書：審査報告書2013年5月17日、p20「(3)用法・用量について」(DIR190229)
11) Wilkes, M. R. et al.：Arthritis Rheum.2005；52(8)：2439-2446 (PMID：16052580)［PRG-18356］
12) Ochi, S. et al.：Clin Exp Rheumatol. 2005；23(5)：707-710 (PMID：16173253)［PRG-18464］
13) Takada, K. et al.：Autoimmunity 2005；38(5)：383-392 (PMID：16227154)［PRG-18670］
14) 上本 伸二 他：臨床麻酔 1993；17(8)：1087-1089［PRG-01833］
15) Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61(2)：247-252 (PMID：8600632)［PRG-03643］
16) 上本 伸二 他：今日の移植 1999；12(4)：445-451［PRG-08155］
17) 平岡 諦 他：今日の移植 1997；10(4)：593-604［PRG-05380］
18) 金丸 昭久 他：今日の移植 1998；11(3)：367-380［PRG-06465］
19) 正岡 徹 他：今日の移植 1993；6(3)：313-320［PRG-01707］
20) 石橋 道男 他：移植 1994；29(3)：294-313［PRG-02352］
21) 深尾 立 他：移植 1994；29(6)：614-631［PRG-02754］
22) 落合 武徳 他：移植 1994；29(6)：650-681［PRG-02756］
23) Jensik, S. C. et al.：Transplant. Proc. 1998；30(4)：1216-1218 (PMID：9636494)［PRG-06719］
24) 高原 史郎 他：今日の移植 1999；12(5)：537-543［PRG-08414］
25) 社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験 (DIR090168)
26) 小西 哲郎 他：神経免疫学 Neuroimmunology 2000；8(1)：156-157［PRG-08865］
27) Konishi, T. et al.：Muscle & Nerve 2003；28(5)：570-574 (PMID：14571458)［PRG-15425］
28) 社内報告書 (2005年4月11日承認 申請資料概要ト-2) (DIR190231)
29) 社内報告書 (2007年1月26日承認 CTD2.7.6.2) (DIR070001)
30) 社内報告書 (2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.4) (DIR090101)
31) 社内報告書 (2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.6) (DIR090102)
32) 社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験 (2013年6月14日承認 CTD2.7.6.1) (DIR130022)
33) 上本 伸二 他：今日の移植 2000；13(2)：185-194［PRG-08973］
34) 平岡 諦 他：今日の移植 2000；13(3)：277-288［PRG-09279］
35) 大島 伸一 他：移植 2001；36(1)：20-38［PRG-10222］
36) 高橋 公太 他：移植 1994；29(6)：682-697［PRG-02757］
37) 社内報告書：腎移植患者・第Ⅲ相試験(移植前投与期間延長)(DIR230029)
38) Kondo, H. et al.：J. Rheumatol. 2004；31(2)：243-251 (PMID：14760792)［PRG-15720］
39) 社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相用量検索試験 (2005年4月11日承認 申請資料概要ト)) (DIR120015)
40) 社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験 (2005年4月11日承認 申請資料概要ト-1-4)) (DIR050004)
41) 社内報告書 (2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.3) (DIR090103)
42) 社内報告書 (2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.5) (DIR090104)
43) The U. S. Multicenter FK506 Liver Study Group：N. Engl. J. Med. 1994；331(17)：1110-1115 (PMID：7523946)［PRG-02500］
44) Wiesner, RH：Transplantation 1998；66(4)：493-499 (PMID：9734494)［PRG-07222］

45）Nash, R. A. et al.：Blood 1997；90(10) Suppl. 1, Pt.1：561a［PRG-06287］
46）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験 (2009年10月16日承認 CTD2.7.6.1) (DIR090170)
47）社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験 (2005年4月11日承認 申請資料概要ト-1-5)) (DIR050005)
48）Kawai, S. et al.：J. Rheumatol. 2006；33(11)：2153-2161 (PMID：16960930)［PRG-20000］
49）社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験 (2007年1月26日承認 CTD2.7.6.1、CTD2.7.3.3) (DIR070004)
50）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験 (2009年7月7日承認 CTD2.7.6.1) (DIR090105)
51）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験 (2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.2) (DIR090106)
52）田中 紘一 他：今日の移植 1992；5(2)：103-107［PRG-01083］
53）岡本 真一郎 他：今日の移植 1998；11(5)：637-648［PRG-07195］
54）打田 和治 他：移植 1994；29(6)：632-649［PRG-02755］
55）社内報告書 (2009年10月16日承認 CTD2.7.6.3) (DIR090172)
56）社内報告書 (DIR190107)
57）Yocum, D. E. et al.：Rheumatology 2004；43(8)：992-999 (PMID：15014199)［PRG-16628］
58）社内報告書 (2007年1月26日承認 CTD2.7.6.3) (DIR070010)
59）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験 (2009年10月16日承認 CTD2.7.6.2) (DIR090171)
60）Kawai, S. et al.：Rheumatology 2006；45(4)：441-444 (PMID：16263777)［PRG-19478］
61）社内報告書：関節リウマチ患者・外国臨床試験 (2005年4月11日承認 申請資料概要ト-3-参)) (DIR050007)
62）社内報告書 (2013年6月14日承認 CTD2.7.4) (DIR130023)
63）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査 (DIR080177)
64）若杉直子：今日の移植 2009；22(2)：239-244［PRG-24309］
65）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等 (DIR080179)
66）藤澤弘佳：今日の移植 2009；22(2)：245-253［PRG-24310］
67）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等 (DIR080178)
68）鯉渕康全：今日の移植 2009；22(2)：255-260［PRG-24311］
69）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等 (DIR120159)
70）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査 (DIR120160)
71）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査 (DIR120161)
72）若杉直子 他：新薬と臨牀 2014；63(11)：1772-1797［PRG-32801］
73）Takeuchi, T.：Mod Rheumatol. 2014；24(1)：8-16 (PMID：24261753)［PRG-31704］
74）社内報告書：関節リウマチ患者・製造販売後臨床試験 (DIR100045)
75）社内報告書：再審査報告書2019年11月13日 (DIR200001)
76）プログラフカプセル0.5mg／プログラフカプセル1mg(2024年12月11日 再審査結果公表)再審査申請資料概要1.4.2.1、1.5、別紙様式5 (https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2024/P20241122002/index.html)
77）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17(8)：775-781 (PMID：9730426)［PRG-07233］
78）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18(4)：336-345 (PMID：10226898)［PRG-07960］
79）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65(1)：109-113 (PMID：9448154)［PRG-06237］
80）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111(4)：764-772 (PMID：8614136)［PRG-03803］
81）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60(3)：580-585 (PMID：7545889)［PRG-03344］
82）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68(1)：67-71 (PMID：10428269)［PRG-08173］
83）Gruessner, R.W.G.：Clin. Transplant. 1997；11(4)：299-312 (PMID：9267719)［PRG-05540］
84）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30(2)：521 (PMID：9532157)［PRG-06437］
85）Atkison, P et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1(2)：111-118 (PMID：10084770)［PRG-08067］
86）古川 博之 他：今日の移植 1997；10(4)：527-536［PRG-05378］
87）Abu-Elmagd, K. et al.：J. Am. Coll. Surg. 1998；186(5)：512-527 (PMID：9583691)［PRG-06853］
88）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250(4)：567-581 (PMID：19730240)［PRG-25785］
89）小林正和：BIO Clinica 1995；10(10)：773-775［PRG-03262］
90）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70(1)：1-8［PRG-03740］

91）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40(9)：1256-1265 (PMID：2445722)［PRG-00003］
92）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130(7)：1655-1663 (PMID：10928971)［PRG-09368］
93）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1(4)：749-757 (PMID：11357886)［PRG-10660］
94）岡村 直孝：移植 1991；26(5)：436-444［PRG-00678］
95）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1) Suppl.1：93-95 (PMID：1689913)［PRG-00216］
96）Loréal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2825-2828 (PMID：1721289)［PRG-00715］
97）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1) Suppl.1：66-71 (PMID：1689904)［PRG-00207］
98）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19(5) Suppl.6：64-67 (PMID：2445079)［PRG-00039］
99）稲垣 和郎：広島大学医学雑誌 1988；36(1)：81-89［PRG-00110］
100）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用 (DIR940004)
101）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110(2)：357-364 (PMID：1713358)［PRG-00582］
102）Markus, P. M. et al.：Transplantation 1991；52(4)：590-594 (PMID：1718063)［PRG-00671］
103）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106(2)：444-451 (PMID：2474865)［PRG-00091］
104）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19(5) Suppl.6：53-56 (PMID：2445075)［PRG-00035］
105）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用 (DIR960009)
106）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44(6)：734-738 (PMID：2447689)［PRG-00050］
107）和田 洋巳 他：今日の移植 1992；5(4)：387-391［PRG-01270］
108）社内報告書：薬物動態試験 (DIR020085)
109）剣持 敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93(6)：626-631 (PMID：1378526)［PRG-01169］
110）Hoffman, A. L. et al.：Transplantation 1990；49(3)：483-490 (PMID：1690469)［PRG-00241］
111）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10(1)：11-16 (PMID：9080295)［PRG-04959］
112）Sakuma, S. et al.：Inflamm. Res. 2001；50(10)：509-514 (PMID：11713905)［PRG-11482］
113）Magari, K. et al.：Inflamm. Res. 2003；52(12)：524-529 (PMID：14991082)［PRG-15696］
114）Magari, K. et al.：J. Rheumatol. 2003；30(10)：2193-2200 (PMID：14528517)［PRG-15312］
115）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用 (DIR060209)
116）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用 (DIR060210)
117）Ikezumi Y et. al.：Kidney Int. 2002；61(4)：1339-1350 (PMID：11918741)［PRG-12384］
118）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用 (DIR090123)
119）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用 (DIR090124)
120）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用 (DIR090125)
121）社内報告書 (DIR090126)
122）Fujiki, M. et al.：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999；21(6)：675-683 (PMID：10572064)［PRG-08654］
123）Koshika, T. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001；163(1)：79-84 (PMID：11208629)［PRG-10109］
124）Koshika, T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005；515(1-3)：169-178 (PMID：15894307)［PRG-18045］
125）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40(9)：1249-1255 (PMID：2445721)［PRG-00002］
126）Walliser, P. et al.：Immunology 1989；68(3)：434-435 (PMID：2480331)［PRG-00185］
127）社内報告書 (DIR950007)
128）社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態 (DIR080173)
129）社内報告書：腎移植患者・薬物動態 (DIR080174)
130）McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993；55(6)：1328-1332 (PMID：7685933)［PRG-01716］
131）社内報告書：肝移植患者・薬物動態 (DIR080175)
132）Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994；26(3)：1609-1610 (PMID：7518149)［PRG-02370］
133）Boswell, G. W. et al.：Bone Marrow Transplant. 1998；21(1)：23-28 (PMID：9486490)［PRG-06364］
134）社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態 (DIR080176)
135）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態 (DIR090173)
136）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態 (DIR160018)
137）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態 (2005年4月11日承認申請資料概要へ-1-2)-(1)) (DIR050001)

138）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態 (2005年4月11日承認申請資料概要へ-1-2)-(2)) (DIR050002)
139）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態 (2005年4月11日承認申請資料概要へ-1-2)-(3)) (DIR050003)
140）社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態 (2007年1月26日承認 CTD2.7.2) (DIR070003)
141）社内報告書：ループス腎炎・有効性の概括評価 (2007年1月26日承認 CTD2.5.4.4) (DIR190232)
142）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態 (DIR090108)
143）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態 (DIR130021)
144）Bekersky, I. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2001；41(3)：289-297 (PMID：11269569)［PRG-10283］
145）Fukatsu, S. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001；57(6-7)：479-484 (PMID：11699612)［PRG-11314］
146）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 CTD2.7.2.3.3) (DIR090109)
147）社内報告書：ラット・吸収 (DIR070078)
148）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13(3)：259-265［PRG-06905］
149）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13(5)：478-483［PRG-07320］
150）Jain, A. et al.：Transplantation 1997；64(4)：559-565 (PMID：9293865)［PRG-05533］
151）Zheng, S. et al.：Br. J .Clin. Pharmacol. 2013；76(6)：988-996 (PMID：23528073)［PRG-36798］
152）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1)：52-56 (PMID：1689899)［PRG-00203］
153）Iwasaki, K. et al.：Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1996；94(3)：251-257 (PMID：9029671)［PRG-04780］
154）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2741-2744 (PMID：1721262)［PRG-00688］
155）Shiraga, T. et al.：Biochem. Pharmacol. 1994；47(4)：727-735 (PMID：7510480)［PRG-02033］
156）白神歳文 他：薬物動態 1998；14(4)：277-285［PRG-08296］
157）岩崎 一秀 他：今日の移植 1999；12(1)：11-18［PRG-07637］
158）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23(6)：2736-2740 (PMID：1721261)［PRG-00687］
159）Oda, K. et al.：Biopharm. Drug Dispos. 2014；35：135-144 (PMID：24822242)［PRG-32092］
160）Tamura, S. et al.：J. Pharm. Sci. 2002；91(3)：719-729 (PMID：11920757)［PRG-12351］
161）Pirsch, J. D. et. al.：Transplantation 1997；63(7)：977-983 (PMID：9112351)［PRG-04950］
162）Penn, I.：Drug Safety 2000；23(2)：101-113 (PMID：10945373)［PRG-09759］
163）David, M. et al.：Geburtshilfe Frauenheilkd 1995；55(8)：431-434 (PMID：7557217)［PRG-03524］
164）Jain, A. B. et al.：Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 15th, 1996；200［PRG-03942］
165）Jain, A. B. et al.：Transplantation 1998；66(9)：1193-1200 (PMID：9825817)［PRG-07464］
166）上本 伸二 他：小児がん 1997；34(2)：223-227［PRG-06425］
167）村井 弘之：厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究：2006年重症筋無力症全国臨床疫学調査－中間報告－」 平成19年度 総括・分担研究報告書 2008；139［R-05080］
168）日本神経治療学会治療指針作成委員会：重症筋無力症(Myasthenia gravis：MG)治療ガイドライン. 神経治療学 2003；20(4)：486-501［PRG-18647］
169）潰瘍性大腸炎治療指針(2019年3月改訂)［R-08192］
170）Kadoya, A. et al.：J. Rheumatol. 1996；23(7)：1186-1188 (PMID：8823690)［R-06258］
171）厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究「診療ガイドライン」免疫疾患に合併するニューモシスティス肺炎の予防基準. 2005年3月［R-08191］
172）Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992；26(3)：969-981［PRG-01148］
173）Coscia, L. A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28(8)：1174-1187 (PMID：25175414)［PRG-36799］
174）萩原 大二郎：今日の移植 2004；17(3)：451-455［PRG-16410］
175）Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990； 22(1) Suppl.1：6-12 (PMID：1689901)［PRG-00191］
176）Jensen C. et.al.：Lancet 1994；344(8925)：825 (PMID：7521928)［PRG-02457］
177）Mañez, R et. al.：Transplantation 1994；57(10)：1521-1523 (PMID：7515201)［PRG-02263］
178）岩佐 郁子 他：TDM研究 2001；18(2)：167-168［PRG-10442］
179）Venkataramanan R. et. al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2002；46 (9)：3091-3093 (PMID：12183280)［PRG-13418］
180）Iwasaki, K. et al.：Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1993；82(2)：209-216 (PMID：7508138)［PRG-01964］
181）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］

182）社内報告書：薬物動態 (DIR980003)
183）Christians, U. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1996；41(3)：187-190 (PMID：8866917)［PRG-03716］
184）Shapiro, R. et al.：Lancet 1993；341(8856)：1344-1345 (PMID：7684106)［PRG-01690］
185）Takahashi, K. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2007；22(6)：441-444 (PMID：18159131)［PRG-22398］
186）Takahashi, K. et al.：Ann. Pharmacother. 2004；38(5)：791-794 (PMID：15010519)［PRG-16213］
187）Itagaki, F. et al.：Transplant. Proc. 2002；34(7)：2777-2778 (PMID：12431607)［PRG-13733］
188）金子 公亮：日本腎移植臨床研究会 第33回 2000；86(Abstr. No.2)［PRG-08709］
189）越浪 由加：北海道TDM研究会 第17回 2003；12(演題5)［PRG-17224］
190）越浪 由加 他：TDM研究 2005；22(2)：137-138［PRG-16271］
191）Westveer, M. K. et al.：Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 1996；15：202(P-115)［PRG-03944］
192）Kane, G. C. et al.：Mayo Clin. Proc. 2000；75(9)：933-942 (PMID：10994829)［PRG-10161］
193）Thompson, P. A. et al.：Ann. Pharmacother. 1996；30(5)：544 (PMID：8740340)［PRG-03879］
194）Furlan, V. et al.：Transplantation 1995；59(8)：1217-1218 (PMID：7537398)［PRG-03056］
195）Ernst, E.：Lancet 1999；354(9195)：2014-2016 (PMID：10636361)［R-03017］
196）Ruschitzka, F.：Lancet 2000；355(9203)：548-549 (PMID：10683008)［R-03019］
197）Piscitelli, S. C. et al.：Lancet 2000；355(9203)：547-548 (PMID：10683007)［R-03018］
198）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］
199）Mai, I. et al.：Nephrol.Dial. Transplant. 2003；18(4)：819-822 (PMID：12637655)［PRG-14350］
200）Mazzone, P. J. et al.：Eur. Respir. J. 2001；18(6)：971-976 (PMID：11829104)［PRG-12239］
201）両角 國男 他：腎と透析 1999；47(3)：357-364［PRG-08777］
202）Atkison, P. et al.：Lancet 1995；345(8954)：894-896 (PMID：7535875)［PRG-02942］
203）Seino, Y. et al.：Cardiovasc. Drugs Ther. 2003；17(2)：141-149 (PMID：12975596)［PRG-15212］
204）首藤 秀樹 他：月刊薬事 2001；43(3)：539-546［PRG-10985］
205）Dawson, T. M. et.al.：Neuroscience 1994；62(2)：569-580 (PMID：7530348)［PRG-02532］
206）Bechstein, W. O.：Transpl. Int. 2000；13(5)：313-326 (PMID：11052266)［PRG-10386］
207）岡本 真一郎：血栓と循環 1999；7(2)：169-174［PRG-08873］
208）Tanabe, K. et al.：Transplant. Proc. 2002；34(5)：1819-1820 (PMID：12176590)［PRG-13119］
209）栗本 義彦 他：日本胸部外科学会雑誌 1996；44(増刊号)：1574［PRG-04249］
210）池田 重雄：標準皮膚科学(医学書院)第6版 2001；133［R-04087］
211）堀 誠司 他：腎と透析 2001；51(4)：513-518［PRG-11401］
212）Tamura, K. et al.：Transplant. Proc. 1995；27(1)：357-361 (PMID：7533409)［PRG-02830］
213）Ishida, H. et al.：Toxicology 1997；123(3)：167-175 (PMID：9355935)［PRG-05814］
214）プログラフカプセル0.5mg／プログラフカプセル1mg(2024年12月11日 再審査結果公表)再審査申請資料概要 別紙様式15 (https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2024/P20241122002/index.html)
215）Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996；62(9)：1376-1377 (PMID：8932293)［PRG-04546］
216）Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997；35(4)：395-399 (PMID：9204100)［PRG-05400］
217）Yeh, C. N. et al. Dig. Dis. Sci. 1999；44(8)：1650-1652 (PMID：10492148)［PRG-08360］
218）社内報告書：ラット・生殖毒性 (DIR940072)
219）Hisatomi, A. et al.：Toxicology 1996；109(2-3)：75-83 (PMID：8658548)［PRG-03996］
220）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)
221）Ohara, K. et al.：Transplant. Proc. 1990；22(1)：Suppl.1：83-86 (PMID：1689910)［PRG-00213］
222）Ohara, K. et al.：基礎と臨床 1992；26(3)：953-967［PRG-01147］
223）Ohara, K. et al.：基礎と臨床 1992；26(7)：3129-3137［PRG-01124］
224）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)
225）Hirai, O. et al.：基礎と臨床 1992；26(3)：989-1001［PRG-01150］
226）社内報告書

227）社内報告書
228）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

プログラフは、海外において、Prograf 及び Modigraf(顆粒)の商品名で販売されている。

日本における効能又は効果、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

「Ⅴ.1. 効能又は効果」の項参照

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

国　　名	米国
会　社　名	Astellas Pharma US, Inc.
販　売　名	PROGRAF
剤形・含量	Capsules: 0.5 mg, 1 mg and 5 mg For oral suspension: 0.2 mg, 1 mg unit-dose packets containing granules
承認年月	Capsules: 1994 年 4 月 For oral suspension: 2018 年 5 月
効能又は効果	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.
用法及び用量	・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. **Table 1. Summary of Initial Oral PROGRAF Capsules Dosage Recommendations and Whole Blood Trough Concentration Range in Adults**

Patient Population	**PROGRAF Capsules[1] Initial Oral Dosage**	**Whole Blood Trough Concentration Range**
Kidney Transplant		
With Azathioprine	0.2 mg/kg/day, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-3: 7-20 ng/mL Month 4-12: 5-15 ng/mL
With MMF/IL-2 receptor antagonist[2]	0.1 mg/kg/day, divided in two doses, administered every12 hours	Month 1-12: 4-11 ng/mL
Liver Transplant		
With corticosteroids only	0.10-0.15 mg/kg/day, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Heart Transplant		
With azathioprine or MMF	0.075 mg/kg/day, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-3: 10-20 ng/mL Month ≥ 4: 5-15 ng/mL
Lung Transplant		
With azathioprine or MMF	0.075 mg/kg/day[3], divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-3: 10-15 ng/mL Month 4-12: 8-12 ng/mL

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.

用法及び用量
(続き)

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.

(2023 年 8 月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

国　　名	英国
会　社　名	Astellas Pharma Ltd
販　売　名	Prograf (Hard Capsules) Modigraf (granules for oral suspension)
剤形・含量	Hard Capsules: 0.5 mg, 1 mg and 5 mg Granules for oral suspension: 0.2 mg and 1 mg
承認年月	Hard Capsules: 0.5 mg: 1998 年 12 月 1 mg, 5 mg: 1996 年 2 月 Granules for oral suspension: 2021 年 1 月
効能又は効果	＜Prograf 0.5mg, 1mg and 5mg Hard Capsules＞ Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients. Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products. ＜Modigraf 0.2mg and 1mg granules for oral suspension＞ Prophylaxis of transplant rejection in adult and paediatric, kidney, liver or heart allograft recipients. Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult and paediatric patients.
用法及び用量	＜Prograf 0.5mg, 1mg and 5mg Hard Capsules＞ **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. 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.

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. 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 - 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.

用法及び用量 (続き)	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 - 25ng/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 - 0.30mg/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. 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.

用法及び用量 (続き)	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 It is recommended that the oral daily dose be administered in two divided doses (e.g. morning and evening). Capsules should be taken immediately following removal from the blister. Patients should be advised not to swallow the desiccant. The capsules should be swallowed with fluid (preferably water). Capsules should generally be administered on an empty stomach or at least 1 hour before or 2 to 3 hours after a meal, to achieve maximal absorption. Duration of dosing To suppress graft rejection, immunosuppression must be maintained; consequently, no limit to the duration of oral therapy can be given. ＜Modigraf 0.2mg and 1mg granules for oral suspension＞ **4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** This medicinal product should only be prescribed, and changes in immunosuppressive therapy initiated, by physicians experienced in immunosuppressive therapy and the management of transplant patients. Modigraf is a granular formulation of tacrolimus, for twice-a-day administration. Modigraf therapy requires careful monitoring by adequately qualified and equipped personnel. Posology The recommended initial doses presented below are intended to act solely as a guideline. Modigraf is routinely administered in conjunction with other immunosuppressive agents in the initial post-operative period. The dose may vary depending upon the immunosuppressive regimen chosen. Modigraf dosing should primarily be based on clinical assessments of rejection and tolerability in each patient individually aided by blood level monitoring. If clinical signs of rejection are apparent, alteration of the immunosuppressive regimen should be considered. Careful and frequent monitoring of tacrolimus trough levels is recommended in the first 2 weeks post-transplant to ensure adequate exposure to the active substance in the immediate post-transplant period. As tacrolimus is a substance with low clearance, it may take several days after adjustments to the Modigraf dose regimen before steady state is achieved. Modigraf should not be switched with the prolonged-release capsules (Advagraf) as a clinically relevant difference in bioavailability between the two formulations cannot be excluded. In general, inadvertent, unintentional or unsupervised switching of immediate- or prolonged-release formulations of tacrolimus is unsafe. This can lead to graft rejection or increased incidence of undesirable effects, including under- or overimmunosuppression, due to clinically relevant differences in systemic exposure to tacrolimus. Patients should be maintained on a single formulation of tacrolimus with the corresponding dosing regimen; alterations in formulation or regimen should only take place under the close supervision of a transplant specialist. Following conversion to any alternative formulation, therapeutic drug monitoring must be performed and dose adjustments made to ensure that systemic exposure to tacrolimus is maintained.

用法及び用量 (続き)	<u>*Prophylaxis of kidney transplant rejection*</u> *Adults* Oral Modigraf therapy should commence at 0.20 - 0.30 mg/kg/day administered as 2 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 (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) should be initiated as a continuous 24-hour infusion. *Paediatric population* An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in 2 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 (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) should be administered as a continuous 24-hour infusion. *Dose adjustment during post-transplant period in adults and paediatric patients* Tacrolimus doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to tacrolimus-based dual therapy. Post-transplant improvement in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments. <u>*Prophylaxis of liver transplant rejection*</u> *Adults* Oral Modigraf therapy should commence at 0.10 - 0.20 mg/kg/day administered as 2 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 (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) should be initiated as a continuous 24-hour infusion. *Paediatric population* An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in 2 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 (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) should be administered as a continuous 24-hour infusion. *Dose adjustment during post-transplant period in adults and paediatric patients* Tacrolimus doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to tacrolimus monotherapy. 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)	<u>*Prophylaxis of heart transplant rejection*</u> *Adults* Modigraf can be used with antibody induction (allowing for delayed start of tacrolimus therapy) or alternatively in clinically stable patients without antibody induction. Following antibody induction, oral Modigraf therapy should commence at a dose of 0.075 mg/kg/day administered as 2 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 (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) 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. *Paediatric population* Tacrolimus has been used with or without antibody induction in paediatric heart transplantation. In patients without antibody induction, if tacrolimus therapy is initiated intravenously, the recommended starting dose is 0.03 - 0.05 mg/kg/day (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) as a continuous 24-hour infusion targeted to achieve tacrolimus whole blood concentrations of 15 - 25 nanogram/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 Modigraf therapy is initiated orally, the recommended starting dose is 0.10 - 0.30 mg/kg/day administered as 2 divided doses (e.g., morning and evening). *Dose adjustment during post-transplant period in adults and paediatric patients* Tacrolimus 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. <u>*Conversion between Modigraf and Prograf tacrolimus formulations*</u> In healthy subjects the systemic exposure to tacrolimus (AUC) for Modigraf was approximately 18% higher than that for Prograf capsules when administered as single doses. There are no safety data available on the use of Modigraf granules following a temporary switch from Prograf or Advagraf in critically ill patients. Stable allograft recipients maintained on Modigraf granules, requiring conversion to Prograf capsules, should be converted on a 1:1 mg:mg total daily dose basis. If equal doses are not possible, the total daily dose of Prograf should be rounded-up to the nearest amount possible, with the higher dose given in the morning and the lower dose in the evening. Similarly, for conversion of patients from Prograf capsules to Modigraf granules, the total daily Modigraf dose should preferably be equal to the total daily Prograf dose. If conversion on the basis of equal quantities is not possible, the total daily dose of Modigraf should be rounded down to the nearest total daily dose possible with sachets 0.2 mg and 1 mg. The total daily dose of Modigraf granules should be administered in 2 equal doses. If equal doses are not possible, then the higher dose should be administered in the morning and the lower dose in the evening. Modigraf sachets must not be used partially. Example: Total daily dose Prograf capsules given as 1 mg in the morning and 0.5 mg in the evening. Then give a total daily dose of Modigraf 1.4 mg divided as 0.8 mg in the morning and 0.6 mg in the evening. Tacrolimus trough levels should be measured prior to conversion and within 1 week after conversion. Dose adjustments should be made to ensure that similar systemic exposure is maintained.

用法及び用量 (続き)	*Conversion from ciclosporin to tacrolimus* Care should be taken when converting patients from ciclosporin-based to tacrolimus-based therapy. The combined administration of ciclosporin and tacrolimus is not recommended. Tacrolimus therapy should be initiated after considering ciclosporin blood concentrations and the clinical condition of the patient. Dosing should be delayed in the presence of elevated ciclosporin blood levels. In practice, tacrolimus-based therapy has been initiated 12 -24 hours after discontinuation of ciclosporin. Monitoring of ciclosporin blood levels should be continued following conversion as the clearance of ciclosporin might be affected. *Treatment of allograft rejection* Increased tacrolimus 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 such as severe adverse reactions are noted, the dose of Modigraf may need to be reduced. *Treatment of allograft rejection after kidney or liver transplantation – adults and paediatric patients* For conversion from other immunosuppressants to twice daily Modigraf, treatment should begin with the initial oral dose recommended for primary immunosuppression. *Treatment of allograft rejection after heart transplantation therapy – adults and paediatric patients* In adult patients converted to Modigraf, an initial oral dose of 0.15 mg/kg/day should be administered in 2 divided doses (e.g., morning and evening). In paediatric patients converted to tacrolimus, an initial oral dose of 0.20 - 0.30 mg/kg/day should be administered in 2 divided doses (e.g., morning and evening). *Treatment of allograft rejection after transplantation of other allografts* The dose recommendations for lung, pancreas and intestinal transplantation are based on limited prospective clinical trial data with the Prograf formulation. Prograf has been used in lung-transplanted patients at an initial oral dose of 0.10 - 0.15 mg/kg/day, in pancreas-transplanted patients at an initial oral dose of 0.2 mg/kg/day and in intestinal transplantation at an initial oral dose of 0.3 mg/kg/day. Method of administration Tacrolimus therapy is generally initiated by the oral route. If necessary, tacrolimus dosing may commence by administering Modigraf granules suspended in water, via nasogastric tubing. It is recommended that the oral daily dose of Modigraf be administered in 2 divided doses (e.g., morning and evening). Modigraf granules should generally be administered on an empty stomach or at least 1 hour before or 2 to 3 hours after a meal, to achieve maximal absorption. The required dose is calculated from the weight of the patient, using the minimum number of sachets possible. 2 ml of water (at room temperature) should be used per 1 mg tacrolimus to produce a suspension (up to a maximum of 50 ml, depending on body weight) in a cup. Materials containing polyvinyl chloride (PVC) should not be used. Granules are added to the water and stirred. It is not advised to use any liquids or utensils to empty the sachets. The suspension can be drawn up via a syringe or swallowed directly by the patient. Thereafter the cup is rinsed once with the same quantity of water and the rinsings consumed by the patient. The suspension should be administered immediately after preparation.

(Prograf：2025 年 2 月、Modigraf：2025 年 2 月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

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

日本における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている[172]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[151]。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[150,173]。

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 (2023 年 8 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 [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.

米国の添付文書
(2023 年 8 月)
(つづき)

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.

Data

Human Data

There are no adequate and well controlled studies on the effects of tacrolimus in human pregnancy.

Safety data from the TPRI and postmarketing surveillance suggest infants exposed to tacrolimus *in utero* have an increased risk for miscarriage, pre-term delivery (< 37 weeks), low birth weight (< 2500 g), birth defects/congenital anomalies and fetal distress.

TPRI reported 450 and 241 total pregnancies in kidney and liver transplant recipients exposed to tacrolimus, respectively. The TPRI pregnancy outcomes are summarized in Table 16. In the table below, the number of recipients exposed to tacrolimus concomitantly with mycophenolic acid (MPA) products during the preconception and first trimester periods is high (27% and 29% for renal and liver transplant recipients, respectively). Because MPA products may also cause birth defects, the birth defect rate may be confounded and this should be taken into consideration when reviewing the data, particularly for birth defects. Birth defects observed include cardiac malformations, craniofacial malformations, renal/urogenital disorders, skeletal abnormalities, neurological abnormalities and multiple malformations.

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

米国の添付文書 (2023 年 8 月) (つづき)	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. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** <u>Contraception</u> 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. <u>Infertility</u> 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 (2025 年 4 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、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【カプセル 5mg のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【顆粒のみ該当】　骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症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
(2023 年 8 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.

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

米国の添付文書 (2023 年 8 月) (つづき)	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. <u>Intravenous Injection</u> 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. **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 (Prograf: 2025 年 2 月) (Modigraf: 2025 年 2 月)	**4. Clinical particulars** **4.1 Therapeutic indications** ＜Prograf 0.5mg, 1mg and 5mg Hard Capsules＞ Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients. Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products. ＜Modigraf 0.2mg and 1mg granules for oral suspension＞ Prophylaxis of transplant rejection in adult and paediatric, kidney, liver or heart allograft recipients. Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult and paediatric patients.

英国の SPC (つづき)	**4.2 Posology and method of administration** ＜Prograf 0.5mg, 1mg and 5mg Hard Capsules＞ Dosage recommendations – Liver transplantation 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 0.05 mg/kg/day should be administered as a continuous 24-hour infusion. Dosage recommendations - Kidney transplantation 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. 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. ＜Modigraf 0.2mg and 1mg granules for oral suspension＞ *Paediatric population* *Prophylaxis of kidney transplant rejection* An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in 2 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 (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) should be administered as a continuous 24-hour infusion. *Prophylaxis of liver transplant rejection* An initial oral dose of 0.30 mg/kg/day should be administered in 2 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 (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) should be administered as a continuous 24-hour infusion.

英国の SPC (つづき)	*Prophylaxis of heart transplant rejection* Tacrolimus has been used with or without antibody induction in paediatric heart transplantation. In patients without antibody induction, if tacrolimus therapy is initiated intravenously, the recommended starting dose is 0.03 - 0.05 mg/kg/day (with Prograf 5 mg/ml concentrate for solution for infusion) as a continuous 24-hour infusion targeted to achieve tacrolimus whole blood concentrations of 15 - 25 nanogram/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 Modigraf therapy is initiated orally, the recommended starting dose is 0.10 - 0.30 mg/kg/day administered as 2 divided doses (e.g., morning and evening). *Treatment of allograft rejection* *Treatment of allograft rejection after heart transplantation therapy – adults and paediatric patients* In paediatric patients converted to tacrolimus, an initial oral dose of 0.20 - 0.30 mg/kg/day should be administered in 2 divided doses (e.g., morning and evening). *Special population* *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

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

（1）粉砕

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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

2．その他の関連資料

＜患者向け資材＞
・リーフレット「プログラフカプセル・顆粒を服用される患者のみなさまへ」
・小冊子「自己免疫疾患の治療ハンドブック プログラフを服用される皆様へ」
・小冊子「関節リウマチ患者のみなさまへ プログラフというお薬について」
・小冊子「重症筋無力症という病気をもっとよく理解するために」
・小冊子「ループス腎炎ハンドブック」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報
プログラフカプセル 0.5mg
https://amn.astellas.jp/di/detail/prg/index_prg-05
プログラフカプセル 1mg
https://amn.astellas.jp/di/detail/prg/index_prg-1
プログラフカプセル 5mg
https://amn.astellas.jp/di/detail/prg-5/index_prg-5
プログラフ顆粒 0.2mg
https://amn.astellas.jp/di/detail/prg-g/index_prg-g-02
プログラフ顆粒 1mg
https://amn.astellas.jp/di/detail/prg-g/index_prg-g-1

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