2025 年 6 月改訂（第 14 版）

日本標準商品分類番号：873999

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤
タクロリムス錠
タクロリムス錠 0.5mg「日医工」
タクロリムス錠 1mg「日医工」
タクロリムス錠 5mg「日医工」
Tacrolimus Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中タクロリムス水和物を以下の量含有 0.5mg：0.51mg（タクロリムスとして 0.5mg）含有 1mg：1.02mg（タクロリムスとして 1mg）含有 5mg：5.1mg（タクロリムスとして 5mg）含有
一般名	和　名：タクロリムス水和物 洋　名：Tacrolimus Hydrate
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：2013 年　8 月 15 日 薬価基準収載：2013 年 12 月 13 日 販 売 開 始：2013 年 12 月 13 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2025 年 5 月改訂（第 4 版）の添付文書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。

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（https://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……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

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

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……13
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……16
11．別途提供される資材類……16
12．その他……16

Ⅴ．治療に関する項目……17

1．効能又は効果……17
2．効能又は効果に関連する注意……17
3．用法及び用量……18
4．用法及び用量に関連する注意……19
5．臨床成績……23

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……29

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……29
2．薬理作用……29

Ⅶ．薬物動態に関する項目……30

1．血中濃度の推移……30
2．薬物速度論的パラメータ……35
3．母集団（ポピュレーション）解析……35
4．吸収……35
5．分布……35
6．代謝……36
7．排泄……36
8．トランスポーターに関する情報……36
9．透析等による除去率……36
10．特定の背景を有する患者……36
11．その他……36

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……37

1．警告内容とその理由……37
2．禁忌内容とその理由……38
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……38
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……38
5．重要な基本的注意とその理由……38
6．特定の背景を有する患者に関する注意……41
7．相互作用……44
8．副作用……50
9．臨床検査結果に及ぼす影響……55
10．過量投与……55
11．適用上の注意……55
12．その他の注意……55

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……57

1．薬理試験……57
2．毒性試験……57

Ⅹ．管理的事項に関する項目……58

1．規制区分……58
2．有効期間……58
3．包装状態での貯法……58
4．取扱い上の注意点……58
5．患者向け資材……58

６．同一成分・同効薬 58
７．国際誕生年月日 58
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 58
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 58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 59
11. 再審査期間 62
12. 投薬期間制限に関する情報 62
13. 各種コード 62
14. 保険給付上の注意 62

ＸⅠ．文献 63

１．引用文献 63
２．その他の参考文献 67

ＸⅡ．参考資料 68

１．主な外国での発売状況 68
２．海外における臨床支援情報 73

ＸⅢ．備考 74

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 74
２．その他の関連資料 79

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
TLC	薄層クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
GVHD	移植片対宿主病

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、タクロリムス水和物を有効成分とする免疫抑制剤である。

「タクロリムス錠 0.5mg「日医工」」、「タクロリムス錠 1mg「日医工」」及び「タクロリムス錠 5mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月 15 日に承認を取得、2013 年 12 月 13 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

以下の効能又は効果の追加を行った。

承認年月日	販売名	内容
2013 年 11 月 29 日	タクロリムス錠 0.5mg「日医工」 タクロリムス錠 1mg「日医工」 タクロリムス錠 5mg「日医工」	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）
2014 年　5 月　9 日	タクロリムス錠 0.5mg「日医工」 タクロリムス錠 1mg「日医工」	重症筋無力症
2017 年　4 月 12 日	タクロリムス錠 0.5mg「日医工」 タクロリムス錠 1mg「日医工」	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）
2023 年 12 月 13 日	タクロリムス錠 0.5mg「日医工」 タクロリムス錠 1mg「日医工」	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

2024 年 6 月 19 日、「タクロリムス錠 0.5mg「日医工」」、「タクロリムス錠 1mg「日医工」」及び「タクロリムス錠 5mg「日医工」」は、腎移植における拒絶反応の抑制に対する用法及び用量の変更の承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、タクロリムス水和物を有効成分とする免疫抑制剤である。

（２）重大な副作用として、＜効能共通＞急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害、中枢神経系障害、脳血管障害、血栓性微小血管障害、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、イレウス、皮膚粘膜眼症候群（Stevens－Johnson 症候群）、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症、リンパ腫等の悪性腫瘍、膵炎、糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖、肝機能障害、黄疸、（0.5mg/1mg のみ）＜重症筋無力症＞クリーゼ、（0.5mg/1mg のみ）＜関節リウマチ＞間質性肺炎が報告されている。（「Ⅷ．8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）服用性を配慮し、錠剤として開発した。

（２）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。

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	

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

タクロリムス錠 0.5mg「日医工」
タクロリムス錠 1mg「日医工」
タクロリムス錠 5mg「日医工」

（２）洋名

Tacrolimus Tablets

（３）名称の由来

一般名より

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）

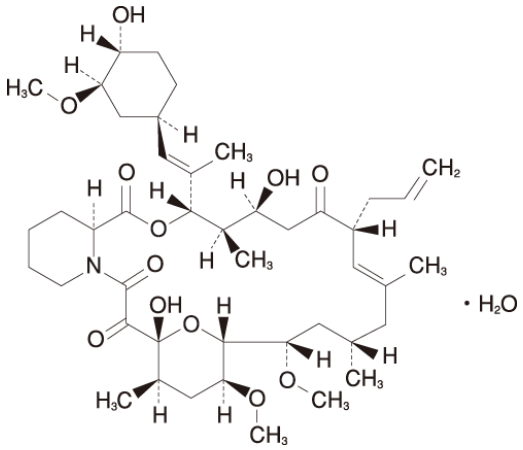
Tacrolimus Hydrate（JAN）
Tacrolimus（INN）

（３）ステム（stem）

ラパマイシン系免疫抑制薬：-rolimus

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}\cdot H_2O$
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

特になし

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

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（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

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）呈色反応

本品をエタノールに溶かし、1,3 - ジニトロベンゼン試液及び水酸化ナトリウム試液を加えて振り混ぜるとき、液は赤紫色を呈する。

２）赤外吸収スペクトル測定法

ペースト法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はタクロリムス標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水、2 - プロパノール、テトラヒドロフラン混液

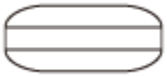
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		タクロリムス錠 0.5mg「日医工」	タクロリムス錠 1mg「日医工」	タクロリムス錠 5mg「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠		楕円形の フィルムコーティング錠
色調		白色		白色
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径（mm）		5.6	6.1	13.6×6.8
厚さ（mm）		2.8	3.0	4.6
質量（mg）		78	100	400
本体コード		n 897 0.5	n 898 1	n 899 5
包装コード		ⓝ897	ⓝ898	ⓝ899

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（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

販売名	タクロリムス錠 0.5mg「日医工」	タクロリムス錠 1mg「日医工」	タクロリムス錠 5mg「日医工」
有効成分 (1 錠中)	タクロリムス水和物 0.51mg （タクロリムスとして 0.5mg）	タクロリムス水和物 1.02mg （タクロリムスとして 1mg）	タクロリムス水和物 5.1mg （タクロリムスとして 5mg）
添加剤	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、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン		

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性 [1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2011/4/28～2011/11/4

◇タクロリムス錠 0.5mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	適合	適合	適合	適合
確認試験 （呈色反応、TLC）　n=3	TCR-101 TCR-102 TCR-103	適合	－	－	適合
純度試験（HPLC）n=3 （※1）	TCR-101 TCR-102 TCR-103	適合	－	－	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験）　n=3 ＜15.0%以下＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	5.1～10.2 7.4～10.6 7.5～ 8.4	－	－	7.9～10.1 7.1～13.7 7.4～10.8
溶出性（%）　n=18 ＜60 分、70%以上＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	79.4～85.1 79.4～95.5 77.6～90.7	78.1～88.1 82.9～91.1 76.9～88.6	76.6～88.2 78.8～92.0 72.1～88.5	75.4～89.0 82.5～94.0 77.2～93.4
含量（%）※2　n=3 ＜93.0～107.0%＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	98.3～100.5 102.1～103.3 99.2～100.2	98.2～100.9 102.9～103.7 97.9～ 99.3	99.1～ 99.8 101.8～103.6 97.9～100.8	97.7～ 98.5 100.1～101.1 96.2～ 96.7

※1:RRT 約 0.79 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 0.88 の類縁物質:0.5%以下　RRT 約 0.96 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 1.1 の異性体：3.0%以下　RRT 約 1.3 の異性体：1.0%以下　上記以外の個々の類縁物質：0.2%以下　異性体以外の総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　－：未実施

試験実施期間：2011/4/28～2011/11/4

◇タクロリムス錠 1mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	適合	適合	適合	適合
確認試験 （呈色反応、TLC）　n=3	TCR-201 TCR-202 TCR-203	適合	－	－	適合
純度試験（HPLC）n=3 （※1）	TCR-201 TCR-202 TCR-203	適合	－	－	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験）　n=3 ＜15.0%以下＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	3.6～5.4 5.4～7.5 5.2～11.1	－	－	5.0～5.7 4.6～7.9 5.8～9.2
溶出性（%）　n=18 ＜60 分、70%以上＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	81.7～87.3 82.6～96.7 89.2～98.6	78.6～89.6 84.4～96.7 89.3～96.4	78.6～89.1 85.9～93.9 89.2～97.1	79.1～86.9 84.7～92.4 86.0～94.9
含量（%）※2　n=3 ＜93.0～107.0%＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	99.3～100.0 102.5～103.4 103.9～104.9	98.5～ 99.3 102.6～102.7 104.1～104.7	99.6～100.0 103.1～103.7 104.3～105.5	97.5～ 98.4 100.3～101.5 101.9～102.6

※1:RRT 約 0.79 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 0.88 の類縁物質:0.5%以下　RRT 約 0.96 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 1.1 の異性体：3.0%以下　RRT 約 1.3 の異性体：1.0%以下　上記以外の個々の類縁物質：0.2%以下　異性体以外の総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　－：未実施

試験実施期間：2011/4/25～2011/11/1

◇タクロリムス錠 5mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （呈色反応、TLC）	TCR-501 TCR-502 TCR-503	適合		－	適合
純度試験（HPLC）n=3 （※1）	TCR-501 TCR-502 TCR-503	適合	－	－	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験）　n=3 ＜15.0%以下＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	2.6～4.7 3.3～3.8 3.4～4.1	－	－	2.5～4.0 3.3～4.0 3.2～3.9
溶出性（%）　n=18 ＜60 分、70%以上＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	83.3～93.3 75.3～91.2 84.5～91.0	81.2～89.5 82.7～89.8 86.7～92.0	81.1～88.9 82.7～88.5 84.1～90.4	83.0～88.0 83.9～90.6 83.0～88.9
含量（%）※2　n=3 ＜93.0～107.0%＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	100.3～100.9 98.3～ 99.2 99.0～ 99.5	100.1～102.0 99.0～ 99.4 99.7～ 99.9	98.7～98.9 97.6～98.4 98.0～98.3	98.8～99.5 97.4～98.1 97.7～97.9

※1:RRT 約 0.79 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 0.88 の類縁物質:0.5%以下　RRT 約 0.96 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 1.1 の異性体：3.0%以下　RRT 約 1.3 の異性体：1.0%以下　上記以外の個々の類縁物質：0.2%以下　異性体以外の総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　－：未実施

（2）長期保存試験

試験実施期間：2011/4/28～2014/8/29

◇タクロリムス錠 0.5mg「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
性状　n=3 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	適合	適合	適合	適合
確認試験 （呈色反応、TLC）　n=3	TCR-101 TCR-102 TCR-103	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）　n=3 （※1）	TCR-101 TCR-102 TCR-103	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験）　n=3 ＜15.0%以下＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	5.1～10.2 7.4～10.6 7.5～ 8.4	6.0～ 8.5 8.4～10.6 6.4～10.8	7.5～8.0 6.6～7.3 5.2～6.6	6.6～13.7 7.8～ 9.8 10.0～11.6
溶出性（%）　n=18 ＜60 分、70%以上＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	79.4～85.1 79.4～95.5 77.6～90.7	78.8～87.2 84.4～94.4 78.4～91.7	71.9～ 92.8 83.4～ 99.6 74.7～100.1	81.3～88.7 83.5～97.4 81.0～93.0
含量（%）※2　n=3 ＜93.0～107.0%＞	TCR-101 TCR-102 TCR-103	98.3～100.5 102.1～103.3 99.2～100.2	98.9～100.2 100.1～102.0 97.9～ 99.3	99.3～ 99.5 102.0～102.3 97.3～ 98.8	98.5～ 99.5 100.8～101.3 96.9～ 97.9

※1:RRT 約 0.79 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 0.88 の類縁物質:0.5%以下　RRT 約 0.96 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 1.1 の異性体：3.0%以下　RRT 約 1.3 の異性体：1.0%以下　上記以外の個々の類縁物質：0.2%以下　異性体以外の総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　－：未実施

試験実施期間：2011/4/28～2014/8/12

◇タクロリムス錠 1mg「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
性状　n=3 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （呈色反応、TLC）	TCR-201 TCR-202 TCR-203	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 （※1）	TCR-201 TCR-202 TCR-203	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験）　n=3 ＜15.0%以下＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	3.6～ 5.4 5.4～ 7.5 5.2～11.1	4.2～ 6.0 3.7～10.9 7.5～11.0	5.7～7.4 5.2～6.8 6.2～9.5	4.5～5.5 5.5～7.6 5.9～9.4
溶出性（%）　n=18 ＜60 分、70%以上＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	81.7～87.3 82.6～96.7 89.2～98.6	81.3～89.2 88.0～99.5 89.4～98.7	80.5～ 91.6 86.6～ 98.8 88.6～101.4	82.4～88.9 87.0～97.2 91.5～97.9
含量（%）※2　n=3 ＜93.0～107.0%＞	TCR-201 TCR-202 TCR-203	99.3～100.0 102.5～103.4 103.9～104.9	97.2～ 99.6 101.9～103.5 103.6～104.9	98.8～ 99.5 102.6～102.8 104.4～104.9	95.8～ 96.8 100.3～101.2 101.2～101.8

※1:RRT 約 0.79 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 0.88 の類縁物質:0.5%以下　RRT 約 0.96 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 1.1 の異性体：3.0%以下　RRT 約 1.3 の異性体：1.0%以下　上記以外の個々の類縁物質：0.2%以下　異性体以外の総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　－：未実施

試験実施期間：2011/4/25～2014/10/28

◇タクロリムス錠 5mg「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	適合	適合	適合	適合
確認試験 （呈色反応、TLC）　n=3	TCR-501 TCR-502 TCR-503	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験）　n=3 ＜15.0%以下＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=18 ＜60 分、70%以上＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	2.6～4.7 3.3～3.8 3.5～4.1	3.4～6.4 2.7～5.6 4.0～5.9	2.8～4.2 3.4～4.4 2.6～5.0	2.9～5.2 3.7～5.0 3.4～3.9
含量（%）※2　n=3 ＜93.0～107.0%＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	83.3～93.3 75.3～91.2 84.5～91.0	85.7～90.2 86.1～91.7 86.0～92.9	83.3～94.3 86.2～92.4 86.3～95.6	84.5～95.3 86.3～97.7 83.2～90.4
含量（%）※　n=3 ＜93.0～107.0%＞	TCR-501 TCR-502 TCR-503	100.3～100.9 98.3～ 99.2 99.0～ 99.5	99.6～100.0 98.3～ 98.6 98.4～ 98.5	99.6～99.8 98.4～98.9 98.2～98.8	98.8～99.5 97.7～98.5 97.9～98.2

※1:RRT 約 0.79 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 0.88 の類縁物質:0.5%以下　RRT 約 0.96 の類縁物質:0.2%以下　RRT 約 1.1 の異性体：3.0%以下　RRT 約 1.3 の異性体：1.0%以下　上記以外の個々の類縁物質：0.2%以下　異性体以外の総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　－：未実施

（3）無包装状態の安定性

試験報告日：2013/7

◇タクロリムス錠 0.5mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-102	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、70%以上＞	TCR-102	79.4～95.5	93.0～97.9	88.3～92.7
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-102	102.8	102.8	101.1
（参考値） 硬度（N）	TCR-102	61	62	75

※：表示量に対する含有率（%）

◇タクロリムス錠 0.5mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-102	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、70%以上＞	TCR-102	79.4～95.5	83.7～90.5	88.5～97.2
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-102	102.8	101.9	101.9
（参考値） 硬度（N）	TCR-102	61	42	41

※：表示量に対する含有率（%）

◇タクロリムス錠 0.5mg「日医工」　無包装　室温、曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-102	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、70%以上＞	TCR-102	79.4～95.5	91.7～95.6	83.5～89.4
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-102	102.8	99.3	96.8
（参考値） 硬度（N）	TCR-102	61	60	63

※：表示量に対する含有率（%）

試験報告日：2013/7

◇タクロリムス錠 1mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-203	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、70%以上＞	TCR-203	89.2～98.6	91.9～96.8	88.8～95.5
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-203	104.3	102.8	101.1
（参考値） 硬度（N）	TCR-203	63	68	81

※：表示量に対する含有率（%）

◇タクロリムス錠 1mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-203	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、70%以上＞	TCR-203	89.2～98.6	86.7～92.9	91.0～95.9
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-203	104.3	102.3	102.5
（参考値） 硬度（N）	TCR-203	63	44	45

※：表示量に対する含有率（%）

◇タクロリムス錠 1mg「日医工」　無包装　室温、曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	TCR-203	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、70%以上＞	TCR-203	89.2～98.6	90.5～97.2	86.9～93.4
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-203	104.3	101.3	98.3
（参考値） 硬度（N）	TCR-203	63	62	63

※：表示量に対する含有率（%）

試験報告日：2013/7

◇タクロリムス錠 5mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	TCR-503	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、75%以上＞	TCR-503	84.5～91.0	85.6～86.9	84.5～88.6
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-503	99.2	97.8	97.5
（参考値） 硬度（N）	TCR-503	177	165	177

※：表示量に対する含有率（%）

◇タクロリムス錠 5mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	TCR-503	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、75%以上＞	TCR-503	84.5～91.0	84.8～89.6	84.9～89.2
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-503	99.2	98.0	97.9
（参考値） 硬度（N）	TCR-503	177	133	132

※：表示量に対する含有率（%）

◇タクロリムス錠 5mg「日医工」　無包装　室温、曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	TCR-503	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
溶出性（%） ＜60 分、75%以上＞	TCR-503	84.5～91.0	86.9～89.9	87.8～91.2
含量（%）※ ＜93.0～107.0%＞	TCR-503	99.2	97.7	94.3
（参考値） 硬度（N）	TCR-503	177	131	119

※：表示量に対する含有率（%）

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性 [2)]

溶出試験

〈タクロリムス錠 0.5mg「日医工」〉

剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 号　第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

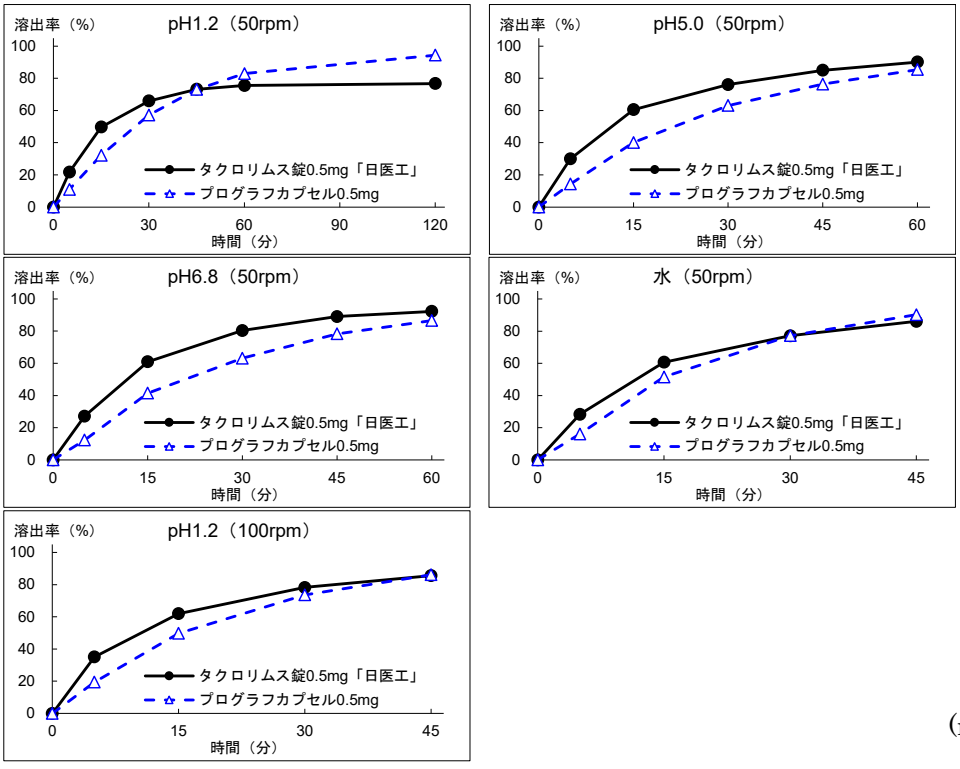
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。
・pH5.0（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。
・pH6.8（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。
・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH1.2（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（プログラフカプセル 0.5mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

〈タクロリムス錠 1mg「日医工」〉

剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 号　第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

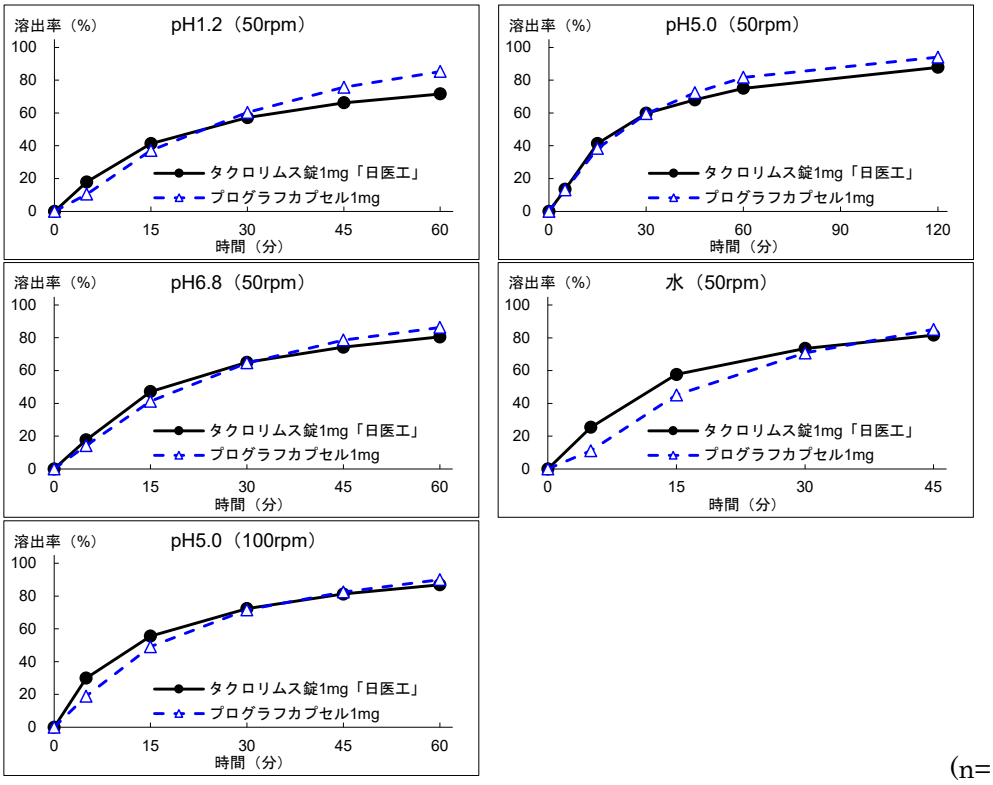
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH5.0（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（プログラフカプセル 1mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

〈タクロリムス錠 5mg「日医工」〉

剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 13 年 5 月 31 日　医薬審発第 783 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 85%付近の時点において本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあったが、40%付近の時点において本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかった。

・pH5.0（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。

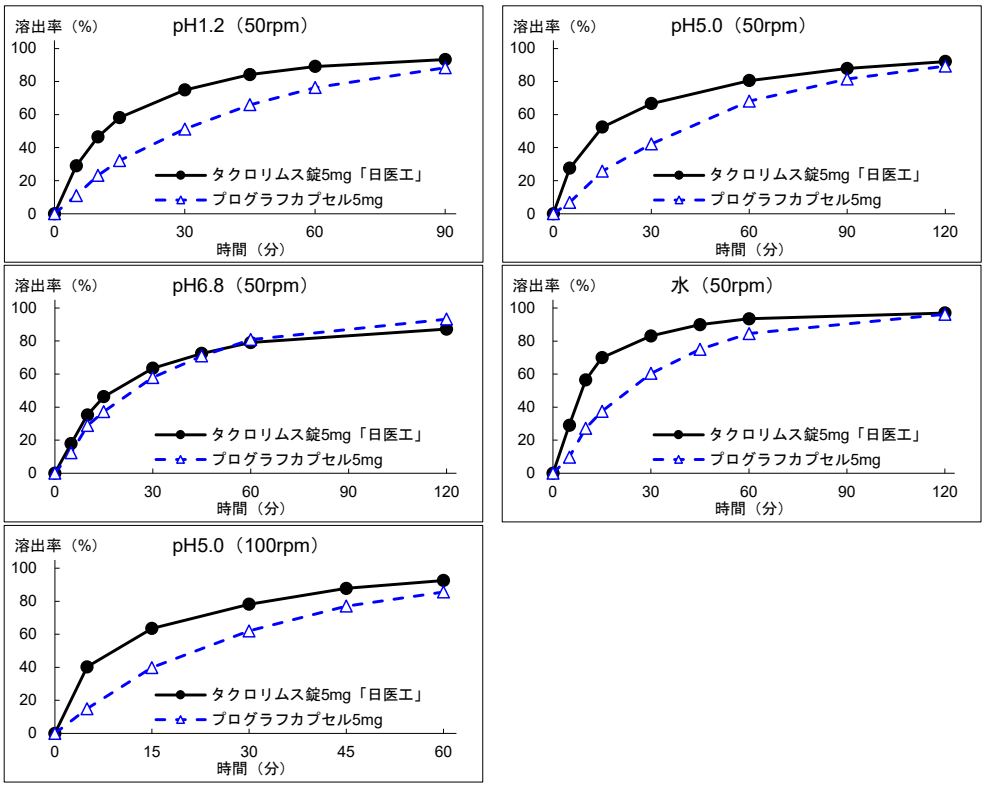
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 85%付近の時点において本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあったが、40%付近の時点において本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかった。

・pH5.0（100rpm）では、f2 関数の値は 42 未満であった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（プログラフカプセル5mg）と比較した結果、pH5.0（50rpm）と pH6.8（50rpm）の試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。その他の試験液においては判定基準に適合しなかった。

（溶出曲線）



(n=12)

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

該当しない

（2）包装

〈タクロリムス錠 0.5mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP：乾燥剤入り］

〈タクロリムス錠 1mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP：乾燥剤入り］

〈タクロリムス錠 5mg「日医工」〉

20 錠［10 錠×2；PTP：乾燥剤入り］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP　：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

乾燥剤：合成ゼオライト

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

○重症筋無力症（0.5mg/1mg のみ）

○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）（0.5mg/1mg のみ）

○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）(0.5mg/1mg のみ)

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

○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg）

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〉（5mg）

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[3)]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[4)]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＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞（0.5mg/1mg）

5.5 （0.5mg/1mg）、5.2（5mg）

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（0.5mg/1mg）、5.3（5mg）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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

〈潰瘍性大腸炎の場合〉

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

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉（0.5mg/1mg のみ）

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

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。

7.2 本剤（錠剤）を使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒剤と本剤（錠剤）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；16.1.8 参照］

7.2.2 本剤（錠剤）と顆粒剤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。［17.2.1、17.2.5 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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg）

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 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〉（5mg）

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 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〉（0.5mg/1mg のみ）

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 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。

7.3 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。

＜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＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞

7.11（0.5mg/1mg）、7.8（5mg）

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（0.5mg/1mg）、7.9（5mg）

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。

7.14（0.5mg/1mg）、7.11（5mg）

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（0.5mg/1mg）、7.12（5mg）

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＞（0.5mg/1mg のみ）

7.16 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。

7.18 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

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

①国内前期第Ⅱ相試験（35 例）、国内後期第Ⅱ相試験（69 例）、国内第Ⅲ相比較試験（82 例）

承認時までの臨床試験（1990～1994 年）において、腎移植後の一次治療効果は、186 例で検討され、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率はそれぞれ 97.3%及び 93.0%であった。拒絶反応は 74/186 例（39.8%）で延べ 101 回みられた[5)-8)]。

②国内第Ⅲ相試験

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 例にタクロリムス（注射液・カプセル）が投与され、55 例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた[9)]。

タクロリムス顆粒を 17 例に 12 週間投与して検討した結果（1996～1998 年）、生着率は 94.1%（16/17 例）、拒絶反応が発現した症例は 2/17 例（11.8%）であった。タクロリムスカプセルからの切り換え例（19 例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[10)、11)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

①国内試験

承認時までの臨床試験において、国内で生体部分肝移植手術を受け、タクロリムス（注射液・カプセル）が投与された 24 例の 6 カ月累積生存率は 65.6%であった。このうち 8 例は救済的治療であった。拒絶反応は 4/24 例（16.7%）で延べ 7 回みられたが、いずれも軽度でそのうちの 1 回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、1990～1995 年に国内で生体部分肝移植を受け、タクロリムス（注射液・カプセル）が投与された 120 例の 6 カ月生存率は 81.7%であった[12)、13)]。

タクロリムス顆粒を 7 例に 12 週間投与して検討した結果（1997～1998 年）、生着率は 100%、拒絶反応が発現した症例は 4/7 例（57.1%）であった。タクロリムスカプセルからの切り換え例（10 例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応が発現した症例は 1/10 例（10.0%）であった[14)、15)]。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

［予防投与］

①国内前期第Ⅱ相試験（21 例）、国内後期第Ⅱ相試験（38 例）、国内第Ⅲ相比較試験（66 例）

承認時までの臨床試験（1991～1996 年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にタクロリムス（注射液・カプセル）を投与した 125 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる gradeⅡ以上の GVHD の発症は 22 例（17.6%）であった[3)、16)、17)]。

タクロリムス顆粒を 9 例に投与して検討した結果（1996～1998 年）、gradeⅡ以上の GVHD の発現率は 33.3%（3/9 例）であった[18)]。

［治療投与］

②国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993 年）において、骨髄移植後の GVHD39 例に対しタクロリムス（注射液・カプセル）を投与し、急性 GVHD7/13 例（53.8%）及び慢性 GVHD12/26 例（46.2%）が有効以上の効果を示した[19)]。

〈ループス腎炎〉（0.5mg/1mg のみ）

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者 63 例を対象とし、タクロリムスカプセル群 28 例、プラセボ群 35 例に 28 週間投与した。タクロリムスカプセル群における最終時の疾患活動性合計スコア※の変化率は－32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である 1 日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々－60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は－22.0%であった[20)]。

	タクロリムス群 ［n＝27］	プラセボ群 ［n＝34］
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）
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）
Ccr の実測値の変化率（%）中央値 （第 1 四分位、第 3 四分位）	－22.0※※ （－33.5、－4.2）	－1.4 （－19.3、16.9）

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

※※Ccr についてのみタクロリムス群の評価症例数は 26 例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験［7.12 参照］（0.5mg/1mg）

17.1.8 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験［7.9 参照］（5mg）

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者 62 例を対象とし、タクロリムスカプセル群 32 例、プラセボ群 30 例に 2 週間投与した（比較試験）。タクロリムスカプセル群における改善率（DAI スコアによる改善度）は表 1 のとおりであった[21)]。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者 11 例に、タクロリムスカプセルを 2 週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAI スコアによる改善度）は 45.5%（5/11 例）であった[22)]。両試験とも用量は 1 回 0.025mg/kg1 日 2 回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した[注)]。

また、第Ⅲ相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 としてタクロリムスカプセルを最長 12 週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAI スコアによる改善度）は、それぞれ 61.9%（13/21 例）[21)]及び 66.7%（6/9 例）[22)]であった。

表 1　DAI スコア改善率

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

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

注）第Ⅲ相試験での用量調節法[21)、22)]

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

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1 回目※1 原則、投与 4 日目	投与 1 日目（12 及び 24 時間値）	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/((C_{12h}+C_{24h})/2\times 3)$
2 回目※2 原則、投与 10 日目	1 回目の調節から 2、3 日経過時点（原則、投与 7、8 日目）で 2 時点	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/C^{\$}$
3 回目※3 投与 15 日目	2 回目の調節から 1.5 日以上経過時点（原則、投与 12 日目）で 1 時点	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C^{\#}$
3 回目の調節以降随時（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；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{24h}\times 2.5)$より、また C_{24h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{12h}を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{12h}\times 4)$より 2 回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

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

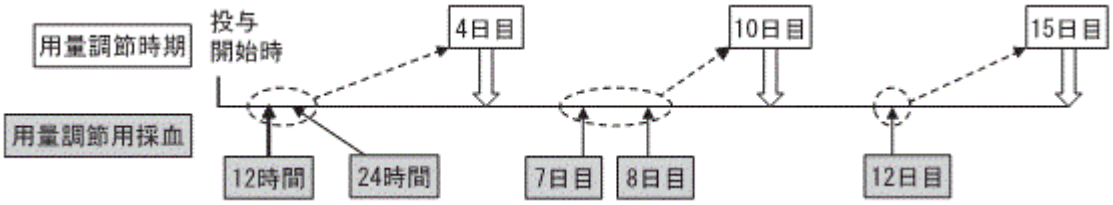
※3：$C^{\#}$が 7.5ng/mL 以上 15ng/mL 未満の場合には、直近の用量を単に 0.6 倍（＝7.5/12.5 倍）した用量とする。

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

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

C_{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



２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉（0.5mg/1mg のみ）

17.1.13 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験（単群の多施設共同オープン試験）［7.18 参照］

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例に、ステロイド剤との併用下でタクロリムスカプセルを 52 週間投与した。その結果、投与 52 週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ 88.0%及び 76.4%であった [23]。

（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

17.2 製造販売後調査等

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5 参照］

①使用成績調査

市販後の調査（1996～2002 年）における 1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人（1,233 例）ではそれぞれ 98.6%及び 95.8%であった [24]。

17.2.2 心移植における拒絶反応の抑制

①使用成績調査・長期特別調査

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 [25]。

17.2.3 肺移植における拒絶反応の抑制

①特定使用成績調査

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[26]。

17.2.4 膵移植における拒絶反応の抑制

①特定使用成績調査

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[27]。

17.2.5 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制［7.5 参照］

①使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査における 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[28]。

［治療投与］

市販後の調査における急性 GVHD に対する有効率は、56.8%（42/74 例）であった[28]。

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

〈移植領域〉

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるタクロリムス（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[29)-32)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるタクロリムス（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[31)、33)、34)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

膵移植におけるタクロリムス（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[35)、36)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるタクロリムス（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[37)-39)]（外国人データ）。

〈重症筋無力症〉（0.5mg/1mg のみ）

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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、タクロリムス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[40)]。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、タクロリムスカプセルを 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[41)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

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

（平均±S.D.）

※プレドニゾロン換算量

※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

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、タクロリムスカプセルを 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）[42]。

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.）

〈関節リウマチ〉（0.5mg/1mg のみ）

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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、タクロリムスカプセルを後期第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、タクロリムスカプセルの第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 [43)-46)]。

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（%）］

※非高齢者に対する本剤の承認された 1 日用量は、通常 3mg である。

※※実薬対照比較試験

ACR20 改善率（高齢者）

試験名	一日投与量※		
	1.5mg	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（%）］

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

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

カルシニューリンの活性を阻害する免疫抑制剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

タクロリムスは、T 細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[47]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 *In vitro* 作用

18.2.1 T 細胞刺激による T 細胞からのインターロイキン（IL）-2 及びインターフェロン（IFN）-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及び IL-6 等の産生も抑制する[48)-50)]。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている[48)、48)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[51)]、イヌ[52)]、ラット[53)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 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[54)-56)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[57)]、ラット[58)]）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[59)]、イヌ[60)]、ラット[57)]）、心移植モデル（ラット）[61)]、肺移植モデル（イヌ）[62)]及び膵移植モデル（イヌ）[63)]における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用（0.5mg/1mg のみ）

関節炎モデル（ラット）における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する[64)- 66)]。

18.5 腎炎に対する作用（0.5mg/1mg のみ）

腎炎モデル（マウス）における抗二重鎖 DNA 抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する[67)]。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル（マウス）において、大腸粘膜の活性化 T 細胞からの IFN-γの産生を抑制し、大腸炎病態を軽減する[68)]。

18.7 間質性肺炎に対する作用（0.5mg/1mg のみ）

間質性肺炎モデル（マウス）の肺胞における T 細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する[69)]。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する[70)、71)]。

18.8 重症筋無力症に対する作用（0.5mg/1mg のみ）

重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[72)]。

（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

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植

承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者 9 例にタクロリムスカプセル 0.16mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[5]。

Tmax (h)	Cmax (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

16.1.2 肝移植

小児肝移植患者（平均年齢 5.3 歳）においては、成人に比べ体重換算で 2.7～4.4 倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[73]（外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ）。

16.1.3 小腸移植

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[74]（外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 関節リウマチ（0.5mg/1mg のみ）

成人関節リウマチ患者 12 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[75]（外国人データ）。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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

（平均±S.D.）

※生体内利用率

また、国内の成人関節リウマチ患者にタクロリムスカプセル 1.5 及び 3mg を経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した[76)、77)]。

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、タクロリムス投与 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[78]。

16.1.5 ループス腎炎（0.5mg/1mg のみ）

成人ループス腎炎患者 25 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8～16 時間後の平均血中濃度は 4.35ng/mL（1.70～7.30ng/mL）であった[79]。

16.1.6 潰瘍性大腸炎（0.5mg/1mg）

16.1.4 潰瘍性大腸炎（5mg）

成人潰瘍性大腸炎患者8例にタクロリムスカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[80]。

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

（平均±S.D.）

16.1.7 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（0.5mg/1mg のみ）

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例にタクロリムスカプセルを 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[81]。

16.1.8 タクロリムスカプセルとタクロリムス顆粒の比較（0.5mg/1mg）

16.1.5 タクロリムスカプセルとタクロリムス顆粒の比較（5mg）

成人腎移植患者 9 例にタクロリムスカプセル及びタクロリムス顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[10]。［1.2、7.2.1 参照］

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

16.1.9 生物学的同等性試験

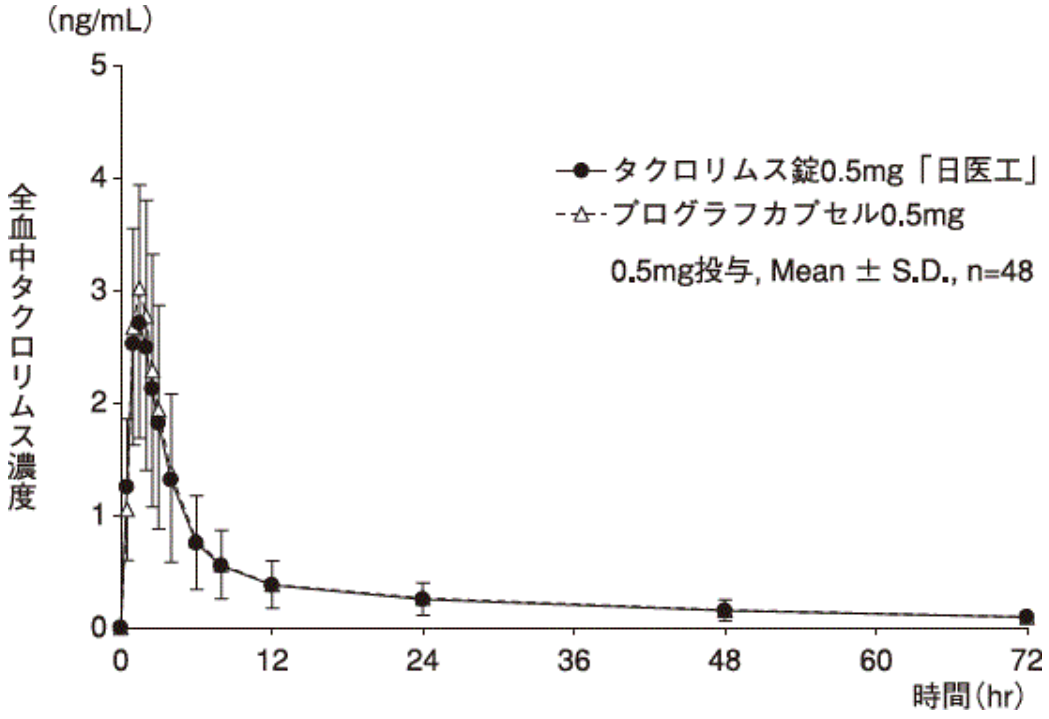
①タクロリムス錠 0.5mg「日医工」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

タクロリムス錠 0.5mg「日医工」1 錠及びプログラフカプセル 0.5mg 1 カプセル（タクロリムスとして 0.5mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男性に絶食単回経口投与して全血中タクロリムス濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[82]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow72}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タクロリムス錠 0.5mg「日医工」	24.39±13.29	2.8652±1.2801	1.48±0.57	32.95±6.65
プログラフ カプセル 0.5mg	25.30±13.50	3.1958±1.3563	1.45±0.38	31.95±7.19

（0.5mg 投与，Mean±S.D., n＝48）



全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

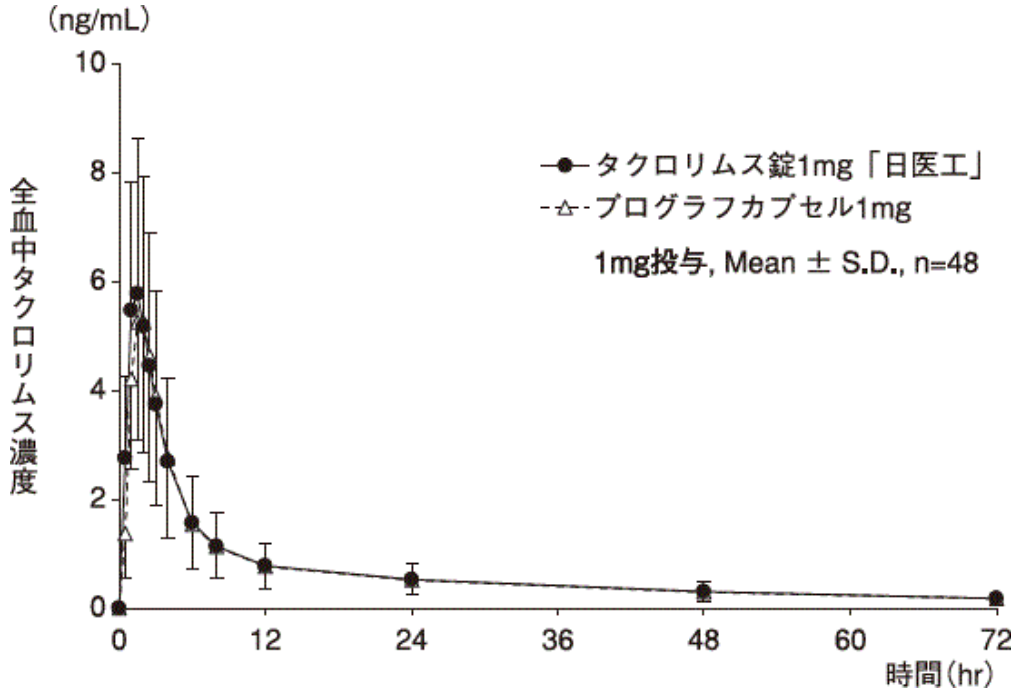
②タクロリムス錠 1mg「日医工」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

タクロリムス錠 1mg「日医工」1 錠及びプログラフカプセル 1mg 1 カプセル（タクロリムスとして 1mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男性に絶食単回経口投与して全血中タクロリムス濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[83]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow72}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タクロリムス錠 1mg「日医工」	50.4±25.9	6.2991±2.7281	1.46±0.50	30.62±3.35
プログラフ カプセル 1mg	48.3±23.1	5.7603±2.2964	1.67±0.47	30.66±3.24

（1mg 投与，Mean±S.D., n＝48）



全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

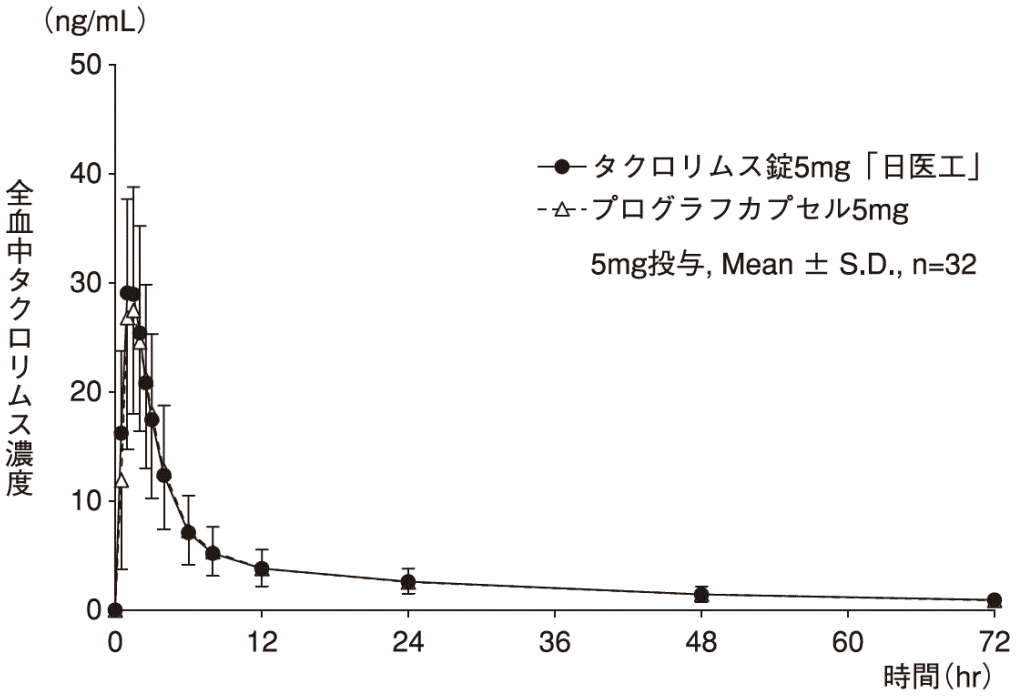
③タクロリムス錠 5mg「日医工」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号）

タクロリムス錠 5mg「日医工」1 錠及びプログラフカプセル 5mg 1 カプセル（タクロリムスとして 5mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男性に絶食単回経口投与して全血中タクロリムス濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[84]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow72}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タクロリムス錠 5mg「日医工」	244.2±101.6	33.170±8.986	1.30±0.49	31.61±3.93
プログラフ カプセル 5mg	240.6±91.9	31.579±10.363	1.53±0.65	30.31±3.71

（5mg 投与，Mean±S.D., n＝32）



全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響

（「Ⅶ．4．吸収」の項参照）

２）併用薬の影響

タクロリムス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タクロリムス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タクロリムスの血中濃度が低下する可能性がある。一方、タクロリムスが 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[85]。また、タクロリムス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[86)、87)]。

（「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

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

16.2.1 健康成人にて食事によるタクロリムス薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後 1.5 時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に Cmax 及び AUC の低下がみられ、Tmax は延長した[88)]（外国人データ）。

16.2.2 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、タクロリムスを食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62%と推定された[89)]。

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

16.3.2 肝移植後の授乳婦 6 例にてタクロリムスの乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[90]（外国人データ）。［9.6 参照］

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

16.3.3 ラットに ^{14}C 標識タクロリムス 0.32mg/kg を静注したところ、5 分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった[91]。

（６）血漿蛋白結合率

16.3.1 タクロリムスの血漿蛋白結合率は 98.8%以上であった[86]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった[92]（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

16.4.1 タクロリムスは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される[93]。［10.参照］

（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

該当資料なし

７．排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は 1%以下であった（外国人データ）。なお、タクロリムスの血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない[94]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

1.警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

1.2 顆粒剤と本剤（錠剤）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。［0.5mg/1mg：16.1.8 参照、5mg：16.1.5 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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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 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。

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

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

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

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

5．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。［0.5mg/1mg：8.11、8.12、11.1.1 参照、5mg：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］

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。［0.5mg/1mg：8.13、11.1.2 参照、5mg：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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg）

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〉（5mg）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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。

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。

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、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。

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。

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 [95]、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。

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 [96]、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 [97)-100)]。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。

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＞（0.5mg/1mg のみ）

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 [101)、102)]。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＞（0.5mg/1mg のみ）

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ミクログロブリンを追加している。

＜ループス腎炎＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞

8.14（0.5mg/1mg）、8.10（5mg）

「潰瘍性大腸炎治療指針(2023 年 3 月改訂)」[103]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＞（0.5mg/1mg のみ）

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[104]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[105]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］

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者（0.5mg/1mg のみ）

間質性肺炎が悪化する可能性がある。［11.1.18 参照］

（0.5mg/1mg）

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。

（5mg）

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

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者（0.5mg/1mg のみ）：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（0.5mg/1mg）、9.1.2（5mg）：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（0.5mg/1mg）、9.1.3（5mg）：C 型肝炎直接型抗ウイルス薬（DAA）の「重要な基本的注意」の項に本剤併用時の注意が記載されていること及び本剤の市販後においても DAA による治療中に本剤の血中濃度が変動した症例の報告があることから、本剤においても「特定の背景を有する患者に関する注意」（合併症・既往歴等のある患者）の項に追記し、注意喚起することとした。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

（解説）

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

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

（解説）

タクロリムスは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 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 [106]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている [107]。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 [90)、108]。

（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との報告がある。[106]

（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 [109]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。

（７）小児等

9.7 小児等（0.5mg/1mg）

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］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。

9.7 小児等（5mg）

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］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。

（解説）

本剤との因果関係が否定できない Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫が報告されている。特に、同ウイルス抗体の保有率が少ない 2 歳未満の乳幼児例の過免疫抑制時において発現の可能性が高くなると考えられる。

（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。［0.5mg/1mg：7.9 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］

（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[110]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[110]。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）

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。

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[110]があることから、シクロスポリンとの併用を禁忌とした。

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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
飲食物 セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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）

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。

○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[111]。

○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[112)、113)]。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[114]。

○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[115]、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[116]。

○HIV プロテアーゼ阻害剤：

本剤と抗レトロウイルス療法との併用により、タクロリムスの血中濃度の上昇あるいは精神症状の発現が認められ、抗レトロウイルス療法の中止あるいは本剤の減量等にて回復したとの報告がある[117)-119)]。

○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[120]。

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[121]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[122]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[123)、124)]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[125-127]。

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。

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[128]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[129]。

レテルモビル：

C 型慢性肝炎治療薬であるグラゾプレビル製剤及び、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製剤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。

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[130]もある。

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[131]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。

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[132)-134)]。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[135]。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[136]。

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。

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。

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。

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。

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[137]がある。

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。

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。

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剤との併用により、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。

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）

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。［0.5mg/1mg：8.6、9.1.1、9.1.3 参照、5mg：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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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 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。

11.1.2 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[138]、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[139]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 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[140]、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[140]。

本剤による中枢神経系障害の発現機序[141)、142)]

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 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 、11.1.6 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 [143]。

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 [144]がある。

11.1.7 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 [5]。

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 [145]。

11.1.8 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 [146]。

11.1.9 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 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。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 [147]。

11.1.11 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 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 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。

11.1.14 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 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[148)、149)]。

11.1.16 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＞（0.5mg/1mg のみ）

11.1.17 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＞（0.5mg/1mg のみ）

11.1.18 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。

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[151)、152)]。

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[150)-152)]がある。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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〉（0.5mg/1mg のみ）

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。

＜関節リウマチ＞（0.5mg/1mg のみ）

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＞（0.5mg/1mg のみ）

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。

（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。

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

該当資料なし

（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

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	タクロリムス錠 0.5mg「日医工」 タクロリムス錠 1mg「日医工」 タクロリムス錠 5mg「日医工」	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	タクロリムス水和物	劇薬

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気、光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：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「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：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

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タクロリムス錠 0.5mg「日医工」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01695000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
タクロリムス錠 1mg「日医工」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01696000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
タクロリムス錠 5mg「日医工」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01697000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 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、用法及び用量の追加＞

承認年月日：2013 年 11 月 29 日

販売名：タクロリムス錠 0.5mg「日医工」、タクロリムス錠 1mg「日医工」、タクロリムス錠 5mg「日医工」

内容：

	新	旧
効能又は効果	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. （0.5mg/1mg のみ）関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 4. 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）	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. （0.5mg/1mg のみ）関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法及び用量	腎移植の場合：（現行どおり） 肝移植の場合：（現行どおり） 心移植の場合：（現行どおり） 肺移植の場合：（現行どおり） 膵移植の場合：（現行どおり） 小腸移植の場合：（現行どおり） 骨髄移植の場合：（現行どおり） 関節リウマチの場合：（0.5mg/1mg のみ）（現行どおり） 潰瘍性大腸炎の場合： 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。	腎移植の場合：（略） 肝移植の場合：（略） 心移植の場合：（略） 肺移植の場合：（略） 膵移植の場合：（略） 小腸移植の場合：（略） 骨髄移植の場合：（略） 関節リウマチの場合：（0.5mg/1mg のみ）（略）

（__：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所）

＜効能又は効果、用法及び用量の追加＞

承認年月日：2014 年 5 月 9 日

販売名：タクロリムス錠 0.5mg「日医工」、タクロリムス錠 1mg「日医工」

内容：

	新	旧
効能又は効果	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 5. 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）	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 4. 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）
用法及び用量	腎移植の場合：（現行どおり） 肝移植の場合：（現行どおり） 心移植の場合：（現行どおり） 肺移植の場合：（現行どおり） 膵移植の場合：（現行どおり） 小腸移植の場合：（現行どおり） 骨髄移植の場合：（現行どおり） 重症筋無力症の場合： 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 関節リウマチの場合：（現行どおり） 潰瘍性大腸炎の場合：（現行どおり）	腎移植の場合：（略） 肝移植の場合：（略） 心移植の場合：（略） 肺移植の場合：（略） 膵移植の場合：（略） 小腸移植の場合：（略） 骨髄移植の場合：（略） 関節リウマチの場合：（略） 潰瘍性大腸炎の場合：（略）

（__：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所）

＜効能又は効果、用法及び用量の追加＞

承認年月日：2017 年 4 月 12 日

販売名：タクロリムス錠 0.5mg「日医工」、タクロリムス錠 1mg「日医工」

内容：

	新	旧
効能又は効果	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対　宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な　場合に限る） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対　宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な　場合に限る） 5. 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）
用法及び用量	腎移植の場合：（現行どおり） 肝移植の場合：（現行どおり） 心移植の場合：（現行どおり） 肺移植の場合：（現行どおり） 膵移植の場合：（現行どおり） 小腸移植の場合：（現行どおり） 骨髄移植の場合：（現行どおり） 重症筋無力症の場合：（現行どおり） 関節リウマチの場合：（現行どおり） ループス腎炎の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 潰瘍性大腸炎の場合：（現行どおり）	腎移植の場合：（略） 肝移植の場合：（略） 心移植の場合：（略） 肺移植の場合：（略） 膵移植の場合：（略） 小腸移植の場合：（略） 骨髄移植の場合：（略） 重症筋無力症の場合：（略） 関節リウマチの場合：（略） 潰瘍性大腸炎の場合：（略）

（__：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所）

＜効能又は効果、用法及び用量の追加＞

承認年月日：2023 年 12 月 13 日

販売名：タクロリムス錠 0.5mg「日医工」、タクロリムス錠 1mg「日医工」

内容：

	新	旧
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 ○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な　場合に限る） ○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） ○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対　宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な　場合に限る） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
用法及び用量	腎移植の場合：（現行どおり） 肝移植の場合：（現行どおり） 心移植の場合：（現行どおり） 肺移植の場合：（現行どおり） 膵移植の場合：（現行どおり） 小腸移植の場合：（現行どおり） 骨髄移植の場合：（現行どおり） 重症筋無力症の場合：（現行どおり） 関節リウマチの場合：（現行どおり） ループス腎炎の場合：（現行どおり） 潰瘍性大腸炎の場合：（現行どおり） 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合： 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。	腎移植の場合：（略） 肝移植の場合：（略） 心移植の場合：（略） 肺移植の場合：（略） 膵移植の場合：（略） 小腸移植の場合：（略） 骨髄移植の場合：（略） 重症筋無力症の場合：（略） 関節リウマチの場合：（略） ループス腎炎の場合：（略） 潰瘍性大腸炎の場合：（略）

（__：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所）

＜用法及び用量の変更＞

承認年月日：2024 年 6 月 19 日

販売名：タクロリムス錠 0.5mg「日医工」、タクロリムス錠 1mg「日医工」、タクロリムス錠 5mg「日医工」

内容：

	新	旧
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。 肝移植の場合：（現行どおり） 心移植の場合：（現行どおり） 肺移植の場合：（現行どおり） 膵移植の場合：（現行どおり） 小腸移植の場合：（現行どおり） 骨髄移植の場合：（現行どおり） 重症筋無力症の場合：（現行どおり） 関節リウマチの場合：（現行どおり） ループス腎炎の場合：（現行どおり） 潰瘍性大腸炎の場合：（現行どおり）	腎移植の場合： 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 肝移植の場合：（略） 心移植の場合：（略） 肺移植の場合：（略） 膵移植の場合：（略） 小腸移植の場合：（略） 骨髄移植の場合：（略） 重症筋無力症の場合：（略） 関節リウマチの場合：（略） ループス腎炎の場合：（略） 潰瘍性大腸炎の場合：（略）

（__：用法及び用量変更箇所）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
タクロリムス錠 0.5mg「日医工」	3999014F1031	3999014F1031	122705501	622270501
タクロリムス錠 1mg「日医工」	3999014F2038	3999014F2038	122706201	622270601
タクロリムス錠 5mg「日医工」	3999014F5037	3999014F5037	122707901	622270701

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸⅠ．文献

１．引用文献

1） 社内資料：安定性試験
2） 社内資料：溶出試験
3） 平岡諦　他：今日の移植. 1998；11（5）：649-676
4） Ratanatharathorn, V. et al.：Blood 1998；92（7）：2303-2314 （PMID：9746768）
5） 石橋道男　他：移植. 1994；29（3）：294-313
6） 深尾立　他：移植. 1994；29（6）：614-631
7） 落合武徳　他：移植. 1994；29（6）：650-681
8） 打田和治 他：移植. 1994；29（6）：632-649
9） 高橋公太　他：移植. 1994；29（6）：682-697
10）高原史郎　他：今日の移植. 1999；12（5）：537-543
11）大島伸一　他：移植. 2001；36（1）：20-38
12）上本伸二　他：臨床麻酔. 1993；17（8）：1087-1089
13）Inomata Y., et al.：Transplantation. 1996；61（2）：247-252（PMID：8600632）
14）上本伸二　他：今日の移植. 1999；12（4）：445-451
15）上本伸二　他：今日の移植. 2000；13（2）：185-194
16）平岡諦　他：今日の移植. 1997；10（4）：593-604
17）金丸昭久　他：今日の移植. 1998；11（3）：367-380
18）平岡諦　他：今日の移植. 2000；13（3）：277-288
19）正岡徹　他：今日の移植. 1993；6（3）：313-320
20）ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.1、2.7.3.3）
21）潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
22）潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.6.2）
23 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（プログラフカプセル：2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
24）鯉渕康全　他：今日の移植. 2009；22（2）：255-260
25）心移植に関する使用成績調査及び特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
26）肺移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
27 膵移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
28）藤澤弘佳　他：今日の移植. 2009；22（2）：245-253
29）Reichart B., et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781（PMID：9730426）
30）Taylor D. O., et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345（PMID：10226898）
31）Mentzer R. M. Jr., et al.：Transplantation. 1998；65（1）：109-113（PMID：9448154）
32）Pham S. M., et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772（PMID：8614136）
33）Keenan R. J., et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585（PMID：7545889）
34）Reichenspurner H., et al.：Transplantation. 1999；68（1）：67-71（PMID：10428269）
35）Gruessner R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312（PMID：9267719）

36）Corry R. J., et al. : Transplant. Proc. 1998 ; 30（2）: 521（PMID : 9532157）
37）Atkison P., et al. : Pediatr. Transplant. 1997 ; 1（2）: 111-118（PMID : 10084770）
38）古川博之　他：今日の移植. 1997 ; 10（4）: 527-536
39）Kareem M. A., et al. : Ann. Surg. 2009 ; 250（4）: 567-581（PMID : 19730240）
40）全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要ト.2）
41）重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
42）重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（プログラフカプセル：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.2）
43）Kondo H., et al. : J. Rheumatol. 2004 ; 31（2）: 243-251
44）関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.1.4））
45）関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.1.5））
46）Kawai S., et al. : Rheumatology. 2006 ; 45（4）: 441-444（PMID : 16263777）
47）奥原正國　他：日本農芸化学会誌. 1996 ; 70（1）: 1-8
48）Kino T., et al. : J. Antibiot. 1987 ; 40（9）: 1256-1265（PMID : 2445722）
49）Sakuma S., et al. : Br. J. Pharmacol. 2000 ; 130（7）: 1655-1663（PMID : 10928971）
50）Sakuma S., et al. : Int. Immunopharmacol. 2001 ; 1（4）: 749-757（PMID : 11357886））
51）Monden M., et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22（1）Suppl.1 : 66-71（PMID : 1689904）
52）Todo S., et al. : Transplant. Proc. 1987 ; 19（5）Suppl.6 : 64-67（PMID : 2445079）
53）稲垣和郎：広島大学医学雑誌. 1988 ; 36（1）: 81-89
54）岡村直孝：移植. 1991 ; 26（5）: 436-444
55）Mazzaferro V., et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22（1）Suppl.1 : 93-95（PMID : 1689913）
56）Loreal O., et al. : Transplant. Proc. 1991 ; 23（6）: 2825-2828（PMID : 1721289）
57）効力を裏付ける薬理試験（プログラフカプセル/注射液：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1）
58）Markus P. M., et al. : Surgery. 1991 ; 110（2）: 357-364（PMID : 1713358）
59）Todo S., et al. : Surgery. 1989 ; 106（2）: 444-451（PMID : 2474865）
60）Ochiai T., et al. : Transplant. Proc. 1987 ; 19（5）Suppl.6 : 53-56（PMID : 2445075）
61）Ochiai T., et al. : Transplantation. 1987 ; 44（6）: 734-738（PMID : 2447689）
62）和田洋巳　他：今日の移植. 1992 ; 5（4）: 387-391
63）剣持敬　他：日本外科学会雑誌. 1992 ; 93（6）: 626-631
64）Sakuma S., et al. : Inflamm. Res. 2001 ; 50（10）: 509-514（PMID : 11713905）
65）Magari K., et al. : Inflamm. Res. 2003 ; 52（12）: 524-529（PMID : 14991082）
66）Magari K., et al. : J. Rheumatol. 2003 ; 30（10）: 2193-2200（PMID : 14528517）
67）マウス腎炎モデル･薬理作用（プログラフカプセル:2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
68）IL10 欠損マウス･薬理作用（プログラフカプセル:2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
69）Fujiki M., et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999 ; 21（6）: 675-683（PMID : 10572064）
70）Koshika T., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001 ; 163（1）: 79-84（PMID : 11208629）
71）Koshika T., et al. : Eur. J. Pharmacol. 2005 ; 515（1-3）: 169-178（PMID : 15894307）
72）Yoshikawa H., et al. : J. Autoimmun. 1997 ; 10（1）: 11-16（PMID : 9080295）
73）McDiarmid S. V., et al. : Transplantation. 1993 ; 55（6）: 1328-1332（PMID : 7685933）
74）Jain A., et al. : Transplant. Proc. 1994 ; 26（3）: 1609-1610（PMID : 7518149）

75) 関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.1.2）.（1））
76) 関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.1.2）.（2））
77) 関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.1.2）.（3））
78）腎障害等のリスクと本剤の TDM の必要性について（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、審査報告書）
79) ループス腎炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
80) 潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
81）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（プログラフカプセル：2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.7.4.5、2.7.6.1）
82）社内資料：生物学的同等性試験（0.5mg）
83）社内資料：生物学的同等性試験（1mg）
84）社内資料：生物学的同等性試験（5mg）
85）薬物相互作用（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要へ.2）
86）分布（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要へ.総括）
87）Shiraga T., et al.：Biochem. Pharmacol. 1994；47（4）：727-735（PMID：7510480）
88）Dressler D., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996；59（2）：151
89）潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
90）Jain A., et al.：Transplantation. 1997；64（4）：559-565（PMID：9293865）
91）Iwasaki K., et al.：薬物動態. 1998；13（3）：259-265
92）Christians U., et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744（PMID：1721262）
93）白神歳文　他：薬物動態. 1999；14（4）：277-285
94）Venkataramanan R., et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740（PMID：1721261）
95）Pirsch, J. D. et. al.：Transplantation 1997；63（7）：977-983（PMID：9112351）
96）Penn, I.：Drug Safety 2000；23（2）：101-113（PMID：10945373）
97）David, M. et al.：Geburtshilfe Frauenheilkd 1995；55（8）：431-434（PMID：7557217）
98）Jain, A. B. et al.：Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 15th, 1996；200
99）Jain, A. B. et al.：Transplantation 1998；66（9）：1193-1200（PMID：9825817）
100）上本 伸二 他：小児がん 1997；34（2）：223-227
101）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
102）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
103）潰瘍性大腸炎治療指針（2023 年 3 月改訂）
104）Kadoya, A. et al.：J. Rheumatol. 1996；23（7）：1186-1188（PMID：8823690）
105）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
106）Saegusa T., et al.：基礎と臨床. 1992；26（3）：969-981
107）Zheng S., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013；76（6）：988-996（PMID：23528073）
108）Coscia L. A., et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28（8）：1174-1187（PMID：25175414）

109）Jain, A. et al. : Transplantation 1997 ; 64（4）: 559-565（PMID : 9293865）
110）Fung J. J., et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22（1）Suppl.1 : 6-12（PMID : 1689901））
111）Jensen C. et.al. : Lancet 1994 ; 344（8925）: 825 （PMID : 7521928）
112）Mañez, R et. al. : Transplantation 1994 ; 57（10）: 1521-1523（PMID : 7515201）
113）岩佐 郁子 他 : TDM 研究 2001 ; 18（2）: 167-168
114）Venkataramanan R. et. al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2002 ; 46 （9）: 3091-3093（PMID : 12183280）
115）Iwasaki, K. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1993 ; 82（2）: 209-216（PMID : 7508138）
116）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）
117）Sheikh, A. M. et al : Transplantation 1999 ; 68（2）: 307-309（PMID : 10440408）
118）Soderdahl, G. et al : Liver Transplant. Surg. 1999 ; 5（4）: C-28（No.109）
119）Schvarcz, R. et al : Transplantation 2000 ; 69（10）: 2194-2195（PMID : 10852623）
120）Christians, U. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 41（3）: 187-190（PMID : 8866917）
121）Shapiro, R. et al. : Lancet 1993 ; 341（8856）: 1344-1345（PMID : 7684106）
122）Takahashi, K. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2007 ; 22（6）: 441-444（PMID : 18159131）
123）Takahashi, K. et al. : Ann. Pharmacother. 2004 ; 38（5）: 791-794（PMID : 15010519）
124）Itagaki, F. et al. : Transplant. Proc. 2002 ; 34（7）: 2777-2778（PMID : 12431607）
125）金子 公亮 : 日本腎移植臨床研究会 第 33 回 2000 ; 86（Abstr. No.2）
126）越浪 由加 : 北海道 TDM 研究会 第 17 回 2003 ; 12（演題 5）
127）越浪 由加 他 : TDM 研究 2005 ; 22（2）: 137-138
128）Westveer, M. K. et al. : Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 1996 ; 15 : 202（P-115）
129）Kane, G. C. et al. : Mayo Clin. Proc. 2000 ; 75（9）: 933-942（PMID : 10994829）
130）Thompson, P. A. et al. : Ann. Pharmacother. 1996 ; 30（5）: 544（PMID : 8740340）
131）Furlan, V. et al. : Transplantation 1995 ; 59（8）: 1217-1218（PMID : 7537398）
132）Ernst, E. : Lancet 1999 ; 354（9195）: 2014-2016（PMID : 10636361）
133）Ruschitzka, F. : Lancet 2000 ; 355（9203）: 548-549（PMID : 10683008）
134）Piscitelli, S. C. et al. : Lancet 2000 ; 355（9203）: 547-548（PMID : 10683007）
135）Roby, C. A. et al. : Proceedings of the 39th Annual Meeting, New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, June 1999,（poster 129）
136）Mai, I. et al. : Nephrol.Dial. Transplant. 2003 ; 18（4）: 819-822（PMID : 12637655）
137）Mazzone, P. J. et al. : Eur. Respir. J. 2001 ; 18（6）: 971-976（PMID : 11829104）
138）Atkison, P. et al. : Lancet 1995 ; 345（8954）: 894-896（PMID : 7535875）
139）Seino, Y. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2003 ; 17（2）: 141-149（PMID : 12975596）
140）首藤 秀樹 他 : 月刊薬事 2001 ; 43（3）: 539-546
141）Dawson, T. M. et.al. : Neuroscience 1994 ; 62（2）: 569-580（PMID : 7530348）
142）Bechstein, W. O. : Transpl. Int. 2000 ; 13（5）: 313-326（PMID : 11052266）
143）岡本 真一郎 : 血栓と循環 1999 ; 7（2）: 169-174
144）Tanabe, K. et al. : Transplant. Proc. 2002 ; 34（5）: 1819-1820（PMID : 12176590）
145）栗本 義彦 他 : 日本胸部外科学会雑誌 1996 ; 44（増刊号）: 1574
146）池田 重雄 : 標準皮膚科学（医学書院）第 6 版 2001 ; 133
147）堀 誠司 他 : 腎と透析 2001 ; 51（4）: 513-518
148）Tamura, K. et al. : Transplant. Proc. 1995 ; 27（1）: 357-361（PMID : 7533409）
149）Ishida, H. et al. : Toxicology 1997 ; 123（3）: 167-175（PMID : 9355935）
150）Curran C. F., et al. : Transplantation. 1996 ; 62（9）: 1376-1377（PMID : 8932293）

151）Mrvos R., et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997 ; 35（4）: 395-399（PMID : 9204100）
152）Yeh, C. N. et al. Dig. Dis. Sci. 1999 ; 44（8）: 1650-1652（PMID : 10492148）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「Ⅴ．治療に関する項目」のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

＜DailyMed（USA）、2023 年 12 月検索＞

国　名	米国
会社名	Astellas Pharma US, Inc.
販売名	PROGRAF
剤形・規格	Capsules：0.5mg, 1mg, 5mg Injection：5 mg/mL For oral suspension：0.2 mg, 1 mg unit-dose packets containing granules

INDICATIONS AND USAGE

1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney, Liver, Heart, or Lung Transplant

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.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

PROGRAF should not be used without supervision by a physician with experience in immunosuppressive therapy.

PROGRAF capsules and PROGRAF Granules are not interchangeable or substitutable for other tacrolimus extended-release products. This is because rate of absorption following the administration of an extended-release tacrolimus product is not equivalent to that of an immediate-release tacrolimus drug product. Under- or overexposure to tacrolimus may result in graft rejection or other serious adverse reactions. Changes between tacrolimus immediate-release and extended- release dosage forms must occur under physician supervision.

Intravenous Formulation - Administration Precautions due to Risk of Anaphylaxis

Intravenous use is recommended for patients who cannot tolerate oral formulations, and conversion from intravenous to oral PROGRAF is recommended as soon as oral therapy can be tolerated to minimize the risk of anaphylactic reactions that occurred with injectables containing castor oil derivatives.

Patients receiving PROGRAF injection should be under continuous observation for at least the first 30 minutes following the start of the infusion and at frequent intervals thereafter. If signs or symptoms of anaphylaxis occur, the infusion should be stopped. An aqueous solution of epinephrine should be available at the bedside as well as a source of oxygen.

Oral Formulations (Capsules and Oral Suspension)

If patients are able to initiate oral therapy, the recommended starting doses should be initiated. PROGRAF Granules for oral suspension or PROGRAF capsules may be taken with or without food. However, since the presence of food affects the bioavailability of PROGRAF, if taken with food, it should be taken consistently the same way each time.

General Administration Instructions

Patients should not eat grapefruit or drink grapefruit juice in combination with PROGRAF.

PROGRAF should not be used simultaneously with cyclosporine. PROGRAF or cyclosporine should be discontinued at least 24 hours before initiating the other. In the presence of elevated PROGRAF or cyclosporine concentrations, dosing with the other drug usually should be further delayed.

Therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended for all patients receiving PROGRAF.

2.2 Dosage Recommendations for Adult Kidney, Liver, Heart, or Lung Transplant Patients - Capsules and Injection

Capsules

If patients are able to tolerate oral therapy, the recommended oral starting doses should be initiated. The initial dose of PROGRAF capsules should be administered no sooner than 6 hours after transplantation in the liver, heart, or lung transplant patients. In kidney transplant patients, the initial dose of PROGRAF capsules may be administered within 24 hours of transplantation, but should be delayed until renal function has recovered.

The initial oral PROGRAF capsule dosage recommendations for adult patients with kidney, liver, heart, or lung transplants and whole blood trough concentration range are shown in TABLE 1. Perform therapeutic drug monitoring (TDM) to ensure that patients are within the ranges listed in TABLE 1.

Table 1. Summary of Initial Oral PROGRAF Capsules Dosage Recommendations and Whole Blood Trough Concentration Range in Adults

Patient Population	PROGRAF Capsules 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	0.1 mg/kg/day, divided in two doses, administered every 12 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, divided in two doses, administered ev	Month 1-3: 10-15 ng/mL Month 4-12: 8-12 ng/mL

Dosage should be titrated based on clinical assessments of rejection and tolerability. PROGRAF dosages lower than the recommended initial dosage may be sufficient as maintenance therapy. Adjunct therapy with adrenal corticosteroids is recommended early post-transplant.

The data in kidney transplant patients indicate that the African-American patients required a higher dose to attain comparable trough concentrations compared to Caucasian patients (TABLE 2).

Table 2. Comparative Dose and Trough Concentrations Based on Race

Time After Transplant	Caucasian N = 114		African-American N = 56	
	Dose (mg/kg)	Trough Concentrations (ng/mL)	Dose (mg/kg)	Trough Concentrations (ng/mL)
Day 7	0.18	12	0.23	10.9
Month 1	0.17	12.8	0.26	12.9
Month 6	0.14	11.8	0.24	11.5
Month 12	0.13	10.1	0.19	11

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.

Intravenous Injection

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

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

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

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

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

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

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	Week 1-2: 10-20 ng/mL
		Week 2 to Month 12: 10-15 ng/mL

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

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

Intravenous Injection

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

2.4 Dosage Modification for Patients with Renal Impairment

Due to its potential for nephrotoxicity, consider dosing PROGRAF at the lower end of the therapeutic dosing range in patients who have received a liver, heart, or lung transplant, and have pre-existing renal impairment. Further reductions in dose below the targeted range may be required.

In kidney transplant patients with post-operative oliguria, the initial dose of PROGRAF should be administered no sooner than 6 hours and within 24 hours of transplantation, but may be delayed until renal function shows evidence of recovery.

2.5 Dosage Modification for Patients with Hepatic Impairment

Due to the reduced clearance and prolonged half-life, patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh $\geq$ 10) may require lower doses of PROGRAF. Close monitoring of blood concentrations is warranted.

The use of PROGRAF in liver transplant recipients experiencing post-transplant hepatic impairment may be associated with increased risk of developing renal insufficiency related to high whole blood concentrations of tacrolimus. These patients should be monitored closely, and dosage

adjustments should be considered. Some evidence suggests that lower doses should be used in these patients.

2.6 Therapeutic Drug Monitoring

Monitoring of tacrolimus blood concentrations in conjunction with other laboratory and clinical parameters is considered an essential aid to patient management for the evaluation of rejection, toxicity, dose adjustments, and compliance. Whole blood trough concentration range can be found in TABLE 1.

Factors influencing frequency of monitoring include but are not limited to hepatic or renal dysfunction, the addition or discontinuation of potentially interacting drugs and the post-transplant time. Blood concentration monitoring is not a replacement for renal and liver function monitoring and tissue biopsies. Data from clinical trials show that tacrolimus whole blood concentrations were most variable during the first week post-transplantation.

The relative risks of toxicity and efficacy failure are related to tacrolimus whole blood trough concentrations. Therefore, monitoring of whole blood trough concentrations is recommended to assist in the clinical evaluation of toxicity and efficacy failure.

Methods commonly used for the assay of tacrolimus include high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC/MS/MS) and immunoassays. Immunoassays may react with metabolites as well as parent compound. Therefore, assay results obtained with immunoassays may have a positive bias relative to results of HPLC/MS. The bias may depend upon the specific assay and laboratory. Comparison of the concentrations in published literature to patient concentrations using the current assays must be made with detailed knowledge of the assay methods and biological matrices employed. Whole blood is the matrix of choice and specimens should be collected into tubes containing ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) anticoagulant. Heparin anticoagulation is not recommended because of the tendency to form clots on storage. Samples which are not analyzed immediately should be stored at room temperature or in a refrigerator and assayed within 7 days; see assay instructions for specifics. If samples are to be kept longer, they should be deep frozen at -20°C. One study showed drug recovery > 90% for samples stored at -20°C for 6 months, with reduced recovery observed after 6 months.

2.7 Preparation and Administration Instructions of PROGRAF Injection for Pharmacists

Tacrolimus can cause fetal harm. Follow applicable special handling and disposal procedures1.

PROGRAF injection must be diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection to a concentration between 0.004 mg/mL and 0.02 mg/mL prior to use. Diluted infusion solution should be stored in glass or polyethylene containers and should be discarded after 24 hours. The diluted infusion solution should not be stored in a polyvinyl chloride (PVC) container due to decreased stability and the potential for extraction of phthalates. In situations where more dilute solutions are utilized (e.g., pediatric dosing, etc.), PVC-free tubing should likewise be used to minimize the potential for significant drug adsorption onto the tubing.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Due to the chemical instability of tacrolimus in alkaline media, PROGRAF injection should not be mixed or co-infused with solutions of pH 9 or greater (e.g., ganciclovir or acyclovir).

2.8 Preparation and Administration Instructions of PROGRAF Granules

Tacrolimus can cause fetal harm. Follow applicable special handling and disposal procedures1.

The required dose for PROGRAF Granules is calculated based on the weight of the patient. Use the minimum whole number of packets that corresponds to the required morning or evening dose. If the morning or evening dose is not covered by the whole number of packets, use one additional 0.2 mg packet to round up the dose. Do not use tubing, syringes and other equipment (cups) containing PVC to prepare or administer tacrolimus products. Do not sprinkle PROGRAF Granules on food. Prepare and administer PROGRAF Granules as follows:

・To prepare the dose, empty the entire contents of each PROGRAF Granules packet into a glass cup. Check for any remaining granules in the packet(s) and empty these into the cup.
・Add 1 to 2 tablespoons (15 to 30 milliliters) of room temperature drinking water to the cup containing the PROGRAF Granules.
・Mix and administer the entire contents of the cup. The granules will not completely dissolve. The suspension should be given immediately after preparation.
・For younger patients, the suspension can be drawn up via a non-PVC oral syringe that will be dispensed with the prescription.
・The cup or syringe should be rinsed with the same quantity of water (15 to 30 milliliters) and given to the patient to ensure all of the medication is taken.
・The pharmacy must dispense with the Instructions for Use. Alert the patient to read the Instructions for Use.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。
（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	tacrolimus	C

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

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

粉砕物の安定性試験

タクロリムス錠 0.5mg「日医工」

粉砕物の安定性を成り行き温湿度・曝光の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は１週後規格外であった。成り行き温湿度・遮光の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で 15 秒間粉砕した。
試験実施期間：2013/12/24～2014/2/25

● 粉砕物　成り行き温湿度（18.8～26.7℃・14～44%RH）・曝光［約 600Lx、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	１週	２週	３週
性状　n=3 （1 週は n=2）	D004	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量（%）※ n=3 ＜93.0～107.0%＞	D004	101.2	**88.1**	**78.2**	**72.7**

※：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

● 粉砕物　成り行き温湿度（18.8～26.7℃・14～44%RH）・遮光［シャーレをラップ、アルミ箔で覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間		
		開始時	１ヵ月	２ヵ月
性状　n=3	D004	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量（%）※ n=3 ＜93.0～107.0%＞	D004	101.2	98.4	99.3

※：表示量に対する含有率（%）

【注意】
本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

タクロリムス錠 1mg「日医工」

粉砕物の安定性を成り行き温湿度・曝光の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は 1 週後規格外であった。成り行き温湿度・遮光の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で 15 秒間粉砕した。
試験実施期間：2014/3/6～2014/5/7

● 粉砕物　成り行き温湿度（19.4～25.5℃・13～58%RH）・曝光［約 600Lx、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週	2 週	3 週
性状　n=3	D002	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量（%）※ n=3 ＜93.0～107.0%＞	D002	97.7	**90.0**	**82.8**	**73.0**

※：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

● 粉砕物　成り行き温湿度（19.4～25.5℃・13～58%RH）・遮光［シャーレをラップ、アルミ箔で覆う］

試験項目 ＜規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月
性状　n=3	D002	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量（%）※ n=3 ＜93.0～107.0%＞	D002	97.7	98.8	100.3

※：表示量に対する含有率（%）

【注意】
本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

タクロリムス錠 5mg「日医工」

粉砕物の安定性を成り行き温湿度・曝光の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は 2 週後規格外であった。成り行き温湿度・遮光の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で 15 秒間粉砕した。
試験実施期間：2013/12/24～2014/2/25

● 粉砕物　成り行き温湿度（18.8～26.7℃・14～44%RH）・曝光［約 600Lx、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週	2 週	3 週
性状　n=3	D004	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量（%）※ n=3 ＜93.0～107.0%＞	D004	97.5	95.6	**92.4**	**90.0**

※：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

● 粉砕物　成り行き温湿度（18.8～26.7℃・14～44%RH）・遮光［シャーレをラップ、アルミ箔で覆う］

試験項目 ＜規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月
性状　n=3	D004	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量（%）※ n=3 ＜93.0～107.0%＞	D004	97.5	96.3	97.1

※：表示量に対する含有率（%）

【注意】
本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

タクロリムス錠 0.5mg「日医工」

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
タクロリムス錠 0.5mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】
本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

タクロリムス錠 1mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
タクロリムス錠 1mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】
本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

タクロリムス錠 5mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

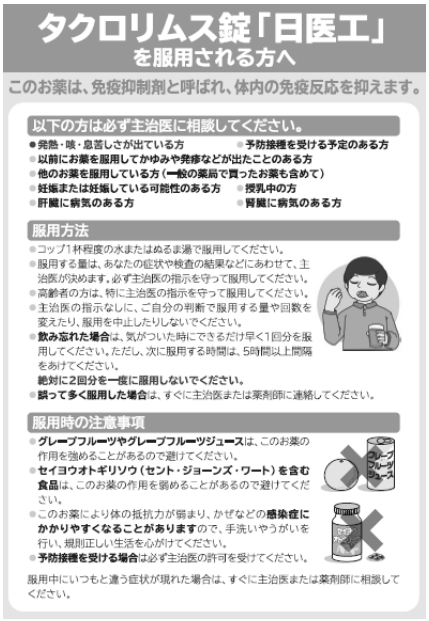
２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
タクロリムス錠 5mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】
本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

患者向け指導箋

タクロリムス錠「日医工」を服用される方へ