プログラフの潰瘍性大腸炎※及び
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎におけるTDM
～プログラフを安全にお使いいただくために～

目　次

1. はじめに

2. タクロリムスについて
作用機序と体内動態
■作用機序
■体内動態

3. タクロリムスの血中濃度変動の主な要因
1）食事の影響
2）CYP3A5 の遺伝子多型
3）薬物相互作用
4）患者間変動と患者内変動

4. TDM（Therapeutic Drug Monitoring）

5. タクロリムス血中濃度の測定方法
各測定方法の特徴

6. TDM の注意点
1）思いがけず高値、低値が出た場合の対処法
■高値の場合
■低値の場合
2）血中濃度が高い場合に注意すべき副作用
3）特定の背景を有する患者への対処

7. 用法及び用量
用法及び用量
用法及び用量に関連する注意

8. プログラフの臨床試験
潰瘍性大腸炎※（国内第Ⅲ相二重盲検比較試験、国内第Ⅲ相二重盲検比較後継続試験）
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

9. 特定薬剤治療管理料

【引用文献】

※：プログラフの承認された効能又は効果は、『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）』である。

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、電子化された添付文書をご参照ください。

プログラフカプセル 0.5mg/プログラフカプセル 1mg　電子化された添付文書：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800126_3999014M1022_3_39

プログラフカプセル 5mg　電子化された添付文書：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800126_3999014M3025_3_32

1. はじめに

プログラフ（一般名：タクロリムス水和物）の潰瘍性大腸炎に対する臨床試験は 2001 年 2 月から開始され、2009 年 7 月に『難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）』を効能又は効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg で承認された。また、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する臨床試験は医師主導治験として 2007 年 8 月から開始され、2013 年 6 月に『多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎』を効能又は効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認された。

2. タクロリムスについて

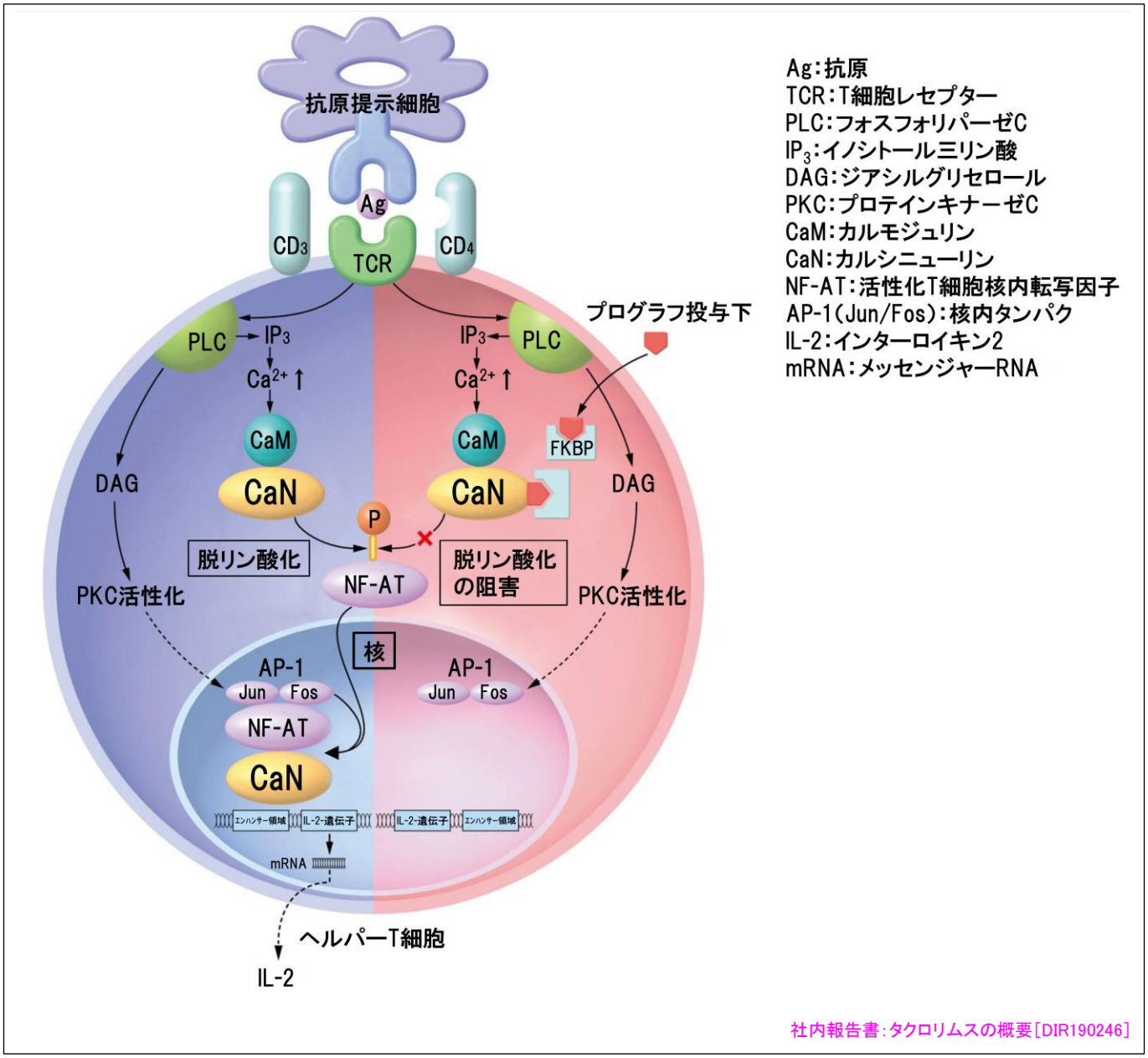
作用機序と体内動態

■作用機序[1),2)]

タクロリムスの免疫抑制作用は、主として T 細胞の分化・増殖因子であるインターロイキン 2（IL-2）などのサイトカイン産生を阻害することによって発揮される。

タクロリムスは、T 細胞内で FK506 結合蛋白（FKBP）と結合して複合体を形成する。この複合体が脱リン酸化酵素カルシニューリンに結合して活性化を阻害することで、DNA からメッセンジャーRNA への転写に重要な活性化 T 細胞核内転写因子の脱リン酸化を阻害し、IL-2 などのサイトカインの転写が抑制されると考えられている。

【図 1】プログラフの作用機序[3)]



社内報告書:タクロリムスの概要[DIR190246]

■体内動態

＜潰瘍性大腸炎患者に経口投与したときの薬物動態パラメータ＞[4),5)]

成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にプログラフカプセル 0.05mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータは**表 1**

のとおりであった。潰瘍性大腸炎患者は大腸に疾患があるものの、他の疾患患者と血中濃度を比較しても、個体間のバラツキを上回る差異は認められなかった。

【表 1】成人潰瘍性大腸炎患者にプログラフカプセルを経口投与したときの薬物動態パラメータ [4),5)]

投与量(mg/kg)	例数	t_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-12h}(ng・h/mL)
0.05	8	2.4±1.4	22±13	136±105

(平均値±S.D.)

t_{max}:Time of maximum concentration(最高血中濃度到達時間)、C_{max}:Maximum observed concentration(最高血中濃度)、AUC:Area Under the Curve(血中濃度曲線下面積)

社内報告書:潰瘍性大腸炎患者・薬物動態[DIR090108]
効能・効果追加申請資料概要(潰瘍性大腸炎)(2.5.3.2 タクロリムスの薬物動態プロフィール)

＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に経口投与したときの全血中濃度＞[6)]

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

【表 2】成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者にプログラフカプセルを経口投与したときの投与量及び血中タクロリムス濃度の要約統計量 [6)]

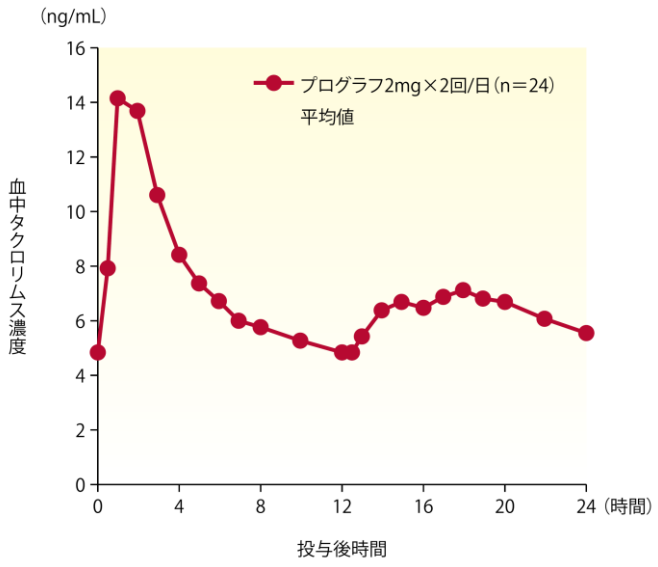
	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
投与量(mg/kg/日)	0.0721	0.0320	0.030	0.156	0.0672
平均血中トラフ濃度(ng/mL)	6.5518	2.2238	2.5424	11.400	6.2813

社内報告書:多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態[DIR130021]

〔参考〕

健康成人男性にプログラフを 1 日 2 回経口投与したときの血中タクロリムス濃度の推移を**図 2** に示す。

【図 2】健康成人男性にプログラフ (2mg×2 回/日) を 10 日間反復投与したときの血中タクロリムス濃度の推移 (外国人データ) [7)]



試験方法:外国人健康成人男性 25 例にプログラフカプセル 2mg を 1 日 2 回、10 日間空腹時反復経口投与した。1 日目及び 10 日目に投与後 24 時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、血中タクロリムス濃度の推移を検討した。

安全性:本試験において、重篤な副作用、死亡に至った副作用、投与中止に至った副作用はみられなかった。

社内報告書:健康成人・薬物動態(2008 年 7 月 16 日承認 CTD 2.7.6.5)[DIR080039]

6. 用法及び用量（抜粋）

〈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〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈潰瘍性大腸炎〉

7.11（カプセル 0.5mg・1mg）、7.8（カプセル 5mg） 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（カプセル 0.5mg・1mg）、7.9（カプセル 5mg） 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。［電子添文 17.1.12 参照（カプセル 0.5mg・1mg）、電子添文 17.1.8 参照（カプセル 5mg）］

7.12.1（カプセル 0.5mg・1mg）、7.9.1（カプセル 5mg） 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。

3. タクロリムスの血中濃度変動の主な要因

1）食事の影響

タクロリムスの吸収は食事の影響を受ける。食事の 1 時間前にタクロリムスを服用しても、薬物動態パラメータは空腹時服用と比較し変動しなかったが、食事の直後及び 1.5 時間後服用では、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が低下した（**表 3**）[8]。また、高脂肪食もしくは高炭水化物食摂取後の単回経口投与時 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、空腹時単回経口投与時と比べ低下していた（**表 4**）[9]。

【表 3】食事タイミングの影響検討試験での薬物動態パラメータ（外国人データ）[8]

プログラフ（n＝16）		
	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	C_{max}（ng/mL）
空腹時	312（100%）	24.5（100%）
食前 1 時間	276（88.6%）	21.8（89.0%）
食直後	205（65.6%）	7.19（29.4%）
食後 1.5 時間	203（65.1%）	9.04（37.0%）

平均値、（%）は空腹時の $AUC_{0-\infty}$、C_{max} に対する割合

試験方法： 外国人健康成人 16 例を対象に、プログラフカプセル 5mg を単回経口投与したときの薬物動態を A 群（10 時間絶食後投与）、B 群（朝食 1 時間前投与）、C 群（朝食直後投与）、D 群（朝食 1.5 時間後投与）の 4 順序群 4 期の無作為化クロスオーバー法により比較検討した。

安全性： 重篤な有害事象は、耳痛 1 例であった。本試験において、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

Bekersky I, et al.：J Clin Pharmacol 41：289-297, 2001［PRG10283］より作表
【利益相反】本試験は旧 Fujisawa Healthcare, Inc.にて実施された。

【表 4】食事種類の影響検討試験での薬物動態パラメータ（外国人データ）[9]

プログラフ（n＝15）		
	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	C_{max}（ng/mL）
空腹時	272（100%）	25.6（100%）
高脂肪食（食後 5 分以内投与）	181（66.6%）	5.88（22.9%）
高炭水化物食（食後 5 分以内投与）	201（74.1%）	9.03（35.3%）

平均値、（%）は空腹時の $AUC_{0-\infty}$、C_{max} に対する割合

試験方法： 外国人健康成人 15 例を対象に、プログラフカプセル 5mg を空腹時、高脂肪食摂取後 5 分以内、高炭水化物食摂取後 5 分以内に単回経口投与したときの薬物動態を、3 群 3 期の無作為化クロスオーバー法により比較検討した。

安全性： 本試験において、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

Bekersky I, et al.：J Clin Pharmacol 41：176-182, 2001［PRG10182］より作表
【利益相反】本試験は旧 Fujisawa Healthcare, Inc.にて実施された。

2）CYP3A5 の遺伝子多型

経口投与されたタクロリムスは小腸で吸収され、血中に移行したタクロリムスは主に肝臓で代謝される。この際、小腸粘膜や肝臓で発現している代謝酵素［チトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP3A5］がタクロリムスの吸収・代謝に大きな影響をもたらす。

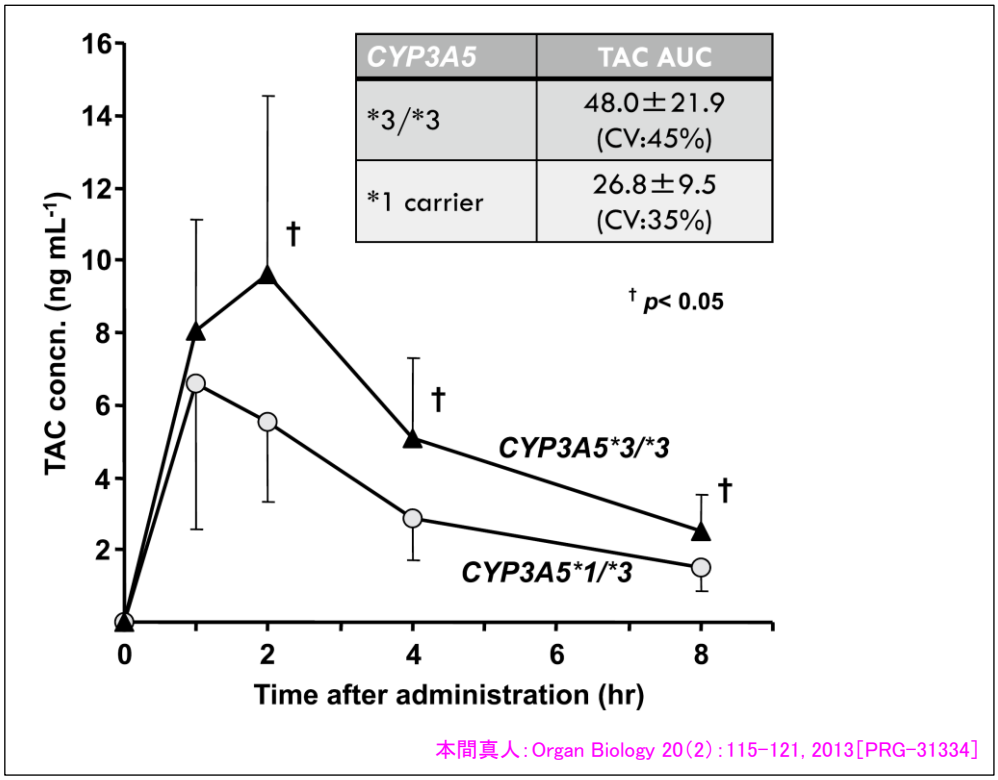
CYP3A5 には遺伝子多型があり、野生型の*1 アレルと変異型の*3 アレルが知られている[10]。*CYP3A5*1/*1*（野生型ホモ）又は *CYP3A5*1/*3*（ヘテロ型）の場合は CYP3A5 蛋白を発現するが、*CYP3A5*3/*3*（変異型ホモ）の場合は CYP3A5 蛋白を発現しない。

なお、CYP3A5 には人種差があり、*CYP3A5*3/*3* の保有率は、コーカサス人で 85%、日本人で 60%、アフ

リカ系アメリカ人で 13%と報告されている[10),11)]。*CYP3A5*3/*3*保有者は CYP3A5 蛋白を発現しないため、タクロリムスの血中濃度が高くなる恐れがある。実際、健康成人に単回経口投与したときの血中タクロリムス濃度を CYP 3 A5 のアレル別に比較した試験では、*CYP3A5*3/*3*群は *CYP3A5*1*群より高い血中濃度を示した（**図 3**）[11),12)]。

また、コーカサス人の 1/3、アフリカ系アメリカ人の 1/2 以上では、総 CYP3A 発現量の 50%以上を CYP3A5 が占めており、CYP3A5 蛋白発現の有無が代謝に大きな影響を及ぼすことが報告されている[10),13)]。

【図 3】タクロリムスの血中濃度に及ぼす CYP3A5 遺伝子多型の影響[11)]



〔参考〕タクロリムスの吸収過程

タクロリムス経口投与時の生物学的利用能（bioavailability）は低く、個体間変動も大きい[11)]。健康成人対象試験における経口 bioavailability は 9～22%（平均約 14%）、腎移植や肝移植患者を対象とした試験における経口 bioavailability は 4～89%（平均約 25%）と、報告によって幅がある[14),15)]。

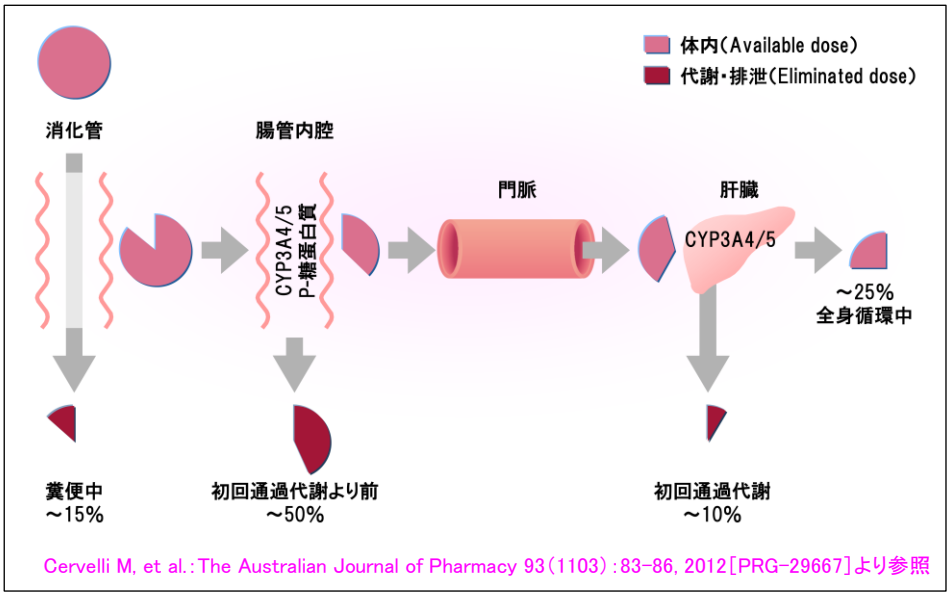
P-糖蛋白質は、小腸において吸収した薬物を細胞外へ汲み出す作用があり、タクロリムス及びその代謝物を腸管内腔へ戻すように働く[16),17)]。また、CYP3A4 と P-糖蛋白質は、臓器分布性（小腸と肝臓に存在）と基質特異性が類似しているため協奏的に働く。したがって、タクロリムスが小腸を通過する際には、CYP3A4/5 による代謝だけでなく P-糖蛋白質による細胞外汲み出し作用の両方の影響で吸収が大きく阻害されてしまい、タクロリムスの bioavailability が低くなる[11)]。

図 4 は、経口投与時のタクロリムスの吸収過程を示したものである[18)]。消化管壁から吸収されたタクロリムスは、門脈と肝臓を経て全身循環血中へと移行する。このとき、吸収された薬物量のうち約 50%が、腸管内腔の腸管上皮に存在する代謝酵素 CYP3A4/5 や薬物排出トランスポーターである P-糖蛋白質の作用により代謝・排出される[16)]。また、肝臓の CYP3A4/5 による初回通過代謝※は、排出の約 10%を占める[16)]。

しかし、代謝酵素及び P-糖蛋白質の発現や活性には個人差があり、投与量あたりの全身循環量が異なってくることから、タクロリムス投与中はトラフ値を指標とした投与量調節が必要である[16),19)]。

※初回通過代謝：投与された薬物が全身を循環（全身循環血中へ移行）する前の過程で、肝臓などを通った際に起こる代謝。

【図 4】タクロリムスの吸収過程 [18]



Cervelli M, et al.:The Australian Journal of Pharmacy 93(1103):83-86, 2012[PRG-29667]より参照

3）薬物相互作用

CYP3A4 で代謝される他の薬物との併用により、拮抗的にタクロリムスの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある [20]。また、CYP3A4 阻害作用を有する薬物との併用でも、タクロリムスの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する [20]。逆に、CYP3A4 を誘導する薬物との併用では、タクロリムスの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある [20]。

●アゾール系抗真菌薬の併用がタクロリムスの血中濃度に及ぼす影響 [11]

表 5 は、アゾール系抗真菌薬併用時のタクロリムスの血中濃度を比較したものである。フルコナゾール又はイトラコナゾールの併用では、タクロリムスの血中濃度をそれぞれ 10 又は 12ng/mL に維持するときの投与量は 63 又は 59μg/kg/日と両剤に大きな差はない。しかし、ボリコナゾールの併用では、タクロリムスの血中濃度を 12ng/mL に維持するときの投与量は 20μg/kg/日と、イトラコナゾール併用時の 1/3 である。血中濃度/投与量（C/D）比で比較すると、これらの中でボリコナゾール併用時に最もタクロリムス血中濃度が上昇しやすいことがわかる。

【表 5】アゾール系抗真菌薬併用時のタクロリムスの血中濃度と C/D 比（外国人データ） [11]

	例数（男性/女性）	年齢（歳）	アゾール系抗真菌薬投与量（mg/kg/日）	タクロリムス投与量（μg/kg/日）	タクロリムス血中濃度（ng/mL）	C/D 比
フルコナゾール	8(2/6)	34±11	2.8±1.1	63(23～104)	10(6～14)	0.18
イトラコナゾール	10(4/6)	45±12	2.2±0.8	59(27～144)	12(8～16)	0.22
ボリコナゾール	6(3/3)	38±11	6.4±2.3	20(9～42)	12(9～33)	0.55

本間真人:Organ Biology 20(2):115-121, 2013[PRG-31334]

●プロトンポンプ阻害剤の併用がタクロリムスの血中濃度に及ぼす影響

ランソプラゾールの血中濃度は CYP2C19 遺伝子多型の違いによって変動し、酵素活性が通常の野生型（*1/*1）と比較して、酵素活性が低いヘテロ変異型（*1/*2 又は*1/*3）では 1.5 倍、酵素活性が欠損しているホモ変異型（*2/*2 又は*3/*3）では 4.7 倍に上昇することが報告されている [11),21)]。

プロトンポンプ阻害剤はCYP2C19とCYP3A4によって代謝されるため、タクロリムスと併用したときCYP代謝の競合を起こすが、この薬物相互作用はCYP2C19遺伝子変異を有する患者でリスクが高いといえる[22]。また、*CYP2C19*1/*2*の患者におけるランソプラゾール、ファモチジン、ラベプラゾール併用時のタクロリムスのC/D比を比較した試験では、ランソプラゾール併用時のC/D比がファモチジンあるいはラベプラゾール併用時よりも有意に高く（ファモチジン併用時：$p<0.05$、ラベプラゾール併用時：$p<0.01$、Student-Newman-Keuls検定）、タクロリムスとランソプラゾールとの薬物相互作用が確認された[23]。

4）患者間変動と患者内変動

タクロリムス血中濃度の変動（バラツキ）には「患者間変動」と「患者内変動」があり、それぞれさまざまな要因が影響すると考えられている（**表6**）。

【表6】臓器移植領域における患者間変動・患者内変動[29]

Inter-patient variability（患者間変動）	同一用量のタクロリムスを投与している場合でも、患者間で血中濃度に差異が生じること[18]。
	【要因】 ・人種[15] ・病態[15] ・代謝酵素の遺伝子多型[24] など

Intra-patient variability（患者内変動）	一定量のタクロリムスを投与している場合でも、患者内で血中濃度に変動が生じること[18]。
	【要因】 ・食物や薬物-薬物相互作用[25] ・病態[15] ・ノンアドヒアランス[18] ・消化管運動/下痢[25] ・血漿タンパク濃度[26] ・ヘマトクリット[27] ・移植後期間[25] ・剤形[28] など

タクロリムス血中濃度に影響する因子（GRA11008Z06）

患者内変動の要因には、CYP3A4阻害作用を有する薬物、CYP3A4で代謝される薬物との相互作用はもちろんのこと、剤形や投与時間なども挙げられる。
経口投与時は静注投与時より小腸上皮及び門脈中の濃度が高くなるため、代謝の影響がより強く出る可能性がある。
例えば、腎移植患者にタクロリムス0.16mg/kgを経口投与したときのAUCのCV（平均値に対するデータのばらつき具合）[注]は72%である一方、タクロリムス0.075mg/kgを4時間点滴静脈内投与したときのAUCのCVは42%と低く、経口投与時のAUCのCVのうち約40%は消化管からの吸収過程で生じると考えられている[11]。
また、臓器移植領域において、タクロリムスを1日2回経口投与したときの血中濃度（AUC）は、夜投与時より朝投与時の方が大きいとされている[30]。これには、薬剤の効果及び用量反応関係が概日時間依存性で、胃内容排泄速度や腸血流量が昼間の方が夜間よりも大きい[31),32]ことが関与していると考えられており、消化管運動も患者内変動の要因の1つである。
注）CV：変動係数。標準偏差÷算術平均により求められ、平均に対するデータのばらつきの大きさの比率を表す。

●グレープフルーツジュースがタクロリムスの血中濃度に及ぼす影響

タクロリムス服用中の結合組織病患者※7例を対象に、グレープフルーツジュース200mLを毎日摂取してもらいタクロリムス血中濃度をモニタリングした。その結果、グレープフルーツジュース摂取によりタクロリムス血中濃度は平均3.3倍上昇したとの報告がある（**表7**）[33]。
なお、グレープフルーツジュースの肝薬物代謝酵素CYP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[34]。
※：結合組織病患者に対するプログラフの効能又は効果は国内未承認。

【表 7】グレープフルーツジュース摂取前後のタクロリムス血中濃度 [33)]

例数	観察期間（カ月）	タクロリムス血中濃度（ng/mL）［増加倍率］		タクロリムス投与量（mg/日）	
		グレープフルーツジュース摂取前	グレープフルーツジュース摂取後	グレープフルーツジュース摂取前	グレープフルーツジュース摂取後
7	7.3±2.6	4.3±2.4	13.8±6.9 ［3.3±0.8］*	3.7±1.0	3.3±0.5

平均値±SD
＊：p＝0.0025（vs グレープフルーツジュース摂取前、Student's t 検定）

Tsuji H, et al.：Intern Med 55：1547-1552, 2016［PRG-40747］より作表
【利益相反】著者らはアステラス製薬株式会社から研究費を受領している。

4. TDM（Therapeutic Drug Monitoring）

臓器移植領域では、カルシニューリン阻害薬は狭い治療濃度域と個体間及び個体内での bioavailability の大きなバラツキのため、TDM（Therapeutic Drug Monitoring）が実施されている。『潰瘍性大腸炎』や『多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎』においても同様で、有効性・安全性の観点からも TDM が重要である。タクロリムスのトラフ値（反復投与時の投与直前の血中濃度）は、薬物動態パラメータである C_{max} 及び AUC と良好に相関するため、トラフ値をモニタリングすることでタクロリムスの体内動態を予想でき、投与量の調整が可能と考えられている[35)]。

5. タクロリムス血中濃度の測定方法

各測定方法の特徴

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※、血中濃度測定の際には、全血中濃度を測定する必要がある。測定方法には、LC-MS/MS 法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）、ELISA 法（enzyme-linked immunosorbent assay）、ACMIA 法（affinity column mediated immunoassay）、CLIA 法（chemiluminescent immunoassay）、EMIT 法（enzyme multiplied immunoassay technique）などがある（**表 8**）。ACMIA 法は手技が簡便であり、測定時間も約 30 分と短時間で測定できるが、測定値にやや誤差があり、特に低濃度域での変動が大きいという短所がある[36)]。一方、CLIA 法は低濃度まで正確に測定でき、測定時間も約 1 時間と比較的短いが、タクロリムス代謝物との交差反応により、血中濃度が見かけ上高くなることがある[36)]。

※：血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布（赤血球移行性：95%、タンパク結合率：99%）する[37)]。

【表 8】LC-MS/MS、CLIA、ACMIA、EMIT、ELISA、ECLIA、LTIA の特徴[38)]

測定法		LC-MS/MS	CLIA	ACMIA[旧]	ACMIA[新]	EMIT	ELISA	ECLIA	LTIA
システム		MassTrak™ など	ARCHITECT®	Dimension	Dimension	Viva-E	Pro-Trac Ⅱ	エクルーシス®/ cobas®	ナノピア®/ 生化学汎用自動分析装置
メーカー		ウォーターズ など	アボット ジャパン	シーメンス・ ヘルスケア・ ダイアグノス ティクス	シーメンス・ ヘルスケア・ ダイアグノス ティクス	シーメンス・ ヘルスケア・ ダイアグノス ティクス	Incstar	ロシュ・ ダイアグノス ティックス	積水メディカル
前処理		手動	手動	自動	自動	手動	手動	手動	手動
実効感度（ng/mL）		0.5	0.8	1.2	1	2.4	1.0	0.5	1.5
CV（%）		15	20	15	6.9～8.8	20	15	2.1～14.2	≦15
測定時間（前処理）		20 分	7 分	なし	なし	7 分	10 分	7 分	13～17 分
測定時間（最初の 1 検体）		15 分	30 分	15 分	15 分	15 分	3 時間	18 分	不明
測定時間（60 検体）		15 時間	40 分（i2000） 80 分（i1000）	80 分	120 分	120 分	3 時間	40 分（e601） 65 分（e411）	不明
主要代謝物との交差反応性（%）	M-Ⅰ	なし	8	15	1	10	0	0	10.5
	M-Ⅱ	なし	94	3	18	2	84	70	1.3
	M-Ⅲ	なし	45	1	15	21	36	0	8.3

一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 編：
免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018［臓器移植編］. 金原出版, p73, 2018

【表 9】タクロリムスの各測定法におけるデータの比較：国内抜粋[39)]

測定方法	プログラフ血中濃度測定精度管理研究会注）（3.6ng/mL：第 35 回 Trial）		
	施設数	データ	CV（%）
CLIA（ARCHITECT®）	40	4.2±0.3	7.1
EMIT（Viva-E など）	16	5.0±1.2	22.5
ACMIA（Dimension）	46	4.0±0.6	14.8
HPLC-MS	—	—	—

注）現在、国内の精度管理は『一般社団法人 TDM 品質管理機構』にて行われている。

一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 編：
免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018［臓器移植編］. 金原出版, p77, 2018

6. TDM の注意点

1）思いがけず高値、低値が出た場合の対処法[40)]

■高値の場合

投与後採血、内服後採血、薬剤を投与したラインからの採血、相互作用のある併用薬の開始、酵素誘導を示す併用薬の中止、肝機能の変化、食品との相互作用（グレープフルーツジュースなど）、調剤ミス、吸収遅延などが考えられるため、それぞれの可能性をチェックするとともに再度 TDM を行う。

■低値の場合

相互作用のある併用薬の中止、酵素誘導を示す併用薬の開始、肝機能の改善、食品との相互作用（セイヨウオトギリソウ）、発熱・感染症による投与スキップ、投与中止、ノンコンプライアンス、怠薬、処方日数不足、調剤ミスなどが考えられるため、それぞれの可能性をチェックするとともに再度 TDM を行う。

過去の結果、薬歴を参照のうえで速やかに主治医と協議する。必要と判断すれば再測定を考慮する。

2）血中濃度が高い場合に注意すべき副作用[20)，41)，42)]

■腎機能障害

高い血中濃度が持続する場合に腎機能障害が認められることもあるため、タクロリムスの血中濃度（およそ投与 12 時間後）をできるだけ 20ng/mL 以下に維持する。

タクロリムス投与中は頻回に臨床検査（クレアチニン、尿素窒素［BUN］、クレアチニンクリアランス、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ［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し、異常を認めた場合には、減量・中止などの対応を速やかに行うことが重要である。特に投与初期には腎機能障害の発現に十分注意する。

■中枢神経系障害

中枢毒性発現の危険因子には、免疫抑制剤の血中濃度上昇、低マグネシウム血症、腎・肝機能障害、低コレステロール血症、高血圧、低ナトリウム血症、アルミニウム過量負荷、ステロイドパルス療法、放射線照射等の治療歴などがあるといわれている。

一般に、低マグネシウム血症は薬物血中濃度に依存した可逆的な変化とされている。しかしながら、薬物血中濃度の急激な上昇やそれに伴う痙攣などの重篤な合併症を生じる可能性もあるため、マグネシウムの推移を注意深く確認し、異常を認めた場合には、減量・中止などの対応を速やかに行うことが重要である。

3）特定の背景を有する患者への対処[20)，43)]

■腎機能障害患者

タクロリムスの血中濃度は腎機能障害による影響を受けない。しかし、腎機能障害は高頻度に認められる副作用の 1 つであり、腎機能障害患者にタクロリムスを投与して血中濃度が高い状態が続くと腎機能障害が悪化する可能性がある。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。

■肝機能障害患者

肝機能障害患者ではタクロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるため、TDM を増やすことを考慮する。

■高齢者

一般的に、高齢になるにつれて薬剤の吸収、bioavailability、肝代謝、腎クリアランスは変化すると考えられる。目標濃度を得るために必要な投与量が少ない可能性もあるため、血中濃度を測定しながら注意深く

投与量の設定を行う。

■下痢がある患者

下痢がある患者ではタクロリムスの血中濃度が変動する可能性があるため、TDM を増やすことを考慮する。一般的に、下痢によって薬物の吸収は低下するため血中濃度も低下する。タクロリムスの場合は、血中濃度が低下するだけでなく、重度の下痢では血中濃度が上昇するとの報告もあり、注意が必要である。

7. 用法及び用量

用法及び用量

＜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＞
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。

プログラフカプセル 0.5mg・1mg の電子化された添付文書より

用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞（抜粋）
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。
7.3 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。［電子添文 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。

＜潰瘍性大腸炎＞
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。［電子添文 17.1.12 参照］
7.12.1 初回投与から 2 週間まで
・初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
・1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
・2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。
7.12.2 2 週以降
・投与開始後 2 週時（3 回目）の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
7.14 2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
7.15 通常、3 カ月までの投与とすること。

＜多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎＞
7.16 1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。［電子添文 17.1.13 参照］

プログラフカプセル 0.5mg・1mg の電子化された添付文書より

8. プログラフの臨床試験

潰瘍性大腸炎※（国内第Ⅲ相二重盲検比較試験、国内第Ⅲ相二重盲検比較後継続試験）[44), 45)]

中等症又は重症の難治性（ステロイド抵抗性及びステロイド依存性）潰瘍性大腸炎患者を対象に、プログラフの有効性・安全性を評価した。
プログラフの初回投与量は 1 回 0.025mg/kg とし、1 日 2 回（朝・夕食後）、12 週間経口投与した。なお、プログラフは 0.3mg/kg/日を上限とし、目標トラフ濃度は、初期 2 週後まで 10～15ng/mL、2 週後以降 5～10ng/mL とした。

タクロリムス血中トラフ濃度の測定は、12 時間後、24 時間後、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 日目、3、4、6、8、10、12 週後、最終時に実施した。タクロリムス血中トラフ濃度について、分布及び実測値の要約統計量を示した。集計にはプログラフ服薬後 8～16 時間値を用いた。

〔参考〕プログフラフの用量調節法（表 10、11、図 5）[20)]

第Ⅲ相試験では、正確なトラフ濃度を測定し、適切な用量調節を行うため、投与 12 時間後と 24 時間後のトラフ濃度測定を必須とし、用量調節の実施日を設定した。

【表 10】用量調節機会と血中トラフ濃度の測定時期 [20)]

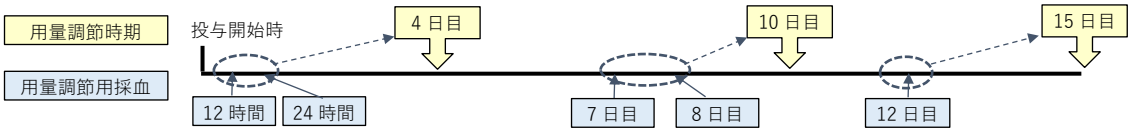
用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1 回目※1 原則、投与 4 日目	投与 1 日目（12 及び 24 時間値）	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/((C_{12h}+C_{24h})/2\times 3)$
2 回目※2 原則、投与 10 日目	1 回目の調節から 2、3 日経過時点（原則、投与 7、8 日目）で 2 時点	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/C^{\$}$
3 回目※3 投与 15 日目	2 回目の調節から 1.5 日以上経過時点（原則、投与 12 日目）で 1 時点	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C^{\#}$
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。
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。

【表 11】投与開始時の投与量 [20)]

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

【図 5】投与 2 週までの投与量調節・標準スケジュール [20)]



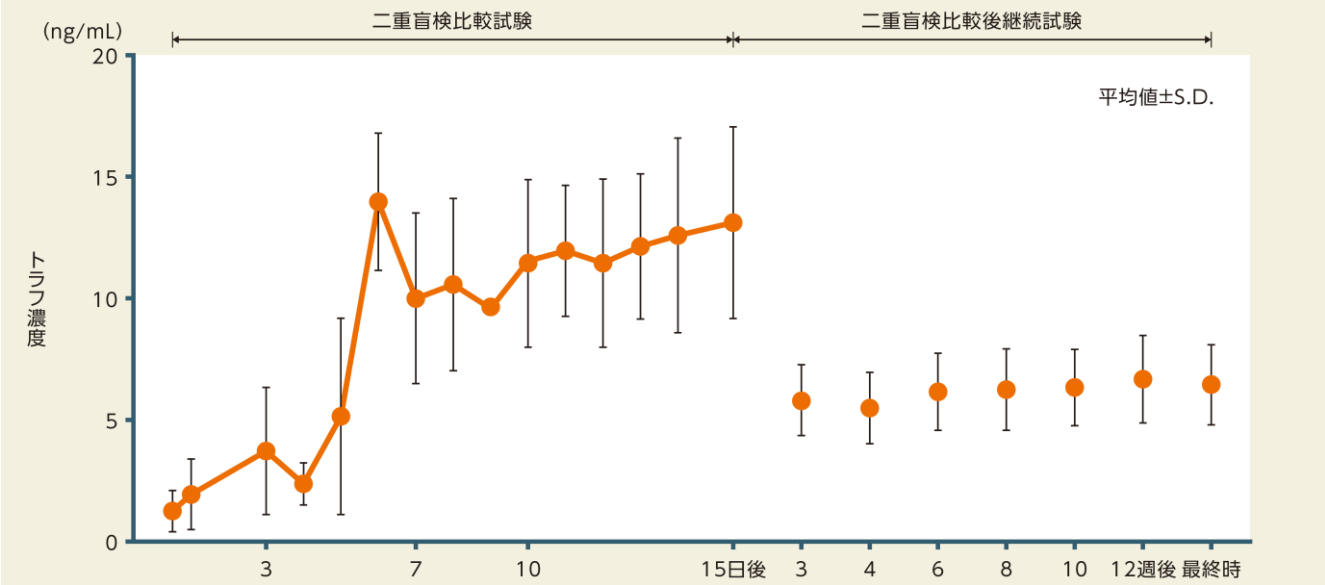
タクロリムスの用量を変更してから血中トラフ濃度が安定するまでの期間は、平均的なタクロリムスの消失半減期が後期第Ⅱ相試験で概ね 24 時間程度であったことから、理論的には投与開始時が概ね 3～5 日程度、途中の用量調節時が 1～2 日程度になると考えられた[46),47)]。

タクロリムスは潰瘍性大腸炎治療の急性期に早急な効果発現が求められる薬剤であることから、早期に目標血中トラフ濃度に到達することが重要であり、2 回目の用量調節では「1 回目の調節から 2 日以上経過後」、3 回目の用量調節では「2 回目の調節から 1.5 日以上経過後」、できる限り早期に血中トラフ濃度を測定し、用量を調節することが重要である[47)]。

■タクロリムス血中トラフ濃度の推移[45)]

トラフ濃度は、投与 6～7 日後に目標トラフ濃度（10～15ng/mL）に到達した。継続試験移行直前のトラフ濃度の平均値は 13.14ng/mL であったが、投与 3 週後以降 12 週後までは 5.50～6.69ng/mL と、目標トラフ濃度（5～10ng/mL）の下限値に近い値で推移した（**図 6**）。

【図 6】トラフ濃度の推移（二重盲検比較試験 2 週間を含む二重盲検比較後継続試験：継続投与例）[45)]



12時間後	24時間後	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15日後	3	4	6	8	10	12	最終時	(週後)
21	20	6	8	7	2	20	19	1	5	8	12	18	18	18	21	21	20	19	19	15	19	(例数)

試験方法：中等症又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者 21 例に、プログラフ[初期用量は 1 回 1～2.5mg(0.025mg/kg 相当)]を 1 日 2 回(朝夕食後)、12 週間経口投与した。プログラフは 0.3mg/kg/日を上限とし、目標トラフ濃度は、初回投与以降 2 週後まで 10～15ng/mL、2 週後以降 5～10ng/mL とした。

承認時評価資料(国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅲ相比較後継続試験:トラフ濃度の推移)[DIR190112]

■本試験における副作用（表 12、13）

【表 12】二重盲検比較試験 [44)]

	プログラフ群(n=32)	プラセボ群(n=30)
副作用発現例数(%)	19例(59.4%)	10例(33.3%)
主な事象[a)]	悪心、血中トリグリセリド増加各4例(各12.5%)、感覚鈍麻、振戦各3例(各9.4%)、ALT増加、NAG増加、血中マグネシウム減少、リンパ球数減少各2例(各6.3%)	ALT増加3例(10.0%)、頭痛2例(6.7%)
重篤な副作用	重篤な副作用の発現はみられなかった。	
副作用による死亡例数	0例	0例
副作用による投与中止例数	1例(グリコヘモグロビン増加1例)	0例

a) 2例以上みられた事象

承認時評価資料(国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅲ相比較後継続試験)[DIR090105]

【表 13】二重盲検比較後継続試験（二重盲検比較試験の 2 週間を含め最長 12 週間）[44)]

評価対象例数	21例
副作用発現例数(%)	16例(76.2%)
主な事象[a)]	振戦5例(23.8%)、NAG増加4例(19.0%)、悪心、感覚鈍麻各3例(各14.3%)、血中マグネシウム減少、血中トリグリセリド増加、γ-GTP増加、リンパ球数減少各2例(各9.5%)
重篤な副作用	重篤な副作用の発現はみられなかった。
副作用による死亡例数	0例
副作用による投与中止例数	2例(細菌性肺炎、グリコヘモグロビン増加各1例)

a) 2例以上みられた事象

承認時評価資料(国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅲ相比較後継続試験)[DIR090105]

※:プログラフの承認された効能又は効果は、『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)』である。

---

6. 用法及び用量(抜粋)
〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈潰瘍性大腸炎〉
7.11(カプセル 0.5mg・1mg)、7.8(カプセル 5mg) 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(カプセル 0.5mg・1mg)、7.9(カプセル 5mg) 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。[電子添文 17.1.12 参照(カプセル 0.5mg・1mg)、電子添文 17.1.8 参照(カプセル 5mg)]
7.12.1(カプセル 0.5mg・1mg)、7.9.1(カプセル 5mg) 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(カプセル 0.5mg・1mg)、7.9.2(カプセル 5mg) 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(カプセル 0.5mg・1mg)、7.9.3(カプセル 5mg) 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。
7.14(カプセル 0.5mg・1mg)、7.11(カプセル 5mg) 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(カプセル 0.5mg・1mg)、7.12(カプセル 5mg) 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（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）[48),49)]

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の初発、又は寛解導入・安定化後の再発のために治療を必要とする患者を対象に、プログラフの有効性・安全性を評価した。
プログラフの初期投与量を 0.075mg/kg/日とし、1 日 2 回（朝・夕食後）経口投与した。なお、定期的に全血中トラフ濃度を測定し、臨床反応・忍容性に応じて最大投与量 0.3mg/kg/日、全血中トラフ濃度 5～10ng/mL の範囲で調節可能とした。

タクロリムス全血中トラフ濃度の測定は、投与 3 日後（患者が入院している場合のみ）、1 週後、2 週後、4 週後、以降 4 週ごとに 52 週後又は中止時まで行われた[50)]。また、全血中トラフ濃度測定のための採血は、原則として朝食前空腹時に実施し、患者は当日朝のプログラフ服薬を採血終了後に行った。タクロリムス全血中トラフ濃度について、観察時期別及び治験期間全体を通しての要約統計量等を算出した。平均全血中トラフ濃度（試験期間中に測定した全血中トラフ濃度の症例ごとの平均値）の集計には、プログラフ服薬後 8～16 時間の全血中トラフ濃度を用いた[50)]。

投与量は以下の計算式を必要に応じて利用し、調節された[50)]。

投与量（mg/kg/日）＝変更前投与量（mg/kg/日）×目標トラフ濃度（ng/mL）/測定トラフ濃度（ng/mL）

〔参考〕プログラフの投与量調節[50)]

初期投与量はプログラフ 0.075mg/kg/日を基準とし、**表 14** の体重換算表に示すとおり設定した。

【表 14】体重換算表[50)]

体重（kg）	プログラフ初期投与量	体重（kg）	プログラフ初期投与量
20.1～33.3	1 回 1.0mg 1 日 2 回	86.7～100.0	1 回 3.5mg 1 日 2 回
33.4～46.6	1 回 1.5mg 1 日 2 回	100.1～113.3	1 回 4.0mg 1 日 2 回
46.7～60.0	1 回 2.0mg 1 日 2 回	113.4～126.6	1 回 4.5mg 1 日 2 回
60.1～73.3	1 回 2.5mg 1 日 2 回	126.7～140.0	1 回 5.0mg 1 日 2 回
73.4～86.6	1 回 3.0mg 1 日 2 回	140.1～153.3	1 回 5.5mg 1 日 2 回

① 治療薬投与開始後、定期的に治療薬の全血中トラフ濃度を測定した。
② 間質性肺炎の病勢及び臨床反応に基づき、最大投与量を 0.3mg/kg/日、最大全血中トラフ濃度を 10ng/mL として、適宜投与量の漸増を可とした。
③ 有害事象又は検査値異常が出現した場合には、適宜投与量の漸減を可とした。
④ 全血中トラフ濃度に関しては、本試験中できる限り 5ng/mL 以上とした。

プログラフカプセル効能・効果追加申請資料概要（多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎）

〔参考〕ステロイドの併用

プログラフ投与日から、プレドニゾロン換算 0.6～1.0mg/kg/日で臨床的に可能な最大量を併用開始し、投与開始後 4 週間はできる限り同量を維持、その後は臨床的に必要又は可能であれば、下記のスケジュールを参考に漸減を行うことと設定された。

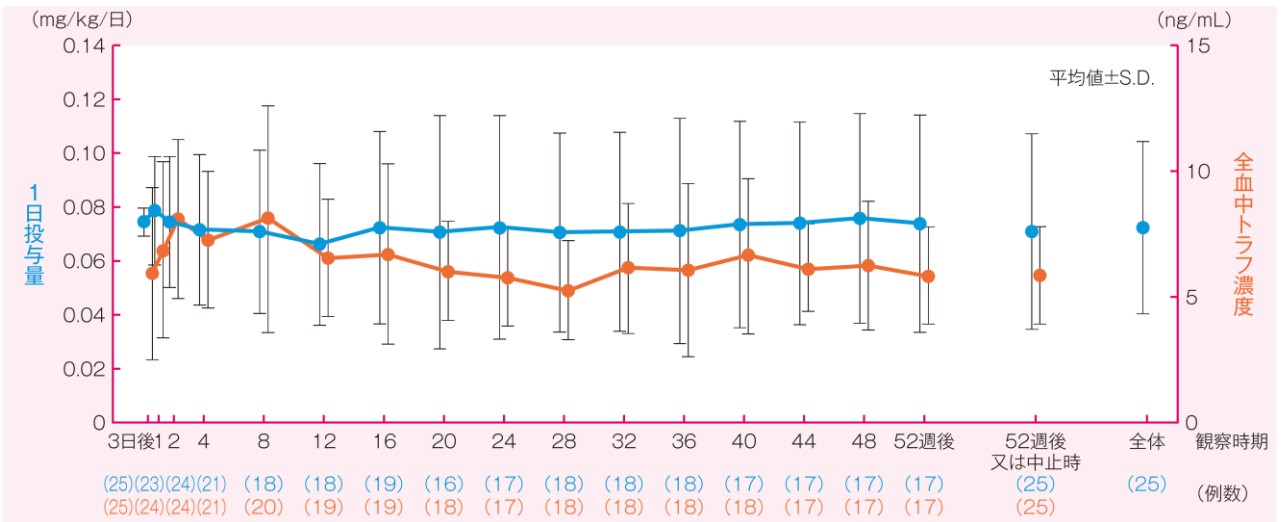
① 4 週ごとに 5mg/日減量し、20mg/日まで減量する。
② その後、4 週ごとに 2.5mg/日減量し、10mg/日まで減量する。
③ 更に安定していれば、4 週ごとに 2.5mg/日を超えない範囲で減量し、10mg/日未満にしてもよい。

また、投与開始 4 週以内であれば、ステロイドパルス療法は 2 回以内で施行可能と設定された。

■プログラフの 1 日投与量/全血中トラフ濃度の推移（図 7） [48)]

プログラフの平均 1 日投与量は、投与 3 日後で 0.0744mg/kg/日であり、その後も大きく変わらず、0.0662～0.0784mg/kg/日の範囲で推移した。試験期間全体を通しての平均 1 日投与量は、0.0721mg/kg/日であった。全血中トラフ濃度は、投与 3 日後の時点で平均 5.7180ng/mL と、目標トラフ濃度 5～10ng/mL に到達し、その後は 52 週後まで 5～10ng/mL の範囲で推移した。52 週後までの平均全血中トラフ濃度は 6.5518ng/mL であった。

【図 7】プログラフの 1 日投与量/全血中トラフ濃度の推移 [48)]



試験方法：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例を対象に、ステロイドと併用してプログラフを 1 日 2 回（朝・夕食後）、52 週間経口投与した。プログラフの投与量は、初期投与量を 0.075mg/kg/日、最大投与量を 0.3mg/kg/日として、全血中トラフ濃度 5～10ng/mL の範囲で調節した。

承認時評価資料（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（医師主導治験））[DIR130022]

プログラフ投与 3 日目から 52 週までのプログラフ投与量及びタクロリムス全血中トラフ濃度は**表 15** のとおりであり、タクロリムス全血中トラフ濃度は投与 3 日後では 5ng/mL 未満の症例が半数以上認められたが、投与 1 週以降は、半数以上が目標トラフ濃度（5～10ng/mL）であった [51)]。

【表 15】プログラフの投与量及びタクロリムス全血中トラフ濃度 [51)]

評価時期	例数	投与量（mg/kg/日）	5ng/mL 未満	5ng/mL 以上～10ng/mL 以下	10ng/mL 超～15ng/mL 未満	15ng/mL 以上～20ng/mL 未満	20ng/mL 以上
3 日後	25	0.0744 [0.065, 0.083]	14（56.0）	9（36.0）	1（4.0）	1（4.0）	0（0.0）
1 週後	24	0.0784 [0.036, 0.128]	6（25.0）	14（58.3）	3（12.5）	1（4.2）	0（0.0）
2 週後	24	0.0743 [0.028, 0.131]	6（25.0）	12（50.0）	6（25.0）	0（0.0）	0（0.0）
4 週後	21	0.0715 [0.028, 0.131]	3（14.3）	15（71.4）	3（14.3）	0（0.0）	0（0.0）
12 週後	19	0.0662 [0.028, 0.147]	7（36.8）	11（57.9）	1（5.3）	0（0.0）	0（0.0）
24 週後	17	0.0722 [0.017, 0.172]	5（29.4）	12（70.6）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
36 週後	18	0.0711 [0.018, 0.165]	9（50.0）	8（44.4）	0（0.0）	1（5.6）	0（0.0）
48 週後	17	0.0757 [0.034, 0.157]	5（29.4）	12（70.6）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
52 週後又は中止時	25	0.0707 [0.017, 0.157]	9（36.0）	16（64.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

投与量は平均値［範囲］、その他の項目は例数（%）

プログラフカプセル 0.5mg・1mg 審査報告書（平成 25 年 5 月 17 日）

■本試験における副作用（表 16、17）[49)]

【表 16】有害事象の要約[49)]

	有害事象 （因果関係の有無を問わない）	副作用 （因果関係を否定できない）
安全性解析対象例数	25	25
有害事象発現例数(%)	25(100)	25(100)
有害事象発現件数	475	357
死亡例数	4	4
死亡以外の重篤な有害事象発現例数	8	6
投与中止に至った有害事象発現例数	5	5

承認時評価資料(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(医師主導治験))[DIR130023]

【表 17】副作用発現割合（主な副作用：発現割合 10%以上）[49)]

器官別大分類※	基本語	発現例数	発現割合(%)	発現件数
全副作用		25	100.0	357
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	4	16.0	5
	鼻咽頭炎	6	24.0	8
血液およびリンパ系障害	貧血	3	12.0	3
内分泌障害	クッシング様	3	12.0	3
代謝および栄養障害	糖尿病	7	28.0	7
	耐糖能障害	6	24.0	6
	脂質異常症	7	28.0	7
精神障害	不眠症	5	20.0	6
神経系障害	感覚鈍麻	3	12.0	5
	振戦	7	28.0	7
血管障害	高血圧	6	24.0	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	7	28.0	8
胃腸障害	便秘	8	32.0	8
	下痢	5	20.0	5
	口内炎	5	20.0	5
	嘔吐	3	12.0	3
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	4	16.0	4
臨床検査	血中ビリルビン増加	4	16.0	4
	血中コレステロール増加	3	12.0	3
	血中免疫グロブリンG減少	10	40.0	10
	血中トリグリセリド増加	3	12.0	3
	血中尿素増加	5	20.0	6
	C-反応性蛋白増加	6	24.0	6
	胸部X線異常	3	12.0	3
	白血球百分率数異常	3	12.0	3
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	20.0	5
	低比重リポ蛋白増加	3	12.0	3
	血小板数減少	5	20.0	5
	白血球数増加	4	16.0	4

※:MedDRA/J version 13.1

承認時評価資料(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(医師主導治験))[DIR130023]

死亡例は 4 例（肝硬変 1 例、間質性肺疾患 2 例、間質性肺疾患及びサイトメガロウイルス性肺炎 1 例）で、いずれもプログラフとの関連性は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 8 例（間質性肺疾患 3 例、血小板減少症、腹水、急性呼吸不全、白内障、ノカルジア症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、気縦隔症、帯状疱疹各 1 例）※※みられ、間質性肺疾患及び気縦隔症の各 1 例を除き、いずれもプログラフとの関連性は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 5 例（間質性肺疾患 3 例、血小板減少症、腹水、ノカルジア症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎各 1 例）※※みられ、いずれもプログラフとの関連性は否定されなかった。重篤な有害事象は、死亡例を除き、プログラフの投与中止、併用薬投与・併用療法施行などにより、いずれも回復又は軽快した。

※※：複数の事象が同一例で発現

---

6. 用法及び用量（抜粋）

〈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。

9. 特定薬剤治療管理料 [52)]

＜タクロリムス＞

潰瘍性大腸炎、間質性肺炎（多発性筋炎又は皮膚筋炎に合併するものに限る）の患者に対して、
薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、
特定薬剤治療管理料：470 点及び、検査開始月は初回月加算：280 点を算定する。

	検査開始月	2 カ月目以降
保険点数	470 点 ＋ （初回月加算） 280 点	470 点
計	750 点	470 点

令和 4 年度診療報酬改定について 診療報酬の算定方法の一部を改正する件（令和 4 年厚生労働省告示第 54 号） 別表第一（医科診療報酬点数表）、第 2 章 特掲診療料、第 1 部 医学管理等、B001 特定疾患治療管理料、2 特定薬剤治療管理料. 厚生労働省
Available at：https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000907834.pdf#page=75.

【引用文献】

1）小林正和：BIO Clinica 10（10）：773-775, 1995［PRG-03262］
【利益相反】著者は旧藤沢薬品工業株式会社の社員である。
2）奥原正国ほか：日本農芸化学会誌 70（1）：1-8, 1996［PRG-03740］
【利益相反】著者らは旧藤沢薬品工業株式会社の社員である。
3）社内報告書：タクロリムスの概要［DIR190246］
4）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態［DIR090108］
5）効能・効果追加申請資料概要（潰瘍性大腸炎）（2.5.3.2 タクロリムスの薬物動態プロフィール）
6）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態［DIR130021］
7）社内報告書：健康成人・薬物動態（2008 年 7 月 16 日承認 CTD 2.7.6.5）［DIR080039］
8）Bekersky I, et al.：J Clin Pharmacol 41：289-297, 2001［PRG10283］
【利益相反】本試験は旧 Fujisawa Healthcare, Inc.にて実施された。
9）Bekersky I, et al.：J Clin Pharmacol 41：176-182, 2001［PRG10182］
【利益相反】本試験は旧 Fujisawa Healthcare, Inc.にて実施された。
10）丹羽俊朗ほか：日薬理誌 128：395-404, 2006［PRG-20277］
【利益相反】著者らはアステラス製薬株式会社の社員である。
11）本間真人：Organ Biology 20（2）：115-121, 2013［PRG-31334］
12）Suzuki Y, et al.：Br J Clin Pharmacol 66：154-155, 2008［PRG-23268］
13）Kuehl P, et al.：Nat Genet 27：383-391, 2001［R-08596］
14）Wallemacq PE, et al.：Clin Pharmacokinet 40（4）：283-295, 2001［PRG10633］
15）Venkataramanan R, et al.：Clin Pharmacokinet 29（6）：404-430, 1995［PRG03533］
16）Undre NA：Nephrol Dial Transplant 18（Suppl 1）： i12–i15, 2003［PRG14970］
【利益相反】著者は旧 Fujisawa GmbH の社員である。
17）増田智先：Organ Biology 20（1）：29-35, 2013［PRG-40748］
18）Cervelli M, et al.：The Australian Journal of Pharmacy 93（1103）：83-86, 2012［PRG-29667］
19）de Jonge H, et al.：Ther Drug Monit 31（4）：416-435, 2009［PRG-25765］
20）プログラフカプセル 0.5mg・1mg の電子化された添付文書
21）Itagaki F, et al.：J Pharm Pharmacol 56（8）：1055-1059, 2004［PRG16841］
【利益相反】本研究は旧藤沢薬品工業株式会社の支援により行われた。
22）本間真人：Organ Biology 19（1）：91-97, 2012［PRG-40775］
23）板垣文雄ほか：TDM 研究 19（4）：338-342, 2002［PRG14241］
24）Chung JY, et al.：Ther Drug Monit 32（1）：67-72, 2010［PRG-25894］
25）Shuker N, et al.：Transplant Rev（Orlando） 29（2）：78-84, 2015［PRG-33142］
【利益相反】著者らには Astellas Pharma から講演料、コンサルト料、助成金を受領している者が含まれる。
26）Advagraf：EPAR-Product Information（2022 年 6 月改訂（第 24 版））
27）Størset E, et al.：Eur J Clin Pharmacol 70（1）：65-77, 2014［PRG-32003］
28）Stifft F, et al.：Transplantation 97（7）：775-780, 2014［PRG-32127］
【利益相反】本試験は Astellas Pharma Europe Ltd.からの助成を受けて実施された。
29）タクロリムス血中濃度に影響する因子（GRA11008Z06）
30）Iwahori T, et al.：Transplant Proc 37（4）：1739-1740, 2005［PRG17869］
31）藤村昭夫：月刊薬事 42（4）：921-926, 2000［PRG09357］
32）Lemmer B：J Pharm Pharmacol 51：887-890, 1999［R-08597］
33）Tsuji H, et al.：Intern Med 55：1547-1552, 2016［PRG-40747］

【利益相反】著者らはアステラス製薬株式会社から研究費を受領している。
34）Kane GC, et al.：Mayo Clin Proc 75（9）：933-942, 2000［PRG10161］
35）河村章生：TDM 研究 20（3）：233-240, 2003［PRG15033］
【利益相反】著者は旧藤沢薬品工業株式会社の社員である。
36）高津典孝ほか：臨牀消化器内科 27（5）：601-605, 2012［PRG-29564］
37）一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 編：免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018 ［臓器移植編］. 金原出版, p32-34, 2018
38）一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 編：免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018 ［臓器移植編］. 金原出版, p73, 2018
39）一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 編：免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018 ［臓器移植編］. 金原出版, p77, 2018
40）一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 編：免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018 ［臓器移植編］. 金原出版, p83, 2018
41）首藤英樹ほか：月刊薬事 43（3）：539-546, 2001［PRG-10985］
42）水野慎大：Medical Practice 33（5）：804-809, 2016［PRG-34063］
43）一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 編：免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018 ［臓器移植編］. 金原出版, p55-59, 2018
44）承認時評価資料（国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅲ相比較後継続試験）［DIR090105］
45）承認時評価資料（国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅲ相比較後継続試験：トラフ濃度の推移）［DIR190112］
46）プログラフカプセル審査報告書（潰瘍性大腸炎）（平成 21 年 4 月 21 日）
47）プログラフカプセル効能・効果追加申請資料概要（潰瘍性大腸炎）
48）承認時評価資料（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（医師主導治験））［DIR130022］
49）承認時評価資料（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（医師主導治験））［DIR130023］
50）プログラフカプセル効能・効果追加申請資料概要（多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎）
51）プログラフカプセル 0.5mg・1mg 審査報告書（平成 25 年 5 月 17 日）
52）令和 4 年度診療報酬改定について 診療報酬の算定方法の一部を改正する件（令和 4 年厚生労働省告示第 54 号） 別表第一（医科診療報酬点数表）、第 2 章 特掲診療料、第 1 部 医学管理等、B001 特定疾患治療管理料、2 特定薬剤治療管理料. 厚生労働省
Available at：https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000907834.pdf#page=75.

免疫抑制剤
日本薬局方　タクロリムスカプセル

薬価基準収載

プログラフ®カプセル 0.5mg 1mg

Prograf®

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号　873999

販売名	プログラフカプセル0.5mg	プログラフカプセル1mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年8月	1993年6月

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

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 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。［電子添文16.1.10 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〉

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〉

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〉

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。

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［電子添文10.1 参照］

2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［電子添文8.2、10.1 参照］

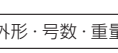
2.4 生ワクチンを接種しないこと［電子添文10.1 参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1カプセル中）	添加剤
プログラフカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物　0.51mg（タクロリムスとして0.5mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル1mg	日局 タクロリムス水和物　1.02mg（タクロリムスとして1mg）	

3.2 製剤の性状

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

4.効能又は効果

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

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〉

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〉

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〉

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〉

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。

6.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〉
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〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。
〈関節リウマチの場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。
〈ループス腎炎の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。
〈潰瘍性大腸炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。
〈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。

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 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。[顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；電子添文16.1.10 参照]
7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
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。[電子添文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。[電子添文16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照]
〈骨髄移植〉
7.6 クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。[電子添文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〉
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〉
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。[電子添文9.8 参照]
〈ループス腎炎〉
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〉
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。[電子添文17.1.12 参照]
7.12.1 初回投与から2週間まで
・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。
7.12.2 2週以降
・投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
7.14 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
7.15 通常、3カ月までの投与とすること。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉
7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。[電子添文17.1.13 参照]

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。[電子添文8.11、8.12、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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文8.13、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。[電子添文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。[電子添文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〉
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〉
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。[電子添文8.1 参照]
〈ループス腎炎〉
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。[電子添文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。[電子添文8.4 参照]
〈潰瘍性大腸炎〉
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。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉
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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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。[電子添文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
間質性肺炎が悪化する可能性がある。[電子添文11.1.18 参照]
9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[電子添文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。

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。

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。

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。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。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。

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。［電子添文16.3.2 参照］

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。［電子添文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。

9.8 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。［電子添文7.9 参照］

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。［電子添文16.4.1 参照］

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 ［電子添文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） ［電子添文2.2 参照］	副作用が増強されたとの報告がある。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。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） ［電子添文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） ［電子添文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。

＊ 10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊	抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
＊	レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
	飲食物 セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
＊	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 ［電子添文11.1.5 参照］	移植患者において、mTOR阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明
	不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
	免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬（DMARD） メトトレキサート等 ［電子添文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）。

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。

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)
[電子添文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。[電子添文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。[電子添文10.2 参照]

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

11.1.7 **イレウス**(0.1～5%未満)

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

11.1.9 **呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群**(各0.1～5%未満)

11.1.10 **感染症**(15%以上)
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。[電子添文8.6、9.1.1、9.1.3 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。[電子添文8.7、9.7 参照]

11.1.14 **膵炎**(0.1～5%未満)
[電子添文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)
[電子添文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〉

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〉

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。[電子添文9.1.2 参照]

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。

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。

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。

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。

15.その他の注意

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〉

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〉

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。

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。

20.取扱い上の注意

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

22.包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉
100カプセル(10カプセル×10、乾燥剤入り)

〈プログラフカプセル1mg〉
100カプセル(10カプセル×10、乾燥剤入り)

(＊2023年12月改訂)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

製造販売 アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-189-371
[医薬品情報サイト] https://amn.astellas.jp/

PRG03-D01-01-K

(01)14987233199141 専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

免疫抑制剤
日本薬局方　タクロリムスカプセル

薬価基準収載

プログラフ®カプセル5mg

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

Prograf®

日本標準商品分類番号　873999

販売名	プログラフカプセル5mg
承認番号	20500AMZ00158
販売開始	2000年11月

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

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 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。［電子添文16.1.6 参照］

〈臓器移植〉

1.3 本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

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［電子添文10.1 参照］

2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［電子添文8.2、10.1 参照］

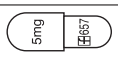
2.4 生ワクチンを接種しないこと［電子添文10.1 参照］

3.組成・性状

3.1 組成

有効成分（1カプセル中）	添加剤
日局 タクロリムス水和物　5.1mg （タクロリムスとして5mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
硬カプセル剤	灰赤色			657
		号数	重量	
		4号	約180mg	

4.効能又は効果

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

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。

〈潰瘍性大腸炎〉

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。

6.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〉
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。

〈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。

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 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。

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

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

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。［電子添文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。［電子添文16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照］

〈骨髄移植〉
7.6 クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。[電子添文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。
〈潰瘍性大腸炎〉
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。[電子添文17.1.8 参照]
7.9.1 初回投与から2週間まで
・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。
7.9.2 2週以降
・投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
7.9.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
7.10 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
7.11 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
7.12 通常、3カ月までの投与とすること。

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。[電子添文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。[電子添文 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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。
〈潰瘍性大腸炎〉
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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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。[電子添文8.6、11.1.10 参照]
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。[電子添文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。
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。
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。
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。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。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。
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。[電子添文16.3.2 参照]
9.7 小児等
特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[電子添文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。
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。

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。[電子添文16.4.1 参照]
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 [電子添文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) [電子添文2.2 参照]	副作用が増強されたとの報告がある。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。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) [電子添文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) [電子添文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。

＊ 10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊	抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
＊	レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
	飲食物 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
＊	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 ［電子添文11.1.5 参照］	移植患者において、mTOR阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明
	不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
	免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬（DMARD） メトトレキサート等 ［電子添文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）。

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。

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）
［電子添文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。［電子添文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。［電子添文10.2 参照］

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

11.1.7 イレウス（0.1～5%未満）

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

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）

11.1.10 感染症（15%以上）
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。［電子添文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。［電子添文8.7、9.7 参照］

11.1.14 膵炎（0.1～5%未満）
［電子添文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）
［電子添文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、AI-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。

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、AI-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。

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。

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。

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。

15.その他の注意

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

15.2 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。

20.取扱い上の注意

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

22.包装

20カプセル（10カプセル×2、乾燥剤入り）

（*2023年12月改訂）

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDI は印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

製造販売 アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1
［文献請求先及び問い合わせ先］ メディカルインフォメーションセンター 0120-189-371
［医薬品情報サイト］ https://amn.astellas.jp/

(01)14987233199233
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。