astellas

腎移植、肝移植、骨髄移植における グラセプター®カプセル

使用ガイダンス

免疫抑制剤（タクロリムス水和物徐放性カプセル）

薬価基準収載

グラセプター®カプセル 0.5mg 1mg 5mg

劇薬、処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

Graceptor®

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 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］

〈臓器移植〉

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

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］

CONTENTS

1 グラセプター®カプセルについて ―― 2
❶タクロリムスについて ―― 2
❷グラセプター®カプセルについて ―― 3

2 グラセプター®カプセルの安全性 ―― 5
2-1 腎移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性 ―― 5
❶新規腎移植臨床試験（海外データ） ―― 5
❷腎移植切り換え試験（海外データを含む） ―― 7
2-2 肝移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性 ―― 10
2-3 骨髄移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性 ―― 13

3 グラセプター®カプセルの使用について ―― 17
3-1 腎移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について ―― 17
❶新規腎移植患者に使用する場合 ―― 17
❷プログラフ®経口製剤から切り換えて使用する場合 ―― 21
3-2 肝移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について ―― 25
❶新規肝移植患者に使用する場合 ―― 25
❷プログラフ®経口製剤から切り換えて使用する場合 ―― 29
3-3 骨髄移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について ―― 35
❶新規骨髄移植患者に使用する場合 ―― 35
❷プログラフ®経口製剤から切り換えて使用する場合 ―― 39

4 使用上留意すべき事項について ―― 40
❶プログラフ®カプセルとの識別 ―― 40
❷食事の影響（外国人データ） ―― 41
❸薬物相互作用 ―― 42
❹誤った服用 ―― 46
❺その他 ―― 48

参考文献 ―― 48
Drug Information ―― 49

タクロリムスの効能又は効果一覧注）

注）外用剤を除く

効能又は効果	グラセプター			プログラフ						
	カプセル			注射液		カプセル			顆粒	
	0.5mg	1mg	5mg	2mg	5mg	0.5mg	1mg	5mg	0.2mg	1mg
腎移植における拒絶反応の抑制	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肝移植における拒絶反応の抑制	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心移植における拒絶反応の抑制	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肺移植における拒絶反応の抑制	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
膵移植における拒絶反応の抑制	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
小腸移植における拒絶反応の抑制	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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	−	−	−	−	−	○	○	−	−	−

○印は該当の効能又は効果を示します。剤形及び含有量によって効能又は効果が異なりますのでご注意ください。

1 グラセプター®カプセルについて

❶ タクロリムスについて

タクロリムスは1984年に日本の土壌で分離された放線菌*Streptomyces tsukubaensis*の代謝産物として発見された免疫抑制剤です。タクロリムスはシクロスポリンとは全く異なるマクロライド骨格を有する化合物で、ヘルパーT細胞内でFK506結合蛋白（FKBP）と結合後、カルシニューリンの活性を阻害し、IL-2をはじめとする各種サイトカインの産生を抑制することにより拒絶反応を抑制します[1)]。

わが国では、1990年から臨床試験が開始され、1993年4月に「肝移植における拒絶反応の抑制」の適応が承認され、製品名プログラフ®として発売しました。以来、プログラフ®は「腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における拒絶反応の抑制」、「骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」、「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」で適応を取得し、現在は世界90ヵ国以上で発売しております（2023年12月現在）。

グラセプター®カプセルは既存のプログラフ®カプセルと同様の有効性と安全性を維持しながら、1日1回投与を可能にするタクロリムス徐放性製剤であり、効能又は効果は以下のとおりです。

○ 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

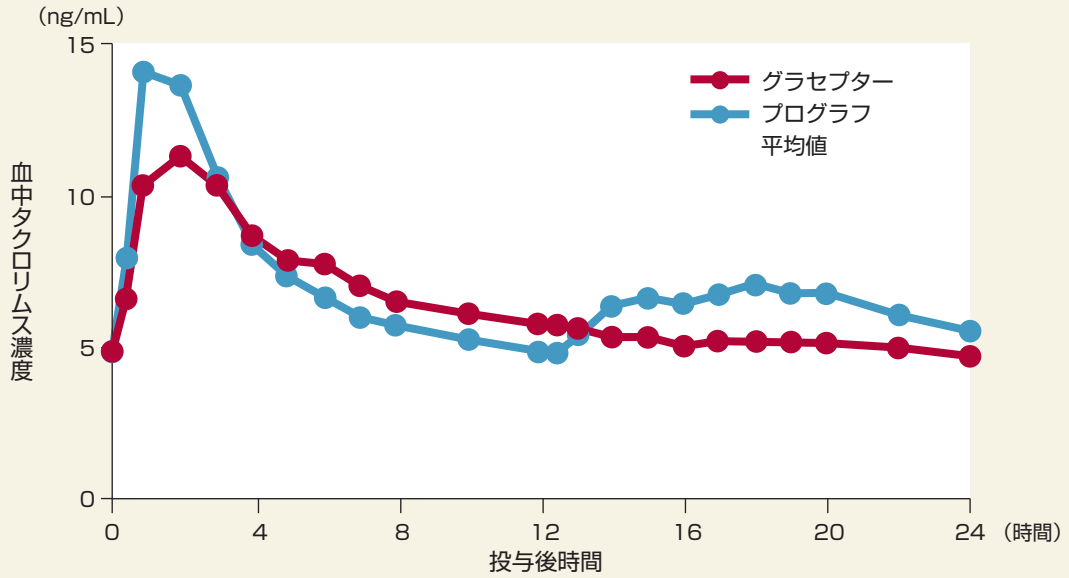
グラセプター®カプセルは、1日1回投与が可能となったことで、何種類もの薬剤を同時に服用し続ける移植患者さんの肉体的・精神的負担の軽減に貢献できるものと考えています。腎移植患者における免疫抑制剤のコンプライアンスと予後の関係を調査した海外36試験のメタ解析[2)]では、ノンコンプライアンス患者ではコンプライアンス良好患者より移植片喪失リスクが約7倍増加すると報告されていることから、1日1回投与になり、移植患者さんの服薬コンプライアンスが向上されれば、より確実な移植臓器の長期生着や患者さんの長期生存が期待できます。さらに、タクロリムスの徐放化に伴い最高血中濃度がプログラフ®カプセルと比較して同程度以下であれば、副作用を軽減できる可能性があります。

本冊子は、このようなグラセプター®カプセルの特徴を踏まえ、電子化された添付文書の記載を基に、医療現場における本剤の適正使用の推進を目的に作成いたしました。

❷ グラセプター®カプセルについて

グラセプター®カプセル及びプログラフ®カプセルを健康成人24例に反復経口投与した海外第I相試験[3]における同じ1日用量のグラセプター®カプセルとプログラフ®カプセルの定常状態の薬物動態は**図1**のとおりでした。また、AUCとトラフ濃度の相関係数※は、グラセプター®カプセル投与時0.966、プログラフ®カプセル投与時0.929であり、グラセプター®カプセルはプログラフ®カプセルと同様にトラフ濃度をモニタリングしながら、投与量の調節が可能であると考えられました。

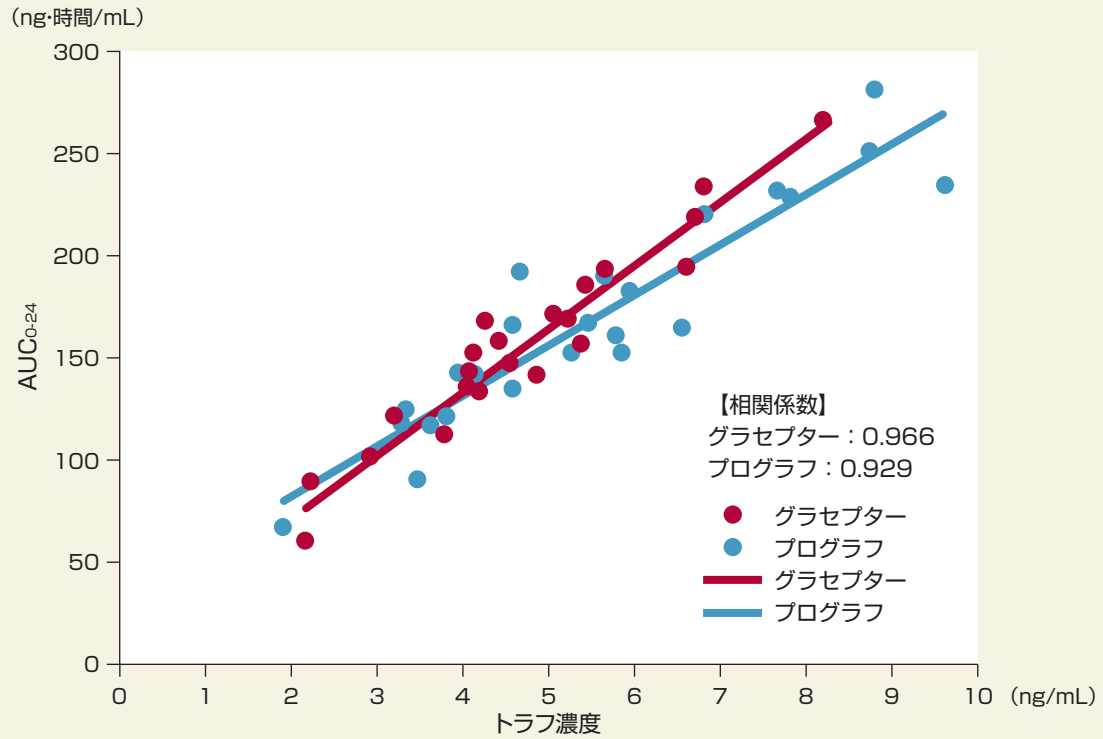
※：相関係数が±0.7～±1の場合、2つの変数の間には「高い相関がある」とみなした。



【対象・投与方法】外国人健康成人男性25例に、グラセプターカプセル4mgを1日1回又は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（2剤2期の非盲検クロスオーバー試験）。
【評価方法】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、定常状態における血中タクロリムス濃度の推移を検討した。

図1 健康成人男性にグラセプター®カプセル（4mg1日1回）及びプログラフ®カプセル（2mg1日2回）を10日間反復経口投与したときの平均タクロリムス濃度（薬物動態解析対象：n=24）（外国人データ）

承認時評価資料（健康成人・薬物動態）[DIR080039]



【対象・投与方法】外国人健康成人男性25例に、グラセプターカプセル4mgを1日1回又は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（2剤2期の非盲検クロスオーバー試験）。

【評価方法】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、算出した薬物動態パラメータからAUC0-24とトラフ濃度の関係を検討した。

図2 健康成人男性にグラセプター®カプセル（4mg1日1回）及びプログラフ®カプセル（2mg1日2回）を10日間反復経口投与したときのAUC0-24とトラフ濃度の関係（薬物動態解析対象：n=24）（外国人データ）

承認時評価資料（健康成人・薬物動態）[DIR080039]

【グラセプター】
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0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
〈肝移植の場合〉
通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2参照]
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。[電子添文16.1.3、16.1.4参照]
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.1参照]
〈骨髄移植〉
7.8 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 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]
〈骨髄移植〉
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。

2 グラセプター®カプセルの安全性

2-1 腎移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性

本剤は、国内での第Ⅲ相臨床試験は実施されておりません。海外での第Ⅲ相試験が国内の承認時評価資料となったため、一部承認外の用法及び用量注)が含まれるデータですがご紹介します。

① 新規腎移植臨床試験（海外データ）

海外新規腎移植患者を対象としたグラセプター®カプセル投与群（以下、グラセプター®群）、プログラフ®カプセル投与群（以下、プログラフ®群）の2群で薬物動態を比較検討することを目的として第Ⅱ相試験[4]が、また、グラセプター®群、プログラフ®群、シクロスポリンマイクロエマルジョン投与群（以下、シクロスポリン群）の3群で有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験[5)6)7)]が実施されています（**表1**）。

表1 新規腎移植患者における第Ⅱ相・第Ⅲ相比較試験の概要（海外データ）

試験区分	試験施設数	試験デザイン	対象	試験薬 用法及び用量	グラセプター投与期間	評価項目
第Ⅱ相	海外 20 施設	プログラフカプセルを対照とした多施設非盲検無作為化比較試験	新規腎移植患者 119例 グラセプター群：60例 プログラフ群：59例	グラセプター群： 開始用量 0.20mg/kg/日 1日1回経口投与 プログラフ群： 開始用量 0.20mg/kg/日 1日2回経口投与	6週間	主要評価項目： ・1日目、14日目、6週目における全身曝露（$AUC_{0\text{-}24}$） 副次評価項目： ・C_{max}、t_{max}、C_{12}又はC_{24}（C_{min}） ・生検で確認した急性拒絶反応の発現割合及び発現までに要した時間 ・拒絶反応の発現割合 ・生検で確認した急性拒絶反応のGrade ・患者生存率及び臓器生着率 ・有害事象発現割合
第Ⅲ相	海外 60 施設	プログラフカプセル、シクロスポリンを対照とした多施設非盲検無作為化比較試験（検証試験）	新期腎移植患者 638例 グラセプター群：214例 プログラフ群：212例 シクロスポリン群：212例	グラセプター群： 開始用量 0.15～0.20mg/kg/日 1日1回経口投与 プログラフ群： 開始用量 0.15～0.20mg/kg/日 1日2回経口投与 シクロスポリン群： 開始用量 8～10mg/kg/日※ 1日2回経口投与	1年間	<有効性> 主要評価項目（検証項目）： ・無効率 副次評価項目： ・患者の1年生存率及び臓器の1年生存率 ・6ヵ月及び1年でのBCAR（Banff分類でGradeI以上に相当）発現割合 ・初回の急性拒絶反応発現までに要した時間 ・拒絶反応治療としての抗リンパ球抗体療法実施回数 ・拒絶反応の重篤度 ・拒絶反応が複数回認められた症例数 ・処置を講じた急性拒絶反応の件数 ・最初に割り付けられた療法が無効の症例数 ・最初に割り付けられた療法が無効のため投与群を変更した症例数 ・腎機能評価 <安全性> 有害事象、一般臨床検査値、バイタルサインに基づいて評価

※シクロスポリンの国内承認用量
腎移植：移植1日前から1日9～12mg/kg、1～2回に分服。1日2mg/kgずつ減量し、維持量1日4～6mg/kg。
BCAR：生検で確定診断された急性拒絶反応

承認時評価資料（腎移植患者・薬物動態）[DIR080051]
Silva, H. T. Jr. et al.：Am. J. Transplant. 7(3)：595-608, 2007[PRG20844]（承認時評価資料）
利益相反：本研究はアステラス製薬株式会社の支援により実施された。本論文はアステラス製薬株式会社のメディカルライティング部門によって立案および編集補助が行われた。
承認時評価資料（新規腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験）[DIR080053]
承認時評価資料（A Phase Ⅲ, Randomized, Open-Label, Comparative, MultiCenter Study to Assess the Safety and Efficacy）[DIR210200]

【グラセプター】
注) 6. 用法及び用量（抜粋）
〈腎移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2参照]
〈肝移植、腎移植〉
7.6 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[電子添文16.1.2、17.2.1、17.2.2参照]

第Ⅲ相新規腎移植試験[5)6)7)]での副作用発現割合、主な副作用は**表2**のとおりでした。重篤な有害事象はグラセプター®群に97例（サイトメガロウイルス感染10例、胃腸炎9例、尿路感染、下痢、血中クレアチニン増加各8例）※、プログラフ®群に109例（サイトメガロウイルス感染12例、血中クレアチニン増加11例、下痢9例、尿路感染、脱水各7例）※、シクロスポリン群に110例（血中クレアチニン増加13例、サイトメガロウイルス感染、尿路感染各11例、発熱7例、脱水5例）※みられました。投与中止に至った副作用はグラセプター®群に9例（神経障害、感覚鈍麻各2例）※※、プログラフ®群に9例（振戦、糖尿病各2例）※※、シクロスポリン群に22例（歯肉増殖、中毒性ネフロパシー各4例、血中クレアチニン増加、薬剤毒性、治療薬毒性各2例）※※みられました。副作用による死亡はグラセプター®群に1例（投与中止後死亡、リンパ球性脈絡髄膜炎）、プログラフ®群に4例（いずれも投与中止後死亡、敗血症2例、血胸を伴う転移性腎癌、粟粒結核各1例）、シクロスポリン群に2例（いずれも投与中止後死亡、脳炎、憩室炎各1例）みられました。

※：内訳は上位5事象を記載
※※：内訳は2例以上発現した事象のみを記載（重複あり）

表2 副作用注)（少なくともいずれかの群で、発現割合5%以上の副作用）（海外データ）

	グラセプター群 (n=214)	プログラフ群 (n=212)	シクロスポリン群 (n=212)
全事象	129(60.3)	135(63.7)	132(62.3)
代謝及び栄養障害			
低マグネシウム血症	25(11.7)	25(11.8)	17(8.0)
糖尿病	16(7.5)	18(8.5)	3(1.4)
高血糖	15(7.0)	13(6.1)	9(4.2)
高カリウム血症	14(6.5)	22(10.4)	10(4.7)
高脂血症	11(5.1)	12(5.7)	23(10.8)
神経系障害			
振戦	53(24.8)	55(25.9)	32(15.1)
臨床検査			
血中クレアチニン増加	22(10.3)	27(12.7)	23(10.8)
傷害、中毒及び処置合併症			
治療薬毒性	6(2.8)	12(5.7)	10(4.7)
血管障害			
高血圧	20(9.3)	14(6.6)	23(10.8)
全身障害及び投与局所様態			
末梢性浮腫	8(3.7)	5(2.4)	12(5.7)
内分泌障害			
男性型多毛症	0	0	14(6.6)

注）治験責任医師が治験薬との関連性を「あり」「多分あり」「可能性あり」と判断した事象。　（　）：%

Silva, H. T. Jr. et al.：Am. J. Transplant. 7(3)：595-608, 2007［PRG20844］（承認時評価資料）
利益相反：本研究はアステラス製薬株式会社の支援により実施された。本論文はアステラス製薬株式会社のメディカルライティング部門によって立案および編集補助が行われた。
承認時評価資料（新規腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験）［DIR080053］

注）【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
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。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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］

❷ 腎移植切り換え試験（海外データを含む）

国内及び海外腎移植患者を対象にしたプログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの切り換え試験が3試験実施されています[8)9)10)11)]（**表3**）。

表3 安定期腎移植患者を対象に薬物動態を検討した切り換え試験一覧（海外データを含む）

試験区分	試験施設数	試験デザイン	対象	試験薬用法及び用量	グラセプター投与期間（継続期間）	評価項目
第Ⅱ相	国内4施設	多施設非盲検2剤2期切り換え試験	移植後6ヵ月以上経過し、プログラフを3ヵ月以上服用している安定期腎移植患者37例	プログラフ1日2回経口投与（1w）→同じ1日用量でグラセプター1日1回経口投与に切り換え	12週間	<薬物動態> 薬物動態パラメータ <安全性> 有害事象の有無、程度、重篤度、試験薬との関連性など <拒絶反応> 拒絶反応の有無、型、程度など、全血中タクロリムスのトラフ濃度
第Ⅱ相	海外9施設	多施設非盲検2剤2期切り換え試験	移植後6ヵ月以上経過し、プログラフを服用中の安定期腎移植患者68例	プログラフ1日2回経口投与（1w）→同じ1日用量でグラセプター1日1回経口投与に切り換え	4週間（2年）	<薬物動態> 曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）、C_{max}、C_{min}（トラフ濃度）、t_{max} <有効性> 評価せず（腎機能廃絶、急性拒絶反応の集計のみ） <安全性> 臨床検査、バイタルサイン、有害事象に基づいて評価
第Ⅱ相	海外7施設	多施設非盲検2剤4期切り換え試験	移植後6ヵ月以上経過し、プログラフを服用中の安定期腎移植患者69例	プログラフ1日2回経口投与（2w）→同じ1日用量でグラセプター1日1回経口投与に切り換え（2w）→同じ1日用量でプログラフに切り換え（2w）→同じ1日用量でグラセプターに切り換え（2w）	2×2週間（1年）	<薬物動態> 主要評価項目: 定常状態下の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$） 副次的評価項目: C_{max}、t_{max}、C_{min}、$AUC_{0\text{-}24}$とC_{min}との相関性 <有効性> 評価せず <安全性> 有害事象発現割合、拒絶反応、臨床検査項目、バイタルサイン

承認時評価資料（安定期腎移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験）[DIR080045]
Alloway, R. et al.：Transplant. Proc. 37(2)：867-870, 2005 [PRG17724]
利益相反：本研究は藤沢薬品工業株式会社（旧）の支援により実施された。著者のうち3名は藤沢薬品工業株式会社（旧）の社員である。
承認時評価資料（腎移植患者・薬物動態）[DIR080046]
承認時評価資料（腎移植患者・薬物動態）[DIR080047]

【グラセプター】

1. 警告（抜粋）
〈効能共通〉
1.2 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。[電子添文16.1.3、16.1.4参照]

6. 用法及び用量（抜粋）
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7.用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。[電子添文16.1.3、16.1.4参照]
〈肝移植、腎移植〉
7.6 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[電子添文16.1.2、17.2.1、17.2.2参照]

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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]

国内第Ⅱ相腎移植切り換え試験[8]での副作用発現割合、主な副作用は**表4**のとおりでした。本試験において重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例はみられませんでした。

表4-1 グラセプター®カプセル/プログラフ®カプセル投与時に発現した副作用

【副作用の合計[a]】

	試験開始前11週間のプログラフ投与時[b]	プログラフ投与時	グラセプター投与時
投与期間	11週間	**1週間**	**12週間**
評価例数	37	37	35
発現件数	—[c]	3	13
感染症以外の副作用	0	0	3
感染症	11	1	10
臨床検査値異常変動	—	2	0
発現例数(発現割合)	—[c]	2(5.4)	12(34.3)
感染症以外の副作用	0	0	3(8.6)
感染症	10(27.0)	1(2.7)	9(25.7)
臨床検査値異常変動	—	1(2.7)	0
投与中止例数(中止率)		0	0
死亡例数(死亡率)		0	0

a)治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。
b)参考として試験開始前11週間を遡って調査したプログラフ投与時の副作用
c)臨床検査値異常変動データがないため、算出していない。

( ):%

【感染症以外の副作用[a]】

		試験開始前11週間のプログラフ投与時[b]					プログラフ投与時					グラセプター投与時				
		発現例数	程度				発現例数	程度				発現例数	程度			
			軽度	中程度	高度	判定なし		軽度	中程度	高度	判定なし		軽度	中程度	高度	判定なし
眼障害	眼痛											1(2.9)	1			
神経系障害	体位性めまい											1(2.9)	1			
	頭痛											1(2.9)	1			

a)治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。
b)参考として試験開始前11週間を遡って調査したプログラフ投与時の副作用

( ):%

承認時評価資料(安定期腎移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験)[DIR080045]

表4-2 グラセプター®カプセル/プログラフ®カプセル投与時に発現した副作用

【感染症[a)]】

		試験開始前11週間のプログラフ投与時[b)]					プログラフ投与時					グラセプター投与時				
		発現例数	程度				発現例数	程度				発現例数	程度			
			軽度	中程度	高度	判定なし		軽度	中程度	高度	判定なし		軽度	中程度	高度	判定なし
全身障害及び投与局所様態	発熱	1(2.7)	1									2(5.7)	2			
感染症及び寄生虫症	インフルエンザ	1(2.7)		1												
	鼻咽頭炎	4(10.8)	4									4(11.4)	4			
	上気道感染											1(2.9)	1			
	尿路感染											1(2.9)	1			
	細菌性胃腸炎											1(2.9)	1			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻漏	1(2.7)	1													
	上気道の炎症	4(10.8)	4									1(2.9)	1			
	咽喉頭疼痛						1(2.7)	1								

a)治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。
b)参考として試験開始前11週間を遡って調査したプログラフ投与時の感染症

( ):%

【臨床検査値異常変動】

	プログラフ投与時					グラセプター投与時				
	発現例数	程度				発現例数	程度			
		軽度	中程度	高度	判定なし		軽度	中程度	高度	判定なし
白血球数増加	1(2.7)				1※					
好中球百分率増加	1(2.7)				1※					

※:「医薬品等の副作用の重篤度分類」外の項目のため判定なし

( ):%

承認時評価資料(安定期腎移植患者を対象とした国内第II相試験)[DIR080045]

2-2 肝移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性

一部承認外の用法及び用量注)が含まれるデータですが、承認時評価資料であるためご紹介します。

プログラフ®カプセル及びグラセプター®カプセル投与後の薬物動態の比較を主目的として、肝移植患者では3つの試験[12)13)14)]が実施されました(**表5**)。本項では、各試験において副次的に評価された安全性データについてご紹介させていただきます。

表5 肝移植患者における第Ⅱ相試験の概要(海外データ)

試験区分	試験の種類	試験施設数	試験目的	試験デザイン	対象(治験薬投与完了例数)	治験薬用法及び用量	グラセプター投与期間(継続期間)	評価項目
第Ⅱ相	新規肝移植試験	海外21施設	薬物動態 有効性 安全性	プログラフカプセルを対照とした多施設非盲検無作為化比較試験	新規肝移植患者 グラセプター群:67例(51例) プログラフ群:62例(42例)	グラセプター群: 開始用量 0.10~0.15mg/kg/日 1日1回経口投与 プログラフ群: 開始用量 0.10~0.15mg/kg/日 1日2回経口投与	6週間	主要評価項目 ・1日目、14日目、6週目における全身曝露($AUC_{0\text{-}24}$) 副次評価項目 ・C_{max}、t_{max}、C_{12}又はC_{24} ・生検で確認した急性拒絶反応の発現割合及び発現までに要した時間 ・急性拒絶反応の発現割合 ・急性拒絶反応の重篤度 ・患者生存率及び臓器生着率 ・有害事象発現割合
第Ⅱ相	切り換え試験	海外10施設	薬物動態 長期安全性 忍容性	多施設非盲検2剤4期切り換え試験	移植後6ヵ月以上経過し、プログラフを服用中の安定期肝移植患者70例(65例)	プログラフ1日2回経口投与(2w)→同じ1日用量でグラセプター1日1回経口投与に切り換え(2w)→同じ1日用量でプログラフに切り換え(2w)→同じ1日用量でグラセプターに切り換え(2w)	2×2週間(2年)	<薬物動態>曝露量($AUC_{0\text{-}24}$)、C_{max}、C_{min}(トラフ濃度)、t_{max} <有効性>評価せず(移植肝機能廃絶、急性拒絶反応の発現頻度のみ集計) <安全性>有害事象、一般臨床試験の結果及びバイタルサインに基づいて評価
第Ⅱ相	小児切り換え試験	海外5施設	薬物動態 長期安全性 忍容性	多施設非盲検2剤2期切り換え試験	移植後6ヵ月以上経過し、プログラフを服用中の安定期小児肝移植患者19例(18例)	プログラフ1日2回経口投与(1w)→同じ1日用量でグラセプター1日1回経口投与に切り換え	1週間(1年)	<薬物動態>曝露量($AUC_{0\text{-}24}$)、C_{max}、C_{min}(トラフ濃度) <有効性>評価せず(移植肝機能廃絶、急性拒絶反応の発現頻度のみ集計) <安全性>有害事象、一般臨床検査、理学的検査の結果及びバイタルサインに基づいて評価

承認時評価資料(新規肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験)[DIR080052]
承認時評価資料(安定期肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験)[DIR080048]
承認時評価資料(安定期小児肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験)[DIR080049]

【グラセプター】

1. 警告(抜粋)
〈効能共通〉
1.2 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。[電子添文16.1.3、16.1.4参照]

6. 用法及び用量(抜粋)
〈肝移植の場合〉
通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10~0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植)〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈効能共通〉
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2参照]
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。[電子添文16.1.3、16.1.4参照]
〈肝移植、腎移植〉
7.6 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[電子添文16.1.2、17.2.1、17.2.2参照]

注)【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量(抜粋)
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈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]

2-2 肝移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性

新規肝移植試験[12]での有害事象発現割合はグラセプター®群95.5%(64/67例)、プログラフ®群100%(62/62例)、主な副作用は**表6**のとおりでした。グラセプター®群とプログラフ®群で高頻度に発現した副作用は、腎不全、インスリン依存性糖尿病、高血圧NOS、高血糖NOSであり、両群で発現割合に差は認められませんでした。重篤な有害事象(MedDRA高位語)はグラセプター®群に32例[呼吸不全(新生児を除く)5例、胆管の構造及びその他の障害、腎不全及び腎機能障害各4例、感染症NEC、肝血管障害各3例、下気道及び肺感染、部位不明の処置合併症各2例、敗血症・菌血症及びウイルス血症、消化管及び肝胆道系処置合併症各1例]※、プログラフ®群に22例[腎不全及び腎機能障害4例、敗血症・菌血症及びウイルス血症、肝血管障害、消化管及び肝胆道系処置合併症、部位不明の処置合併症、発作及びてんかん発作NEC各3例、下気道及び肺感染、胆管の構造及びその他の障害、肺血栓及び塞栓症各2例、呼吸不全(新生児を除く)1例]※みられました。投与中止に至った有害事象(MedDRA高位語)はグラセプター®群に神経系障害NEC、腎不全及び腎機能障害各1例、プログラフ®群に下気道及び肺感染、敗血症・菌血症及びウイルス血症、神経系障害NEC、精神障害NEC各1例がみられました。副作用による死亡はプログラフ®群に1例(肺炎NOS)みられました。

※:内訳はいずれかの群でMedDRA高位語において3.2%以上に認められた事象のみを記載

表6 新規肝移植試験における副作用(高位語において発現割合7.5%以上)(海外データ)注)

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

注)治験責任医師が治験薬との関連性を「あり」「多分あり」「可能性あり」と判断した事象。
※:MedDRAによる副作用の表記は器官別大分類、高位グループ用語、高位語、基本語、下層語の5階層構造による分類。
※※:NEC=Not Elsewhere Classified(他に分類されないもの)
※※※:NOS=Not Otherwise Specified(他に特定されないもの)

承認時評価資料(新規肝移植患者を対象とした海外第II相試験)[DIR080052]

表7 新規肝移植試験における感染症(少なくとも一方の群で、発現割合3.0%以上)(海外データ)注)

	グラセプター群(n=67)	プログラフ群(n=62)
創傷感染	6(9.0)	2(3.2)
単純ヘルペス	5(7.5)	0
肺炎	3(4.5)	4(6.5)
尿路感染※	3(4.5)	3(4.8)
サイトメガロウイルス感染	3(4.5)	2(3.2)
カテーテル関連感染	3(4.5)	1(1.6)
感染※	3(4.5)	1(1.6)
敗血症※	2(3.0)	2(3.2)
感染性肝炎※	2(3.0)	1(1.6)
カンジダ感染※	2(3.0)	1(1.6)
クロストリジウム性大腸炎	2(3.0)	0
敗血症性ショック	1(1.5)	2(3.2)
口腔カンジダ症	0	2(3.2)

( ):%

注)治験薬と「関連性なし」と判定された症例を含む。
※:NOS=Not Otherwise Specified(他に特定されないもの)

承認時評価資料(新規肝移植患者を対象とした海外第II相試験)[DIR080052]

肝移植切り換え試験[13]での副作用発現割合、主な副作用は**表8**のとおりでした。高頻度にみられた副作用の発現割合は、グラセプター®カプセル投与時に振戦4.3%（3例）（15～28日目）、軟便3.0%（2例）（43～56日目）など、プログラフ®カプセル投与時に悪心、高カリウム血症各3.0%（各2例）（29～42日目）などでした。重篤な副作用はプログラフ®カプセル投与時に2例（嘔吐及び頭痛、高カリウム血症各1例）みられました。投与中止に至った有害事象はグラセプター®カプセル投与時に3例※※（グレードⅢの高度拒絶反応、慢性胆汁うっ滞及び非アルコール性脂肪肝炎・高度の胆汁うっ滞、血圧上昇・口渇・振戦・尿量増加各1例）、プログラフ®カプセル投与時に1例※※（血中ビリルビン増加）みられました。本試験において死亡例はみられませんでした。

※※：プログラフ®カプセル投与時の1例は、グラセプター®カプセル投与時3例のうちの1例と同一例

表8 肝移植切り換え試験における副作用（海外データ）注)

	1～14日目 プログラフ(n=70)	15～28日目 グラセプター(n=69)	29～42日目 プログラフ(n=67)	43～56日目 グラセプター(n=67)
全事象	4(5.7)	9(13.0)	6(9.0)	7(10.4)
胃腸障害				
下痢※	1(1.4)	1(1.4)	0	1(1.5)
消化不良	0	1(1.4)	0	1(1.5)
軟便	0	2(2.9)	0	2(3.0)
悪心	1(1.4)	0	2(3.0)	0
嘔吐※	1(1.4)	0	1(1.5)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	0	0	0	1(1.5)
びくびく感	0	1(1.4)	0	1(1.5)
感染症及び寄生虫症				
限局性感染	1(1.4)	0	0	0
臨床検査				
ALT増加	0	0	0	1(1.5)
AST増加	0	0	0	1(1.5)
血中ビリルビン増加	0	0	1(1.5)	0
血中クレアチニン増加	0	1(1.4)	0	1(1.5)
血圧上昇	0	1(1.4)	0	0
代謝及び栄養障害				
高カリウム血症	0	0	2(3.0)	0
低マグネシウム血症	0	0	1(1.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	0	1(1.4)	0	1(1.5)
神経系障害				
頭痛	1(1.4)	2(2.9)	1(1.5)	1(1.5)
片頭痛※	1(1.4)	0	0	0
振戦	1(1.4)	3(4.3)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
副鼻腔うっ血	0	1(1.4)	0	1(1.5)

注）治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。 ( ):%
※：NOS=Not Otherwise Specified（他に特定されないもの）

承認時評価資料（安定期肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080048]

小児肝移植切り換え試験[14]での副作用発現割合は**表9**のとおりであり、グラセプター®カプセル投与9日目に軽度の振戦が1例にみられました。その後も症状が持続しましたが、投与量は変更されませんでした。本試験において重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡例はみられませんでした。

表9 小児肝移植切り換え試験における副作用（海外データ）注)

	1～7日目 プログラフ(n=19)	8～14日目 グラセプター(n=18)
全事象	0	1(5.6)
神経系障害		
振戦	0	1(5.6)

注）治験薬との関連が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。 ( ):%
また、試験期間終了後のグラセプター継続投与において、16日目に軽度の頭痛が1例発現した。

承認時評価資料（安定期小児肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080049]

2-3 骨髄移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性

一部承認外の用法及び用量注)が含まれるデータですが、承認時評価資料であるためご紹介します。

国内にて、HLA適合同胞間以外の新規骨髄移植患者を対象にグラセプター®カプセルを投与したときのGVHD予防効果及び安全性を検討することを目的に、新規骨髄移植患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験[15)16)]を実施しました(**表10**)。

表10 骨髄移植患者における第Ⅱ相試験の概要

試験区分	試験の種類	試験施設数	試験目的	試験デザイン	対象 [グラセプター投与例数/治験薬投与例数(完了例数)]	治験薬用法及び用量	グラセプター投与期間(継続期間)	評価項目
第Ⅱ相	骨髄移植試験	国内7施設	有効性 安全性 薬物動態	多施設 非盲検 非対照 試験	HLA適合同胞間以外の新規骨髄移植患者 20例 [15例/20例(13例)]	グラセプター、プログラフ注射液のいずれかで投与開始 グラセプター: 初期用量0.12mg/kg 1日1回朝経口投与 プログラフ注射液: 初期用量0.03mg/kg 24時間点滴静注	移植後14週目まで	<有効性> 主要評価項目: ・急性GVHDの有無・程度(移植後100日目までのGrade Ⅱ以上の急性GVHDの累積発現割合) 副次評価項目: ・慢性GVHDの有無 ・造血回復日 ・生着日 ・拒絶日 ・原疾患の再発 ・被験者の生存 <安全性> ・有害事象の程度 ・有害事象の重篤度 ・有害事象と試験薬との関連性
第Ⅱ相	継続試験	国内7施設	安全性 有効性	多施設 非盲検 非対照 試験	骨髄移植試験に参加した患者のうち、移植後100日目までの投与が完了し、100日目以降も継続投与が必要と判断された患者 11例 [11例/11例(3例)]	グラセプター: 第Ⅱ相骨髄移植試験終了時と同一用量で投与開始	移植後52週目まで	<有効性> ・慢性GVHDの有無 ・急性GVHDの有無・程度 ・拒絶日 ・原疾患の再発 ・被験者の生存 <安全性> ・有害事象の程度 ・有害事象の重篤度 ・有害事象と試験薬との関連性

承認時評価資料(新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験)[DIR080054]
承認時評価資料(新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相継続試験)[DIR080055]

【グラセプター】
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
〈骨髄移植〉
5.2 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

6. 用法及び用量(抜粋)
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植)〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈効能共通〉
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2参照]

注) **【プログラフ注射液】**
6. 用法及び用量(抜粋)
〈骨髄移植の場合〉
通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.4 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[電子添文16.1.3、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照]

安全性に関しては、グラセプター®カプセル投与開始後に認められた移植後100日目までの副作用発現割合、主な副作用は**表11～13**のとおりであり、これまでにプログラフ®で報告されたものと同様でした。重篤な副作用はグラセプター®カプセル投与時に3例（サイトメガロウイルス抗原陽性、帯状疱疹、出血性膀胱炎・血中ビリルビン増加※・血中尿素増加※各1例）みられました。投与中止に至った副作用はグラセプター®カプセル投与時に2例（血中ブドウ糖増加、血中クレアチニン増加各1例）、プログラフ®注射液投与時に1例（発熱）みられました。副作用による死亡はグラセプター®カプセル投与時に1例（多臓器不全※）、プログラフ®注射液投与時に1例（脳梗塞）みられました。

※：グラセプター®カプセル投与中止後に発現

表11 副作用（感染症以外）注)

	全試験期間					グラセプター投与開始後				
解析対象例数	20					15				
発現件数	45					13				
発現例数（発現割合）	14(70.0)					7(46.7)				
投与中止例数（中止率）	1(5.0)					0				
	発現例数	程度				発現例数	程度			
		軽度	中程度	高度	判定なし		軽度	中程度	高度	判定なし
眼障害										
乾性角結膜炎	1(5.0)	1								
胃腸障害										
胃炎	1(5.0)	1								
悪心	1(5.0)	1				1(6.7)	1			
全身障害及び投与局所様態										
多臓器不全	1(5.0)			1		1(6.7)			1	
浮腫	2(10.0)	2								
疼痛	1(5.0)	1								
発熱	4(20.0)	3		1		1(6.7)	1			
臨床検査										
血圧上昇	3(15.0)	2	1			1(6.7)		1		
体重減少	2(10.0)				2	2(13.3)				2
体重増加	3(15.0)				3	1(6.7)				1
筋骨格系及び結合組織障害										
四肢痛	3(15.0)	1	2							
神経系障害										
脳梗塞	1(5.0)			1						
味覚異常	1(5.0)	1								
頭痛	3(15.0)	3	1							
感覚減退	4(20.0)	3	1			1(6.7)		1		
錯感覚	4(20.0)	4								
振戦	4(20.0)	3	1			2(13.3)	1	1		
精神障害										
不眠症	1(5.0)	1								
腎及び尿路障害										
出血性膀胱炎	1(5.0)			1		1(6.7)			1	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害										
胸水	1(5.0)	1								
皮膚及び皮下組織障害										
紅斑	1(5.0)	1				1(6.7)	1			
そう痒症	1(5.0)	1				1(6.7)	1			
発疹	1(5.0)	1								

注）治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。　　（ ）：%

承認時評価資料（新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験）[DIR080054]

2-3 骨髄移植患者におけるグラセプター®カプセルの安全性

表12 感染症[注)]

	全試験期間				グラセプター投与開始後			
解析対象例数	20				15			
発現件数	37				19			
発現例数(発現割合)	16(80.0)				12(80.0)			
投与中止例数(中止率)	0				0			
	発現例数	程度			発現例数	程度		
		軽度	中程度	高度		軽度	中程度	高度
全身障害及び投与局所様態								
発熱	8(40.0)	6	3		1(6.7)	1		
感染症及び寄生虫症								
膀胱炎	2(10.0)	2			1(6.7)	1		
サイトメガロウイルス感染	5(25.0)	5			4(26.7)	4		
単純ヘルペス	2(10.0)	2			2(13.3)	2		
帯状疱疹	3(15.0)	2	1		3(20.0)	2	1	
鼻咽頭炎	1(5.0)	1			1(6.7)	1		
肺炎	2(10.0)	2			1(6.7)	1		
歯髄炎	1(5.0)	1						
尿路感染	1(5.0)		1					
サイトメガロウイルス性腸炎	1(5.0)		1					
細菌感染	1(5.0)		1					
真菌性肺炎	1(5.0)		1					
臨床検査								
サイトメガロウイルス抗原陽性	5(25.0)	5			4(26.7)	4		
ヒトヘルペスウイルス6血清学的検査陽性	1(5.0)	1						
腎及び尿路障害								
出血性膀胱炎	1(5.0)		1					
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
上気道の炎症	2(10.0)	2			2(13.3)	2		

注)治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。 ( ):%

承認時評価資料(新規骨髄移植患者を対象とした国内第II相試験)[DIR080054]

表13 臨床検査値異常変動注)

	全試験期間					グラセプター投与開始後				
解析対象例数	20					15				
発現件数	112					47				
発現例数(発現割合)	19(95.0)					9(60.0)				
投与中止例数(中止率)	2(10.0)					2(13.3)				
	発現例数	程度				発現例数	程度			
		軽度	中程度	高度	判定なし		軽度	中程度	高度	判定なし
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(20.0)	1	3			2(13.3)	1	1		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(35.0)	1	6			2(13.3)		2		
血中アルカリホスファターゼ増加	5(25.0)	3	2			1(6.7)	1			
血中乳酸脱水素酵素増加	5(25.0)	5				1(6.7)	1			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(30.0)	5	1			1(6.7)	1			
血中ビリルビン増加	3(15.0)	2		1		1(6.7)			1	
抱合ビリルビン増加	2(10.0)				2					
総蛋白減少	1(5.0)				1	1(6.7)				1
血中ブドウ糖増加	4(20.0)	1	2	2		1(6.7)			1	
グリコヘモグロビン増加	1(5.0)				1					
尿中ブドウ糖陽性	3(15.0)				3	2(13.3)				2
血中トリグリセリド増加	5(25.0)				5	2(13.3)				2
血中カリウム増加	8(40.0)	3	3	2		2(13.3)		1	1	
血中マグネシウム減少	9(45.0)				9	3(20.0)				3
血中塩化物増加	1(5.0)				1	1(6.7)				1
β_2ミクログロブリン増加	13(65.0)				13	6(40.0)				6
β-Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加	6(30.0)				6	3(20.0)				3
血中クレアチニン増加	9(45.0)	8	1			7(46.7)	6	1		
血中尿素増加	8(40.0)		6	2		6(40.0)		5	1	
血中尿酸増加	3(15.0)				3	3(20.0)				3
尿中蛋白陽性	7(35.0)	4	3			2(13.3)	1	1		
尿潜血陽性	2(10.0)	1	1							

注)治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。 ( ):%

承認時評価資料(新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験)[DIR080054]

3 グラセプター®カプセルの使用について

3-1 腎移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について

❶ 新規腎移植患者に使用する場合

【用法及び用量について】

> 通常、初期にはタクロリムスとして0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。
> 以後、症状に応じて適宜増減する。

グラセプター®カプセルがプログラフ®カプセルと同様の有効性と安全性を示した前述の海外第Ⅲ相比較試験のプロトコル上の初期用量を基に、初期投与量は0.15～0.20mg/kgと設定されています。

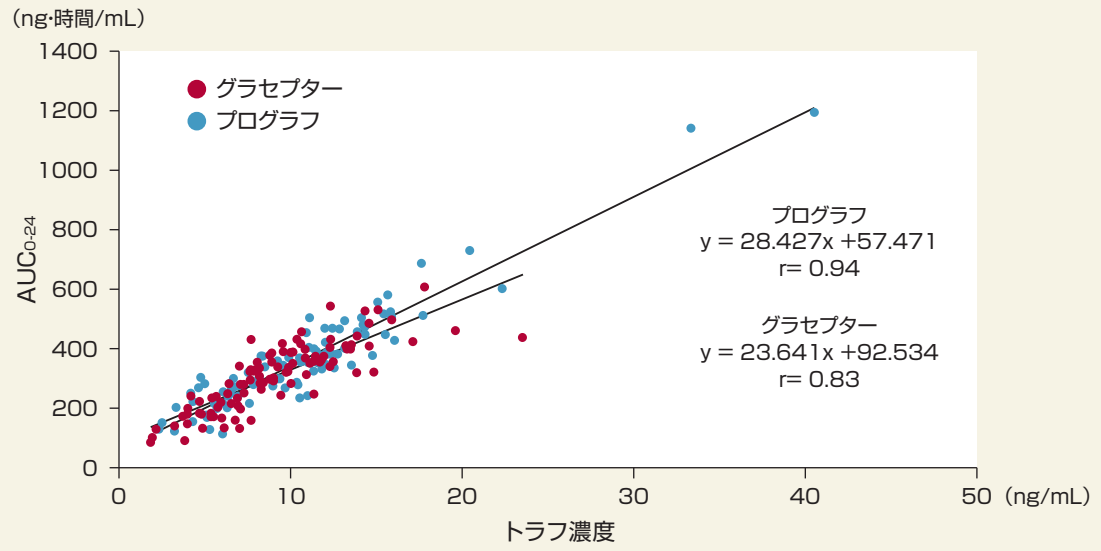
【血中濃度モニタリングと投与量調節について】

> **用法及び用量に関連する注意**
> 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ®経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。

海外において、新規腎移植患者のグラセプター®カプセル及びプログラフ®カプセルの薬物動態パラメータを比較する第Ⅱ相試験[4)]を実施しました。グラセプター®カプセルはプログラフ®カプセルと同じ1日用量で投与を開始し、その後はプログラフ®カプセルの現行用法に準じて、必要に応じ用量調節を行い、薬物動態を比較検討しました。

$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の相関係数※は、グラセプター®群が0.83、プログラフ®群が0.94であり、両群とも高い相関性を示し（**図3**）、グラセプター®カプセルはプログラフ®カプセルと同様にトラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節可能であると考えられました。

※：相関係数が±0.7～±1の場合、2つの変数の間には「高い相関がある」とみなした。



【対象・投与方法】外国人新規腎移植患者119例に、グラセプターカプセル0.20mg/kgを1日1回朝（60例）又はプログラフカプセル0.10mg/kgを1日2回朝夕（59例）、6週間経口投与した（非盲検無作為化比較試験）。
【評価方法】1日目、14日目、6週目に投与後24時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、算出した薬物動態パラメータから$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係を検討した。

図3 新規腎移植患者での$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係（外国人データ）

承認時評価資料（腎移植患者・薬物動態）[DIR080051]

投与開始後1日目の平均1日投与量はグラセプター®群0.189±0.010mg/kg/日、プログラフ®群0.185±0.024mg/kg/日でした。プログラフ®群に対するグラセプター®群のトラフ濃度の幾何平均比(90%CI)は、投与開始後1日目85.2%(65.3～111.1%)、14日目94.9%(81.9～110.1%)、6週目81.8%(71.2～93.9%)であり、投与開始後1日目のグラセプター®群のトラフ濃度はプログラフ®群に比べ低い結果でした。(**表14、図4、図5**)。

表14 新規腎移植患者でのAUC及びトラフ濃度(薬物動態解析対象例)(外国人データ)

【新規腎移植患者でのAUC0-24及びトラフ濃度】

	1日目			14日目			6週目		
	投与量(mg/kg/日)	AUC0-24(ng·時間/mL)	トラフ濃度※(ng/mL)	投与量(mg/kg/日)	AUC0-24(ng·時間/mL)	トラフ濃度※(ng/mL)	投与量(mg/kg/日)	AUC0-24(ng·時間/mL)	トラフ濃度※(ng/mL)
グラセプター群(n=34)	0.189 ±0.010	231.91 ±102.33	8.25 ±5.01	0.203 ±0.046	363.93 ±96.61	9.64 ±3.25	0.175 ±0.057	331.49 ±86.82	9.60 ±2.93
プログラフ群(n=32)	0.185 ±0.024	361.49 ±214.65	10.12 ±6.98	0.190 ±0.063	343.69 ±105.83	10.02 ±3.04	0.164 ±0.065	382.60 ±171.22	12.06 ±5.91

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

【新規腎移植患者でのAUC0-24及びトラフ濃度の比較(グラセプター/プログラフ)】

	1日目		14日目		6週目	
	AUC0-24	トラフ濃度※	AUC0-24	トラフ濃度※	AUC0-24	トラフ濃度※
幾何平均比(%)	67.6	85.2	107.0	94.9	89.1	81.8
90%CI(%)	54.9～83.3	65.3～111.1	94.3～121.4	81.9～110.1	78.7～100.9	71.2～93.9

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

【対象・投与方法】外国人新規腎移植患者119例に、グラセプターカプセル0.20mg/kgを1日1回朝(60例)又はプログラフカプセル0.10mg/kgを1日2回朝夕(59例)、6週間経口投与した(非盲検無作為化比較試験)。
【評価方法】1日目、14日目、6週目に投与後24時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、算出した薬物動態パラメータを比較した。
幾何平均比の90%CIが80～125%の範囲内であれば「両群は同等である」と定義した。

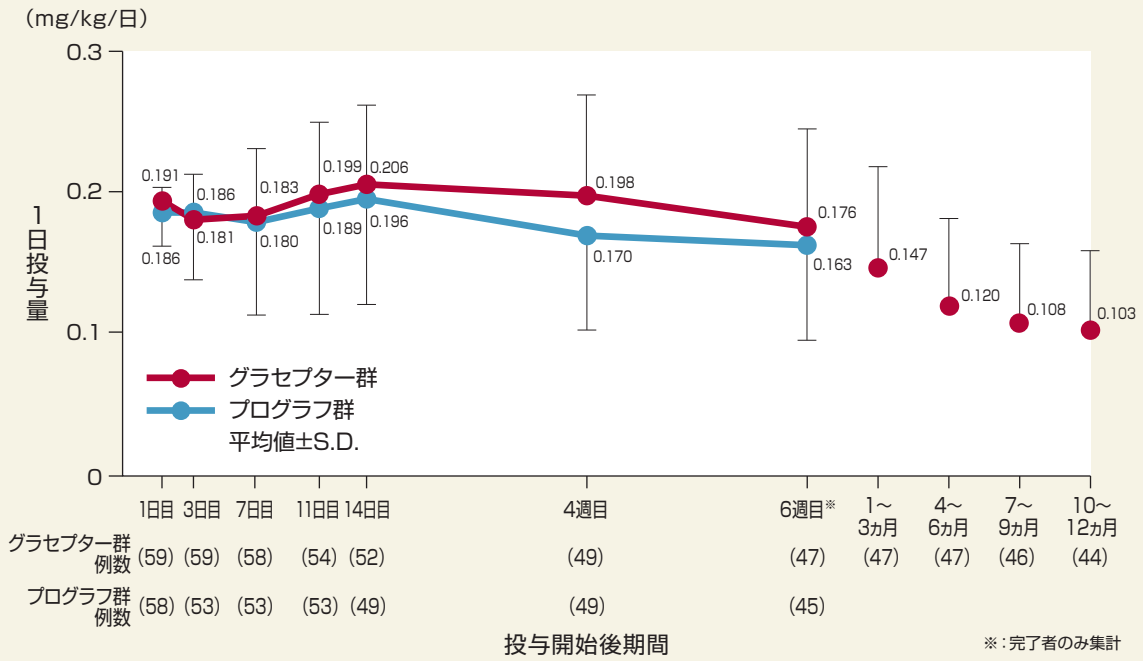
承認時評価資料(腎移植患者・薬物動態)[DIR080051]

【グラセプター】
6. 用法及び用量(抜粋)
〈腎移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2参照]
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与24時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.1参照]

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量(抜粋)
〈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。
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。

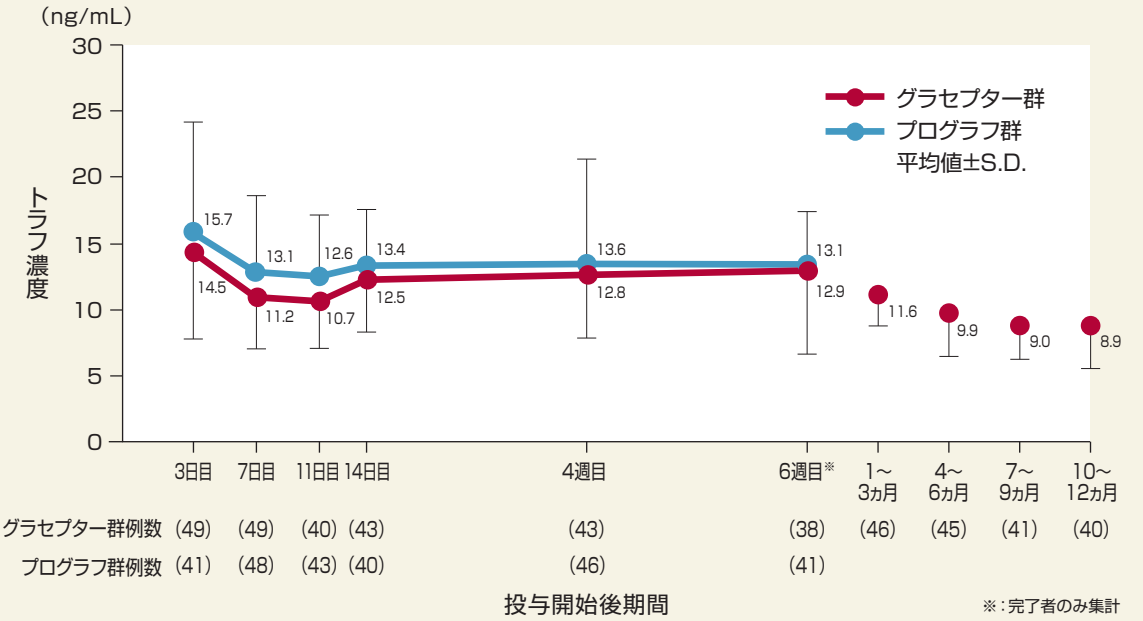
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与12時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.1参照]



【対象・投与方法】外国人新規腎移植患者119例に、グラセプターカプセル0.20mg/kgを1日1回朝(60例)又はプログラフカプセル0.10mg/kgを1日2回朝夕(59例)、6週間経口投与した(非盲検無作為化比較試験)。
【評価方法】6週目以降の継続試験期間を含め、投与開始後12ヵ月までの投与量の推移を検討した。

図4 新規腎移植患者における投与量の推移(外国人データ)

承認時評価資料(腎移植患者・薬物動態)[DIR080051]



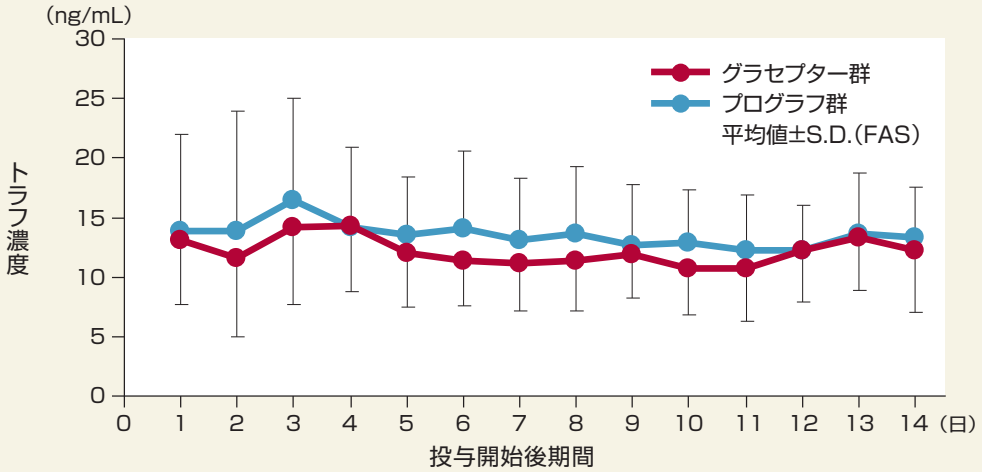
【対象・投与方法】外国人新規腎移植患者119例に、グラセプターカプセル0.20mg/kgを1日1回朝(60例)又はプログラフカプセル0.10mg/kgを1日2回朝夕(59例)、6週間経口投与した(非盲検無作為化比較試験)。
【評価方法】6週目以降の継続試験期間を含め、投与開始後12ヵ月までのトラフ濃度の推移を検討した。

図5 新規腎移植患者におけるトラフ濃度の推移(投与開始後12ヵ月までの推移)(外国人データ)

承認時評価資料(腎移植患者・薬物動態)[DIR080051]

したがって、術後初期の患者さんにグラセプター®カプセルを投与いただく場合は、プログラフ®経口製剤と比較して血中濃度が低く推移する可能性があるため、術後数日間は連日血中濃度を測定し、トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節するようお願いいたします。

なお、グラセプター®群とプログラフ®群のトラフ濃度の差は移植直後から小さく、プログラフ®カプセルと同様にトラフ濃度をモニタリングしながらグラセプター®カプセルの用量調節を行った結果、トラフ濃度は**図6**のように推移しました。



グラセプター：移植後1日目はn=2、2日目以降はn=36～51
プログラフ：移植後1日目はn=6、2日目以降はn=32～48

【対象・投与方法】外国人新規腎移植患者119例に、グラセプターカプセル0.20mg/kgを1日1回朝(60例)又はプログラフカプセル0.10mg/kgを1日2回朝夕(59例)、6週間経口投与した(非盲検無作為化比較試験)。
【評価方法】投与開始後14日目までのトラフ濃度の推移を検討した。

図6 新規腎移植患者におけるトラフ濃度の推移(投与開始後14日目までの推移)(外国人データ)

承認時評価資料(腎移植患者・薬物動態)[DIR080051]

【グラセプター】
6. 用法及び用量(抜粋)
〈腎移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2参照]
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与24時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.1参照]

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量(抜粋)
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈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。
7.3 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]

❷ プログラフ®経口製剤から切り換えて使用する場合

【用法及び用量について】

通常、プログラフ®経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

国内及び海外腎移植患者を対象に実施したプログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの切り換え試験において、グラセプター®カプセルはプログラフ®カプセルと同一の1日用量を投与することによって、有効性が確認されました。したがって、グラセプター®カプセルへの切り換え時は、投与しているプログラフ®経口製剤の同一1日用量を1日1回朝経口投与することと設定しました。

【血中濃度モニタリングと投与量調節について】

用法及び用量に関連する注意
プログラフ®経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ®経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。

国内第Ⅱ相腎移植切り換え試験[8]において、プログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへ同一用量で切り換えたときの$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ95%（88～103%）、101%（94～109%）であり、同等であることが示されました（**表15、図7**）。

表15 安定期腎移植患者の薬物動態パラメータの比較（グラセプター®カプセル/プログラフ®カプセル）（薬物動態解析対象例）

	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24}$	トラフ濃度※
幾何平均比（%）	68	95	101
90%CI（%）	62～74	88～103	94～109

※：グラセプター（1日1回投与）は投与24時間後濃度、プログラフ（1日2回投与）は2回目投与12時間後濃度　n=35

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを3ヵ月以上服用している安定期腎移植患者37例に、プログラフカプセルを1日2回朝夕に1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回朝に12週間経口投与した（2剤2期の非盲検切り換え試験）。
【評価方法】プログラフカプセル投与開始7日目及びグラセプターカプセル切り換え7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、算出した薬物動態パラメータを比較した。
幾何平均比の90%CIが80～125%の範囲内であれば「両群は同等である」と定義した。

承認時評価資料（安定期腎移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験）[DIR080045]

【グラセプター】

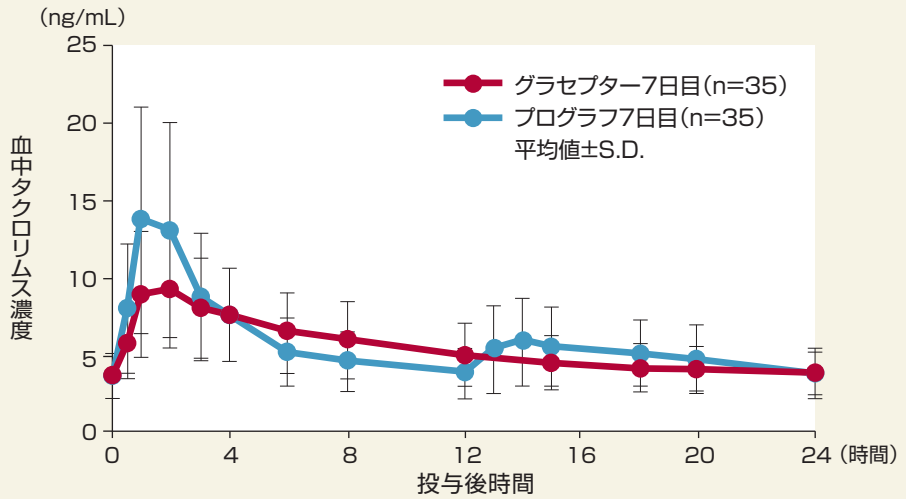
1. 警告（抜粋）
〈効能共通〉
1.2 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］

6. 用法及び用量（抜粋）
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 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］



	投与量(mg/日)	t_{max}(時間)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$(ng・時間/mL)	トラフ濃度※(ng/mL)
グラセプター(n=35)	3.29±1.67	1.9±0.7	9.69±4.15	130.04±50.68	3.71±1.38
プログラフ(n=35)	3.23±1.68	1.4±0.5	14.57±7.48	137.54±59.40	3.71±1.62

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

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを3ヵ月以上服用している安定期腎移植患者37例に、プログラフカプセルを1日2回朝夕に1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回朝に12週間経口投与した(2剤2期の非盲検切り換え試験)。

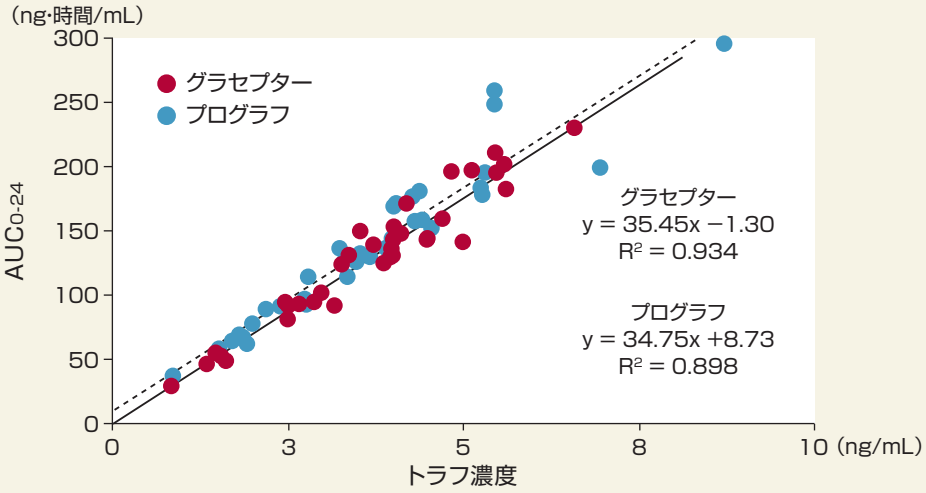
【評価方法】プログラフカプセル投与開始7日目及びグラセプターカプセル切り換え7日目に投与後24時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、血中タクロリムス濃度の推移を検討した。

図7 安定期腎移植患者における血中タクロリムス濃度の推移

承認時評価資料(安定期腎移植患者を対象とした国内第II相試験)[DIR080045]

また、$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の相関係数※はプログラフ®カプセルが0.898、グラセプター®カプセルが0.934であり、両製剤投与時の$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係は**図8**のとおりでした。したがって、グラセプター®カプセルは切り換え投与時においても、プログラフ®カプセルと同様にトラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節可能であると考えられました。

※:相関係数が±0.7～±1の場合、2つの変数の間には「高い相関がある」とみなした。



【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを3ヵ月以上服用している安定期腎移植患者37例に、プログラフカプセルを1日2回朝夕に1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回朝に12週間経口投与した(2剤2期の非盲検切り換え試験)。

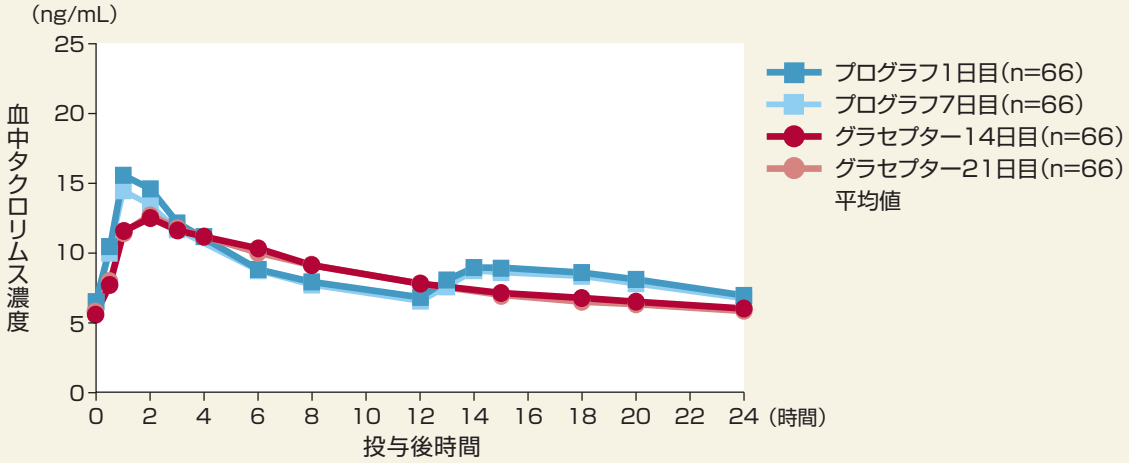
【評価方法】プログラフカプセル投与開始7日目及びグラセプターカプセル切り換え7日目に投与後24時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、算出した薬物動態パラメータから$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係を検討した。

図8 安定期腎移植患者での$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係

承認時評価資料(安定期腎移植患者を対象とした国内第II相試験)[DIR080045]

3-1 腎移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について

なお、海外で実施された2つの第Ⅱ相腎移植切り換え試験[9)10)11)]についてもAUC$_{0\text{-}24}$とトラフ濃度は**図9**、**図10**のような結果でした。



	評価日	投与量(mg/日)	Cmax(ng/mL)	AUC0-24(ng·時間/mL)	トラフ濃度※(ng/mL)
グラセプター(n=66)[a)]	8日目	5.8±3.51	14.8±5.1	204.6±53.3	−
	14日目	5.9±3.34	14.3±4.7	200.7±57.5	6.08±1.80
	21日目	6.1±3.47	14.2±5.1	197.6±47.5	5.83±1.63
プログラフ(n=66)[a)]	1日目	5.8±3.51	17.2±7.2	215.1±59.4	6.96±1.90
	7日目	5.8±3.51	16.0±6.5	206.6±58.4	6.73±1.99

(平均値±S.D.)

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

a)67例を薬物動態解析対象例に採用したが、このうち1例は異なる用量でプログラフ(治験用)からグラセプターに切り換えられたプロトコル違反症例であったため解析から除外した。

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期腎移植患者68例に、プログラフカプセルを1日2回朝夕に1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回朝に4週間経口投与した(2剤2期の非盲検切り換え試験)。

【評価方法】プログラフカプセル投与期間中は1及び7日目、グラセプターカプセル投与期間中は8、14及び21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。

図9 安定期腎移植患者における血中タクロリムス濃度の推移(外国人データ)

Reprinted from Transplant Proc., 37(2), Alloway R, et al., Conversion of Stable Kidney Transplant Recipients From a Twice Daily Prograf-Based Regimen to a Once Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen, 867-870., Copyright©2005, with permission from Elsevier[PRG17724]

利益相反：本研究は藤沢薬品工業株式会社(旧)の支援により行われた。著者のうち3名は藤沢薬品工業株式会社(旧)の社員である。

承認時評価資料(腎移植患者・薬物動態)[DIR080046]

【グラセプター】

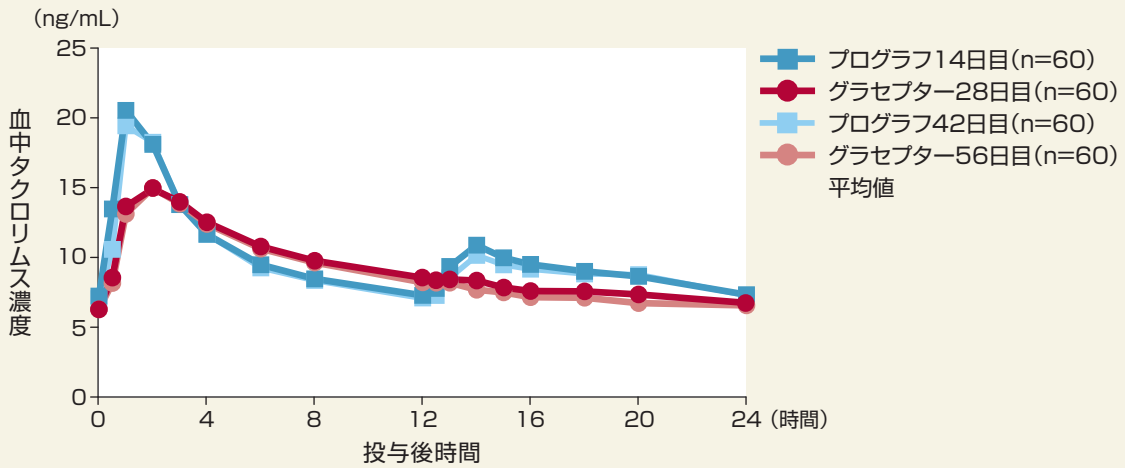
1. 警告(抜粋)
〈効能共通〉
1.2 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。[電子添文16.1.3、16.1.4参照]

6. 用法及び用量(抜粋)
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植)〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈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。
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。[電子添文16.1.3、16.1.4参照]
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与24時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.1参照]

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量(抜粋)
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈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。
7.3 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]



	評価日	投与量(mg/日)	Cmax(ng/mL)	AUC0-24(ng・時間/mL)	トラフ濃度※(ng/mL)
グラセプター(n=60)	28日目	5.18±3.28	16.05	221.49	6.70±1.94
	56日目	—	15.92	214.02	6.51
プログラフ(n=60)	14日目	5.18±3.28	22.24	237.50	7.28±1.93
	42日目	—	21.44	231.33	7.22

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

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期腎移植患者69例に、投与期間を56日間として、1～14日目、29～42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕、15～28日目、43～56日目はグラセプターカプセルを1日1回朝に経口投与した。切換時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした(2剤4期の非盲検切り換え試験)。

【評価方法】プログラフカプセル投与期間中は14及び42日目、グラセプターカプセル投与期間中は28及び56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。

図10 安定期腎移植患者における血中タクロリムス濃度の推移(外国人データ)

承認時評価資料(腎移植患者・薬物動態)[DIR080047]

したがって、切り換え後目標とするトラフ濃度を維持できているかを十分確認するために、切り換え後1週以内に最低1回はトラフ濃度の測定を実施し、目標とするトラフ濃度が得られた場合は、その時点から2～4週毎にトラフ濃度の測定をお願いいたします。また、目標とするトラフ濃度が得られない場合には、投与量を調節し、1週間以内に再度トラフ濃度を測定し、目標とするトラフ濃度が得られていることの確認をお願いいたします。

3-2 肝移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について

❶ 新規肝移植患者に使用する場合

【用法及び用量について】

通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。
以後、症状に応じて適宜増減する。

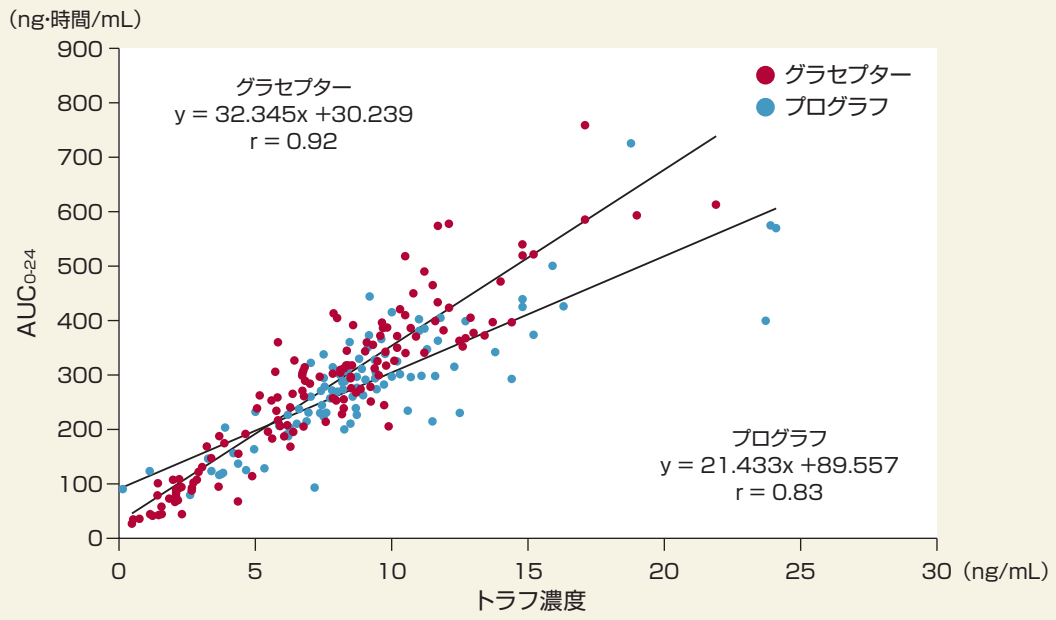
海外第Ⅱ相肝移植試験のプロトコルでの初期用量を基に、初期投与量は0.10～0.15mg/kgと設定されました。

【血中濃度モニタリングと投与量調節について】

用法及び用量に関連する注意
術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ®経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。

海外で実施された第Ⅱ相新規肝移植試験[12]においては、グラセプター®カプセルとプログラフ®カプセルは同じ1日用量で投与を開始し、その後はプログラフ®カプセルの現行用法に準じて、必要に応じ用量調節を行いました。本試験でのタクロリムスの$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の相関係数※はグラセプター®カプセルが0.92、プログラフ®カプセルが0.83であり（**図11**）、グラセプター®カプセルはプログラフ®カプセルと同様にトラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節可能であると考えられました。

※：相関係数が±0.7～±1の場合、2つの変数の間には「高い相関がある」とみなした。

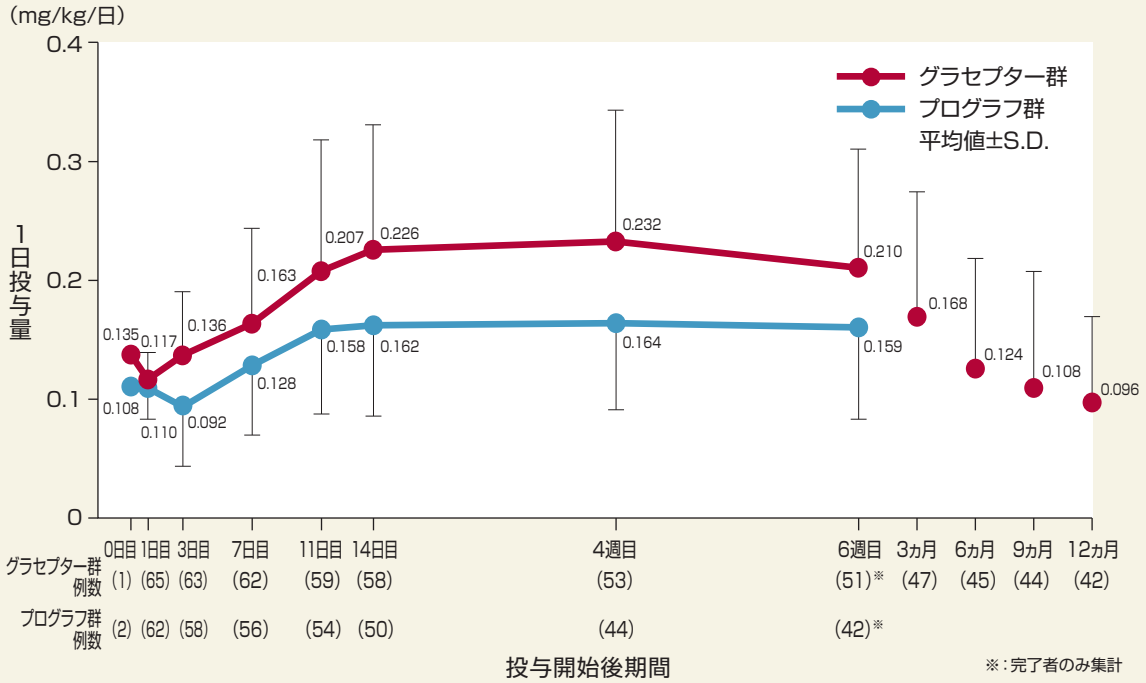


【対象・投与方法】外国人新規肝移植患者129例を対象に、グラセプターカプセル0.10～0.15mg/kgを1日1回朝（67例）又はプログラフカプセル0.05～0.075mg/kgを1日2回朝夕（62例）、6週間経口投与した（非盲検無作為化比較試験）。
【評価方法】1日目、14日目、6週目に投与後24時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、算出した薬物動態パラメータから$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係を検討した。

図11 新規肝移植患者における$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係（外国人データ）

承認時評価資料（新規肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080052]

投与開始後1日目の平均1日投与量はグラセプター®群0.117mg/kg/日、プログラフ®群0.110mg/kg/日でしたが（**図12**）、トラフ濃度の平均値はグラセプター®群7.3ng/mL、プログラフ®群19.8ng/mLでした（**図13**）。しかし、プログラフ®カプセルと同様にトラフ濃度をモニタリングしながらグラセプター®カプセルの用量調節を行った結果、投与開始後14日目にはプログラフ®群に対するグラセプター®群のトラフ濃度の幾何平均比（90%CI）が102.2%（89.0～117.5%）となり、両群で同程度の値が得られています（**図14、表16**）。



【対象・投与方法】外国人新規肝移植患者129例を対象に、グラセプターカプセル0.10～0.15mg/kgを1日1回朝（67例）又はプログラフカプセル0.05～0.075mg/kgを1日2回朝夕（62例）、6週間経口投与した（非盲検無作為化比較試験）。
【評価方法】6週目以降の継続試験期間を含め、投与開始後12ヵ月までの投与量の推移を検討した。

図12 新規肝移植患者における投与量の推移（外国人データ）

承認時評価資料（新規肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080052]

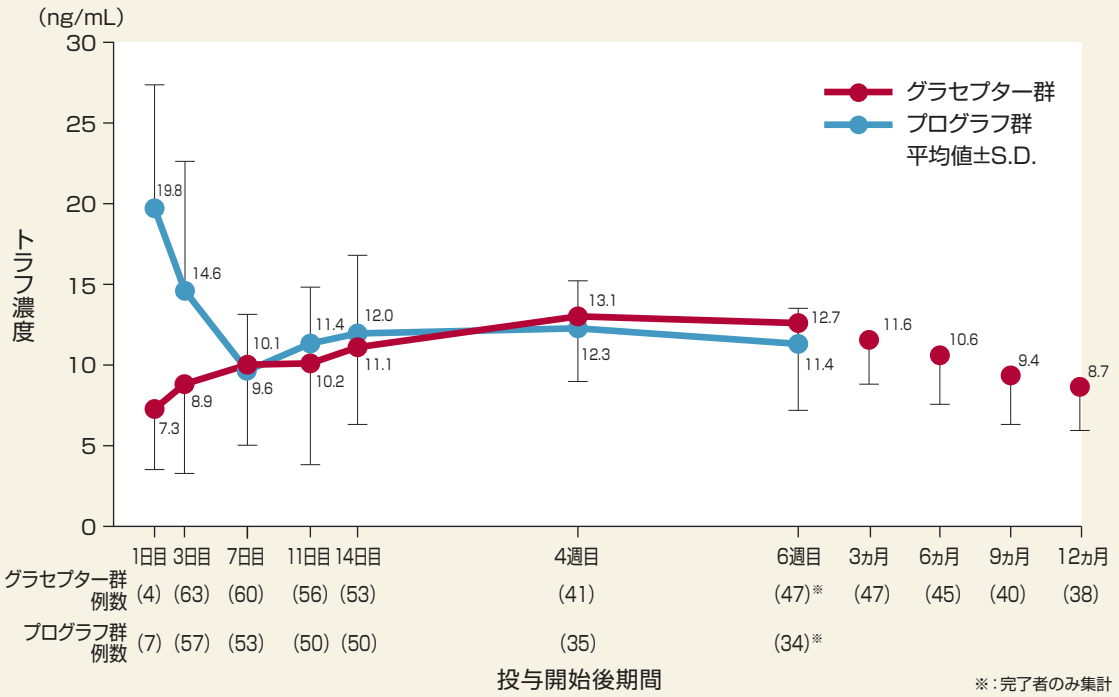
【グラセプター】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈肝移植の場合〉
通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。［電子添文16.1.2参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 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］

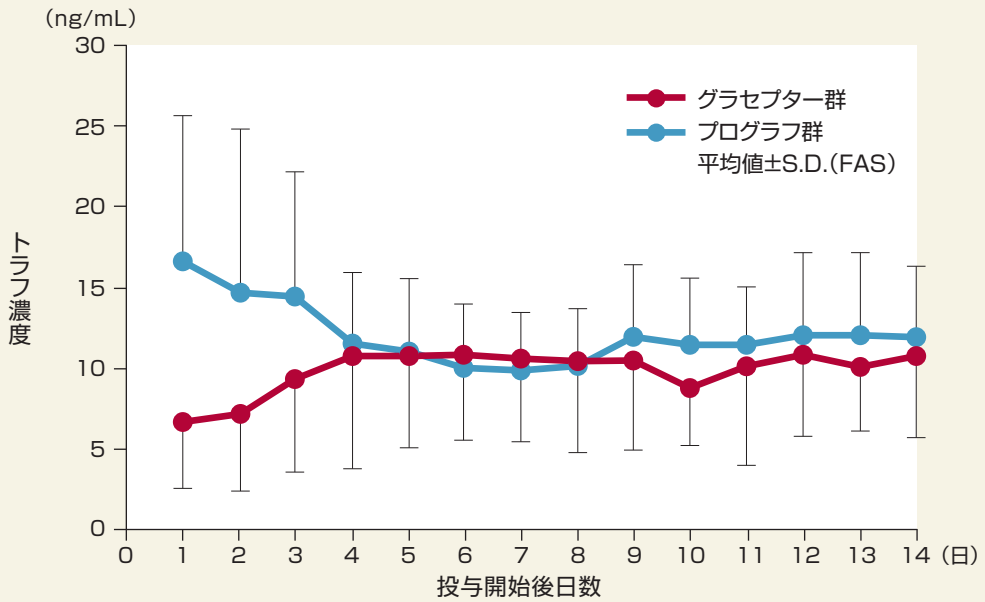
3-2 肝移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について



【対象・投与方法】外国人新規肝移植患者129例を対象に、グラセプターカプセル0.10～0.15mg/kgを1日1回朝（67例）又はプログラフカプセル0.05～0.075mg/kgを1日2回朝夕（62例）、6週間経口投与した（非盲検無作為化比較試験）。
【評価方法】6週目以降の継続試験期間を含め、投与開始後12ヵ月までのトラフ濃度の推移を検討した。

図13 新規肝移植患者におけるトラフ濃度の推移（投与開始後12ヵ月までの推移）（外国人データ）

承認時評価資料（新規肝移植患者を対象とした海外第II相試験）[DIR080052]



グラセプター：移植後1日目はn=16、2日目以降はn=47～63
プログラフ：移植後1日目はn=19、2日目以降はn=42～56

【対象・投与方法】外国人新規肝移植患者129例を対象に、グラセプターカプセル0.10～0.15mg/kgを1日1回朝（67例）又はプログラフカプセル0.05～0.075mg/kgを1日2回朝夕（62例）、6週間経口投与した（非盲検無作為化比較試験）。
【評価方法】投与開始後14日目までのトラフ濃度の推移を検討した。
幾何平均比の90%CIが80～125%の範囲内であれば「両群は同等である」と定義した。

図14 新規肝移植患者におけるトラフ濃度の推移（投与開始後14日目までの推移）（外国人データ）

承認時評価資料（新規肝移植患者を対象とした海外第II相試験）[DIR080052]

表16 新規肝移植患者でのAUC0-24及びトラフ濃度（薬物動態解析対象例）（外国人データ）

【新規肝移植患者でのAUC0-24及びトラフ濃度】

	1日目			14日目			6週目		
	投与量（mg/kg/日）	AUC0-24（ng・時間/mL）	トラフ濃度※（ng/mL）	投与量（mg/kg/日）	AUC0-24（ng・時間/mL）	トラフ濃度※（ng/mL）	投与量（mg/kg/日）	AUC0-24（ng・時間/mL）	トラフ濃度※（ng/mL）
グラセプター群（n=45）	0.118 ±0.023	145.97 ±103.03	4.21 ±3.31	0.221 ±0.097	324.19 ±119.07	8.82 ±3.18	0.209 ±0.095	364.28 ±110.52	9.96 ±3.53
プログラフ群（n=32）	0.112 ±0.034	263.82 ±153.36	8.98 ±5.90	0.176 ±0.079	286.99 ±88.03	8.53 ±2.85	0.165 ±0.076	301.10 ±60.76	9.70 ±3.21

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

【新規肝移植患者でのAUC0-24及びトラフ濃度の比較（グラセプター/プログラフ）】

	1日目		14日目		6週目	
	AUC0-24	トラフ濃度※	AUC0-24	トラフ濃度※	AUC0-24	トラフ濃度※
幾何平均比（%）	50.3	46.2	111.4	102.2	117.9	100.6
90%CI（%）	39.0～65.0	32.9～64.9	97.6～127.3	89.0～117.5	106.1～131.0	89.0～113.7

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

【対象・投与方法】外国人新規肝移植患者129例を対象に、グラセプターカプセル0.10～0.15mg/kgを1日1回朝（67例）又はプログラフカプセル0.05～0.075mg/kgを1日2回朝夕（62例）、6週間経口投与した（非盲検無作為化比較試験）。
【評価方法】1日目、14日目、6週目に投与後24時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、算出した薬物動態パラメータを比較した。
幾何平均比の90%CIが80～125%の範囲内であれば「両群は同等である」と定義した。

承認時評価資料（新規肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080052]

したがって、術後初期の患者さんにグラセプター®カプセルを投与いただく場合は、プログラフ®カプセルを投与した場合と比べて血中濃度が低く推移する可能性があるため、術後数日間は連日血中濃度を測定し、トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調整するようお願いいたします。

【グラセプター】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈肝移植の場合〉
通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。［電子添文16.1.2参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 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］

❷ プログラフ®経口製剤から切り換えて使用する場合

【用法及び用量について】

通常、プログラフ®経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

海外で実施された肝移植患者及び小児肝移植患者を対象にしたプログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの切り換え試験の結果を基に用法及び用量を設定しました。

【血中濃度モニタリングと投与量調節について】

用法及び用量に関連する注意
プログラフ®経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ®経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。

海外で実施された肝移植患者及び小児肝移植患者を対象にしたプログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの第Ⅱ相切り換え試験[13)14)17)]では、プログラフ®カプセルと同じ1日用量でグラセプター®カプセルへの切り換えを実施し、その後はプログラフ®カプセルの現行用法に準じて、必要に応じ用量調節を行いました。各試験におけるタクロリムスの$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の相関係数※はプログラフ®が14日目0.94、42日目0.86、グラセプター®が28日目0.90、56日目0.88（**図15**）、グラセプター®が0.90、プログラフ®が0.94（**表17**）であり、グラセプター®カプセルは切り換え投与時においても、プログラフ®カプセルと同様にトラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節可能であると考えられました。

※：相関係数が±0.7～±1の場合、2つの変数の間には「高い相関がある」とみなした。

【グラセプター】

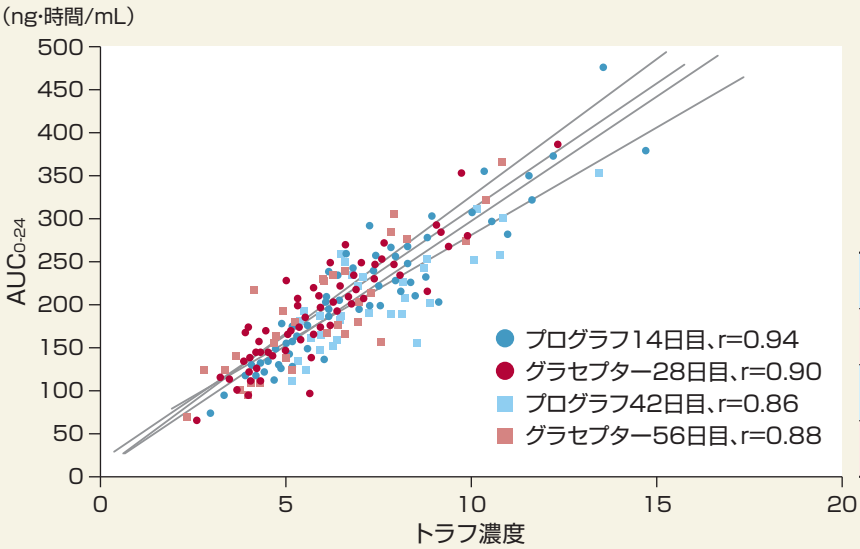
1. 警告（抜粋）
〈効能共通〉
1.2 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］

6. 用法及び用量（抜粋）
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 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］



プログラフ 14日目	$AUC_{0\text{-}24}$ = 28.86·C_{min} + 10.50
グラセプター 28日目	$AUC_{0\text{-}24}$ = 31.67·C_{min} + 8.95
プログラフ 42日目	$AUC_{0\text{-}24}$ = 24.99·C_{min} + 32.22
グラセプター 56日目	$AUC_{0\text{-}24}$ = 29.32·C_{min} + 18.43

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期肝移植患者70例を対象に、投与期間を56日間として、1～14日目、29～42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕に経口投与、15～28日目、43～56日目はグラセプターカプセルを1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした(2剤4期の非盲検切り換え試験)。

【評価方法】プログラフカプセル投与期間中は14及び42日目、グラセプターカプセル投与期間中は28及び56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、算出した薬物動態パラメータから$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係を検討した。

図15 安定期肝移植患者における$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係(外国人データ)

Reprinted from Transplant Proc., 37(2), Florman S, et al., Conversion of Stable Liver Transplant Recipients From a Twice-Daily Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen, 1211-1213., Copyright©2005, with permission from Elsevier[PRG17734](承認時評価資料)
承認時評価資料(安定期肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験)[DIR080048]

表17 小児安定期肝移植患者における$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係(外国人データ)

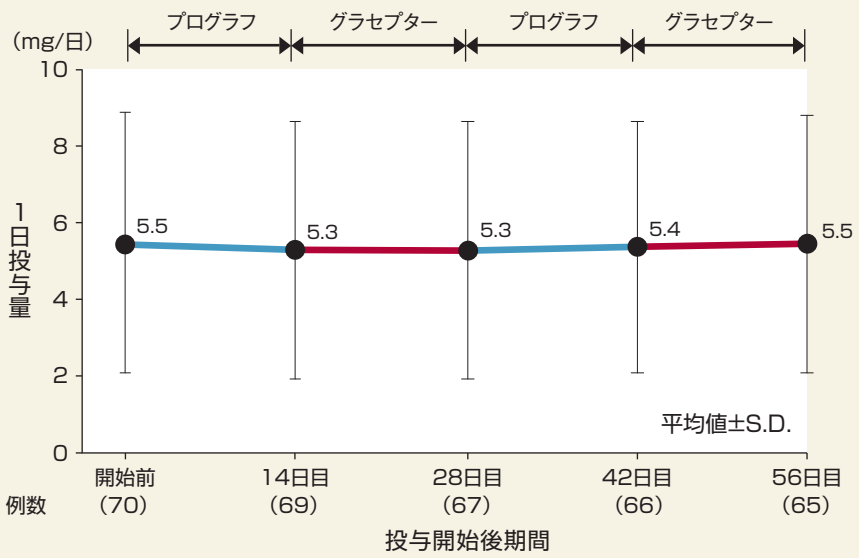
	相関係数	回帰直線
グラセプター	0.90	$AUC_{0\text{-}24}$=26.759·C_{min}+49.576
プログラフ	0.94	$AUC_{0\text{-}24}$=31.949·C_{min}+9.728

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期小児肝移植患者19例を対象に、プログラフカプセルを1日2回1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回午前中に1週間経口投与した(2剤2期の非盲検切り換え試験)。

【評価方法】プログラフカプセル投与開始7日目及びグラセプターカプセル切り換え7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、算出した薬物動態パラメータから$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の関係を検討した。

承認時評価資料(安定期小児肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験)[DIR080049]

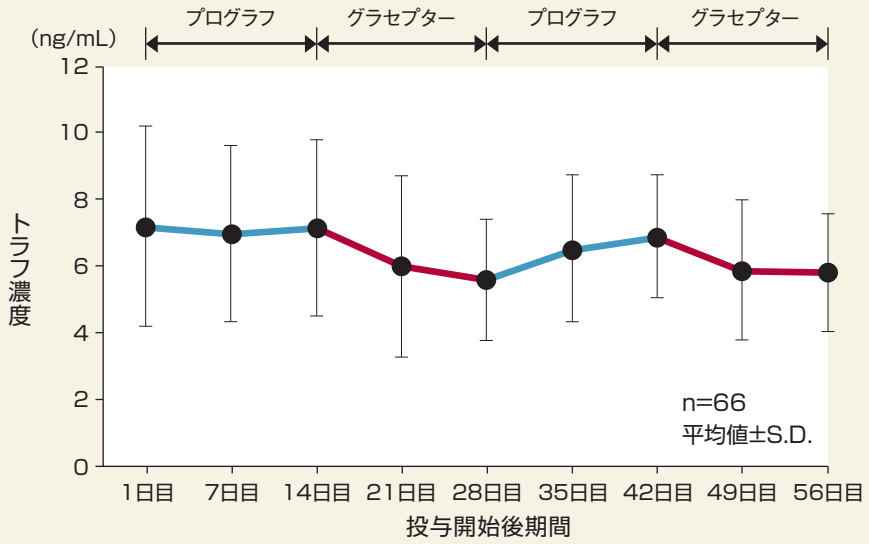
3-2 肝移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について



【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期肝移植患者70例を対象に、投与期間を56日間として、1～14日目、29～42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕に経口投与、15～28日目、43～56日目はグラセプターカプセルを1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした（2剤4期の非盲検切り換え試験）。
【評価方法】56日目までの投与量の推移を検討した。

図16 安定期肝移植患者における投与量の推移（外国人データ）

承認時評価資料（安定期肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080048]



グラセプター投与時：21、28、49、56日目、プログラフ投与時：1、7、14、35、42日目

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期肝移植患者70例を対象に、投与期間を56日間として、1～14日目、29～42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕に経口投与、15～28日目、43～56日目はグラセプターカプセルを1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした（2剤4期の非盲検切り換え試験）。
【評価方法】56日目までのトラフ濃度の推移を検討した。

図17 安定期肝移植患者におけるトラフ濃度の推移（外国人データ）

承認時評価資料（安定期肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080048]

表18 安定期肝移植患者の定常状態における薬物動態パラメータの比較（グラセプター®カプセル/プログラフ®カプセル）（薬物動態解析対象例）（外国人データ）

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

※：グラセプター（1日1回投与）は投与24時間後濃度、プログラフ（1日2回投与）は2回目投与12時間後濃度　n=62

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期肝移植患者70例を対象に、投与期間を56日間として、1～14日目、29～42日目はプログラフカプセルを1日2回朝夕に経口投与、15～28日目、43～56日目はグラセプターカプセルを1日1回朝に経口投与した。切り換え時の用量は、前日に投与した薬剤と同じ1日用量とした（2剤4期の非盲検切り換え試験）。

【評価方法】プログラフカプセル投与期間中は14及び42日目、グラセプターカプセル投与期間中は28及び56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、算出した薬物動態パラメータを比較した。

幾何平均比の90%CIが80～125%の範囲内であれば「両群は同等である」と定義した。

承認時評価資料（安定期肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080048]

【グラセプター】

1. 警告（抜粋）
〈効能共通〉
1.2 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］

6. 用法及び用量（抜粋）
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］

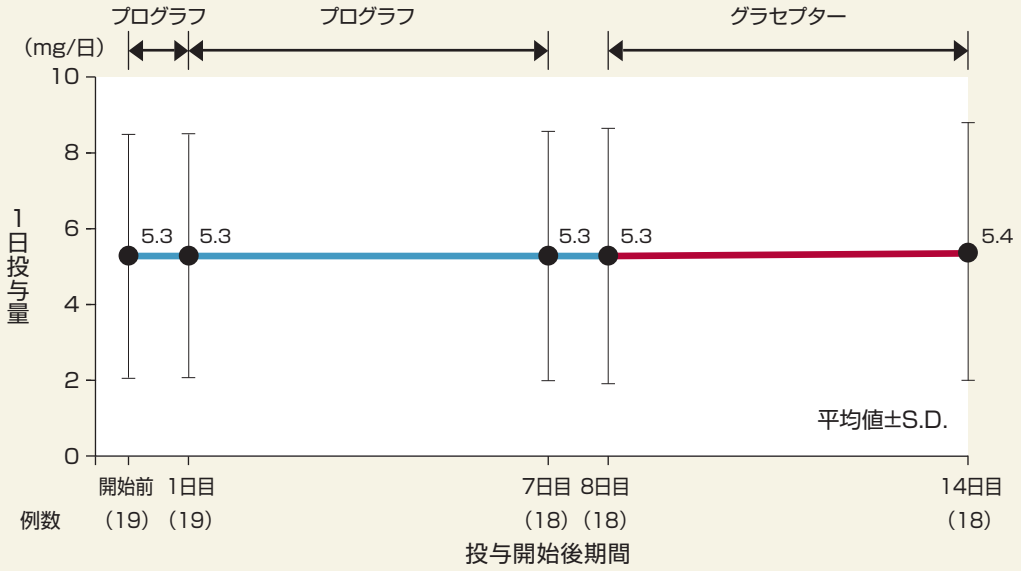
【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈肝移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 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］

3-2 肝移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について

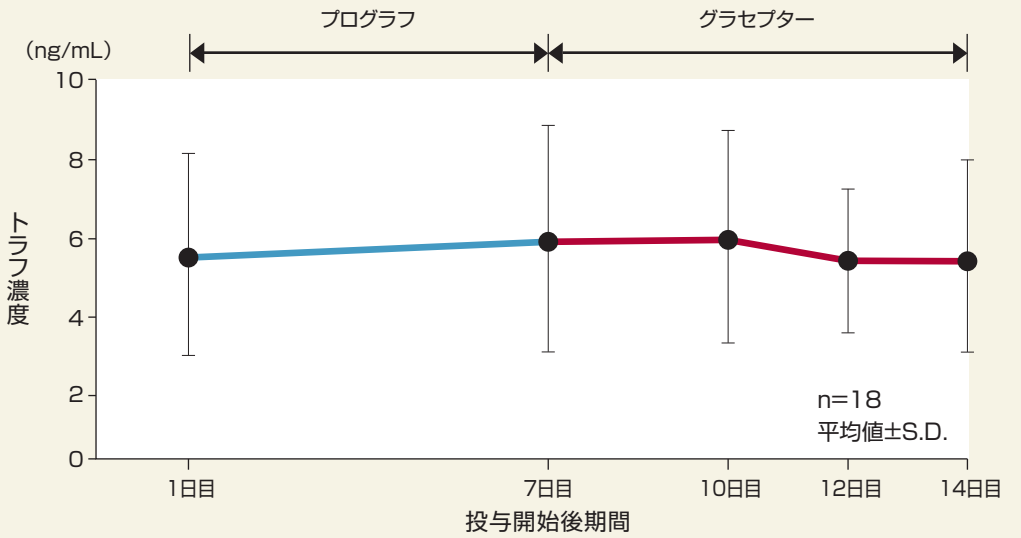
海外小児肝移植切り換え試験[14]の結果では、同じ1日用量でプログラフ®カプセルから切り換え後のグラセプター®カプセルの1日投与量は、8日目5.3mg/日、14日目5.4mg/日でした（**図18**）。しかしながら、プログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルに切り換えた後のトラフ濃度の幾何平均比（90%CI）は91.8%（82.6～102.2%）であり、グラセプター®カプセル投与時のトラフ濃度はプログラフ®カプセル投与時と同程度と考えられました（**図19、表19**）。



【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期小児肝移植患者19例を対象に、プログラフカプセルを1日2回1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回午前中に1週間経口投与した（2剤2期の非盲検切り換え試験）。
【評価方法】14日目までの投与量の推移を検討した。

図18 小児安定期肝移植患者における投与量の推移（外国人データ）

承認時評価資料（安定期小児肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080049]



グラセプター投与時：10、12、14日目、プログラフ投与時：1、7日目

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期小児肝移植患者19例を対象に、プログラフカプセルを1日2回1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回午前中に1週間経口投与した（2剤2期の非盲検切り換え試験）。
【評価方法】14日目までのトラフ濃度の推移を検討した。

図19 小児安定期肝移植患者におけるトラフ濃度の推移（外国人データ）

承認時評価資料（安定期小児肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）[DIR080049]

表19 小児安定期肝移植患者の定常状態における薬物動態パラメータの比較（グラセプター®カプセル/プログラフ®カプセル）（薬物動態解析対象例）（外国人データ）

	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24}$	トラフ濃度※
幾何平均比（%）	81.7	100.9	91.8
90%CI（%）	69.7～95.8	90.8～112.1	82.6～102.2

※：グラセプター（1日1回投与）は投与24時間後濃度、プログラフ（1日2回投与）は2回目投与12時間後濃度　n=18

【対象・投与方法】移植後6ヵ月以上経過し、プログラフカプセルを服用中の外国人安定期小児肝移植患者19例を対象に、プログラフカプセルを1日2回1週間経口投与したのち、グラセプターカプセルに同じ1日用量で切り換え、1日1回午前中に1週間経口投与した（2剤2期の非盲検切り換え試験）。

【評価方法】プログラフカプセル投与開始7日目及びグラセプターカプセル切り換え7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、算出した薬物動態パラメータを比較した。

幾何平均比の90%CIが80～125%の範囲内であれば「両群は同等である」と定義した。

承認時評価資料（安定期小児肝移植患者を対象とした海外第II相試験）［DIR080049］

以上の結果より、切り換え後目標とするトラフ濃度を維持できているかを十分確認するため、切り換え後1週以内に少なくとも1回はトラフ濃度の測定を実施いただき、目標とするトラフ濃度が得られている場合は、その後は2～4週毎にトラフ濃度の測定をお願いいたします。また、目標とするトラフ濃度が得られていない場合は、適切に投与量調節を行い、1週間以内に再度トラフ濃度を測定し、目標とするトラフ濃度が得られていることの確認をお願いいたします。

【グラセプター】

1. 警告（抜粋）
〈効能共通〉
1.2 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］

6. 用法及び用量（抜粋）
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］

【プログラフカプセル】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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。
7.3 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］

3-3 骨髄移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について

❶ 新規骨髄移植患者に使用する場合

【用法及び用量について】

骨髄移植患者へのグラセプター®カプセルの投与は、前述の国内骨髄移植試験[15]における15例のみでした。また、全症例でプログラフ®注射液からグラセプター®カプセルへの切り換えによりグラセプター®カプセルが投与開始されています。したがって、初回投与量を設定する明確な根拠がなく、新規骨髄移植患者に対する用法及び用量は設定されていません。

臨床試験でグラセプター®カプセルが投与された症例は、プログラフ®注射液からグラセプター®カプセルへの切り換えの際には、プログラフ®注射液からプログラフ®カプセルへの切り換え法に準じて、プログラフ®注射液からグラセプター®カプセルへの切り換えが行われています（**表20**）。

表20 プログラフ®注射液から切り換え時のグラセプター®カプセル初回投与量

症例番号	グラセプター投与開始日（移植日=day 0）	体重換算1日投与量（mg/kg/日）	
		プログラフ注射液最終投与時	グラセプター初回投与時
01	24	0.012	0.052
03	76	0.011	0.031
04	25	0.011	0.038
05	34	0.022	0.063
07	76	0.01	0.03
08	35	0.025	0.117
10	40	0.011	0.036
11	61	0.006	0.024
13	40	0.016	0.072
14	36	0.005	0.029
15	56	0.029	0.071
16	38	0.008	0.023
17	25	0.019	0.04
19	29	0.03	0.069
20	87	0.005	0.016

承認時評価資料（新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験）[DIR080054]

■腎移植の場合
通常、初期にはタクロリムスとして0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。
以後、症状に応じて適宜増減する。

■肝移植の場合
通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。
以後、症状に応じて適宜増減する。

【血中濃度モニタリングと投与量調節について】

用法及び用量に関連する注意
術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ®経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。

本項は、骨髄移植患者で確認された事項ではありませんが、本剤を使用する際にはご注意をお願いいたします。

国内骨髄移植試験[15)16)18)]では全症例でプログラフ®注射液からの切り換えでグラセプター®カプセルの投与が開始されました。グラセプター®カプセルの用法はプログラフ®の現行用法に準じて、必要に応じ用量調節が行われました。本試験でのタクロリムスの$AUC_{0\text{-}24}$とトラフ濃度の相関係数※は0.8679であり（**図20**）、グラセプター®カプセルはプログラフ®と同様にトラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節可能であると考えられました。グラセプター®カプセル投与量の中央値は骨髄移植試験では、移植後6～14週0.045～0.062mg/kg/日、継続試験では、移植後16週0.040mg/kg/日、移植後28週0.019mg/kg/日、移植後52週0.009mg/kg/日でした（**図21**）。トラフ濃度の中央値は骨髄移植試験では、移植後7週10.80ng/mL、移植後9週5.80ng/mL、移植後11週8.40ng/mL、移植後14週5.90ng/mL、継続試験では移植後16週6.50ng/mL、移植後28週4.40ng/mL、移植後52週32.0ng/mLでした（**図22**）。グラセプター®カプセル投与量は患者状態の安定に伴い徐々に減量されていき、継続試験期間中には5例が症状安定につき投与終了になりました。

したがって、骨髄移植後早期の患者さんにグラセプター®カプセルを投与いただく場合は、術後数日間は連日血中濃度を測定し、トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調整するようお願いいたします。

※：相関係数が±0.7～±1の場合、2つの変数の間には「高い相関がある」とみなした。

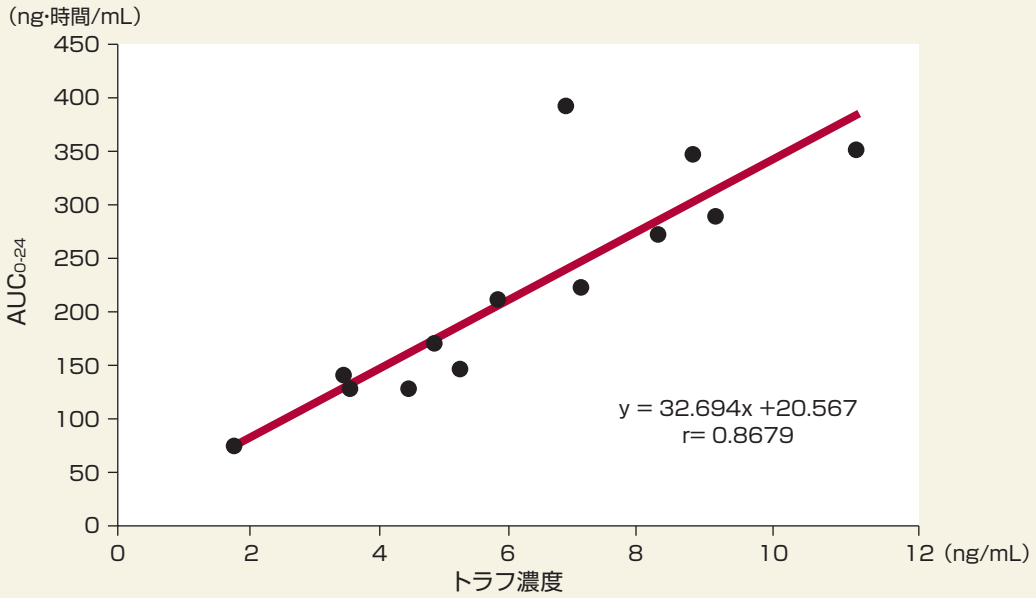
【グラセプター】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。［電子添文16.1.2参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］
〈骨髄移植〉
7.8 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

【プログラフ注射液】
6. 用法及び用量（抜粋）
〈骨髄移植の場合〉
通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.2参照］
〈骨髄移植〉
7.6 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

3-3 骨髄移植患者へのグラセプター®カプセルの使用について



	投与量(mg/日)	tmax(時間)	Cmax(ng/mL)	AUC0-24(ng･時間/mL)	トラフ濃度(ng/mL)
平均値±S.D.	3.46±3.39	3.23±2.39	16.64±8.60	217.56±100.01	6.03±2.65
最小値～最大値	0.5～14.0	1.00～10.00	6.53～35.95	73.99～387.56	1.64～11.06
CV(%)	—	—	51.67	45.97	44.06

n=13、CV：変動係数

【対象・投与方法】HLA適合同胞間以外の新規骨髄移植患者20例に、グラセプターカプセル(初回推奨投与量：0.12mg/kg)を1日1回朝、移植1日前から移植後14週目(100日目)まで経口投与した。経口投与が困難な場合は、プログラフ注射液(初回推奨投与量：0.03mg/kg24時間点滴静注)で開始してもよいこととし、経口投与が可能となり次第速やかにグラセプターカプセルに切り換えた(非盲検非対照試験)。

【評価方法】グラセプターカプセル投与開始後に全身状態が安定した時点で全血中タクロリムス濃度を測定し、算出した薬物動態パラメータからAUC0-24とトラフ濃度の関係を検討した(薬物動態解析対象13例)。

図20 骨髄移植患者でのAUC0-24とトラフ濃度の関係

承認時評価資料(新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験)[DIR080054]
承認時評価資料(投与量の最小値～最大値)[DIR190095]

【グラセプター】
6. 用法及び用量(抜粋)
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植)〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

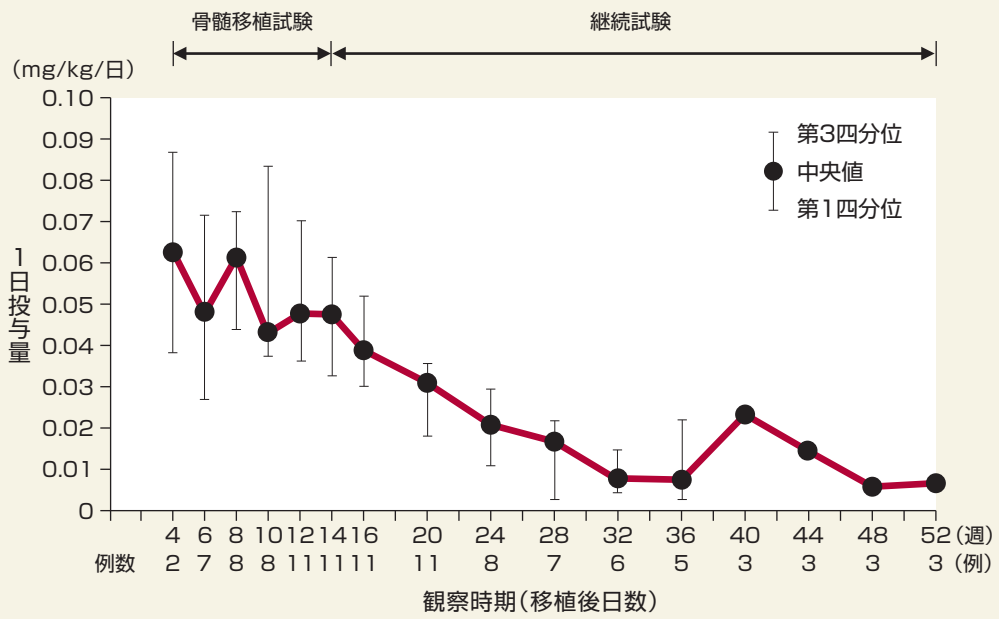
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2参照]
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与24時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.1参照]
〈骨髄移植〉
7.8 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

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

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

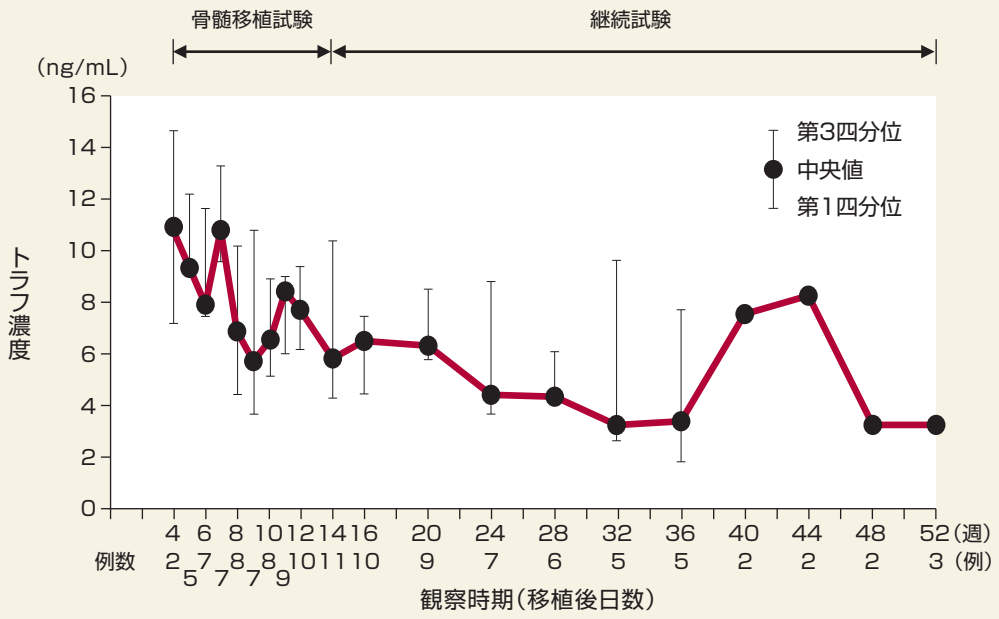
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.2参照]
〈骨髄移植〉
7.6 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。



【対象・投与方法】HLA適合同胞間以外の新規骨髄移植患者を対象とした第Ⅱ相骨髄移植試験に参加した患者のうち、移植後100日目までの投与が完了し、継続投与が必要と判断された患者11例に、第Ⅱ相試験終了時と同じ1日用量を投与開始時用量として、グラセプターカプセルを1日1回朝、移植後最長52週間経口投与した(非盲検非対照試験)。
【評価方法】移植後52週目までの投与量の推移を検討した。

図21 骨髄移植患者における投与量の推移

承認時評価資料(新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相継続試験)[DIR080055]



【対象・投与方法】HLA適合同胞間以外の新規骨髄移植患者を対象とした第Ⅱ相骨髄移植試験に参加した患者のうち、移植後100日目までの投与が完了し、継続投与が必要と判断された患者11例に、第Ⅱ相試験終了時と同じ1日用量を投与開始時用量として、グラセプターカプセルを1日1回朝、移植後最長52週間経口投与した(非盲検非対照試験)。
【評価方法】移植後52週目までのトラフ濃度の推移を検討した。

図22 骨髄移植患者におけるトラフ濃度の推移

承認時評価資料(新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相継続試験)[DIR080055]

❷ プログラフ®経口製剤から切り換えて使用する場合

【用法及び用量について】

通常、プログラフ®経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

骨髄移植患者へのグラセプター®カプセルの投与は、前述のとおり国内骨髄移植試験[15)]における15例のみでした。また、全症例がプログラフ®注射液からグラセプター®カプセルへの切り換えでした。したがって、骨髄移植患者におけるプログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの切り換えの使用経験はありません。

なお、腎移植、肝移植、心移植においては、グラセプター®カプセルとプログラフ®カプセルが同様の有効性と安全性を示した国内外の第Ⅱ相切り換え試験プロトコル上の用量設定を基に設定されています。

【血中濃度モニタリングと投与量調節について】

用法及び用量に関連する注意
プログラフ®経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ®経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。

骨髄移植患者へのグラセプター®カプセル投与は、前述のとおり国内骨髄移植試験における15例のみでした。また、全症例がプログラフ®注射液からグラセプター®カプセルへの切り換えでした。したがって、骨髄移植患者におけるプログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの切り換えの使用経験はありません。

なお、腎移植患者や肝移植患者を対象としたプログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの切り換え試験において、同一の1日用量で切り換え後にトラフ濃度が低下する可能性があることが示唆されています。したがって切り換え後に目標とするトラフ濃度を維持できているかを確認するため、切り換え後1週以内に少なくとも1回はトラフ濃度の測定をお願いいたします。

目標とするトラフ濃度が得られている場合は、その後は2～4週毎にトラフ濃度の測定をお願いいたします。また、目標とするトラフ濃度が得られていない場合には、適切に投与量調節を行っていただき、1週間以内に再度トラフ濃度を測定し、目標とするトラフ濃度が得られていることの確認をお願いいたします。

4 使用上留意すべき事項について

❶ プログラフ®カプセルとの識別

グラセプター®カプセルの服薬を指導いただく際には、本剤が1日1回製剤であること、及びプログラフ®カプセルからの切り換え患者さんの場合には両製剤のカプセル・PTPシートの違い（**図23**）について十分に説明いただき、患者さんが誤って服用しないようにお願いいたします。

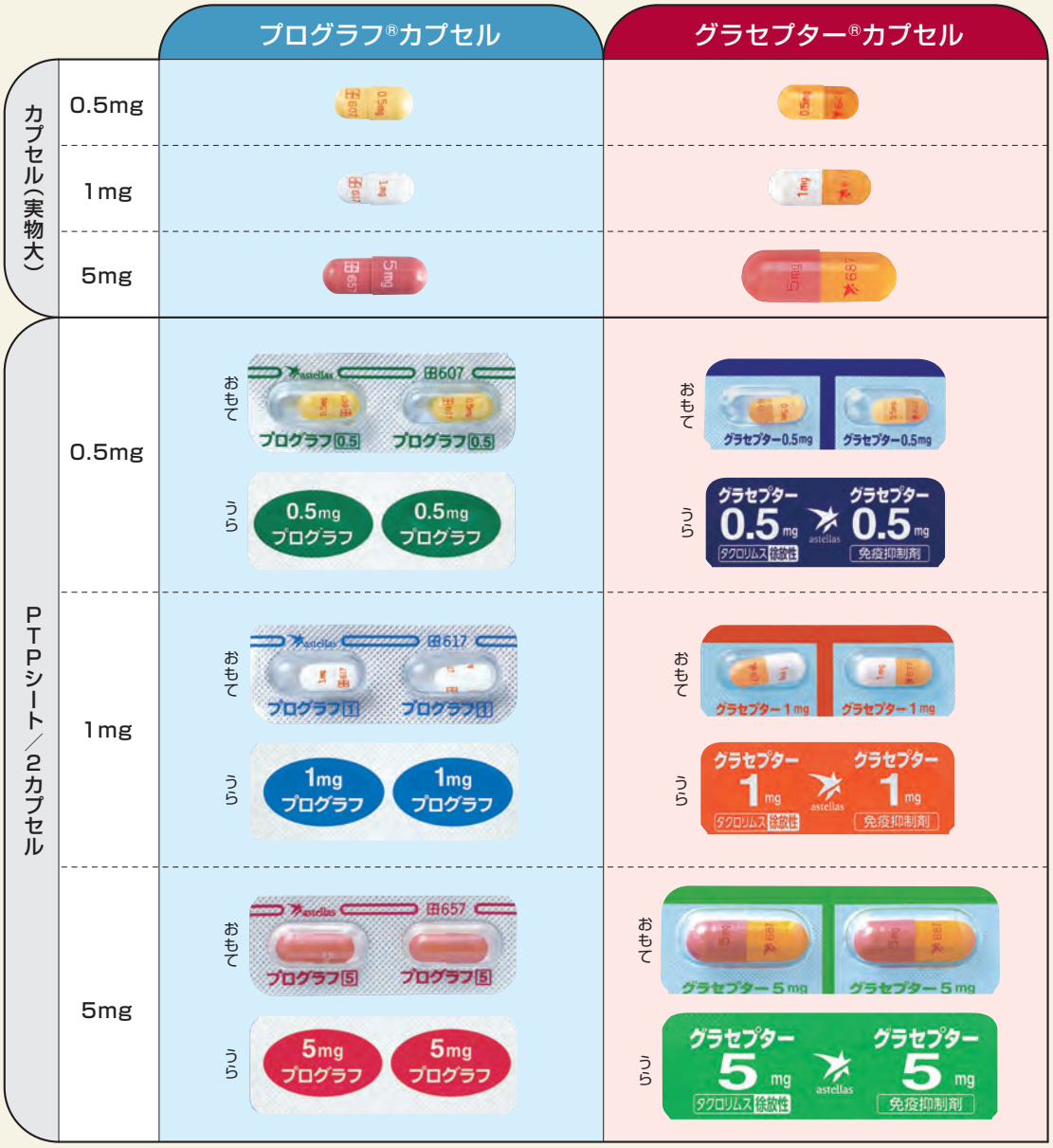


図23 グラセプター®カプセルとプログラフ®カプセルの剤形比較

❷ 食事の影響（外国人データ）

海外健康成人データでグラセプター®カプセルの吸収は食事の影響を受けることが知られています[19)20)]（**表21**）。食前、食後どちらに投与いただいても構いませんが、いつも同じタイミングで投与してください。また、トラフ濃度を定期的にモニタリングし、投与量調節をお願いいたします。

表21 健康成人男性にグラセプター®カプセル5mgを絶食時投与、朝食摂取1時間前、朝食摂取直後、朝食摂取1.5時間後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（外国人データ）

各パラメータの平均値				
	グラセプター			
	絶食時投与 (n=24)	朝食摂取1時間前 (n=23)	朝食摂取直後 (n=24)	朝食摂取1.5時間後 (n=24)
$AUC_{0-\infty}$（ng·時間/mL）	202.63	179.2	150.09	129.84
C_{max}（ng/mL）	8.88	7.27	6.39	6.53
t_{max}（時間）	2.00※	2.00※	4.00※	3.00※
$t_{1/2}$（時間）	36.6	35.2	36.0	36.2
パラメータの比較				
幾何平均比（%） [90%CI]	–	朝食摂取1時間前 /絶食時投与	朝食摂取直後 /絶食時投与	朝食摂取1.5時間後 /絶食時投与
$AUC_{0-\infty}$	–	90.0 [82.9～97.8]	73.4 [67.7～79.7]	64.6 [59.6～70.1]
C_{max}	–	86.5 [77.9～96.0]	72.2 [65.1～80.1]	77.1 [69.6～85.6]

※：中央値

【対象・投与方法】外国人健康成人男性24例に、グラセプターカプセル5mgを絶食時投与、朝食摂取1時間前、朝食摂取直後、朝食摂取1.5時間後に単回経口投与した（4順序群4期の非盲検無作為化クロスオーバー試験）。

【評価方法】投与開始前、投与0.5、1、2、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12、24、36、48、72、96及び120時間後の全血中タクロリムス濃度を測定し、算出した薬物動態パラメータから食事タイミングの影響を検討した。

承認時評価資料（健康成人·薬物動態）[DIR080043]
承認時評価資料（食事のタイミング）[DIR190094]

【グラセプター】
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0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
〈肝移植の場合〉
通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。
〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉
通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。
なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。［電子添文16.1.2参照］
7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。［電子添文16.1.3、16.1.4参照］
7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［電子添文11.1.1参照］
〈骨髄移植〉
7.8 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

❸ 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。

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	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）	副作用が増強されたとの報告[a)]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[a)]。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）	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）	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。

a)Fung, J. J. et al.:Transplant. Proc. 22(1)Suppl.1:6-12, 1990[PRG-00191]

2.-1 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。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

本剤は主に薬物代謝酵素CYP3A4及びCYP3A5で代謝されます。したがって、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、血中濃度が上昇する可能性があります。

本剤とこれらの薬剤や飲食物を併用する場合には本剤の血中濃度を測定し、必要に応じて減量･休薬等の処置を行ってください。

2.-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
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。

CYP3Aを阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があります。

本剤とこれらの薬剤を併用する場合には本剤の血中濃度を測定し、必要に応じて減量･休薬等の処置を行ってください。

2.-3 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。

※※本剤と同一成分を含むプログラフとの併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性があります。

本剤とこれらの薬剤や飲食物を併用する場合には本剤の血中濃度を測定し、必要に応じて増量等の処置を行ってください。

2.-4 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
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。

本剤投与による腎障害の発現割合が高いため、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ます。

2.-5 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
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

機序不明ですが、キャンディン系抗真菌剤であるカスポファンギンの併用注意の項に「タクロリムス」の記載があり、併用時に本剤の血中濃度が低下したとの報告があることから記載しています。

2.-6 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
mTOR阻害剤	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

機序不明ですが、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おり、発現リスクを高める可能性があることから記載しています。

2.-7 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
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ます。

2.-8 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
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	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。

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ります。

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りますが、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、「免疫抑制作用を有する薬剤」として記載しています。

2.-9 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
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。

本剤とエプレレノンの併用により、血清カリウム値が上昇する可能性があります。

本剤とエプレレノンを併用する場合には血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意してください。

❹ 誤った服用

もしも飲み忘れや1日に2回服用してしまった場合は以下のような対応をお願いいたします。

1 飲み忘れた場合 ➡ 気がついたときに、できるだけ早く1日分を服用する

2 1日2回服用した場合注) ➡ トラフ濃度を確認しながら、休薬・減量も含め適切な投与量調節を行う

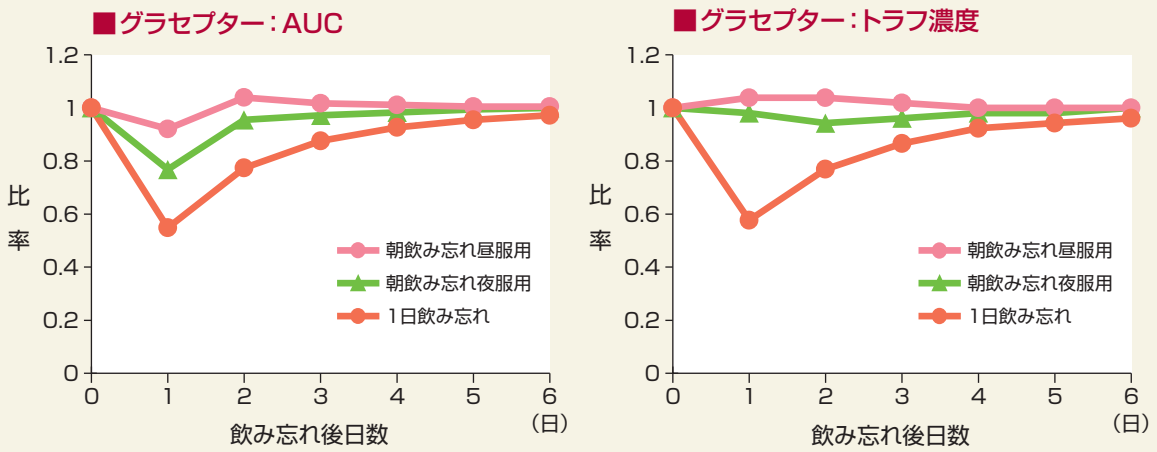
注)絶対に2回分を一度に飲んではいけません。

1 飲み忘れた場合

気がついたときに、できるだけ早く1日分を服用いただくようお願いいたします。

グラセプター®カプセルを飲み忘れたときの定常状態での血中濃度をシミュレーションした結果(**図24**)[21]、グラセプター®カプセルを1回飲み忘れたときのAUC及びトラフ濃度はいずれも50～60%に低下しましたが、その翌日には約80%、3日後には約90%まで回復しました。また、グラセプター®カプセルを朝飲み忘れたときに、代わりにその日の昼あるいは夜に服用したときの血中濃度を検討すると、トラフ濃度はほとんど変動せず、AUCも10～20%程度の低下でした。したがって、グラセプター®カプセルを朝飲み忘れた場合には、時間がずれてもその日のうちに服用いただければ大幅な濃度低下は回避できると考えられます。

しかし、継続的な飲み忘れがあると血中濃度が大きく低下するおそれがあるため、飲み忘れが複数回にわたる場合にはトラフ濃度を確認の上で適切な投与量調節をお願いいたします。本剤の使用に際しては患者さんに対する服薬指導を十分に行っていただき、服用開始後もプログラフ®と同様にトラフ濃度をモニタリングしながら、正しく服用されていることを確認してください。



【対象・投与方法】海外第I相試験(外国人健康成人男性24例にグラセプターカプセル5mgを午前、午後に空腹時単回経口投与した4順序群4期の非盲検無作為化クロスオーバー試験)の平均全血中濃度を用いて、グラセプターカプセルを飲み忘れたときの定常状態での全血中濃度をシミュレーションした。
【評価方法】グラセプターカプセルを朝飲み忘れ昼服用したとき、朝飲み忘れ夜服用したとき、1日飲み忘れたときの定常状態下のAUC及びトラフ濃度の比率の経時変化をシミュレーションし、飲み忘れた場合のリスクを検討した。

図24 グラセプター®カプセルを1回飲み忘れた(1日目)ときあるいは朝飲み忘れた後昼又は夜に服用したときの定常状態下のAUC及びトラフ濃度の比率の経時変化のシミュレーション(外国人データ)※

※:グラセプター及びプログラフともに夜投与時の吸収が朝投与より低いため、シミュレーションには投与時刻の影響を検討した海外第I相試験[22]の平均血中濃度を用いた。朝飲み忘れ昼服用するときは6時間、朝飲み忘れ夜服用するときには12時間間隔を仮定した。

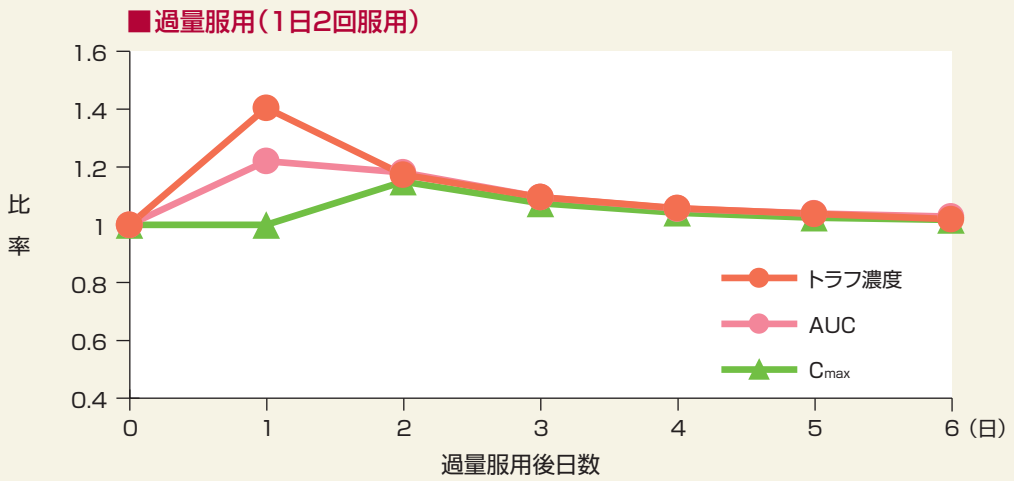
承認時評価資料(健康成人・薬物動態)[DIR080105]

2 1日2回服用(倍量服用)した場合

1日2回服用(倍量服用)が複数回にわたる場合にはトラフ濃度を確認いただきながら、休薬・減量も含め適切な投与量調節をお願いいたします。

グラセプター®カプセルを1日2回服用した場合の血中濃度をシミュレーションしました。本剤を1日だけ2回服用し、その後は1日1回投与に戻ることを想定して検討した結果(**図25**)[21]、本剤の1回の過量服用から発生する血中濃度の増加は一過性でした。

しかし、1日2回服用が継続的に続くと血中濃度がさらに上昇し、タクロリムスの副作用発現のリスクが高まる可能性があります。したがって、1日2回服用が複数回にわたる場合にはトラフ濃度を確認いただきながら、休薬・減量も含め適切な投与量調節をお願いいたします。本剤の使用に際しては患者さんに対する服薬指導を十分に行っていただき、服用開始後もプログラフ®と同様にトラフ濃度をモニタリングしながら、正しく服用されていることを確認してください。



【対象・投与方法】海外第I相試験(外国人健康成人男性24例にグラセプターカプセル5mgを午前、午後に空腹時単回経口投与した4順序群4期の非盲検無作為化クロスオーバー試験)の平均全血中濃度を用いて、グラセプターカプセルを1回過量服用したときの全血中濃度をシミュレーションした。
【評価方法】グラセプターカプセルを1日目のみ朝夕2回服用、その後は1日1回服用に戻ると想定したときの定常状態下のAUC及びトラフ濃度の比率の経時変化をシミュレーションし、1回過量服用した場合のリスクを検討した。

図25 グラセプター®カプセルを1回過量服用した(1日目)ときの定常状態下のAUC及びトラフ濃度の比率の経時変化のシミュレーション(外国人データ)※

※:グラセプター及びプログラフともに夜投与時の吸収が朝投与より低いため、シミュレーションには投与時刻の影響を検討した海外第I相試験[22]の平均血中濃度を用いた。

承認時評価資料(健康成人・薬物動態)[DIR080105]

参考:過量投与時の処置について

特に症状がみられない場合には一時休薬し、経過観察を行うのが一般的です。過量投与時の処置としては、胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われることもありますが、十分な経験はありません[a]。なお、プログラフ®を過量投与した場合の徴候・症状としては、BUN上昇、クレアチニン上昇などの腎障害、振戦や痙攣などの神経症状、胸痛、高血圧、肝酵素上昇などが報告されています。また、タクロリムスは血液透析では除去されません。特異的解毒剤はありませんので、必要に応じて支持・対症療法を行います。

a)Curran, C. F. et al.:Transplantation 62(9):1376-1377, 1996[PRG04546]
利益相反:著者3名は藤沢薬品工業株式会社(旧)の社員である。

❺ その他

①貯法

室温保存

※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。

②血中濃度測定の保険給付について

本剤を投与している臓器移植後の患者さんに対しては、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」として、移植後3ヵ月までは毎月3,210点、4ヵ月後以降は毎月470点の算定が認められています。

③脱カプセルについて

脱カプセルを行うことにより徐放性が失われる可能性があるため推奨できません。

参考文献

1）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 70（1）:1-8, 1996［PRG03740］
2）Butler, JA. et al.:Transplantation 77（5）:769-776, 2004
3）承認時評価資料（健康成人・薬物動態）［DIR080039］
4）承認時評価資料（腎移植患者・薬物動態）［DIR080051］
5）Silva, H. T. Jr. et al.:Am. J. Transplant. 7（3）:595-608, 2007［PRG20844］（承認時評価資料）
6）承認時評価資料（新規腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験）［DIR080053］
7）承認時評価資料（A Phase Ⅲ, Randomized, Open-Label, Comparative, MultiCenter Study to Assess the Safety and Efficacy）［DIR210200］
8）承認時評価資料（安定期腎移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験）［DIR080045］
9）Alloway, R. et al.:Transplant. Proc. 37（2）:867-870, 2005［PRG17724］
10）承認時評価資料（腎移植患者・薬物動態）［DIR080046］
11）承認時評価資料（腎移植患者・薬物動態）［DIR080047］
12）承認時評価資料（新規肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）［DIR080052］
13）承認時評価資料（安定期肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）［DIR080048］
14）承認時評価資料（安定期小児肝移植患者を対象とした海外第Ⅱ相試験）［DIR080049］
15）承認時評価資料（新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相試験）［DIR080054］
16）承認時評価資料（新規骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相継続試験）［DIR080055］
17）Florman, S. et al.:Transplant. Proc. 37（2）:1211-1213, 2005［PRG17734］（承認時評価資料）
18）承認時評価資料（投与量の最小値～最大値）［DIR190095］
19）承認時評価資料（健康成人・薬物動態）［DIR080043］
20）承認時評価資料（食事のタイミング）［DIR190094］
21）承認時評価資料（健康成人・薬物動態）［DIR080105］
22）承認時評価資料（健康成人・薬物動態）［DIR080044］

免疫抑制剤（タクロリムス水和物徐放性カプセル）

薬価基準収載

グラセプター®カプセル 0.5mg 1mg 5mg

劇薬、処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

Graceptor®

日本標準商品分類番号　873999

販売名	グラセプターカプセル 0.5mg	グラセプターカプセル 1mg	グラセプターカプセル 5mg
承認番号	22000AMX01768	22000AMX01769	22000AMX01770
販売開始	2008年10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 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認すること。[電子添文16.1.3、16.1.4 参照]

〈臓器移植〉

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

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
グラセプターカプセル 0.5mg	日局 タクロリムス水和物　0.51mg（タクロリムスとして0.5mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
グラセプターカプセル 1mg	日局 タクロリムス水和物　1.02mg（タクロリムスとして1mg）	
グラセプターカプセル 5mg	日局 タクロリムス水和物　5.1mg（タクロリムスとして5mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
グラセプターカプセル 0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色／だいだい色	0.5mg ➤647		➤647
			号数	重量	
			5号	約83mg	
グラセプターカプセル 1mg	硬カプセル剤	白色／だいだい色	1mg ➤677		➤677
			号数	重量	
			4号	約150mg	
グラセプターカプセル 5mg	硬カプセル剤	灰赤色／だいだい色	5mg ➤687		➤687
			号数	重量	
			0号	約650mg	

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

5.効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 腎移植及び肝移植以外の新規臓器移植患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。

〈骨髄移植〉

5.2 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

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0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

〈肝移植の場合〉

通常、術後初期にはタクロリムスとして0.10～0.15mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

〈プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）〉

通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。

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

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

7.2 術後初期の患者に本剤を投与する場合は、プログラフ経口製剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節すること。[電子添文16.1.2 参照]

7.3 プログラフ経口製剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節すること。なお、プログラフ経口製剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい。[電子添文16.1.3、16.1.4 参照]

7.4 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与24時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.1 参照]

7.5 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。

〈肝移植、腎移植〉

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

〈骨髄移植〉

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

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

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 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。

8.9 本剤と同一成分を含むプログラフ経口製剤との併用は避けること。本剤とプログラフ経口製剤の併用時の有効性・安全性は確立していない。

〈骨髄移植〉

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

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

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。
※※本剤と同一成分を含むプログラフとの併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

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7.4、7.7、8.1 参照］

11.1.2 **心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害**（各0.1～5%未満）
心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。［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

発現頻度はプログラフの肝移植、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**
本剤と同一成分を含むプログラフでは、BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。

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

〈グラセプターカプセル0.5mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）
〈グラセプターカプセル1mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）
〈グラセプターカプセル5mg〉
20カプセル（10カプセル×2、乾燥剤入り）

（＊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/

GRA02-D01-01-K

(01)14987233102592 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。

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/

（2024年1月作成）IS
GRA93001Z03