

臓器移植におけるタクロリムス血中濃度の考え方

目次

I. はじめに

II. アステラス製薬株式会社のタクロリムス製剤

1. アステラス製薬株式会社のタクロリムス製剤一覧
2. プログラフ[®]カプセル、グラセプター[®]カプセルの組成：主な成分

III. タクロリムスの薬物動態

1. 治療上有効な血中濃度
2. タクロリムスの薬物動態
 - ① 移植患者へのタクロリムス投与時の薬物動態パラメータ
 - ② 移植臓器別にみたタクロリムス投与時の薬物動態パラメータ
 - ③ タクロリムスのヒト血液中分布
 - ④ 代謝酵素
 - ⑤ トランスポーター
 - ⑥ 排泄
 - ⑦ 透析除去
 - ⑧ バイオアベイラビリティ

IV. タクロリムス血中濃度に影響を及ぼす要因

1. 投与・服薬方法
 - ① 注射製剤使用時
 - ② 内服製剤使用時
 - ③ 剤形変更時
2. 吸収・消化管
 - ① 下痢
 - ② 消化管運動（糖尿病）
3. 相互作用
 - ① 薬物相互作用
 - ② 食物
4. 遺伝子多型
 - ① CYP3A4
 - ② CYP3A5
 - ③ P-糖蛋白質

V. タクロリムス血中濃度の変動による移植成績への影響

1. 移植成績に与える影響
 - ① タクロリムス血中濃度の患者内変動例
 - ② タクロリムス血中濃度の変動と移植腎廃絶と *de novo* DSA 発現との関連
2. CYP3A5 遺伝子多型とタクロリムス血中濃度のバラツキとの関係
3. 腎移植におけるタクロリムス血中濃度のバラツキと *de novo* DSA との関係

VI. タクロリムス血中濃度と安全性との関係

1. 腎移植における血中濃度と安全性との関係

- ① プログラフ[®]開発時臨床試験データ

VII. プログラフ[®]カプセルとグラセプター[®]カプセルの血中濃度の違い

1. 開発時の薬物動態試験データ（AUC、C₀、ピークなど）

VIII. Limited sampling strategy (LSS)

1. プログラフ[®]カプセルの LSS
2. グラセプター[®]カプセルの LSS

IX. タクロリムス血中濃度の測定方法

1. 測定方法の種類

X. 異常値の対応

【引用文献】

■「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://amn.astellas.jp/common/pdfviewer.html/content/dam/jp/amn/jp/ja/di/doc/Pdfs/DocNo202311947_y.pdf

プログラフ[®]カプセル 5mg 電子化された添付文書：

https://amn.astellas.jp/common/pdfviewer.html/content/dam/jp/amn/jp/ja/di/doc/Pdfs/DocNo202311946_y.pdf

プログラフ[®]顆粒 0.2mg/プログラフ[®]顆粒 1mg 電子化された添付文書：

https://amn.astellas.jp/common/pdfviewer.html/content/dam/jp/amn/jp/ja/di/doc/Pdfs/DocNo202311948_y.pdf

プログラフ[®]注射液 2mg/プログラフ[®]注射液 5mg 電子化された添付文書：

https://amn.astellas.jp/common/pdfviewer.html/content/dam/jp/amn/jp/ja/di/doc/Pdfs/DocNo202311950_y.pdf

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 電子化された添付文書：

https://amn.astellas.jp/common/pdfviewer.html/content/dam/jp/amn/jp/ja/di/doc/Pdfs/DocNo202311949_y.pdf

I. はじめに

臓器移植患者は、移植後生涯にわたって免疫抑制薬を服用しなければならない。

しかしながら、タクロリムス等、臓器移植で使用される免疫抑制薬は有効治療域が狭いため、血中濃度を測定して therapeutic drug monitoring (TDM) を行いながら投与量をコントロールする必要がある^{1) ~3)}。

また、タクロリムスの血中濃度は個体差があるだけでなく、個体内においても、服薬アドヒアランス、薬剤切り換え、食事の影響など、様々な要因で日々変動する^{4) ~10)}。

ここでは、『臓器移植におけるタクロリムス血中濃度の考え方』と題して、プログラフ[®]・グラセプター[®]の臓器移植領域における薬物動態関連情報を解説する。臓器移植におけるタクロリムス製剤の適正使用のために参考されたい。

II. アステラス製薬株式会社のタクロリムス製剤

移植領域で使用されるアステラス製薬株式会社のタクロリムス製剤には、プログラフ®とグラセプター®がある。プログラフ®カプセル及び顆粒は通常 1 日 2 回経口投与の普通製剤、グラセプター®は 1 日 1 回経口投与の徐放性製剤で、両剤は製剤学的特徴や服薬後の体内動態が異なることから、これらの薬剤を取り違えて投与された場合、十分な薬効を得られない可能性、あるいは副作用の発現につながるおそれがあり、注意が必要である。なお、詳細は『電子添文改訂のお知らせ | グラセプターとタクロリムス普通製剤（後発医薬品含む）との取り違い注意のお願い（2023 年 11 月） | プログラフ』を参照のこと。

<お知らせ文書はこちら>https://amn.astellas.jp/common/pdfviewer.html/content/dam/jp/amn/jp/ja/di/doc/Pdfs/DocNo202311849_y.pdf

1. アステラス製薬株式会社のタクロリムス製剤一覧

プログラフ®とグラセプター®は、効能又は効果、用法及び用量が下表のように異なる。プログラフ®にはカプセル剤、顆粒剤、注射剤の 3 剤形があり、いずれも臓器移植や骨髄移植における拒絶反応に対する適応を持つ。さらに、顆粒剤は重症筋無力症、カプセル剤は重症筋無力症のみならず、そのほかの自己免疫疾患領域にも適応を有する。一方、グラセプター®はカプセル剤のみで、臓器移植や骨髄移植における拒絶反応の抑制が承認された効能又は効果となっている。いずれの製剤の電子添文においても、血中濃度を参考にして投与量を調節し、副作用をモニタリングする旨の記載がある。

【電子化された添付文書の記載（抜粋）】

製品名	一般名	剤形	効能又は効果	用法及び用量（腎移植の場合）
プログラフ® カプセル	タクロリムス水和物 カプセル	0.5mg（5号） 1mg（5号） 5mg（4号）	<ul style="list-style-type: none"> ○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、脾移植、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り）※ ○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※ ※：0.5mg、1mgのみ	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。
プログラフ® 顆粒	タクロリムス水和物 顆粒	0.2mg 1mg	<ul style="list-style-type: none"> ○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、脾移植、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 	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

				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。
プログラフ® 注射液	タクロリムス水和物 注射液	2mg 5mg	○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、脾移植、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	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。
グラセプター® カプセル	タクロリムス水和物 徐放性カプセル	0.5mg (5号) 1mg (4号) 5mg (0号)	○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、脾移植、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	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。

2. プログラフ®カプセル、グラセプター®カプセルの組成：主な成分

項目Ⅱ-1 で述べたように、プログラフ®とグラセプター®に共通の剤形としてカプセル剤がある。両剤には、固体分散体として、有効成分であるタクロリムスを基剤で固めたタクロリムス含有粒と賦形剤がカプセルに充填されている。グラセプター®カプセルはプログラフ®カプセルとは基剤が異なり、徐放性製剤として承認されている。

		製剤	
		プログラフ®カプセル	グラセプター®カプセル
有効成分	タクロリムス含有粒	タクロリムス水和物	
		ヒプロメロース	
添加剤	カプセル内充填物	クロスカルメロースナトリウム	エチルセルロース
		乳糖水和物	
	ステアリン酸マグネシウム		
	カプセル	ゼラチン	
ラウリル硫酸ナトリウム			

電子化された添付文書より作表

Ⅲ. タクロリムスの薬物動態

本セクションでは、タクロリムスの薬物動態に関連する情報を紹介する。

1. 治療上有効な血中濃度

移植領域においては施設ごとに独自の免疫抑制プロトコルが存在し、それを基に、移植の種類、時期、有害事象等の合併症、免疫抑制の状態を考慮しながらタクロリムス製剤の投与量が調節されている。タクロリムス血中濃度を有効範囲に保つことは、移植患者の術後管理に重要である。

一般的に、最も臨床効果に関係する体内動態パラメータはタクロリムスの血中濃度－時間曲線下面積（AUC）と考えられているが、タクロリムスではAUCに占める血中トラフ下面積の割合（AUTL/AUC%）が73.4%と高く、AUCとAUTLの相関性も高いことから、トラフ値をモニタリングすることが推奨されている¹¹⁾。

- 移植領域における有効トラフ濃度の範囲：5～20ng/mL（骨髄移植における移植片対宿主病の好発時期には10～20ng/mL）^{12)～14)}

2. タクロリムスの薬物動態

① 移植患者へのタクロリムス投与時の薬物動態パラメータ

成人移植患者を対象に、タクロリムスを点滴静注投与及び経口投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅲ-1に示す^{15), 16)}。点滴静注投与時の全血中濃度は血漿中濃度より高く、経口投与時でも同様の結果であった¹⁵⁾。タクロリムスの全血中平均トラフ濃度は点滴静注投与期間中が24～47ng/mL、経口投与期間中が14～25ng/mL、血漿中平均トラフ濃度は点滴静注投与時が1.04～2.70ng/mL、経口投与時が0.35～0.78ng/mLと、血漿中濃度は全血中濃度の約1/30であった¹⁶⁾。

【表Ⅲ-1】腎移植患者におけるタクロリムス点滴静注投与時・経口投与時の薬物動態パラメータ

点滴静注投与時^{*1}

投与量 (mg/kg/回) : 0.0761±0.0025						
薬物動態パラメータ	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{4h} (ng/mL)	Vd _{ss} (L/kg)	Cl (L/h·kg)
全血	7.93±5.16	470±132	746±314	77±20	1.010±0.382	0.120±0.050
血漿	6.88±3.09	20.7±20.6	26.3±21.9	8.1±16.2	29.5±16.8	4.26±2.23

経口投与時^{*2}

投与量 (mg/kg/回) : 0.162±0.033、移植後期間 (日) : 38±41						
薬物動態パラメータ	T _{max} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{0h} (ng/mL)	C _{12h} (ng/mL)	BA (%)
全血	4.2±2.9	274±198	44±45	15±10	16±12	20.0±17.8
血漿	3.1±2.4	6.73±3.43	1.4±1.6	0.35±0.10	0.38±0.16	17.3±12.0

平均値±SD (n=9)

※1：移植日の初回点滴静注投与時（移植術中血流再開時から0.075mg/kgを12時間ごとに4時間かけて点滴静注投与）

※2：移植後7～112日目の経口投与時（12時間ごとに0.15mg/kgを経口投与）

t_{1/2}：消失半減期、AUC：血中濃度－時間曲線下面積、C_{4h}：4時間点滴終了時血中濃度、Vd_{ss}：定常状態での分布容積、Cl：クリアランス、T_{max}：最高血中濃度到達時間、C_{max}：最高血中濃度、C_{0h}：投与直前血中濃度、C_{12h}：投与12時間後血中濃度（トラフ値）、BA：バイオアベイラビリティ

【試験方法】16歳以上の生体又は死体腎移植患者 36 例に、腎移植手術当日からタクロリムス 0.075mg/kg を 12 時間ごとに 4 時間かけて点滴静注した（血流再開時から経口投与が可能になるまで）。その後、タクロリムス 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与した。

【評価方法】点滴静注投与時、経口投与時のタクロリムスの血中濃度推移、尿中排泄率を可能な症例で検討した。また、すべての症例において連日投与時の血中トラフ濃度を適宜測定した。

【安全性】副作用は 86.1%（31/36 例）に認められ、主なもの（発現割合 25.0%以上）は、腎障害 16 例（44.4%）、腹部膨満などの腸管運動障害 11 例（30.6%）、振戦 10 例（27.8%）、高血糖 9 例（25.0%）であった。本論文に重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡の記載はなかった。

岩崎一秀：今日の移植 12（1）：11-18, 1999 [PRG-07637]

利益相反：著者は藤沢薬品工業株式会社（旧）の社員である。

石橋道男ほか：移植 29（3）：294-313, 1994 [PRG-02352]

利益相反：本研究はプログラムの承認時臨床試験に参加した患者を対象として実施された（腎移植前期第Ⅱ相試験）。より作表

② 移植臓器別にみたタクロリムス投与時の薬物動態パラメータ

表Ⅲ-2 に示すとおり、移植臓器が異なってもタクロリムスの薬物動態パラメータに差は認められず、むしろ移植患者間での個体差のほうが大きかった¹⁵⁾。

【表Ⅲ-2】腎・肝・骨髄移植患者における全血中タクロリムスの薬物動態パラメータ

腎移植患者（n=9）¹⁶⁾

投与経路	投与量	薬物動態パラメータ			
		t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	Cl (L/h·kg)	BA (%)
点滴静注	0.075mg/kg/12h ^{※1}	7.93±5.16	1.010±0.382	0.120±0.050	
経口	0.15mg/kg/12h				20.0±17.8

腎移植患者（n=15）（外国人データ）¹⁷⁾

投与経路	投与量	薬物動態パラメータ			
		t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	Cl (L/h)	BA (%)
点滴静注	0.02mg/kg ^{※2}	17.6±7.1	1.58±0.45	6.8±3.5	
経口	0.1、0.15、0.2mg/kg ^{※3}				19.0±10.3

肝移植患者（n=16）（外国人データ）¹⁸⁾

投与経路	投与量	薬物動態パラメータ			
		t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	Cl (mL/h/kg)	BA (%)
点滴静注	0.1667～0.3077mg/h ^{※4}	12.1±4.7	0.906±0.290	54.1±17.3	
経口	4～12mg/12h				25±10

骨髄移植患者（n=13）（外国人データ）¹⁹⁾

投与経路	投与量	薬物動態パラメータ			
		t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	Cl (mL/h/kg)	BA (%)
点滴静注	0.017mg/kg ^{※2}	18.2±12.1	1.67±1.02	71±34	
経口	0.063mg/kg/12h				31±24

平均値±SD

※1：4時間かけて点滴静注投与、※2：4時間かけて単回点滴静注投与、※3：単回経口投与、※4：31～84時間にわたり点滴静注投与

t_{1/2}：消失半減期、Vd_{ss}：定常状態での分布容積、Cl：クリアランス、BA：バイオアベイラビリティ

腎移植患者（n=9）¹⁶⁾

【試験方法】16歳以上の生体又は死体腎移植患者 36 例に、腎移植手術当日からタクロリムス 0.075mg/kg を 12 時間ごとに 4 時間かけて点滴静注した（血流再開時から経口投与が可能になるまで）。その後、タクロリムス 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与した。

注した（血流再開時から経口投与が可能になるまで）。その後、タクロリムス 0.15mg/kg を 12 時間ごとに経口投与した。

【評価方法】点滴静注投与時、経口投与時のタクロリムスの血中濃度推移、尿中排泄率を可能な症例で検討した。

【安全性】副作用は 86.1%（31/36 例）に認められ、主なもの（発現割合 25.0%以上）は、腎障害 16 例（44.4%）、腹部膨満などの腸管運動障害 11 例（30.6%）、振戦 10 例（27.8%）、高血糖 9 例（25.0%）であった。本論文中に重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡の記載はなかった。

腎移植患者（n=15）¹⁷⁾

【試験方法】外国人の腎移植後 2～3 日の患者 15 例に、タクロリムス 0.02mg/kg を 4 時間かけて点滴静注した。その後、無作為に 0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg を単回経口投与した。

【評価方法】点滴静注後 72 時間、単回投与後 24 時間におけるタクロリムスの薬物動態パラメータを測定した。

【安全性】本論文中に安全性に関する記載はなかった。DI 欄の安全性情報を参照。

肝移植患者（n=16）¹⁸⁾

【試験方法】外国人成人肝移植患者 16 例に、タクロリムス 0.1667～0.3077mg/h を 31～84 時間点滴静注した。その後、タクロリムス 4～12mg を 12 時間ごとに手術後 176.5～408 時間後まで経口投与した。

【評価方法】点滴静注時は点滴静注中及び点滴静注後 1～4 時間の間隔で、経口投与時は 1～3 回目の投与時に 1～2 時間間隔で採血を行い、薬物動態パラメータを測定した。

【安全性】本論文中に安全性に関する記載はなかった。DI 欄の安全性情報を参照。

骨髄移植患者（n=13）¹⁹⁾

【試験方法】外国人骨髄移植患者 13 例に、移植 24 時間前からタクロリムス 0.02mg/kg を 4 時間かけて点滴静注し、24 時間後から持続点滴静注した。試験責任医師の判断により経口投与に切り替え、タクロリムス 0.1mg/kg を 12 時間ごとに経口投与した。

【評価方法】4 時間の点滴静注投与時は、点滴静注直前、開始 1、2、4（点滴静注中）、4.25、4.5、4.75、5、6、7、8、10、12、16、24 時間後、経口投与時は 4 日間の安定投与後に、経口投与直前、投与後 0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 時間に採血を行い、薬物動態パラメータを測定した。

【安全性】本論文中に安全性に関する記載はなかった。DI 欄の安全性情報を参照。

石橋道男ほか：移植 29（3）：294-313, 1994 [PRG-02352]

利益相反：本研究はプログラムの承認時臨床試験に参加した患者を対象として実施された（腎移植前期第Ⅱ相試験）。

Mekki Q, et al : Clin Pharmacol Ther 53 : 238, 1993 [PRG-01632]

利益相反：著者には Fujisawa Pharmaceutical Co. (旧) の社員が含まれる。

Jusko WJ, et al : Clin Pharmacol Ther 57（3）：281-290, 1995 [PRG-03022]

利益相反：著者には Fujisawa Pharmaceutical Co. (旧) の社員がいる。本研究は Fujisawa Pharmaceutical Co. (旧) より支援を受けた。

Boswell GW, et al : Bone Marrow Transplant 21（1）：23-28, 1998 [PRG-06364]

利益相反：著者には Fujisawa USA, Inc. (旧) の社員が含まれる。

より作表

③ タクロリムスのヒト血液中分布

タクロリムスの濃度測定には全血を用いる。電子化された添付文書に以下の記載がある。

【電子化された添付文書の記載（抜粋：プログラム®カプセル）】

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。

タクロリムスは臨床濃度範囲において、ヒト血液中では主として赤血球に分布しており（表Ⅲ-3）²⁰⁾、項目Ⅲ-2-①で述べたように、血漿中濃度に比べて全血中濃度が高い（表Ⅲ-1）¹⁵⁾、¹⁶⁾。そのため、測定が容易であること、血漿中濃度はヘマトクリット値や血漿の分離温度により変動することから、タクロリムス血中濃度は全血を用いてモニタリングする。

【表Ⅲ-3】ヒト血球成分におけるタクロリムス濃度 (*in vitro*)

画分	分布 (各画分におけるタクロリムスの割合)		
	タクロリムス添加濃度 (ng/mL)		
	5	50	500
血漿*	1.89±0.34	1.06±0.14	17.94±1.31
単核球	n.d.	2.81±0.25	5.77±0.80
顆粒球	n.d.	0.63±0.08	1.57±0.31
顆粒球	n.d.	1.15±0.35	1.14±0.42
赤血球	98.11±0.34	94.35±0.10	73.58±2.07

平均値±SE (n=3)

n.d. : 検出限界以下、* : 主成分

【試験方法】健康成人男性から採取した血液に様々な濃度のタクロリムスを添加し、37℃で 1 時間インキュベートした。その後、遠心分離を行い、血漿、白血球、赤血球を含む画分に分離し、タクロリムス濃度を酵素免疫測定法で測定した。

Nagase K, et al : J Pharm Pharmacol 46 (2) : 113-117, 1994 [PRG-02088]
 利益相反 : 著者らは藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員である。

④ 代謝酵素

(1) チトクローム P450 (CYP) 3A²¹⁾, 22)

In vitro 試験の結果、タクロリムスの主代謝物 M-I (13-脱メチル体) は、CYP3A3、3A4 及び 3A5 の発現系において生成され、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 2E1 では生成されなかった。

M-I の代謝による代謝物 M-VII (13-, 15-脱メチル体) においても同様に、CYP3A のサブファミリーの発現系のみで生成された。タクロリムス及び M-I の代謝には CYP3A4 が最も寄与をしていた (表Ⅲ-4)。

【表Ⅲ-4】発現ヒト CYP によるタクロリムス及び M-I の代謝 (*in vitro*)

CYP アイソフォーム	CYP 含量 (pmol/mg)	タクロリムス代謝 (nmol/nmol CYP)		M-I 代謝 (nmol/nmol CYP)	
		M-I 生成	代謝合計	M-VII 生成	代謝合計
3A3	5.0	60	80	37	93
3A4	4.2	214	324	157	394
3A5	6.9	190	212	30	84

インキュベーション時間は 30 分

【試験方法】¹⁴C-タクロリムス又は ¹⁴C-M-I (10µM) を、CYP を発現させた Hep G2 細胞溶解液 (2mg protein/mL) などと共に 30 分インキュベートし、代謝物を測定した。

Shiraga T, et al : 薬物動態 14 (4) : 277-285, 1998 [PRG-08296]
 利益相反 : 著者には藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員が含まれる。

⑤ トランスポーター

(1) P-糖蛋白質

In vitro 試験の結果、タクロリムスは P-糖蛋白質の基質であると考えられる²³⁾, 24)。

小腸上皮細胞に発現する P-糖蛋白質及び CYP3A4 の発現量を定量し、移植術後のタクロリムス体内動態との相関解析を行った結果、術後早期におけるタクロリムスの血中濃度/投与量 (C/D) 比は、小腸 P-糖蛋白質の発現レベルと逆相関を示したとの報告²⁵⁾がある。

さらに、P-糖蛋白質をコードする MDR1 (Multiple drug resistance 1 : 多剤耐性遺伝子) の高発現群に

おける平均 C/D 比は MDR1 低発現群の約 50%であり、MDR1 高発現群では、MDR1 低発現群と比較して約 2 倍のタクロリムス投与量を必要としたとの報告²⁶⁾もある。

また、肝移植患者を対象に急性細胞性拒絶反応発現の予測マーカーを検討した試験において、小腸 MDR1 mRNA 発現レベルが高い患者群では、術後のタクロリムス血中濃度が上昇しにくく、術後 2 週間以内の急性拒絶反応発現頻度が高いことが示されている²⁷⁾。

(2) 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP)

タクロリムスは、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) などの基質の血漿中からの肝細胞内への取り込みに寄与する OATP1B1 を阻害しないとの報告²⁸⁾がある。

⑥ 排泄

タクロリムスは肝臓で代謝され、代謝物の大部分は胆汁を介して糞中に排泄される。

移植患者において、胆汁中及び尿中の未変化体は、それぞれ投与量の 5%以下、1%以下であった (プログラフ[®]の外国人データ)²⁹⁾。

胆管カニュレーションしたラットによる検討では、¹⁴C 標識タクロリムスを 1.0mg/kg 静脈内投与すると、投与放射能の 81.9%が胆汁中に、2.7%が尿中に排泄された。また、同用量を経口投与すると、投与放射能の 34.8%が胆汁中に、2.7%が尿中に排泄された³⁰⁾。

⑦ 透析除去

タクロリムスの分子量は 822.03 である。

透析液中の濃度は検出限界以下であり、透析により除去されない (外国人データ)³¹⁾。

⑧ バイオアベイラビリティ

<プログラフ[®]経口投与時>

20±17.8% [成人腎移植患者 9 例に 0.125~0.24mg/kg 経口投与時]¹⁶⁾

31±24% [骨髄移植患者 11 例に 0.063±0.031mg/kg 経口投与時] (外国人データ)¹⁹⁾

【プログラフカプセル・顆粒】

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り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。

【プログラフ注射液】

6. 用法及び用量（抜粋）

〈腎移植の場合〉

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

〈肝移植の場合〉

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

〈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。

IV. タクロリムス血中濃度に影響を及ぼす要因

タクロリムスの血中濃度の変動要因は、服薬アドヒアランスだけでなく、投与方法、吸収や代謝、薬物・食物相互作用、剤形や薬剤切り換えなど多岐にわたる。

1. 投与・服薬方法

① 注射製剤使用時

タクロリムス注射製剤使用時には、投与器具の影響によって血中濃度が変動する可能性がある。

(1) ポリ塩化ビニル (PVC) 製の器具の影響

タクロリムスは、中心静脈カテーテル (CVC) システムへの可逆的吸着により血中濃度が上昇することがある。点滴静注投与ルートと同じ CVC からの逆流採血では、タクロリムス濃度が末梢静脈穿刺による採血の 89 倍を示したと報告されている³²⁾。血中濃度モニタリングのための採血は末梢静脈からが望ましく、たとえ十分に洗浄後であっても薬剤注入に使用したルートからは行うべきではない。

タクロリムス血中濃度が偽高値を示す可能性もあることから、注射液使用の際は PVC フリーの器具を使用し、末梢血での採血を基本とする。

プログラフ[®]注射液の電子化された添付文書に以下の記載がある。

【電子化された添付文書の記載 (抜粋 : プログラフ[®]注射液)】

14. 適用上の注意 (抜粋)

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液セット等の使用時の注意

ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セット等の使用は避けること。本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 によって PVC の可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート (DEHP) が溶出する。また、タクロリムスは PVC 製の器具等に吸着する。

14.2.2 輸液ポンプ使用時の注意

本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。

② 内服製剤使用時

(1) 服薬時刻の影響

タクロリムス内服製剤は服薬時刻によっても血中濃度に差が生じ、一般的に午前より午後の方が低いことがグラセプター[®]開発時の薬物動態試験³³⁾において示されている。

外国人健康成人男性 24 例を対象に、グラセプター[®]カプセル 5mg 又はプログラフ[®]カプセル 5mg を午前又は午後、空腹時に 4 順序群 4 期クロスオーバー法により単回経口投与し、服薬時刻の影響を検討した結果、午前投与に対する午後投与の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比は、グラセプター[®]カプセルでは 63.6% 及び 89.3%、プログラフ[®]カプセルでは 64.8% 及び 38.5% であった (表 IV-1)。

【表IV-1】午前、午後に単回経口投与時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		プログラフ	
	午前 (n=24)	午後 (n=23)	午前 (n=24)	午後 (n=23)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	178±58.8	115±50.6	254±119.6	168±92.1
C _{max} (ng/mL)	7.29±2.368	6.47±1.798	23.0±8.01	9.23±3.814
T _{max} (h)	2.25	3.02	1.67	4.00

平均値±S.D.

パラメータの比較（午後/午前）

	グラセプター		プログラフ	
	幾何平均比 (%)	90%CI (%)	幾何平均比 (%)	90%CI (%)
AUC _{0-∞}	63.6	55.8~72.3	64.8	56.9~73.7
C _{max}	89.3	77.5~103	38.5	33.4~44.4

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、T_{max}：最高血中濃度到達時間

【試験方法】外国人健康成人男性 24 例にグラセプターカプセル又はプログラフカプセル 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、4、5、6、7、8、10、12、14、24、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投与時刻の影響を検討した。

【安全性】試験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、グラセプター午前投与 8.3%（2/24 例）、グラセプター午後投与 13.0%（3/23 例）、プログラフ午前投与 8.3%（2/24 例）、プログラフ午後投与 4.3%（1/23 例）であった。発現した事象は、グラセプター午前投与で腹部膨満、下痢、軟便各 1 例（4.2%）、グラセプター午後投与で頻脈、耳鳴、頭痛、鼻閉、咽頭炎各 1 例（4.3%）、プログラフ午前投与で腹部膨満、歯肉潰瘍各 1 例（4.2%）、プログラフ午後投与で流涎過多 1 例（4.3%）であった。重篤有害事象が 1 例（バイク事故による脳振盪、浮腫、眼の充血、眼部腫脹、皮膚裂傷、胸痛、及び動脈炎）に認められ投与を中止したが、試験薬とは「関連性なし」と判断された。有害事象のため 2 例（内訳は本報告書に記載なし）が試験を中止した。本試験において死亡例は認められなかった。

社内報告書：健康成人・薬物動態（2008 年 7 月 16 日承認 CTD 2.7.6.10）（DIR080044）

（2）食事の影響

A. 食事内容

タクロリムスは食事の影響も受ける。

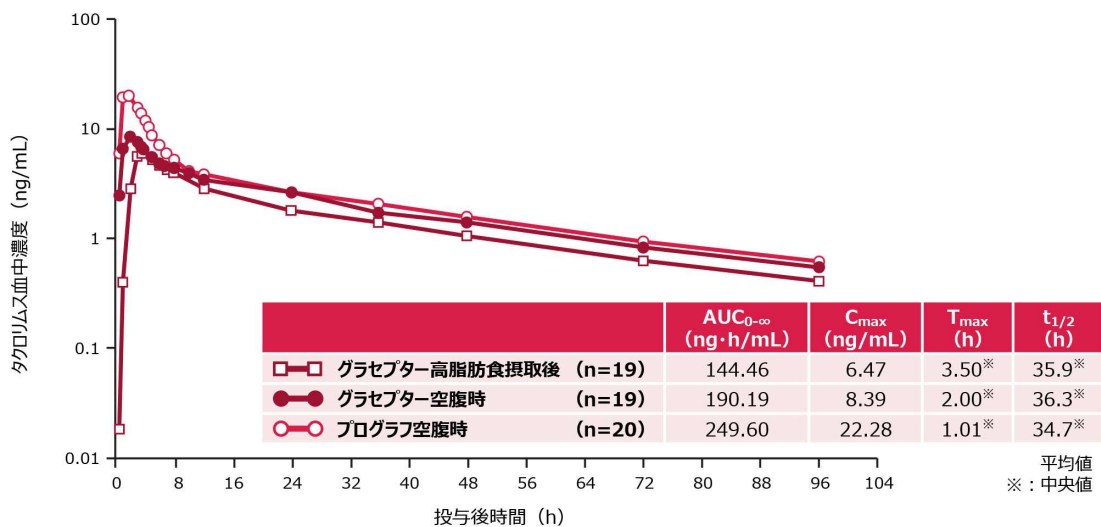
グラセプター[®]開発時の薬物動態試験³⁴⁾において、外国人健康成人男性 21 例を対象に、グラセプター[®]カプセル 5mg を空腹時又は高脂肪食摂取後、又はプログラフ[®]カプセル 5mg を空腹時に 6 順序群 3 条件 3 期クロスオーバー法により単回経口投与し、食事の影響を検討した。その結果、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ、吸収速度、バイオアベイラビリティは低下した。高脂肪食摂取後の AUC_{0-∞}及び C_{max}は空腹時の 76.0%及び 77.2%に低下した。また、グラセプター[®]カプセルでは空腹時投与の T_{max}は 2 時間であったが、高脂肪食摂取後投与では 3.5 時間と遅延し、食事による吸収低下が示唆された（**図 IV-1**）。

また、影響の程度をプログラフ[®]カプセルと比較した。プログラフ[®]カプセル開発時の薬物動態試験³⁵⁾において、外国人健康成人男性 15 例を対象に、プログラフ[®]カプセル 5mg（1mg×5）を空腹時、高脂肪食摂取後、又は低脂肪・高炭水化物食摂取後に 3 期クロスオーバー法により単回経口投与し、食事の影響

を検討した。AUC_{0-∞}は、空腹時投与 272±139ng・h/mL、高脂肪食摂取後 181±64.1ng・h/mL、低脂肪・高炭水化物食摂取後 201±67.9ng・h/mL、C_{max}は、空腹時投与 25.6±11.4ng/mL、高脂肪食摂取後 5.88±2.34ng/mL、低脂肪・高炭水化物食摂取後 9.03±2.78ng/mL であった。空腹時の AUC_{0-∞}、C_{max}に対する割合は、AUC_{0-∞}では高脂肪食摂取後が 66.6%、低脂肪・高炭水化物食摂取後が 74.1%、C_{max}では高脂肪食摂取後が 22.9%、低脂肪・高炭水化物食摂取後が 35.3% であった。したがって、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の C_{max} の低下はグラセプター[®]カプセルの方がプログラフ[®]カプセルより程度が小さかったのに対し、AUC_{0-∞}の低下は両製剤間で同程度であると考えられた。

【図IV-1】空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

平均血中濃度推移及び薬物動態パラメータ



グラセプターのパラメータ比較（高脂肪食摂取後/空腹時）

	幾何平均比 (%)	90%CI (%)
AUC _{0-∞}	76.0	69.2~83.4
C _{max}	77.2	67.1~88.8

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、T_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

【試験方法】外国人健康成人男性 21 例にグラセプターカプセル 5mg を空腹時、高脂肪食摂取後、又はプログラフカプセル 5mg を空腹時単回経口投与した（6 順序群 3 条件 3 期の非盲検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 及び 96 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の影響を検討した。

【安全性】有害事象の発現割合は、グラセプター空腹時投与 47%（9/19 例）、グラセプター高脂肪食摂取後投与 26%（5/19 例）、プログラフ空腹時投与 55%（11/20 例）であった。主な有害事象（発現割合 10%以上）は、グラセプター空腹時投与で鼓腸 4 例（21%）、グラセプター高脂肪食摂取後投与で鼓腸、頭痛各 2 例（11%）、プログラフ空腹時投与で疲労 3 例（15%）、鼓腸、頭痛各 2 例（10%）であった。重篤な有害事象が 1 例（精巣捻転）認められたが、試験薬との関連性は「多分なし」と判定された。程度が高度な有害事象がみられた 4 例（急性全身性発疹性膿疱、狭心症、インフルエンザ様疾患及び精巣捻転）は試験を中止した。本論文中に死亡の記載はなかった。

B. 食事のタイミング

グラセプター[®]開発時の薬物動態試験³⁶⁾において、外国人健康成人男性 24 例を対象に、グラセプター[®]カプセル 5mg を空腹時又は食前 1 時間、食直後、食後 1.5 時間に 4 順序群 4 期クロスオーバー法により単回経口投与し、食事タイミングの影響を検討した結果、空腹時に対する食直後の AUC_{0-∞}及び C_{max} の幾何平均比は 73.4%及び 72.2%、空腹時に対する食後 1.5 時間の AUC_{0-∞}及び C_{max} の幾何平均比は 64.6%及び 77.1%であった。食直後及び食後 1.5 時間の T_{max} も空腹時に比べて遅延し、グラセプター[®]カプセルの吸収は食事のタイミングにより影響を受けることが示された（表IV-2）。

また、影響の程度をプログラフ[®]カプセルでの検討結果³⁷⁾と比べると、摂食による AUC_{0-∞}低下の程度は両製剤間で同程度であったが、C_{max} 低下の程度はプログラフ[®]カプセルの方がグラセプター[®]カプセルより大きかった（図IV-2）。

【表IV-2】空腹時、食前 1 時間、食直後、食後 1.5 時間にグラセプター[®]カプセルを単回経口投与時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

	空腹時 (n=24)	食前 1 時間 (n=23)	食直後 (n=24)	食後 1.5 時間 (n=24)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	202.63	179.72	150.09	129.84
C _{max} (ng/mL)	8.88	7.27	6.39	6.53
T _{max} (h)	2.00*	2.00*	4.00*	3.00*
t _{1/2} (h)	36.6	35.2	36.0	36.2

※：中央値

パラメータの比較（食前 1 時間、食直後、食後 1.5 時間/空腹時）

	幾何平均比 (%) [90%CI]		
	食前 1 時間/空腹時	食直後/空腹時	食後 1.5 時間/空腹時
AUC _{0-∞}	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]

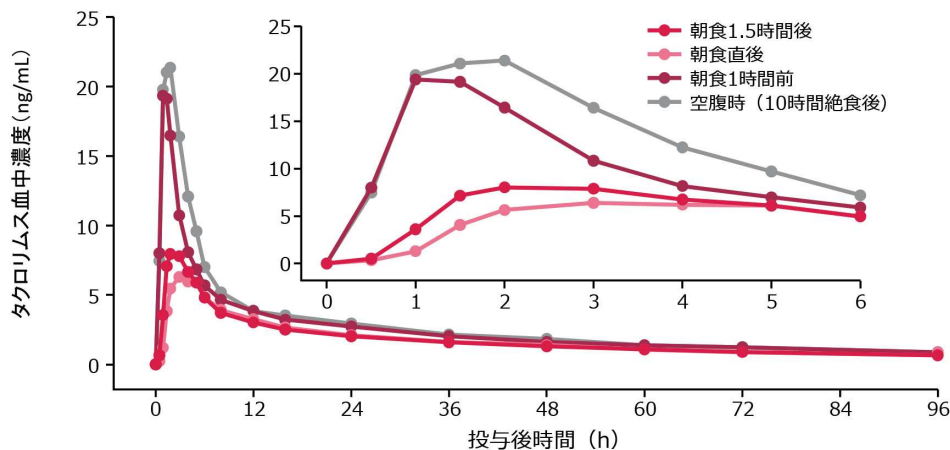
AUC：血中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、T_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

【試験方法】外国人健康成人男性 24 例に、グラセプターカプセル 5mg を空腹時、高脂肪朝食摂取の 1 時間前（食前 1 時間）、直後（食直後）、1.5 時間後（食後 1.5 時間）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。

【安全性】試験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、空腹時投与 13%（3/24）、食前 1 時間投与 4%（1/23 例）、食直後投与 8%（2/24 例）、食後 1.5 時間投与 4%（1/24 例）であった。発現した事象は、空腹時投与で腹痛、消化不良、頭痛が各 1 例（4%）、食前 1 時間投与で消化不良 1 例（4%）、食直後投与で消化不良、頭痛が各 1 例（4%）、食後 1.5 時間投与で頭痛 1 例（4%）であった。本試験において重篤な有害事象、死亡例、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

【図IV-2】空腹時、朝食 1 時間前、朝食直後、朝食 1.5 時間後にプログラフ®カプセルを単回経口投与した健康成人男性のタクロリム血中濃度-時間プロファイル及び薬物動態パラメータ（外国人データ）



	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
空腹時	312±115 (100%)	24.5±7.47 (100%)
朝食 1 時間前	276±91.5 (88.6%)	21.8±7.94 (89.0%)
朝食直後	205±60.7 (65.6%)	7.19±1.45 (29.4%)
朝食 1.5 時間後	203±72.2 (65.1%)	9.04±4.14 (37.0%)

平均値±S.D. (n=16)、(%)は空腹時のAUC_{0-∞}、C_{max}に対する割合

AUC：血中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度

【試験方法】外国人健康成人男性 16 例に、プログラフカプセル 5mg を空腹時、朝食 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、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、60、72 及び 96 時間後の全血中タクロリム濃度を測定し、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。

【安全性】有害事象は 16 例中 7 例 19 件に認められ、その内訳は、鼻炎 4 件、咽頭炎、頭痛各 3 件、副鼻腔炎 2 件、胸痛、下痢、関節痛、リンパ節腫脹、めまい、耳痛、悪心各 1 件であった。本論文中に重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡の記載はなかった。

Bekersky I, et al : J Clin Pharmacol 41 (3) : 289-297, 2001 [PRG-10283]
利益相反：著者には Fujisawa Healthcare, Inc. (旧) の社員が含まれる。

③ 剤形変更時

プログラフ®注射液からプログラフ®カプセル・顆粒、プログラフ®からグラセプター®等への剤形変更時には血中濃度の変動する恐れがある。変更後には血中濃度を測定する。

(1) プログラフ®注射液からプログラフ®カプセル・顆粒、グラセプター®カプセルへの変更

プログラフ®注射液は持続点滴による投与が一般的であるが、内服可能になった時点でプログラフ®カプセルもしくは顆粒、あるいはグラセプター®カプセルに変更される。その際の内服製剤投与量（1 日量）は、内服製剤のバイオアベイラビリティが約 25%程度と考えられているため、プログラフ®注射液の 3~4 倍量で切り換えられることが多い³⁸⁾。

切り換え方法は、血中濃度変動のリスクから、内服開始 12 時間前に注射液を中止したり、逆に内服開始日に注射液を中止、あるいは、注射液と内服薬をオーバーラップさせる方法など様々である。いずれも切り換え後は翌日から安定するまで毎日血中濃度を測定する。

(2) プログラフ®カプセルから顆粒、顆粒からカプセルへの変更

プログラフ®カプセル、顆粒の電子化された添付文書に以下の記載がある。変更時には血中濃度を測定する。

【電子化された添付文書の記載（抜粋：プログラフ®カプセル・顆粒）】

1.警告（抜粋）

〈効能共通〉

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（カプセル 0.5mg・1mg）、電子添文 16.1.6 参照（カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg）]

7.用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

7.2（カプセル 0.5mg・1mg・5mg）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。

（顆粒 0.2mg・1mg）顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。[顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08；電子添文 16.1.10 参照（カプセル 0.5mg・1mg）、電子添文 16.1.6 参照（カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg）]

16.薬物動態（抜粋）

16.1 血中濃度

16.1.10（カプセル 0.5mg・1mg）、16.1.6（カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg） プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者 9 例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。[電子添文 1.2、7.2.1 参照]

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

(3) プログラフ®カプセルからグラセプター®カプセルへの変更

1 日 1 回投与のグラセプター®は徐放性製剤であり、1 日 2 回投与のプログラフ®とは異なる薬物動態を示す（後述：項目 VII. プログラフ®カプセルとグラセプター®カプセルの血中濃度の違い）。

2. 吸収・消化管

① 下痢

タクロリムスは、上部消化管、主に小腸で吸収されるが³⁹⁾、移植患者において下痢によってタクロリムス血中濃度が上昇したとの報告^{40), 41)}がある。

海外からは、下痢による腸管粘膜上の CYP や P-糖蛋白質の活性が低下することによりタクロリムスの吸収量が増え、タクロリムスの血中濃度が上昇するとの報告⁴²⁾がある。

タクロリムスによる免疫抑制療法を受けている外国人腎移植患者（20 例：下痢あり群 11 例、下痢なし群 9 例）について、タクロリムス投与後 12 時間の薬物動態を下痢の有無別に検討した結果、下痢あり群の用量補正 C_{max} (dC_{max}) 及び用量補正 AUC ($dAUC$) はそれぞれ $14 \pm 3 \text{ ng/mL/mg}$ 及び $94 \pm 18 \text{ ng} \cdot \text{h/mL/mg}$ と、下痢なし群の $6 \pm 2 \text{ ng/mL/mg}$ 及び $42 \pm 6 \text{ ng} \cdot \text{h/mL/mg}$ より有意に高かった (dC_{max} : $p = 0.019$, $dAUC$: $p = 0.011$ 、対応のある t 検定又は Wilcoxon の符号付順位検定)⁴²⁾。

したがって、下痢が認められた場合は血中濃度の変動に注意する必要がある。

② 消化管運動（糖尿病）

糖尿病は、自律神経を障害し、胃腸の運動障害と感覚障害を来すとされており⁴³⁾、タクロリムスの吸収に影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、糖尿病のタクロリムスの薬物動態への影響を検討した報告は少なく、結果も様々であり、明確ではない。

腎移植待機中の外国人糖尿病患者 7 例と非糖尿病患者 11 例を対象にタクロリムスの吸収性を比較したところ、AUC（中央値）は糖尿病患者 $145.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、非糖尿病患者 $236.0 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、糖尿病患者は非糖尿病患者よりもタクロリムス曝露量が約 38%低かったとの報告⁴⁴⁾がある。

一方、外国人安定期腎移植レシピエントにおいて糖尿病あり群 11 例と糖尿病なし群 9 例のタクロリムス薬物動態を比較した報告⁴⁵⁾では、 AUC_{0-12} 及び C_{max} （中央値）は糖尿病あり群 $114 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ 及び $15.8 \mu\text{g/L}$ 、糖尿病なし群 $113 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ 及び $15.1 \mu\text{g/L}$ であり、両群間に有意差はみられなかった (AUC_{0-12} : $p = 0.62$ 、 C_{max} : $p = 0.62$ 、独立標本 t 検定)。

また、外国人安定期腎移植レシピエントにおけるタクロリムス及びその主要代謝物 13-O-脱メチルタクロリムス、15-O-脱メチルタクロリムスの体内動態について糖尿病との関連を検討した報告⁴⁶⁾では、タクロリムス及び 13-O-脱メチルタクロリムス、15-O-脱メチルタクロリムスの用量標準化 AUC_{0-12} （中央値）が、糖尿病あり群はそれぞれ 37.7 、 4.7 、 $2.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL/mg}$ 、糖尿病なし群はそれぞれ 20.6 、 2.5 、 $1.0 \text{ ng} \cdot \text{h/mL/mg}$ であり、タクロリムス及び 15-O-脱メチルタクロリムスの曝露量は糖尿病あり群で有意に多かったが、13-O-脱メチルタクロリムスは両群間に有意差はみられなかった（タクロリムス : $p = 0.037$ 、15-O-脱メチルタクロリムス : $p = 0.014$ 、13-O-脱メチルタクロリムス : $p = 0.053$ 、ANOVA）。

3. 相互作用

項目Ⅲ-2-④で述べたように、タクロリムスは主に CYP3A4 及び CYP3A5 によって代謝される。そのため、CYP 阻害薬、誘導薬と併用する際には注意を要する。併用注意薬剤との併用によってタクロリムス血中濃度にどのくらいの影響があるかは、患者の状態、その他の併用薬との相互作用、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型など様々な要因からも明確にはなっていない。併用注意薬剤との併用時にはタクロリムス血中濃度を測定するとともに、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には、本剤もしくは併用薬の減量・休薬・中止を行う。

① 薬物相互作用

タクロリムス製剤の電子化された添付文書には以下の血中濃度に関連した薬物相互作用に関する記載がある。

【電子化された添付文書の記載（抜粋：グラセプター®カプセル）】

<p>10.相互作用</p> <p>本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP 3 A5 で代謝される。[電子添文 16.4.1 参照]</p>		
<p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）（抜粋）</p>		
<p>シクロスポリン (サンディムン、ネオール) [電子添文 2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>ボセンタン (トラクリア) [電子添文 2.2 参照]</p>	<p>ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。</p>	<p>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。</p>
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）（抜粋）</p>		
<p>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</p> <p>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</p> <p>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル その他の薬剤 プロモクリプチン 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 トフィソラム アミオダロン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>レテルモビル</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>抗てんかん剤 カルバマゼピン フェンバルピタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>※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。</p> <p>※※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）。</p>		

(1) マクロライド系抗生物質との併用

児玉らは、生体肝移植患者においてクラリスロマイシン併用によりタクロリムス血中濃度が上昇した 58 歳女性症例について報告している⁴⁷⁾。

肝細胞癌のため生体部分肝移植を施行し免疫抑制剤としてタクロリムスを投与。術後 1 年経過、タクロリムス投与量 3mg/日で血中濃度は 7~9ng/mL と安定していたが、急性気管支炎によりクラリスロマイシン 400mg/日を 7 日間投与したところ、タクロリムス血中濃度は 31.4ng/mL と、クラリスロマイシン併用前の 3~4 倍に上昇した。その後も高い血中濃度が維持されたためクラリスロマイシンの投与を中止したところ、投与中止 6 日後にタクロリムス血中濃度は 9.7ng/mL に低下した。腎機能や肝機能等の悪化を示唆するような臨床検査値の変動はみられなかった。

(2) アゾール系抗真菌剤との併用

<ボリコナゾールの併用>

本間の報告⁴⁸⁾では、アゾール系抗真菌剤のなかでもボリコナゾール併用時に CYP 阻害作用が強まった結果、タクロリムス血中濃度に影響を及ぼした症例が示されており、注意が必要である。

症例は 52 歳男性で、骨髄移植後の移植片対宿主病の予防を目的に移植前日からタクロリムスを投与した。また感染症予防としてミカファンギン点滴静注 150mg/日を併用し、その後、イトラコナゾール内服 100mg/日に切り換えた。移植後 127 日目にアスペルギルス肺炎を認めたため、さらにイトラコナゾールをボリコナゾールへ変更したところ、変更 3 日後に頭痛と視覚異常を訴えた。タクロリムス血中濃度は、ミカファンギン、イトラコナゾール併用時には目標トラフ値の 15ng/mL でコントロールされていたが、ボリコナゾールに変更後は 36ng/mL に上昇しており、タクロリムスの副作用症状が発現したと考えられる。

タクロリムス電子添文の併用注意の項には、アゾール系抗真菌剤としてイトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾールの 3 剤が同列で記載されているが、薬剤の種類によってタクロリムス血中濃度に及ぼす影響は異なることにも注意が必要である。

(3) プロトンポンプ阻害薬 (PPI) との併用

PPI とタクロリムスとの併用による薬物相互作用は PPI の種類によって異なる報告^{49) ~57)}があるが、オメプラゾール及びランソプラゾールでは併用によりタクロリムス血中濃度が上昇したとする報告もあり、注意が必要である。

その理由として、オメプラゾール及びランソプラゾールは主に CYP2C19 と CYP3A4 により代謝されるが、CYP3A4 におけるタクロリムス代謝を競合的に阻害し、タクロリムス血中濃度が上昇すると考えられる⁵⁸⁾。そしてこの代謝競合は、PPI の血中濃度に依存し、CYP2C19 に遺伝子変異を有するケースで起こりやすい⁵⁸⁾。一方、ラベプラゾールは代謝における CYP の寄与が小さく、併用してもタクロリムス代謝へ及ぼす影響は少ないため、薬物相互作用のリスクは低い⁵⁸⁾。

その他の PPI としてボノプラザンがある。ボノプラザンの主な代謝酵素は CYP3A4 であるが、一部は CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、硫酸転移酵素 (SULT) 2A1 で代謝され、また、CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4/5、P-糖蛋白質に対して阻害作用を示すことも報告されている^{59) ~61)}。したがって、ボノプラザンについても他の PPI と同様にタクロリムスとの薬物相互作用が懸念される。なお、造血幹細胞移植患者においてボノプラザン併用によりタクロリムス血中濃度が約 1.7 倍上昇したとの症例報告⁶²⁾がある一方、タクロリムスで治療中の腎移植患者においてラベプラゾールからボノプラザンに変更してもタクロリムス血中濃度に変化はなかったとの報告⁶³⁾もあり、明らかではない。

参考情報：フェンタニルとの併用

タクロリムスの電子化された添付文書に記載はないが、同種造血幹細胞移植のレトロスペクティブ研究⁶⁴⁾において、タクロリムスとフェンタニルとの相互作用によるタクロリムス血中濃度の上昇リスクが報告されている。タクロリムスのクリアランス (CL) は、フェンタニル併用前 1.28 mL/min/kg からフェンタニル併用中 0.68mL/min/kg へと有意に低下した ($p < 0.05$, Friedman 検定後 Student-Newman-Keuls 検定)。また、タクロリムスの CL 低下は、フェンタニルの併用中止によって回復した。他の CYP3A4 阻害薬の追加投与は観察されなかったことから、薬物相互作用は CYP3A4 を介することが示唆された。

一方、同じ造血幹細胞移植領域で、アゾール系抗真菌剤併用症例を除いてもフェンタニルによるタクロリムス血中濃度の変化はみられなかったとの報告⁶⁵⁾もあり、結論は出ていないため、併用時には血中濃度の変動に注意する。

② 食物

タクロリムス製剤の電子化された添付文書には以下の血中濃度に関連した薬物相互作用に関する記載がある。

【電子化された添付文書の記載（抜粋：グラセプター[®]カプセル）】

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]		
10.2 併用注意（併用に注意すること）（抜粋）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。

(1) グレープフルーツジュース

術後 1 ヶ月の外国人肝移植患者 30 例を対象にタクロリムスの血中濃度に及ぼすグレープフルーツジュース（無加工及び 8 倍希釈）の影響を検討した無作為化・前向き研究⁶⁶⁾では、グレープフルーツジュース摂取後のタクロリムス血中濃度が摂取前と比較して有意に上昇した（無加工：摂取前 9.34 ± 2.34 ng/mL vs 摂取後 19.66 ± 6.53 ng/mL $p = 0.001$ 、希釈：摂取前 7.15 ± 1.13 ng/mL vs 摂取後 8.71 ± 1.39 ng/mL $p = 0.010$, Student t 検定）。一方、無加工のグレープフルーツジュースを摂取した群は、グレープフルーツジュースを摂取していない群と比較してタクロリムス血中濃度に有意な上昇が認められたが ($p < 0.05$, Wilcoxon 検定)、8 倍希釈したグレープフルーツジュースを摂取した群では有意な変化はみられなかった。

(2) その他

タクロリムスと食物、ハーブ、サプリメントとの相互作用を検討したレビュー⁶⁷⁾では、タクロリムス血中濃度の上昇は、グレープフルーツ、クレメンタイン、ザクロなどの CYP3A4 阻害作用を有する食物によって引き起こされる可能性があり、タクロリムスの有害事象、特に腎毒性が悪化するとされている（表 IV-3 上）。また、セント・ジョーンズ・ワー

トのような CYP3A4 誘導作用を有するハーブは、薬物濃度を低下させることにより、治療効果の欠如をもたらす可能性がある（表IV-3 中）。タクロリムスと田七人參、緑茶、華中五味子、メラトニンの併用は議論のあるところであり、潜在的相互作用に注意すべきである。

【表IV-3】タクロリムスの薬物動態及び薬力学に及ぼす食物、ハーブ、ダイエタリーサプリメントの影響（海外データ）

食物	有効成分	関連代謝酵素/トランスポーター/ 作用機序	タクロリムスの薬物動態	有害事象
グレープフルーツ	フラノクマリン類： ベルガモチン 6',7'-ジヒドロキシベルガモチン	腸管 CYP3A4 阻害 P-糖蛋白質阻害	血清中 TAC 濃度の上昇	TAC の毒性悪化
じゃがいも	ナリンジン、ナリンゲニン、 ネオヘスペリジン 6',7'-ジヒドロキシベルガモチン	腸管 CYP3A4 阻害 P-糖蛋白質阻害	血清中 TAC 濃度の上昇	TAC の毒性悪化
クレメンタイン	—	CYP3A4 阻害	血清中 TAC 濃度の上昇	TAC の毒性悪化
ターメリック	—	—	血清中 TAC 濃度の上昇	TAC の毒性悪化
ショウガ	—	—	血清中 TAC 濃度の上昇	TAC の毒性悪化
ザクロ	ケルセチン	CYP3A4 阻害	血清中 TAC 濃度の上昇	TAC の毒性悪化
クランベリー	—	CYP に影響を及ぼす	不明確なデータ	不明確なデータ

ハーブ	有効成分	関連代謝酵素/トランスポーター/ 作用機序	タクロリムスの薬物動態	生体への影響
田七人參	ジンセノサイド 腸内糖化代謝産物	CYP2D6 阻害低下、 P-糖蛋白質阻害低下、 CYP3A 誘導の低下、 Klotho シグナル伝達経路の亢進	血清中 TAC 濃度の上昇 は乏しいか影響なし	TAC 腎毒性は乏しいか悪化なし、 TAC 誘発腎毒性リスク減少 に伴う酸化ストレス軽減
緑茶	カテキン テアフラビン	CYP 阻害、 P-糖蛋白質阻害、 Klotho シグナル伝達経路の亢進	不明確なデータ	TAC 誘発腎毒性リスク減少 に伴う酸化ストレス軽減
ムラサキバレンギク	—	不明確なデータ	不明確なデータ	不明確なデータ
セイヨウトギリソウ (セント・ジョーンズ・ ワート)	ヒペルフォリン ヒペリシン	CYP3A4 誘導、 P-糖蛋白質誘導	血清中 TAC 濃度の低下	移植拒絶反応のリスク増加

ダイエタリー サプリメント	有効成分	関連代謝酵素/トランスポーター/ 作用機序	タクロリムスの薬物動態	生体への影響
華中五味子	シサンテリン A (STA) 、 シザンドリン A (SIA) 、 ゴミシン C、 シザンドリン B、ゴミシン A	CYP3A4 阻害、 CYP3A5 阻害、 P-糖蛋白質阻害	血清中 TAC 濃度の上昇	TAC の毒性悪化、 肝臓保護作用
メラトニン	—	—	—	TAC 誘発腎毒性リスク減少 に伴う酸化ストレス軽減

TAC : タクロリムス

【試験方法】Cochrane、PubMed、Scopus のデータベースを用いて、「タクロリムス」AND「相互作用」AND「食品」or「栄養素」or「エタノール」or「ハーブ」or「栄養補助食品」で文献検索を行った。

4. 遺伝子多型

カルシニューリン阻害剤の代謝にはチトクローム P450 (CYP) 3A4 と CYP3A5、及び multidrug resistance 1 (MDR1) が関与している。CYP は薬物代謝酵素であり、MDR1 遺伝子は P-糖蛋白質をコードしている⁶⁸⁾。それぞれには遺伝子多型が存在し、薬物動態に個人差がみられる。

① CYP3A4

CYP3A4 の遺伝子多型としては、CYP3A4*1B のほか、CYP3A4*4、CYP3A4*16、CYP3A4*18 などが報告されている⁶⁹⁾、⁷³⁾。CYP3A4*16 対立遺伝子の日本人での発現頻度は 20 例中 1 例 (5%) であったが、CYP3A4*4 対立遺伝子は検出されていない⁷⁰⁾。また、日本の卵巣癌患者 (女性) 23 例中 2 例 (9%) が CYP3A4*16 のヘテロ接合体であることが報告されており⁷¹⁾、CYP3A4*18 対立遺伝子の日本人での発現頻度は 1.3% である⁷²⁾。しかし、これらの CYP3A4 変異体のタクロリムス代謝活性及びタクロリムス薬物動態に及ぼす遺伝子多型の影響は報告されていない⁷³⁾。

② CYP3A5

CYP3A5 には遺伝子多型が存在し、イントロン 3 の 6986A>G (*3) の一塩基多型によってタクロリムス体内動態は影響を受ける⁷⁴⁾。すなわち、グアニンへの変異をホモ型で持つ CYP3A5*3/*3 患者は CYP3A5 活性を持たず、タクロリムスを消失させることができない⁷⁵⁾。そのため、CYP3A4 のみでタクロリムスを代謝させる結果、タクロリムス血中濃度は高めに推移する。

CYP3A5*3/*3 保有者は日本人において約 50% であるが、白人人種は約 85%、黒人人種は約 15% と、人種間で差がある⁷⁶⁾。

③ P-糖蛋白質

MDR1 の遺伝子多型は、主に exon21 の 2677G>T/A 及び exon26 の 3435C>T の変異について研究されており、これらの遺伝子多型が MDR1 発現量と負の相関を示し、2677G 及び 3435C の変異は高率で同時に発現していることが知られている⁷⁷⁾、⁷⁸⁾。

MDR1 の遺伝子多型にも人種差があり、アフリカ系アメリカ人では 3435CC の発現頻度が 68% と、コーカサス人やアジア人での 17~38% より高いことが報告されている⁷⁹⁾~⁸¹⁾。また、2677G 対立遺伝子の発現頻度は、コーカサス人で 57%、日本人で 43%、インド人で 34% といわれている⁸²⁾。

Zhang らは、中国人において、健康成人と腎移植患者との間で CYP3A5 及び MDR1 遺伝子多型の発現頻度に差がなかったことを報告しており⁸³⁾、また、丹羽らも、移植患者での CYP3A4、CYP3A5 及び MDR1 の変異の発現頻度は、健康成人や他の疾患で報告されている遺伝子多型の発現頻度とほぼ同様であると報告している⁷³⁾。Goto ら⁸⁴⁾ は、日本の肝移植患者において、MDR1 遺伝子の 3435C>T 遺伝子多型が消化管での CYP3A4 mRNA の発現に影響していることを示し、MDR1 と CYP3A4 の遺伝的な連動が示唆された。一方、Eap ら⁸⁵⁾ は、コーカサス人において CYP3A4 の代表的な基質であるミダゾラムを経口投与後の薬物動態が MDR1 の 2677G>T/A 及び 3435C>T の変異により影響を受けなかったことより、CYP3A4 活性と MDR1 の遺伝子多型の間には関連がないことを報告している。

なお、MDR1 遺伝子多型がどのような機構で CYP3A4 の発現に影響を及ぼすかは不明である⁸⁴⁾、⁸⁶⁾。

【グラセプターカプセル】

1. 警告

〈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

〈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、脾移植、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・顆粒】

1. 警告

〈効能共通〉

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（カプセル 0.5mg・1mg）、電子添文 16.1.6 参照（カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg）〕

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。

〈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小量で維持する。

〈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小量で維持する。

〈脾移植の場合〉

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小量で維持する。

〈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小量で維持する。

〈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。

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 (カプセル 0.5mg・1mg・5mg) 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。

(顆粒 0.2mg・1mg) 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。[顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08 ; 電子添文 16.1.10 参照 (カプセル 0.5mg・1mg) 、電子添文 16.1.6 参照 (カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg)]

7.2.2 (カプセル 0.5mg・1mg・5mg) 、7.2.3 (顆粒 0.2mg・1mg) 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]

〈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。

V. タクロリムス血中濃度の変動による移植成績への影響

項目IVで述べたように、タクロリムスの血中濃度は様々な要因で変動する。また、タクロリムス血中濃度のバラツキが臨床に与える影響については様々な報告がある。

1. 移植成績に与える影響

① タクロリムス血中濃度の患者内変動例

タクロリムスの薬物動態は、患者による差に加え、個々の患者内でも変動しやすい。実臨床においても、治療域内で安定している患者もいれば、投与量が安定しているにもかかわらず、明らかな理由もなくタクロリムス血中濃度の変動し、しばしば治療域を超えることや下回ることもある。

移植 1 年後の目標タクロリムス血中濃度 (C_0) を 4~8ng/mL とし、変動が小さい患者と変動が大きい患者について長期予後への影響を比較検討した Shuker らの報告⁸⁷⁾ では、用量補正したタクロリムス血中濃度 (C_0/D) の標準偏差 (SD) 値は、変動が小さい患者が 0.38ng/mL/mg/日、変動が大きい患者が 2.88ng/mL/mg/日であった。また、Sapir-Pichhadze らの報告⁸⁸⁾ では、ある計算式を用いてタクロリムス血中濃度の SD 値から臨床アウトカムを算出すると、変動が大きい患者の後期急性拒絶反応、Transplant glomerulopathy (TGP)、移植腎廃絶リスクは、変動が小さい患者の約 2 倍であった [ハザード比 (95% 信頼区間) : 1.84 (1.04, 3.25)]。

② タクロリムス血中濃度の変動と移植腎廃絶と *de novo* DSA 発現との関連

移植後最初の 1 年間を通じて 1 日 2 回タクロリムスを投与され、変動係数 (CV) を算出するために 4~12 カ月目に少なくとも 3 回の血中トラフ濃度が入手可能であった、移植腎生存期間が 1 年以上、かつ移植前抗ドナー特異的抗体 (DSA) がいない成人腎移植患者 310 例を対象に、タクロリムス血中濃度変動と *de novo* DSA 発現、移植腎廃絶との関係を検討したコホート研究⁸⁹⁾ では、追跡期間中 (平均 6.6±3.7 年)、死亡を除く 53 例が移植腎を廃絶し、116 例 (37.4%) が CV> 30%を示し、39 例 (12.6%) が *de novo* DSA を発現した。

多変量解析の結果、「CV> 30%」、「腎機能 (糸球体濾過量)」及び「蛋白尿」は移植腎廃絶と関連する独立リスク因子であった [「CV> 30%」、「腎機能 (糸球体濾過量)」及び「蛋白尿」のハザード比 (95%信頼区間) : 2.613 (1.361, 5.016)、0.955 (0.931, 0.979) 及び 1.240 (1.123, 1.369) ; p=0.004、p<0.001 及び p<0.001、多変量 Cox 回帰モデル]。また、「移植 1 年目の急性拒絶反応」、「移植回数> 1 (再移植)」及び「CV> 30%」が *de novo* DSA 発現に関連するリスク因子として検出された [「移植 1 年目の急性拒絶反応」、「移植回数> 1 (再移植)」及び「CV> 30%」のハザード比 (95%信頼区間) : 2.523 (1.260, 5.052)、2.179 (1.016, 4.673) 及び 2.925 (1.473, 5.807) ; p=0.009、p=0.045 及び p=0.002、多変量 Cox 回帰モデル]。

タクロリムス濃度のバラツキは、*de novo* DSA 発現及び移植腎廃絶のリスク因子であり、アドヒアランスや移植腎の転帰との関係から、少なくとも移植後 1 年間はタクロリムス血中濃度の変動を腎移植患者のモニタリングに加える必要性があることが示唆された。

2. CYP3A5 遺伝子多型とタクロリムス血中濃度のバラツキとの関係

タクロリムス普通製剤 (1 日 2 回投与、140 例) 又はタクロリムス徐放性製剤 (1 日 1 回投与、80 例) を投与された腎移植 1 年後の日本人患者において、CYP3A5 遺伝子型が用量調整トラフ濃度 (C_0/D) の分布及び拒絶

反応発現率へ及ぼす影響を調べた報告⁹⁰⁾では、野生型対立遺伝子保有者 (CYP3A5*1/*1 + CYP3A5*1/*3) と変異型対立遺伝子のホモ接合体保有者 (CYP3A5*3/*3) 別の C₀/D のカットオフ値は、タクロリムス普通製剤投与患者では 2.77ng/mL/mg (判別率 75.3%)、タクロリムス徐放性製剤投与患者では 0.85ng/mL/mg (同 85.4%) であることが示された。

野生型対立遺伝子を保有するタクロリムス徐放性製剤投与患者では、タクロリムス普通製剤投与患者に比べて C₀/D の変動係数 (%CV) が有意に小さかった (20.4% vs.23.3%, p=0.003, Mann-Whitney U 検定)。多変量解析において、より大きな C₀/D の%CVは、拒絶反応の独立リスク因子であった (オッズ1.028、p = 0.033、多変量ロジスティック回帰分析)。CYP3A5 遺伝子多型は C₀/D へ明らかな影響を及ぼすことが示された。また、タクロリムス徐放性製剤による C₀/D の安定性は拒絶反応を予防する可能性が示唆された。

3. 腎移植におけるタクロリムス血中濃度のバラツキと *de novo* DSA との関係

・Pizzoらの報告⁹¹⁾では、mTOR 阻害薬であるシロリムス[※]と低用量タクロリムスを併用中の小児腎移植患者 23 例において、タクロリムス血中濃度の患者内変動と *de novo* DSA 発現、拒絶反応、服薬アドヒアランス不良との関係が検討されている。シロリムス及びタクロリムスの変動係数 (CV%) がともに高い患者のうち、67%が *de novo* DSA を発現し、シロリムス及びタクロリムスの CV%がともに高く *de novo* DSA 発現なしであった患者数と比べて有意差が認められた (p=0.002、Fisher の直接確率検定)。

※：腎移植に対する効能又は効果は国内未承認

・Wiebeらの報告⁹²⁾では、タクロリムスの CV が高い患者は低い患者と比較して、HLA-DR/DQ *de novo* DSA 発現例が多く、*de novo* DSA 発現例においては、*de novo* DSA 発現前 6 か月間のタクロリムスの平均トラフ濃度がそれ以前の平均トラフ濃度と比較して有意に低いことが示された (p<0.001、Kruskal-Wallis 検定)。

・Jungらの報告⁹³⁾では、移植後 1 年間のタクロリムス血中濃度が低いことは *de novo* DSA 発現と関連し、特に移植後 2 か月以内のトラフ濃度 <7ng/mL が *de novo* DSA 発現の予測因子として挙げられた [ハザード比 (95%信頼区間) : 0.70 (0.50, 0.99)、p=0.043、Cox 回帰モデル]。一方、移植後 3~6 か月及び移植後 7~12 か月のタクロリムス血中濃度については *de novo* DSA 発現と関連性がみられなかった [移植後 3~6 か月及び移植後 7~12 か月のハザード比 (95%信頼区間) : 0.82 (0.55, 1.22) 及び 0.85 (0.56, 1.30)、p=0.321 及び p=0.454、Cox 回帰モデル]。

・Bélandらの報告⁹⁴⁾では、*de novo* DSA 発現患者において、タクロリムス血中濃度と移植腎生着率との間には関連性が認められた [ハザード比 (95%信頼区間) : 0.49 (0.33, 0.75)、p=0.001、Cox 比例ハザードモデル]。また、Kaplan-Meier 解析及び receiver operating curve 解析の結果から、*de novo* DSA 発現後 2 年間のタクロリムス平均トラフ濃度 <5.3ng/mL は、移植腎廃絶の独立した予測因子であることが示された。

・Jouveらの報告⁹⁵⁾では、移植腎生着と時間依存的なタクロリムス血中濃度/投与量 (C/D) 比 <1.05 及び早期の C/D 比 <1.05 との間に有意な関連性が認められ [C/D 比及び早期 C/D 比のハザード比 (95%信頼区間) : 2.26 (1.17, 4.3) 及び 2.25 (1.03, 4.9)、p=0.015 及び p=0.041、多変量 Cox 回帰モデル]、C/D 比は移植腎生着の予測因子であることが示された。

【グラセプターカプセル】

1. 警告

〈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】

VI. タクロリムス血中濃度と安全性との関係

タクロリムスは有効治療域や安全域が狭く、投与量不足による拒絶反応や過剰投与による副作用の発現を回避するためには、定期的なモニタリングを行って血中濃度を一定に保つようコントロールすることが重要である。

1. 腎移植における血中濃度と安全性との関係

グラセプター[®]、プログラフ[®]の電子化された添付文書に、タクロリムス血中濃度と副作用の関係について以下の記載がある。

【電子化された添付文書の記載（抜粋：グラセプター[®]カプセル）】

6.用法及び用量（抜粋）

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〉

7.4 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] ^{※1}

※1：プログラフ[®]カプセルの電子添文においては項目 7.3 に該当

〈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。 ^{※2}

※2：プログラフ[®]カプセルの電子添文においては項目 7.7 に該当

9.特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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。

① プログラフ[®]開発時臨床試験データ

■ 本試験は承認外の用法及び用量を含む安全性の情報が含まれますが、承認時に評価された資料であるために掲載します。

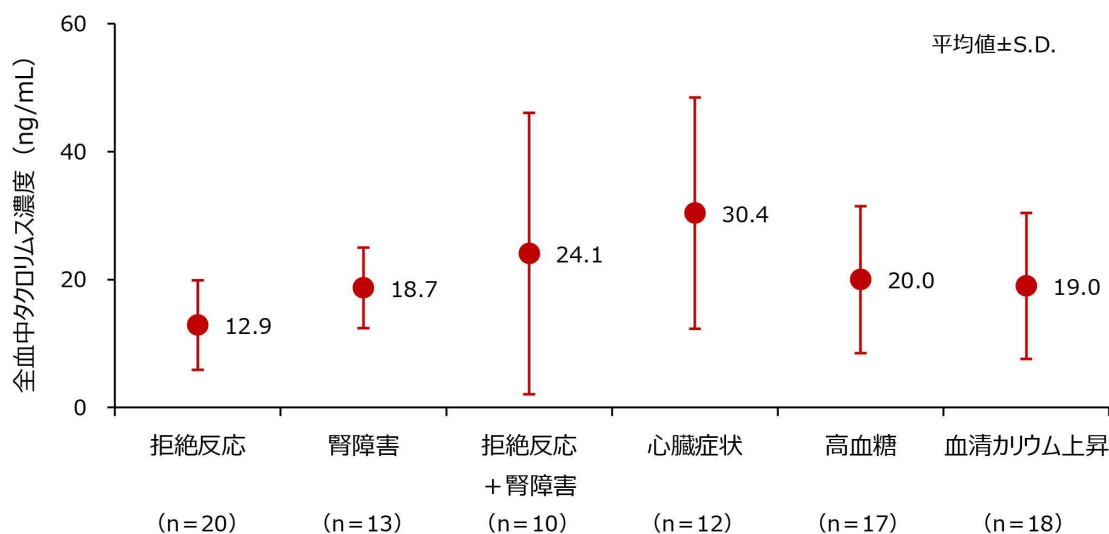
プログラフ[®]国内腎移植第Ⅱ相試験（前期・後期）において、タクロリムス血中濃度と急性拒絶反応や副作用との関係が検討されている ⁹⁶⁾。

前期第Ⅱ相試験では、副作用がみられた患者における各エピソード発症までの平均タクロリムス血中濃度（トラフ値）は 20ng/mL 以上と高値が持続していた。

後期第Ⅱ相試験では、急性拒絶反応を起こした患者のトラフ値（平均値±S.D.）は 12.9±7.0ng/mL、腎

障害を発症した患者のトラフ値は $18.7 \pm 6.3 \text{ ng/mL}$ であった (図VI-1)。

【図VI-1】拒絶反応又は副作用発現前 5 日以内のトラフ値 (プログラフ®国内腎移植後期第II相試験)



【試験方法】新規腎移植 70 例に、プログラフを移植前 2 日間は 0.15 mg/kg/日 で 12 時間ごとに経口投与、移植後 3 日間は 0.1 mg/kg/日 で 24 時間かけて静脈内投与し、以降は経口投与に切り換えた。経口投与量は、移植後 10 日間はトラフ値 20 ng/mL 、移植後 11~90 日間はトラフ値 15 ng/mL に維持されるよう調節した。

【評価方法】拒絶反応又は副作用とトラフ値との相関を検討した。

【安全性】主な有害事象 (発現割合 5%以上) は、高血糖 22 例 (31.4%)、腎障害 19 例 (27.1%)、腹部膨満 10 例 (14.3%)、ほてり 9 例 (12.9%)、振戦、胸痛各 7 例 (10.0%)、悪心・嘔吐 6 例 (8.6%)、頭痛、心電図異常、下痢各 4 例 (5.7%) であった。本論文中に全体の有害事象発現割合、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡の記載はなかった。

Takahara S : Ann N Y Acad Sci 696 : 235-244, 1993 [PRG-02029] より作図

利益相反 : 本研究はプログラフの承認時臨床試験である (腎移植前期第II相試験、腎移植後期第II相試験)。

【プログラフカプセル・顆粒】

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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 20 ng/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 (おそ投与 12 時間後) をできるだけ 20 ng/mL 以下に維持すること。 [電子添文 11.1.1 参照]

【プログラフ注射液】

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈腎移植の場合〉

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

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〕

Ⅶ. プログラフ[®]カプセルとグラセプター[®]カプセルの血中濃度の違い

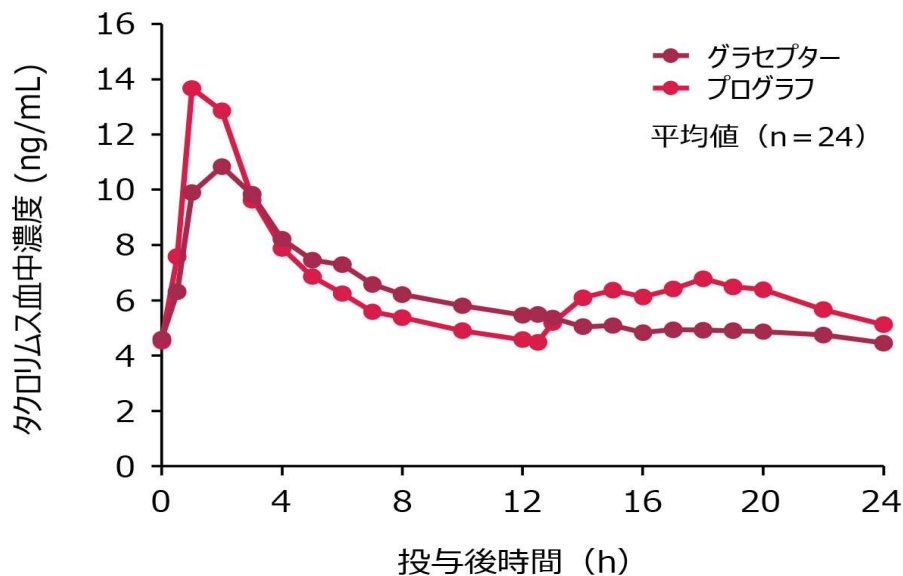
グラセプター[®]カプセルは、1日1回投与の徐放性製剤であり、プログラフ[®]カプセルとは異なる薬物動態を示すことに注意が必要である。

1. 開発時の薬物動態試験データ（AUC、C₀、ピークなど）

開発時の薬物動態試験において、日本人健康成人男性 16 例にグラセプター[®]カプセル 1.5mg、4mg 及び 10mg を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}の平均値はそれぞれ 75.10、205.91 及び 516.26ng・h/mL であり、投与量に比例して増加した⁹⁷⁾。また、消失半減期の平均値はそれぞれ 36.50、36.76 及び 36.25 時間であった⁹⁷⁾。

外国人健康成人男性 24 例にグラセプター[®]カプセル（4mg、1日1回）及びプログラフ[®]カプセル（2mg、1日2回）を反復経口投与したときの定常状態のタクロリムス血中濃度を図Ⅶ-1 に示す。グラセプター[®]カプセル投与時の AUC₀₋₂₄ はプログラフ[®]カプセル投与時の 93% であった⁹⁸⁾。

【図Ⅶ-1】健康成人男性にプログラフ[®]カプセル及びグラセプター[®]カプセルを 10 日間反復経口投与したときの平均タクロリムス血中濃度の推移（外国人データ）



【試験方法】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、定常状態におけるタクロリムス血中濃度の推移を検討した。

【安全性】試験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、グラセプターカプセル投与時 40.0%（10/25 例）、プログラフカプセル投与時 29.2%（7/24 例）であった。主な有害事象（2 例以上みられた事象）は、グラセプター投与時が咽頭痛 4 例、下痢 2 例、プログラフ投与時が咽頭痛、下痢各 2 例であった。本試験において重篤な有害事象は認められなかった。本論文に投与中止に至った有害事象、死亡の記載はなかった。

社内報告書：健康成人・薬物動態（2008 年 7 月 16 日承認 CTD2.7.6.5）（DIR080039）

また、外国人新規腎移植患者にグラセプター[®]カプセル又はプログラフ[®]カプセルを 6 週間経口投与したときの AUC₀₋₂₄ 及びトラフ濃度は表Ⅶ-1 のとおりであった⁹⁹⁾。トラフ濃度のグラセプター[®]カプセル投与時/プログラフ[®]カプセル投与時の幾何平均比（90%信頼区間）は、投与 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、投与開始直後のグラセプター[®]カプセルの血中濃度はプログラフ[®]カプセルより低かったが、14日目は90%信頼区間が同等の目安である80~125%の範囲内となった。

【表Ⅶ-1】新規腎移植患者での AUC₀₋₂₄ 及びトラフ濃度 (外国人データ)

		グラセプター (n = 34)	プログラフ (n = 32)
初日	投与量 (mg/kg/日)	0.189±0.010	0.185±0.024
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	231.91±102.33	361.49±214.65
	トラフ濃度 [*] (ng/mL)	8.25±5.01	10.12±6.98
14日目	投与量 (mg/kg/日)	0.203±0.046	0.190±0.063
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	363.93±96.61	343.69±105.83
	トラフ濃度 [*] (ng/mL)	9.64±3.25	10.02±3.04
6週目	投与量 (mg/kg/日)	0.175±0.057	0.164±0.065
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	331.49±86.82	382.60±171.22
	トラフ濃度 [*] (ng/mL)	9.60±2.93	12.06±5.91

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

【試験方法】外国人新規腎移植患者119例に、グラセプターカプセル又はプログラフカプセルを移植翌日の朝に実施する再灌流から24時間以内に投与開始し、6週間経口投与した。各薬剤の初回用量は、グラセプターカプセルが0.20mg/kg/日を1日1回（朝投与）、プログラフカプセルが0.10mg/kgを1日2回（約12時間間隔で朝夕各1回投与）、全血中タクロリムスの目標トラフ濃度は、両剤とも移植後第1日～第14日が10~20ng/mL、移植後第15日～第6週が5~15ng/mLとした。

【評価方法】投与開始日、移植後14日目、移植後6週目に、投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、12、12.5、13、14、15、16、18、20及び24時間の全血中タクロリムス濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。また、移植後2週間は毎日、その後は1週間ごとの来院日にトラフ濃度を測定した。

【安全性】試験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、グラセプターカプセル投与時43.3%（26/60例）、プログラフカプセル投与時45.8%（27/59例）であった。主な有害事象（発現割合5%以上）は、グラセプター投与時が尿道感染4例（6.7%）、高コレステロール血症、サイトメガロウイルス感染、振戦、肝機能検査値異常、高血圧、下痢各3例（5.0%）、プログラフ投与時が高血糖、振戦各5例（8.5%）、尿道感染、高血圧各4例（6.8%）、頭痛、肝機能検査値異常各3例（5.1%）であった。重篤な有害事象は、グラセプター投与時で11例（創傷感染3例、移植片機能不全、真性糖尿病、胃炎各2例など）、プログラフカプセル投与時で3例（真性糖尿病1例など）に認められた。本試験において死亡例は認められなかった。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で2例（カンジダ感染、移植腎静脈血栓症）、プログラフカプセル投与時で1例（腎動脈血栓）に認められた。

社内報告書：腎移植患者・薬物動態（2008年7月16日承認 CTD2.7.6.17）（DIR080051）

【グラセプターカプセル】

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。

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。

【プログラフカプセル・顆粒】

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。

〈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は、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈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は、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈脾移植の場合〉

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小量で維持する。

〈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小量で維持する。

〈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。

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。

VIII. Limited sampling strategy (LSS)

タクロリムスは通常、トラフ濃度による治療薬物モニタリング (TDM) が実施されているが、経口投与後の吸収過程及び吸収量を正確に判断する上で、AUC モニタリングも実施されることがある。しかしながら、AUC モニタリングは、トラフ濃度モニタリングに比較してその意義は大きいものの、多数採血を必要とし、実施するには多くの制限がある。このことを克服するための方法の 1 つに、limited sampling strategy (LSS) がある。

1. プログラフ[®]カプセルの LSS

プログラフ[®]カプセル投与中の腎移植患者 14 例を対象として、少数採血により AUC を予測することで患者負担を軽減し、AUC モニタリングが容易に行えるか検討した結果、3 点の採血で AUC の算出は可能であったとの報告がある¹⁰⁰⁾。

1 点採血の血中濃度値による AUC 予測：

実測 AUC と朝服薬前 (0h) のトラフ濃度は決定係数 (r^2) ^{*}=0.5624 と比較的良好な相関を示したが、むしろ夜服薬前 (12h) のトラフ濃度を用いた場合に $r^2=0.6806$ とより強い相関を示した。

1 点採血による AUC 予測の中では、服薬後 6 時間目 (6h) のトラフ濃度を用いた場合に $r^2=0.7614$ と最も強い相関を示した。

複数点採血の血中濃度値による AUC 予測：

2 点を用いて予測した AUC と実測 AUC は、 C_{max} 付近と考えられる服薬後 2 時間目 (2h) と、消失過程と考えられる 6 又は 8 時間目 (6h 又は 8h) のトラフ濃度を用いた場合に相関性が高かった (採血点 2h, 6h : $r^2=0.9551$ 、採血点 2h, 8h : $r^2=0.9491$) 。

3 点を用いて予測した AUC と実測 AUC は、いずれの採血パターンでも $r^2=0.9$ 以上と強い相関を示した (表 VIII-1)。なかでも服薬後 1、3、8 時間目の値を用いた場合、 $r^2=0.9954$ 、予測誤差範囲 $\pm 5\%$ 以下となり最も相関性が高かった。

従来行われていたような多数採血を施行せずとも、3 点採血によって AUC の算出が可能であることが示唆された。

AUC 予測の信頼性：

予測式を導き出すには使用しなかった腎移植患者 5 例の血中濃度値を用いて AUC 予測の信頼性を検討した結果、各採血数における実測 AUC と予測 AUC の予測誤差は、1 点：-9.2~20.6%、2 点：1.8~16.1%、3 点：-3.7~4.4%であった。

※決定係数 (r^2)：回帰式の精度の目安。相関係数を 2 乗した値。1 に近いほど精度が高い。一般的に、決定係数 0.5 以上 = 相関係数 0.7 以上 (強い相関あり) とみなされる。

相関係数 (r)：相関の強さの目安。絶対値が 1 に近いほど相関があるとされる (0~0.2;ほとんど相関なし、0.2~0.4;弱い相関あり、0.4~0.7;中程度の相関あり、0.7~1.0;強い相関あり)

【表 VIII-1】3 点採血による AUC₀₋₁₂ 予測 (n=11)

採血点	予測式	r^2	予測誤差 (%)		
			平均値	S.D.	範囲
1h,3h,8h	$AUC=1.46 \times [1h]+3.84 \times [3h]+6.06 \times [8h]-0.59$	0.9954	-0.02	1.90	-3.62~3.15
2h,6h,12h	$AUC=2.84 \times [2h]+5.78 \times [6h]+4.02 \times [12h]-1.59$	0.9910	0.05	3.01	-3.47~6.77
2h,3h,8h	$AUC=2.51 \times [2h]+2.87 \times [3h]+6.39 \times [8h]-6.05$	0.9872	-0.07	3.53	-7.56~3.83

1h,6h,12h	$AUC=1.80 \times [1h] + 5.98 \times [6h] + 3.85 \times [12h] + 14.34$	0.9732	0.36	5.47	-8.91~11.76
0h,2h,8h	$AUC=1.59 \times [0h] + 3.68 \times [2h] + 6.03 \times [8h] + 7.50$	0.9635	0.31	5.00	-10.40~6.25
0h,2h,6h	$AUC=0.73 \times [0h] + 2.93 \times [2h] + 7.48 \times [6h] + 6.61$	0.9575	0.32	6.18	-13.44~7.80
1h,2h,6h	$AUC=0.48 \times [1h] + 2.29 \times [2h] + 8.13 \times [6h] + 8.54$	0.9567	0.37	6.37	-14.01~7.47
2h,3h,6h	$AUC=2.95 \times [2h] + 0.03 \times [3h] + 8.11 \times [6h] + 5.66$	0.9551	0.33	6.31	-14.19~7.61
1h,3h,6h	$AUC=1.56 \times [1h] + 1.58 \times [3h] + 7.43 \times [6h] + 12.15$	0.9536	0.42	6.69	-13.85~11.46
0h,1h,6h	$AUC=1.60 \times [0h] + 1.92 \times [1h] + 6.78 \times [6h] + 22.12$	0.9524	0.59	7.71	-10.98~17.52

r^2 : 決定係数、[0h], [1h], [2h], [3h], [6h], [8h], [12h] : 採血時間における血中濃度

【試験方法】プログラフカプセル 0.06~0.32mg/kg/日を 12 時間ごとに 2 分割経口投与している腎移植患者 14 例を対象に、定常状態で朝服用前、服用後 1、2、3、6、8、12 時間に採血を行い、AUC 予測の信頼性について検討した。

結城祥充ほか：今日の移植 12 (5) : 499-504, 1999 [PRG-08413]

2. グラセプター[®]カプセルの LSS

グラセプター[®]カプセルの LSS に関しては、AUC₀₋₄ による報告¹⁰¹⁾がある。

新規腎移植患者 62 例を、グラセプター[®]カプセルの移植前の推定血中濃度-時間曲線下面積 (eAUC) に従って、標準曝露群 (SE 群 : eAUC₀₋₂₄ 目標値が移植後 3 カ月間は 250ng・h/mL、以降は 200ng・h/mL) 又は低曝露群 (LE 群 : eAUC₀₋₂₄ 目標値が移植後 3 カ月間は 200ng・h/mL、以降は 150ng・h/mL) に割り付け、トラフ値、eAUC 並びに臨床効果を検討した多施設共同無作為化比較試験である。この試験において、eAUC は、過去に日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院で腎移植を実施しグラセプター[®]カプセルレジメンを受けている患者 33 例の複数のグラセプター[®]カプセルサンプリングポイント (0、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間) から導かれた計算式に基づき、LSS 法により算出された (表 VIII-2)。以下に、LSS におけるグラセプター[®]カプセルのトラフ値と AUC との関係について示した。

対象患者はグラセプター[®]カプセルのほか、全例がミコフェノール酸モフェチル、バシリキシマブ、ステロイドを併用した。

タクロリムスのトラフ値及び eAUC₀₋₂₄ は、移植 1 年後に SE 群 5.0±0.9ng/mL 及び 206.9±26.8ng・h/mL、LE 群 3.4±1.0ng/mL 及び 153.9±26.4ng・h/mL、移植 2 年後に SE 群 4.8±1.0ng/mL 及び 204.9±30.1ng・h/mL、LE 群 3.8±0.9ng/mL 及び 164.4±27.0ng・h/mL となり、SE 群で LE 群より有意に高かった (トラフ値 ; 移植 1 年後 : p < 0.001、移植 2 年後 : p < 0.001、eAUC₀₋₂₄ ; 移植 1 年後 : p < 0.001、移植 2 年後 : p = 0.0016、Mann-Whitney U 検定)。2 年移植腎生着率及び患者生存率は両群とも 100% であった。また、急性 T 細胞関連拒絶反応発現率は SE 群 0%、LE 群 10% であった (p = 0.11、Fisher の直接確率検定)。平均推算糸球体濾過量は、試験期間を通して両群間に有意差はみられなかった (Mann-Whitney U 検定)。サイトメガロウイルス感染症発現率は SE 群 12.5%、LE 群 6.7% であった (p = 0.37、Fisher の直接確率検定)。de novo DSA 発現は、LE 群では移植後 2 年以内に 4 例、SE 群では 0 例であった (p = 0.034、log-rank 検定)。

【表Ⅷ-2】LSS におけるグラセプター® カプセルのトラフ値と AUC の関係

C ₀ (ng/mL)	3	4	5	6	7	8	9	10
平均 AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	98	143	188	234	279	325	370	416
サンプリングポイント	R ²	計算式 (eAUC ₀₋₂₄)						
C ₀ , C ₁ , C ₂ , C ₃ , C ₄	0.773	eAUC ₀₋₂₄ = 24.582 + 15.556 × C ₀ - 0.039 × C ₁ + 2.350 × C ₂ + 0.490 × C ₃ + 5.412 × C ₄						
C ₀ , C ₁ , C ₂ , C ₃	0.749	eAUC ₀₋₂₄ = 38.007 + 17.468 × C ₀ + 0.349 × C ₁ + 2.850 × C ₂ + 2.732 × C ₃						
C ₀ , C ₁ , C ₂	0.742	eAUC ₀₋₂₄ = 46.394 + 19.696 × C ₀ + 0.066 × C ₁ + 4.443 × C ₂						

C₀ : トラフ値、AUC : 血中濃度-時間曲線下面積、R² : 決定係数、eAUC : 推定血中濃度-時間曲線下面積

Hidaka Y, et al : Clin Transplant 36 (6) : e14655, 2022 [PRG-40814]

【プログラフカプセル・顆粒】

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]

IX. タクロリムス血中濃度の測定方法

現在国内で使用されているタクロリムスの血中濃度測定方法としては、化学発光免疫測定（CLIA）法、磁性粒子固相酵素免疫測定（ACMIA）法、ホモジニアス酵素免疫測定（EMIT）法、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法、電気化学発光免疫測定（ECLIA）法、ラテックス免疫比濁（LTIA）法がある¹⁰²⁾。測定方法それぞれに特徴があり、たとえ同一検体を用いたとしても、同じ結果になるとは限らない。

1. 測定方法の種類

主なタクロリムスの血中濃度測定方法とその特徴を表IX-1に示す。

【表IX-1】LC-MS/MS、CLIA、ACMIA、EMIT、ELISA、ECLIA、LTIAの特徴（タクロリムス）

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®	ナビア®/ 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	10.5
	M-II	なし	94	3	18	2	84	1.3
	M-III	なし	45	1	15	21	36	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

X. 異常値の対応

タクロリムスの血中濃度が異常値を示した場合、わが国のガイドライン『免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018 [臓器移植編]』では、表 X-1 のような対応が推奨されている¹⁰³⁾。

【表 X-1】異常値が出た場合の対応

思いがけない値の場合、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

[推奨度 B コンセンサス]

[推奨度 B]

高値：

- ① 投与後採血
 - ② 内服後採血
 - ③ 薬剤を投与したラインからの採血
 - ④ 相互作用のある併用薬の開始
 - ⑤ 酵素誘導を示す併用薬の中止
 - ⑥ 肝機能の変化
 - ⑦ 食品との相互作用（グレープフルーツジュースなど）
 - ⑧ 点滴バッグの混合不足
 - ⑨ 調剤ミス
 - ⑩ 吸収遅延
- など

低値：

- ① 相互作用のある併用薬の中止
 - ② 酵素誘導を示す併用薬の開始
 - ③ 肝機能の改善
 - ④ 食品との相互作用（セイウオトギリソウ）
 - ⑤ 発熱・感染症による投与スキップ
 - ⑥ 投与中止
 - ⑦ ノンコンプライアンス
 - ⑧ 怠薬
 - ⑨ 処方日数不足
 - ⑩ 点滴バッグの混合不足
 - ⑪ 調剤ミス
- など

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 (CQ1-30), 2018 より作表

また、欧州の移植グループ（COMMIT : the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation Group）からは、移植腎廃絶の危険因子管理を目的とした免疫抑制の見直しチェックリストが推奨されている¹⁰⁴⁾。

【引用文献】

- 1) 細坪秀夫ほか：今日の移植 14 (4) : 475-479, 2001 [PRG-10959]
- 2) 高原史郎ほか：日泌尿会誌 84 (10) : 1857-1864, 1993 [PRG-01891]
利益相反：本研究はプログラフの承認時臨床試験に参加した患者を対象として実施された（腎移植前期第Ⅱ相試験）。
- 3) 打田和治：日腎会誌 47 (4) : 423-429, 2005 [PRG-18089]
- 4) 竹内裕紀：Organ Biology 25 (2) : 163-168, 2018
- 5) 大谷壽一：薬局 62 (3) : 378-383, 2011 [PRG-27633]
- 6) 川端遥香ほか：秋田腎不全研究会誌 21 : 59-63, 2018
- 7) Dong Y, et al : Gene 809 : 146007, 2022 [PRG-40510]
- 8) 龍恵美ほか：医薬ジャーナル 38 (10) : 2822-2827, 2002 [PRG-13485]
- 9) Yoshikawa N, et al : Eur J Hosp Pharm 27 : e7-e11, 2020 [PRG-40392]
- 10) McGillicuddy JW, et al : Ann Pharmacother 54 (12) : 1185-1193, 2020 [PRG-39423]
- 11) 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, p36-40 (CQ1-4) , 2018
- 12) プログラフカプセル・顆粒 医薬品インタビューフォーム (2023年12月改訂)
- 13) プログラフ注射液 医薬品インタビューフォーム (2023年12月改訂)
- 14) グラセプターカプセル 医薬品インタビューフォーム (2023年12月改訂)
- 15) 岩崎一秀：今日の移植 12 (1) : 11-18, 1999 [PRG-07637]
利益相反：著者は藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員である。
- 16) 石橋道男ほか：移植 29 (3) : 294-313, 1994 [PRG-02352]
利益相反：本研究はプログラフの承認時臨床試験に参加した患者を対象として実施された（腎移植前期第Ⅱ相試験）。
- 17) Mekki Q, et al : Clin Pharmacol Ther 53 : 238, 1993 [PRG-01632]
利益相反：著者には Fujisawa Pharmaceutical Co. (旧) の社員が含まれる。
- 18) Jusko WJ, et al : Clin Pharmacol Ther 57 (3) : 281-290, 1995 [PRG-03022]
利益相反：著者には Fujisawa Pharmaceutical Co. (旧) の社員がいる。本研究は Fujisawa Pharmaceutical Co. (旧) より支援を受けた。
- 19) Boswell GW, et al : Bone Marrow Transplant 21 (1) : 23-28, 1998 [PRG-06364]
利益相反：著者には Fujisawa USA, Inc. (旧) の社員が含まれる。
- 20) Nagase K, et al : J Pharm Pharmacol 46 (2) : 113-117, 1994 [PRG-02088]
利益相反：著者らは藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員である。
- 21) Shiraga T, et al : Biochem Pharmacol 47 (4) : 727-735, 1994 [PRG-02033]
利益相反：著者には藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員が含まれる。
- 22) Shiraga T, et al : 薬物動態 14 (4) : 277-285, 1998 [PRG-08296]
利益相反：著者には藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員が含まれる。
- 23) Oda K, et al : Biopharm Drug Dispos 35 (3) : 135-144, 2014 [PRG-32092]
利益相反：著者にはアステラス製薬株式会社の社員が含まれる。
- 24) Tamura S, et al : J Pharm Sci 91 (3) : 719-729, 2002 [PRG-12351]
利益相反：著者には藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員が含まれる。
- 25) 増田智先：Organ Biology 20 (1) : 29-35, 2013 [PRG-40748]
- 26) Hashida T, et al : Clin Pharmacol Ther 69 (5) : 308-316, 2001 [PRG-10968]
- 27) Masuda S, et al : Clin Pharmacol Ther 79 (1) : 90-102, 2006 [PRG-18768]
- 28) Migliozi DR, et al : Ann Pharmacother 54 (2) : 171-177, 2020 [PRG-38790]
- 29) Venkataramanan R, et al : Transplant Proc 23 (6) : 2736-2740, 1991 [PRG-00687]
- 30) Iwasaki K, et al : 薬物動態 13 (3) : 259-265, 1998 [PRG-06905]
利益相反：著者には藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員が含まれる。
- 31) Venkataramanan R, et al : Transplant Proc 22 (1) : 52-56, 1990 [PRG-00203]
利益相反：著者には藤沢薬品工業株式会社 (旧) の社員が含まれる。
- 32) Hacker C, et al : Clin Chim Acta 433 (10) : 62-68, 2014 [PRG-32035]
- 33) 社内報告書：健康成人・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD2.7.6.10) (DIR080044)
- 34) 社内報告書：健康成人・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD2.7.6.8) (DIR080042)
- 35) Bekersky I, et al : J Clin Pharmacol 41 (2) : 176-182, 2001 [PRG-10182]
利益相反：著者には Fujisawa Healthcare, Inc. (旧) の社員が含まれる。
- 36) 社内報告書：健康成人・薬物動態 (2008年7月16日承認 CTD2.7.6.9) (DIR080043)
- 37) Bekersky I, et al : J Clin Pharmacol 41 (3) : 289-297, 2001 [PRG-10283]

利益相反：著者には Fujisawa Healthcare, Inc. (旧) の社員が含まれる。

- 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, p47-55 (CQ1-8~12) , 2018
- 39) 社内報告書：ラット・吸収 (藤崎二郎ほか：タクロリムスのラットにおける吸収部位特異性) (DIR070078)
- 40) 笠置俊希ほか：日本小児腎不全学会雑誌 41 : 58-62, 2021 [PRG-40395]
- 41) 市川裕平ほか：日腎薬誌 3 (3) : 27-31, 2014 [PRG-32864]
- 42) Lemahieu W, et al : Am J Transplant 5 : 1383-1391, 2005 [PRG-18048]
- 43) 有村愛子ほか：糖尿病 61 (3) : 114-116, 2018 [R-08424]
利益相反：著者にはアステラス製薬株式会社から奨学 (奨励) 寄付金、講演料などを受けている者が含まれる。
- 44) van Duijnhoven E, et al : Transplant Proc 30 : 1266-1267, 1998 [PRG-06739]
利益相反：著者には Fujisawa GmbH (旧) の社員が含まれる。
- 45) Mendonza AE, et al : Ther Drug Monit 29 (4) : 391-398, 2007 [PRG-22661]
- 46) Chitnis SD, et al : Xenobiotica 43 (7) : 641-649, 2013 [PRG-31328]
- 47) 兒玉幸修ほか：TDM 研究 24 (2) : 133-136, 2007 [PRG-21206]
- 48) 本間真人：Organ Biology 20 (2) : 115-121, 2013 [PRG-31334]
- 49) Homma M, et al : Transplantation 73 (2) : 303-304, 2002 [PRG-12157]
- 50) Takahashi K, et al : Ann Pharmacother 38 (5) : 791-794, 2004 [PRG-16213]
- 51) Takahashi K, et al : Drug Metab Pharmacokinet 22 (6) : 441-444, 2007 [PRG-22398]
- 52) Miura M, et al : J Clin Pharm Ther 36 (2) : 208-216, 2011
- 53) Hosohata K, et al : Drug Metab Pharmacokinet 23 (2) : 134-138, 2008 [PRG-22889]
- 54) Hosohata K, et al : Drug Metab Dispos 37 (4) : 821-826, 2009 [PRG-24737]
利益相反：本研究はアステラス製薬株式会社から薬剤提供を受けている。
- 55) Hosohata K, et al : Drug Metab Pharmacokinet 24 (5) : 458-463, 2009 [PRG-25292]
- 56) Isoda K, et al : Intern Med 53 (13) : 1413-1418, 2014
- 57) Itagaki F, et al : J Pharm Pharmacol 56 (8) : 1055-1059, 2004 [PRG-16841]
利益相反：本研究は Fujisawa Pharmaceutical Co. (旧) より支援を受けた。
- 58) 吉橋拓耶ほか：Organ Biology 27 (2) : 161-165, 2020 [PRG-39403]
- 59) タケキャブ 医薬品インタビューフォーム (2022 年 2 月改訂)
- 60) Yamasaki H, et al : Xenobiotica 47 (12) : 1027-1034, 2017
- 61) Echizen H : Clin Pharmacokinet 55 (4) : 409-418, 2016
- 62) 大坪達弥ほか：日本病院薬剤師会雑誌 55 (11) : 1291-1294, 2019 [PRG-38576]
- 63) Watari S, et al : Drug Metab Pharmacokinet 40 : 100407, 2021 [PRG-40542]
- 64) Kitazawa F, et al : Ann Transplant 22 : 575-580, 2017 [PRG-35674]
- 65) Ishiwata Y, et al : Ther Drug Monit 43 (5) : 688-691, 2021 [PRG-40485]
- 66) Liu C, et al : Eur J Clin Pharmacol 65 : 881-885, 2009 [PRG-25128]
- 67) Miedziaszczyk M, et al : Pharmaceutics 14 (10) : 2154, 2022
- 68) 佐藤滋ほか：日腎会誌 50 (7) : 864-868, 2008 [PRG-23603]
- 69) Daly AK : Clin Pharmacokinet 45 (1) : 13-31, 2006
- 70) Lamba JK, et al : Pharmacogenetics 12 (2) : 121-132, 2002
- 71) Nakajima M, et al : J Clin Pharmacol 45 (6) : 674-682, 2005
- 72) Yamamoto T, et al : Drug Metab Pharmacokinet 18 (4) : 267-268, 2003
- 73) 丹羽俊朗ほか：日薬理誌 128 (6) : 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。
- 74) 三浦昌朋：Organ Biology 22 (2) : 99-104, 2015 [PRG-33598]
- 75) Goto M, et al : Pharmacogenetics 14 (7) : 471-478, 2004 [PRG-16801]
- 76) Barry A, et al : Ther Drug Monit 32 (6) : 708-714, 2010 [PRG-27187]
- 77) Tanabe M, et al : J Pharmacol Exp Ther 297 (3) : 1137-1143, 2001
- 78) Fromm MF : Adv Drug Delivery Rev 54 : 1295-1310, 2002
- 79) Macphee IAM, et al : Transplantation 74 : 1486-1489, 2002 [PRG-13811]
- 80) Mai I, et al : Br J Clin Pharmacol 58 : 548-553, 2004 [PRG-17238]
- 81) Numakura K, et al : Transplantation 80 : 1419-1424, 2005 [PRG-18686]
- 82) Ieiri I, et al : Clin Pharmacokinet 43 : 553-576, 2004
- 83) Zhang X, et al : Clin Transplant 19 : 638-643, 2005 [PRG-18442]
- 84) Goto M, et al : Pharmacogenetics 12 : 451-457, 2002 [PRG-13463]
- 85) Eap CB, et al : Pharmacogenetics 14 (4) : 255-260, 2004

- 86) Fredericks S, et al : Curr Opin Nephrol Hypertens 12 : 607-613, 2003 [PRG-16011]
- 87) Shuker N, et al : Transplant Rev (Orlando) 29 (2) : 78-84, 2015 [PRG-33142]
利益相反 : 著者には Astellas Pharma から講演料、コンサルタント料、助成金支援を受けている者が含まれる。
- 88) Sapir-Pichhadze R, et al : Kidney Int 85 : 1404-1411, 2014 [PRG-32225]
利益相反 : 著者には、Astellas Pharma のコンサルタント、アドバイザーボードを務め、研究助成金を受けている者が含まれる。
- 89) Rodrigo E, et al : Transplantation 100 (11) : 2479-2485, 2016 [PRG-34432]
- 90) Niioka T, et al : Clin Exp Nephrol 21 : 787-796, 2017 [PRG-35941]
利益相反 : 著者にはアステラス製薬株式会社から研究資金を受けている者が含まれる。
- 91) Pizzo HP, et al : Pediatr Nephrol 31 : 2345-2352, 2016 [PRG-34476]
- 92) Wiebe C, et al : J Am Soc Nephrol 28 (11) : 3353-3362, 2017 [PRG-35867]
利益相反 : 著者には Astellas Pharma のコンサルタントを務めている者が含まれる。
- 93) Jung HY, et al : J Korean Med Sci 33 (34) : e217, 2018
- 94) Béland MA, et al : Transpl Int 30 (5) : 502-509, 2017 [PRG-36797]
- 95) Jouve T, et al : Transplantation 104 (6) : 1263-1271, 2020 [PRG-39503]
- 96) Takahara S : Ann N Y Acad Sci 696 : 235-244, 1993 [PRG-02029]
利益相反 : 本研究はプログラムの承認時臨床試験である（腎移植前期第Ⅱ相試験、腎移植後期第Ⅱ相試験）。
- 97) 社内報告書 : 健康成人・薬物動態（2008年7月16日承認 CTD2.7.6.7）（DIR080041）
- 98) 社内報告書 : 健康成人・薬物動態（2008年7月16日承認 CTD2.7.6.5）（DIR080039）
- 99) 社内報告書 : 腎移植患者・薬物動態（2008年7月16日承認 CTD2.7.6.17）（DIR080051）
- 100) 結城祥充ほか : 今日の移植 12 (5) : 499-504, 1999 [PRG-08413]
- 101) Hidaka Y, et al : Clin Transplant 36 (6) : e14655, 2022 [PRG-40814]
- 102) 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, p70-75 (CQ1-25) , 2018
- 103) 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 (CQ1-30) , 2018
- 104) Neuberger JM, et al : Transplantation 101 (4S Suppl 2) : S1-S56, 2017 [PRG-40868]
利益相反 : 著者には Astellas から非金銭的支援、個人的費用、助成金、専門家グループ/アドバイザーボードの謝礼金、運営委員会の謝礼金、旅費支援を受けている者が含まれる。専門家主導の COMMIT において、Astellas はメンバーの選定と、プログラムをサポートする iS Health の任命に関与し、Astellas Pharma Europe Ltd.は、会議費用、iS Health の事務局サポート、雑誌掲載のサポートを行ったが、Astellas は、本ガイドラインの内容に関していかなる影響も与えておらず、また意見を述べることもなかった。

プロGRAF® カプセル 0.5mg 1mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

Prograf®

貯 法：室温保存

有効期間：3年

販 売 名	プロGRAFカプセル0.5mg	プロGRAFカプセル1mg
承 認 番 号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販 売 開 始	1996年8月	1993年6月

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、致命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GRAF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GRAF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GRAF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GRAF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、脾移植、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り)
- 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薬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は、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈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は、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈脾移植の場合〉

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小量で維持する。

〈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小量で維持する。

〈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り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、クレアチンクリアランス、尿中NAG、尿中β₂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、尿糖等の臓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ため、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ため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は多いことから、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、高カルシウム血症、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、脾移植、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。
カルシウム保持性利尿剤 スピロラクトン (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]	高カルシ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 ジソサマイシン 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 プロモクリプチン 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 トフィニラム 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 フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン 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	拒絶反応出現の可能性はある。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。
* 腎毒性のある薬剤 アムホテリジン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	血清カルシウム値が上昇する可能性があるため、血清カルシ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 肺炎(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。

<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	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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
臓腑		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、口渴、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TNF α 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ため、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DII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

[文庫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



専用アプリ「添ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を開覧できます。

プログラフ®カプセル5mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意一医師等の処方箋により使用すること)

Prograf®

貯 法：室温保存
有効期間：3年

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

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、致命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、脾移植、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は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈脾移植の場合〉

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 治療初期は頻り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、頻りに臨床検査(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、頻り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、頻りに臨床検査(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ため、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、脾移植、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 ポリコナゾール 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 プロモクリプテン 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。
* レテロモビル	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有る。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

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ため、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 肺炎(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。

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
脾臓		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

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ため、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/>

PRG02-D01-01-K



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

プロGRAF® 0.2mg 1mg 顆粒

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®

貯 法：室温保存

有効期間：3年

販 売 名	プロGRAF顆粒0.2mg	プロGRAF顆粒1mg
承 認 番 号	21300AMZ00031	21300AMZ00032
販 売 開 始	2001年7月	

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、致命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	添加剤
プロGRAF顆粒0.2mg	1包(0.1g)中 日局 タクロリムス水和物 0.204mg (タクロリムスとして0.2mg)	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
プロGRAF顆粒1mg	1包(0.5g)中 日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	

3.2 製剤の性状

	剤形	色
プロGRAF顆粒0.2mg	顆粒剤	白色
プロGRAF顆粒1mg	顆粒剤	白色

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、脾移植、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

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。

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は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈脾移植の場合〉

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。

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 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。[顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；電子添文16.1.6 参照]
 - 7.2.2 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上0.5mgカプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。
 - 7.2.3 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。

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

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β₂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ため、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。

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、脾移植、小腸移植及び重症筋無力症では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 プロモクリプチン 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 フェニバルビタール 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。

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
* 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ため、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 進行性多変性白質脳症(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 肺炎(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。

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		

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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。

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。

22.包装

<プログラフ顆粒0.2mg>

50包

<プログラフ顆粒1mg>

50包

(*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/>

PRG02-D01-01-K



(01)14987233198939

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開覧できます。

免疫抑制剤
タクロリムス水和物注射液

薬価基準記載

プロGRAF® 2mg
注射液 5mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

Prograf®

貯 法：室温保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号 873999

販 売 名	プロGRAF注射液2mg	プロGRAF注射液5mg
承 認 番 号	22300AMX00009	20500AMZ00155
販 売 開 始	2011年5月	1993年6月

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、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

〈臓器移植〉

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者[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8.4、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アンプル中)	添加剤(1アンプル中)
プロGRAF注射液2mg*	日局 タクロリムス水和物 2.04mg (タクロリムスとして2mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 80mg
プロGRAF注射液5mg**	日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして5mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 200mg

※1アンプル0.4mL
※※1アンプル1mL

3.2 製剤の性状

	剤形	色・形状	pH	浸透圧比***
プロGRAF注射液2mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の 粘稠性のある液	4.5~7.5*	1.3~1.7*
プロGRAF注射液5mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の 粘稠性のある液	4.5~7.5**	1.3~1.7**

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

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、脾移植、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

〈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。

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

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

〈肝移植の場合〉

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

〈心移植の場合〉

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

〈肺移植の場合〉

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

〈脾移植の場合〉

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

〈小腸移植の場合〉

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

〈骨髄移植の場合〉

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- 7.2 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[電子添文11.1.2 参照]
- 7.3 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。

〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉

7.4 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[電子添文16.1.3、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照]

〈骨髄移植〉

- 7.5 クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮すること。[電子添文11.1.2 参照]
- 7.6 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。〔電子添文8.2.9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。〔電子添文8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照〕
- 8.3 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。〔電子添文11.1.2 参照〕
- 8.4 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロラクトン、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〕
- 8.5 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アマラーゼ、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11.1.15、11.1.16 参照〕
- 8.6 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。〔電子添文11.1.3 参照〕
- 8.7 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- 8.8 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔電子添文9.1.3、11.1.11 参照〕
- 8.9 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。〔電子添文10.2、11.1.14 参照〕
- 8.10 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。

〈骨髄移植〉

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

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 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起しやすい体質を持つ患者
〔電子添文8.1、8.2、11.1.1 参照〕

9.1.2 薬物過敏症の既往歴のある患者

〔電子添文8.2 参照〕

9.1.3 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。〔電子添文8.8、11.1.11 参照〕

9.1.4 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。〔電子添文11.1.11 参照〕

* 9.1.5 C型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者

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

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

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 乾燥弱毒麻しんワクチン 乾燥弱毒風しんワクチン 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、8.4 参照〕	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

* 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 プロモクリプテン 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 フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン 飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート)含有食品	拒絶反応出現の可能性が有る。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。
* 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11.1.6 参照]	移植患者において、mTOR阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明

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8.9 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、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 ショック(0.1%未満)

添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショックの発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧低下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[電子添文8.1、8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 急性腎障害(0.1~5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)

[電子添文7.2、7.5、8.3 参照]

11.1.3 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害(各0.1~5%未満)

心筋障害(ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[電子添文8.6 参照]

11.1.4 中枢神経系障害(0.1~5%未満)

可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.5 脳血管障害(0.1~5%未満)

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

* 11.1.6 血栓性微小血管障害(0.1~5%未満)

溶血性尿毒症候群、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]

11.1.7 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)

11.1.8 イレウス(0.1~5%未満)

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

11.1.10 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(各0.1~5%未満)

11.1.11 感染症(15%以上)

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[電子添文8.8、9.1.3、9.1.4 参照]

11.1.12 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状

があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 BKウイルス腎症(頻度不明)

11.1.14 リンパ腫等の悪性腫瘍(0.1～5%未満)

Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(初期症状:発熱、リンパ節腫大等)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もある。[電子添文8.9.9.7 参照]

11.1.15 肺炎(0.1～5%未満)

[電子添文8.5 参照]

11.1.16 糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1～5%未満)、高血糖(15%以上)

[電子添文8.5 参照]

11.1.17 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

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 薬剤調製時の注意

14.1.1 アンブルカット時の注意

ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

14.1.2 保管時の注意

冷蔵庫など低温(10℃以下)に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。

14.1.3 本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤(アシクロビル、ガンシクロビル等)とは混注しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液セット等の使用時の注意

ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液セット等の使用は避けること。本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する。また、タクロリムス(PVC製の器具等に吸着する)。

14.2.2 輸液ポンプ使用時の注意

本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の流量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。

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。

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

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

個装箱開封後は、遮光にて保存すること。

22.包装

〈プログラフ注射液2mg〉

0.4mL:アンブル5管

〈プログラフ注射液5mg〉

1mL:アンブル5管

(*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DII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/>

PRG02-D01-01-K



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開覧できます。

グラセプター[®]カプセル

0.5mg
1mg
5mg

製薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

Gracaptor[®]

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/ だいたい色		★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/ だいたい色		★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/ だいたい色		★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、脾移植、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、脾移植、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ため、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 プロモクリプチン 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 フェニバルビタール 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有る。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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 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ため、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 肺炎(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
脾臓		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)			

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、口渴、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ため、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開覧できます。