

医薬品インタビューフォーム

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

免疫抑制剤

日本薬局方 タクロリムスカプセル

タクロリムスカプセル0.5mg「ニプロ」 タクロリムスカプセル1mg「ニプロ」

Tacrolimus Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	タクロリムスカプセル 0.5mg「ニプロ」 1 カプセル中 日本薬局方 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg) タクロリムスカプセル 1mg「ニプロ」 1 カプセル中 日本薬局方 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)
一般名	和名：タクロリムス水和物（JAN） 洋名：Tacrolimus Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014 年 8 月 15 日 薬価基準収載年月日：2015 年 6 月 19 日 販売開始年月日：2015 年 6 月 19 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績	18
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 一般名	2. 薬理作用	27
3. 構造式又は示性式	3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
4. 分子式及び分子量	4. 吸収	33
5. 化学名（命名法）又は本質	5. 分布	34
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	6. 代謝	34
	7. 排泄	35
III. 有効成分に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	35
1. 物理化学的性質	9. 透析等による除去率	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10. 特定の背景を有する患者	35
3. 有効成分の確認試験法，定量法	11. その他	35
IV. 製剤に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目	
1. 剤形	1. 血中濃度の推移	29
2. 製剤の組成	2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
4. 力価	4. 吸収	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	5. 分布	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	6. 代謝	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	7. 排泄	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8. トランスポーターに関する情報	35
9. 溶出性	9. 透析等による除去率	35
10. 容器・包装	10. 特定の背景を有する患者	35
11. 別途提供される資材類	11. その他	35
12. その他	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
V. 治療に関する項目	1. 警告内容とその理由	36
1. 効能又は効果	2. 禁忌内容とその理由	36
2. 効能又は効果に関連する注意	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
3. 用法及び用量	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意	5. 重要な基本的注意とその理由	37
	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
	7. 相互作用	39
	8. 副作用	44
	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
	10. 過量投与	47
	11. 適用上の注意	47
	12. その他の注意	47
	IX. 非臨床試験に関する項目	
	1. 薬理試験	49
	2. 毒性試験	49
	X. 管理的事項に関する項目	
	1. 規制区分	50
	2. 有効期間	50

3. 包装状態での貯法	50	14. 保険給付上の注意	52
4. 取扱い上の注意	50		
5. 患者向け資材	50	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	50	1. 引用文献	53
7. 国際誕生年月日	50	2. その他の参考文献	56
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価 基準収載年月日, 販売開始年月日	50	X II . 参考資料	
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	51	1. 主な外国での発売状況	57
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	51	2. 海外における臨床支援情報	57
11. 再審査期間	51	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	51	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	58
13. 各種コード	51	2. その他の関連資料	61

略語表

略語	略語内容
ALP	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 吸収曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
Ccr	creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
CK (CPK)	creatine kinase : クレアチンキナーゼ (creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ)
C _{max}	最高血漿中濃度
CT	computed tomography、computerized tomography : コンピュータ断層撮影、コンピュータトモグラフィ
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
DNA	deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
FDA	Food and Drug Administration of the United States : 米国食品医薬品局
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ グルタミルトランスペプチダーゼ
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全症ウイルス (エイズウイルス)
HLA	human leukocyte antigen : ヒト白血球型抗原
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸デヒドロゲナーゼ、乳酸脱水素酵素
MRI	magnetic resonance imaging : 磁気共鳴映像法
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
S. D.	standard deviation : 標準偏差
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タクロリムス水和物は、カルシニューリン/NF-AT 系を抑制することにより T 細胞の活性化を抑制する免疫抑制薬であり¹⁾、本邦では 1993 年に上市されている。

1 カプセル中にタクロリムスを 0.5mg 及び 1mg 含有するタクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」及び同カプセル 1mg 「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2014 年 8 月に承認を取得、2015 年 6 月に販売を開始した。2015 年 5 月には、「重症筋無力症」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。また 2017 年 4 月には、「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）」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

更に、2023 年 12 月には、「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

○本剤は、カルシニューリン/NF-AT 系を抑制することにより T 細胞の活性化を抑制する。これにより IL-2 やインターフェロンなどのサイトカインの産生が抑制され、細胞障害性 T 細胞の誘導も抑制されるので、免疫抑制効果が得られる¹⁾。

○臨床的には、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制、重症筋無力症、関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）、ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害、中枢神経系障害、脳血管障害、血栓性微小血管障害、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆、イレウス、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症、リンパ腫等の悪性腫瘍、膵炎、糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖、肝機能障害、黄疸が報告されている（効能共通）。また重症筋無力症ではクリーゼ、関節リウマチでは間質性肺炎が報告されている。（Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

○カプセル本体には一般名、含量、「ニプロ」と表記している。

○PTP シートは、両面に 1 カプセルごとに一般名、含量を表示しており、裏面には 1 スリットごとに薬効名「免疫抑制剤」を表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

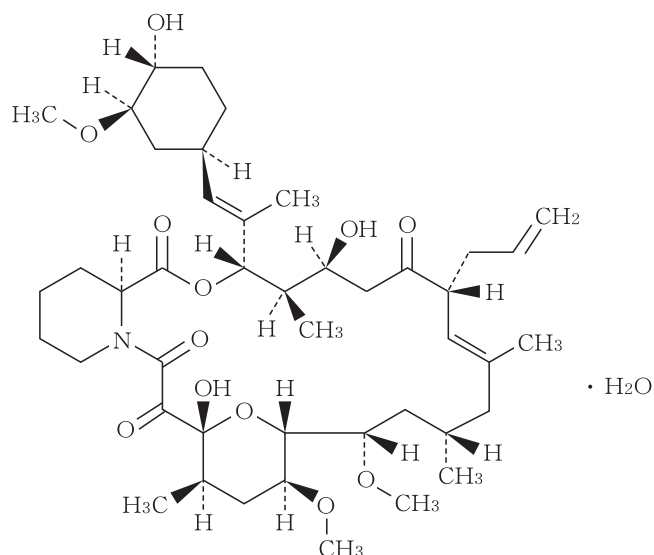
1. 販売名

- (1) 和 名 : タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」
タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」
- (2) 洋 名 : Tacrolimus Capsules
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるタクロリムスに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

2. 一般名

- (1) 和 名(命名法) : タクロリムス水和物 (JAN)
- (2) 洋 名(命名法) : Tacrolimus Hydrate (JAN)
- (3) ステム (stem) : immunosuppressants, rapamycin derivatives : -rolimus

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量 : 822.03

5. 化学名(命名法)又は本質

(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性¹⁾

吸湿性を示さない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点²⁾

融点: 130~133°C

(5) 酸塩基解離定数²⁾

酸塩基解離基を有しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度: $[\alpha]_D^{25}$: -112~-117° (脱水物に換算したもの 0.2g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)。

水分: 1.9~2.5% (0.5g、容量滴定法、直接滴定)。

強熱残分: 0.1%以下 (1g)。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「タクロリムス水和物」確認試験法による。

定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「タクロリムス水和物」定量法による。

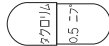
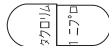
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	内容物	色調・剤形	外形・大きさ		
			長径 (mm)	短径 (mm)	内容重量 (mg)
			本体表示		
タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」	白色の 粉末	キャップ、ボディ： 淡黄色の硬カプセル			
			11.0	4.8	90
			タクロリムス 0.5 ニプロ		
タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」	白色の 粉末	キャップ、ボディ： 白色の硬カプセル			
			11.0	4.8	90
			タクロリムス 1 ニプロ		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	有 効 成 分	添 加 剤
タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」	1 カプセル中 日本薬局方 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、クロスカルメロース ナトリウム、ヒプロメロース、ス テアリン酸マグネシウム、タルク カプセル本体： ゼラチン、酸化チタン、ラウリル 硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄
タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」	1 カプセル中 日本薬局方 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)	乳糖水和物、クロスカルメロース ナトリウム、ヒプロメロース、ス テアリン酸マグネシウム、タルク カプセル本体： ゼラチン、酸化チタン、ラウリル 硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±2℃、75±5%RH

①タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」³⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔、乾燥剤入り（アルミピロー））

項目及び規格	開始時	1 カ月後	4.5 カ月後	6 カ月後
性状（淡黄色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
異性体	適合	適合	適合	適合
水分	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（93.0～107.0%）	101.1～ 103.6	101.3～ 102.4	100.6～ 100.8	100.4～ 100.9

(n=3)

②タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」⁴⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔、乾燥剤入り（アルミピロー））

項目及び規格	開始時	1 カ月後	4.5 カ月後	6 カ月後
性状（白色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
異性体	適合	適合	適合	適合
水分	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（93.0～107.0%）	99.6～ 102.5	99.3～ 101.3	100.0～ 101.2	101.4～ 102.1

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

無包装状態での安定性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

試験項目：外観、溶出性、含量

①タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」⁵⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH／ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr	透明・開放		含量 99.1→95.0%に低下 (規格内)

②タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」⁶⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr	透明・開放		含量 100.2→92.5%に低下 (規格外)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における類似性

①タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」⁷⁾

②タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」⁸⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号、及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	37±0.5℃
		(0.5mg)		
		pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		(1mg)		
		pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液		
		水		
	100rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液		

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。

すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

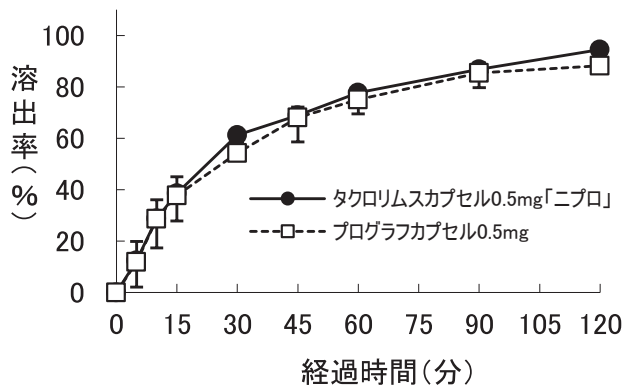
標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。
- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。

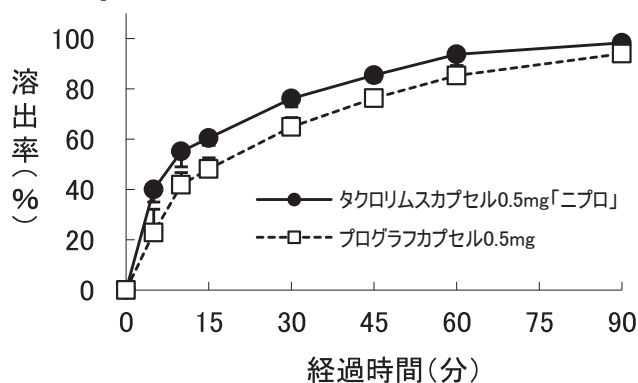
①タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってタクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」とプログラフカプセル 0.5mg の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定条件を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

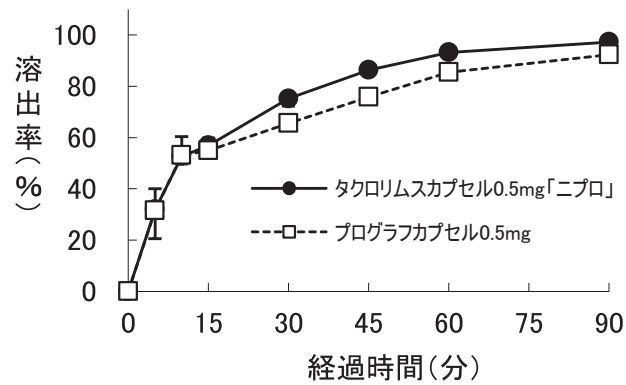
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean $\pm$ S. D.、n=12)



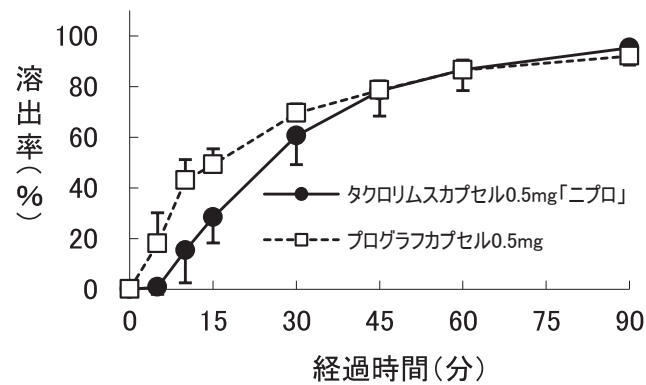
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean $\pm$ S. D.、n=12)



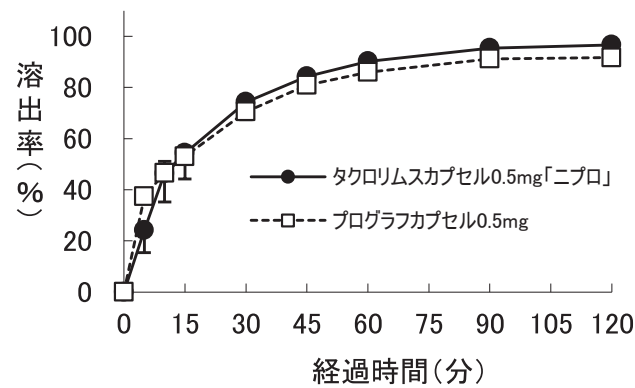
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



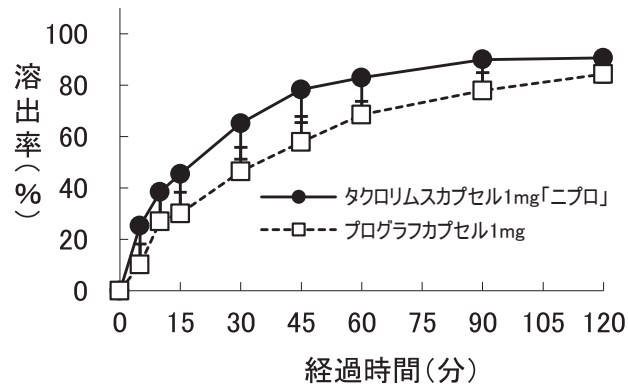
試験液 pH1.2 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



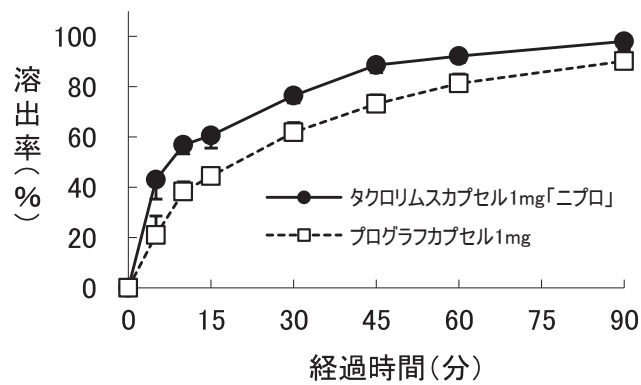
②タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」

試験結果：同等性ガイドラインに従ってタクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」とプログラフカプセル 1mg の溶出挙動を比較した。その結果、試験液 pH5.0、pH6.8、水及び pH1.2 (100rpm) では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液 pH1.2 では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

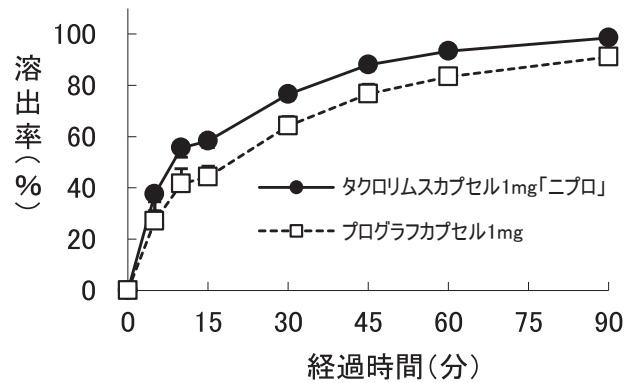
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



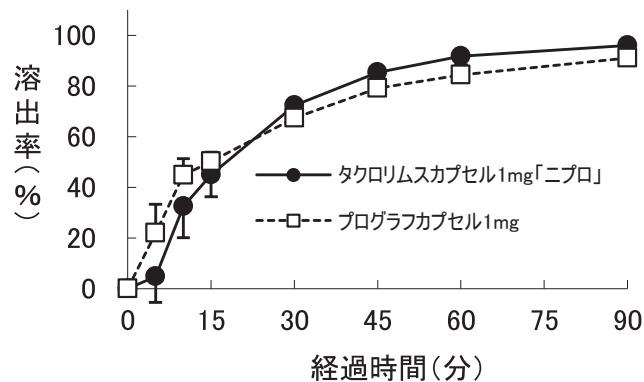
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



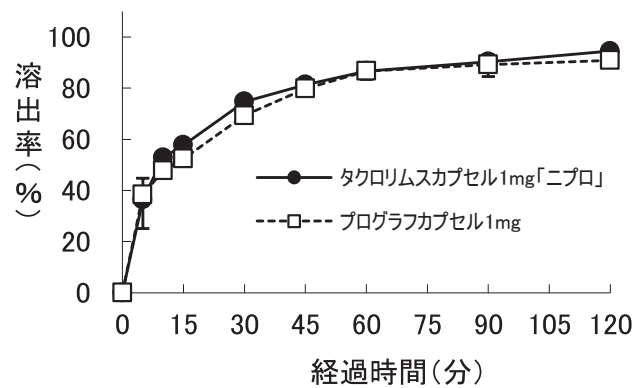
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH1.2 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

22. 包装

〈タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」〉

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10、乾燥剤入り]

〈タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」〉

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・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る）
- ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
- 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・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 本剤を単独で使用的場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。

〈関節リウマチ〉

- 5.3 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈ループス腎炎〉

- 5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.5 治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。

- 5.6 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・用量

〈腎移植の場合〉

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

〈肝移植の場合〉

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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・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 C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08 ; 16.1.8 参照]
 - 7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- 7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与 12 時間後）をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。[11.1.1 参照]

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

〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉

7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[17.2.1、17.2.5 参照]

〈骨髄移植〉

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

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

〈重症筋無力症〉

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

〈ループス腎炎〉

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。[17.1.12 参照]

7.12.1 初回投与から2週間まで

- ・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。

- ・ 1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
- ・ 2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。

7.12.2 2 週以降

- ・ 投与開始後 2 週時（3 回目）の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。

7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。

7.14 2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。

7.15 通常、3 カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

7.16 1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。

7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。[17.1.13 参照]

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床薬理試験

該当資料なし

（3）用量反応探索試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

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

承認時までの臨床試験（1990～1994 年）において、腎移植後の一次治療効果は、186 例で検討され、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率はそれぞれ 97.3%及び 93.0%であった。拒絶反応は 74/186 例（39.8%）で延べ 101 回みられた^{9)～12)}。

〈移植領域〉

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験において、国内で生体部分肝移植手術を受け、タクロリムス（注射液・カプセル）が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7%）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、タクロリムス（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった^{13)、14)}。

タクロリムス顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1%）であった。タクロリムスカプセルからの切り換え例（10例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応が発現した症例は1/10例（10.0%）であった^{15)、16)}。

〈移植領域〉

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

[予防投与]

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

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にタクロリムス（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は22例（17.6%）であった^{17)～19)}。

タクロリムス顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3%（3/9例）であった²⁰⁾。

[治療投与]

(2) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しタクロリムス（注射液・カプセル）を投与し、急性GVHD7/13例（53.8%）及び慢性GVHD12/26例（46.2%）が有効以上の効果を示した²¹⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例 104 例にタクロリムス（注射液・カプセル）が投与され、55 例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた²²⁾。

タクロリムス顆粒を 17 例に 12 週間投与して検討した結果（1996～1998 年）、生着率は 94.1%（16/17 例）、拒絶反応が発現した症例は 2/17 例（11.8%）であった。タクロリムスカプセルからの切り換え例（19 例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{23)、24)}。

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者 63 例を対象とし、タクロリムスカプセル群 28 例、プラセボ群 35 例に 28 週間投与した。タクロリムスカプセル群における最終時の疾患活動性合計スコア※の変化率は－32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である 1 日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々－60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は－22.0%であった²⁵⁾。

	タクロリムス群 [n = 27]	プラセボ群 [n = 34]
疾患活動性合計スコア※の変化率 (%) mean ± S. D.	－32.9 ± 31.0	2.3 ± 38.2
1 日尿蛋白量の実測値の変化率 (%) 中央値（第 1 四分位、第 3 四分位）	－60.8 (－73.7、－37.2)	8.7 (－14.0、90.0)
補体（C3）の実測値の変化率 (%) 中央値（第 1 四分位、第 3 四分位）	16.4 (10.3、27.5)	－2.8 (－11.1、18.2)
Ccr の実測値の変化率 (%) 中央値 (第 1 四分位、第 3 四分位)	－22.0** (－33.5、－4.2)	－1.4 (－19.3、16.9)

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

※※Ccr についてのみタクロリムス群の評価症例数は 26 例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17. 1. 12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験 [7. 12 参照]

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者 62 例を対象とし、タクロリムスカプセル群 32 例、プラセボ群 30 例に 2 週間投与した（比較試験）。タクロリムスカプセル群における改善率（DAI スコアによる改善度）は表 1 のとおりであった²⁶⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者 11 例に、タクロリムスカプセルを 2 週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAI スコアによる改善度）は 45.5%（5/11 例）であった²⁷⁾。両試験とも用量は 1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した^{注)}。

また、第Ⅲ相比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2 週以降の目標トラフ濃度を 5～10ng/mL としてタクロリムスカプセルを最長 12 週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAI スコアによる改善度）は、それぞれ 61.9%（13/21 例）²⁶⁾及び 66.7%（6/9 例）²⁷⁾であった。

表 1 DAI スコア改善率

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

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

注)第Ⅲ相試験での用量調節法^{26)、27)}

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

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

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
3 回目の調節以降随時 (必要に応じて)	3、4、6、8、10、12 週時 又は中止/終了時	$D_{\text{new}} = D_{\text{old}} \times 7.5 / C_{\text{trough}}$

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

投与開始時の投与量

体重 (kg)	$30 \leq \sim$ < 50.0	$50.0 \leq \sim$ < 70.0	$70.0 \leq \sim$ < 90.0	$90.0 \leq \sim$ ≤ 100.0
投与量 (mg/回)	1	1.5	2	2.5

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

※1 : C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{24h} を用いた式 ; $D_{\text{new}} = D_{\text{old}} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12h} を用いた式 ; $D_{\text{new}} = D_{\text{old}} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より 2 回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

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

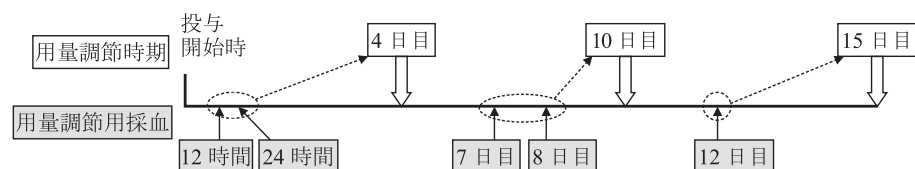
※3 : $C^\#$ が 7.5ng/mL 以上 15ng/mL 未満の場合には、直近の用量を単に 0.6 倍 (= 7.5/12.5 倍) した用量とする。

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

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

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

投与 2 週までの投与量調節・標準スケジュール



2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

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

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例に、ステロイド剤との併用下でタクロリムスカプセルを 52 週間投与した。その結果、投与 52 週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ 88.0%及び 76.4%であった²⁸⁾。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制 [7.5 参照]

(1) 使用成績調査

市販後の調査（1996～2002 年）における 1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人（1,233 例）ではそれぞれ 98.6%及び 95.8%であった²⁹⁾。

17.2.2 心移植における拒絶反応の抑制

(1) 使用成績調査・長期特別調査

市販後の調査における心移植一次治療症例（10 例）の 12 週累積生存率及び 12 週累積生着率はいずれも 100%、12 週累積拒絶反応発現率は 40.0%であった。また、3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 100%、3 年累積拒絶反応発現率は 50.0%であった³⁰⁾。

17.2.3 肺移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査

市販後の調査における肺移植一次治療症例（12 例）の 3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 82.5%、3 年累積拒絶反応発現率は 75.0%であった³¹⁾。

17.2.4 脾移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査

市販後の調査における脾移植一次治療症例（35 例）の 4 年累積生存率は 100%、4 年累積生着率は 78.3%、4 年累積拒絶反応発現率は 37.7%、4 年累積インスリン離脱率は 95.5%であった³²⁾。

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

(1) 使用成績調査・小児特別調査

[予防投与]

市販後の調査における grade II 以上の GVHD の累積発現率（移植後 100 日時点）は、成人（215 例）では 44.1%、小児（117 例）では 40.8%であった³³⁾。

[治療投与]

市販後の調査における急性 GVHD に対する有効率は、56.8% (42/74 例) であった³³⁾。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

〈移植領域〉

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるタクロリムス（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{34)~37)}（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるタクロリムス（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{36)、38)、39)}（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

膵移植におけるタクロリムス（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{40)、41)}（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるタクロリムス（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{42)~44)}（外国人データ）。

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症 14 例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、タクロリムスカプセルを投与した結果、10 例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁴⁵⁾。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、タクロリムスカプセルを 28 週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4 週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前 12 週間及び投与終了前 4 週間のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算量）は、それぞれ 4.91mg/日及び 3.81mg/日であった⁴⁶⁾。

ステロイド平均投与量* (mg/日) の推移

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

※プレドニゾロン換算量

(平均±S.D.)

※※タクロリムス群—プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者 10 例に、タクロリムスカプセルを 28 週間投与した第Ⅲ相試験において、8 例で筋力（合計 QMG スコア）の改善を認め、9 例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）⁴⁷⁾。

合計 QMG スコアの推移

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

(平均±S.D.)

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも 1 剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、タクロリムスカプセルを後期第Ⅱ相試験では 16 週間、第Ⅲ相試験では 28 週間投与した。その結果、タクロリムスカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会（ACR）の有効性評価方法での 20%改善例の割合（ACR20 改善率）は、非高齢者では 49.0%（50/102 例）、高齢者は 50.0%（27/54 例）であった^{48)～51)}。

ACR20 改善率（非高齢者）

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

[改善例/症例数 (%)]

※非高齢者に対するタクロリムスカプセルの承認された 1 日用量は、通常 3mg である。

※※実薬対照比較試験

ACR20 改善率（高齢者）

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

[改善例/症例数 (%)]

※高齢者に対するタクロリムスカプセルの承認された１日用量は、通常 1.5mg であり、症状により 3mg まで増量可である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制薬（シクロスポリン、エベロリムス等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す⁵²⁾。

（2）薬効を裏付ける試験成績

18.2 *In vitro* 作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン（IL）-2及びインターフェロン（IFN）- γ のみならず、腫瘍壊死因子 α 、IL-1 β 及びIL-6等の産生も抑制する⁵³⁾⁻⁵⁵⁾。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている^{53)、54)}。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル⁵⁶⁾、イヌ⁵⁷⁾、ラット⁵⁸⁾）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する⁵⁹⁾⁻⁶¹⁾。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス⁶²⁾、ラット⁶³⁾）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ⁶⁴⁾、イヌ⁶⁵⁾、ラット⁶²⁾）、心移植モデル（ラット）⁶⁶⁾、肺移植モデル（イヌ）⁶⁷⁾及び脾移植モデル（イヌ）⁶⁸⁾における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用

関節炎モデル（ラット）における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する⁶⁹⁾⁻⁷¹⁾。

18.5 腎炎に対する作用

腎炎モデル（マウス）における抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する⁷²⁾。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル（マウス）において、大腸粘膜の活性化 T 細胞からの IFN- γ の産生を抑制し、大腸炎病態を軽減する⁷³⁾。

18.7 間質性肺炎に対する作用

間質性肺炎モデル（マウス）の肺胞における T 細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁷⁴⁾。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する⁷⁵⁾、⁷⁶⁾。

18.8 重症筋無力症に対する作用

重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁷⁷⁾。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植

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

T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	トラフ値※ (ng/mL)	F^{**} (%)
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12 時間後血中濃度

(平均±S. D.)

※※生体内利用率

16.1.2 肝移植

小児肝移植患者（平均年齢 5.3 歳）においては、成人に比べ体重換算で 2.7～4.4 倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた⁷⁸⁾（外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ）。

16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢 2.9 歳）においては、成人に比べ体重換算で 1.3～2.5 倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた⁷⁹⁾（外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者 12 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁰⁾（外国人データ）。

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

※生体内利用率

(平均±S. D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にタクロリムスカプセル 1.5 及び 3mg を経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した^{81)、82)}。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した 326 例中、タクロリムス投与 8～16 時間後の平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者

は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった⁸³⁾。

16.1.5 ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの投与8～16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL(1.70～7.30ng/mL)であった⁸⁴⁾。

16.1.6 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にタクロリムスカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁵⁾。

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

(平均±S.D.)

16.1.7 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にタクロリムスカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL(2.52～11.40ng/mL)であった。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日(0.030～0.156mg/kg/日)であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった⁸⁶⁾。

16.1.8 タクロリムスカプセルとタクロリムス顆粒の比較

成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル及びタクロリムス顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²³⁾。[1.2、7.2.1 参照]

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

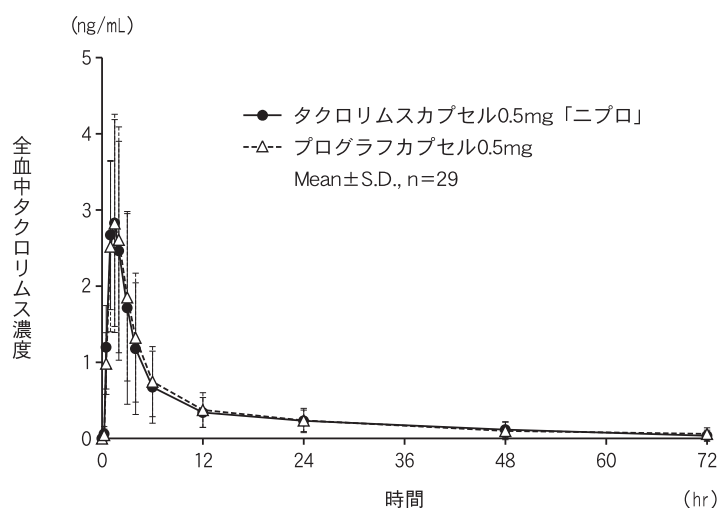
生物学的同等性試験

生物学的同等性試験ガイドライン

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

①タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」⁷⁾

タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」とプログラフカプセル 0.5mg のそれぞれ 1 カプセル (タクロリムスとして 0.5mg) を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて全血中タクロリムス濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow 72hr}$ 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0 \rightarrow 72hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」	21.61 ± 13.90	3.0182 ± 1.3422	1.33 ± 0.38	24.08 ± 10.98
プログラフカプセル 0.5mg	22.47 ± 14.85	2.9101 ± 1.4098	1.45 ± 0.41	18.88 ± 12.17

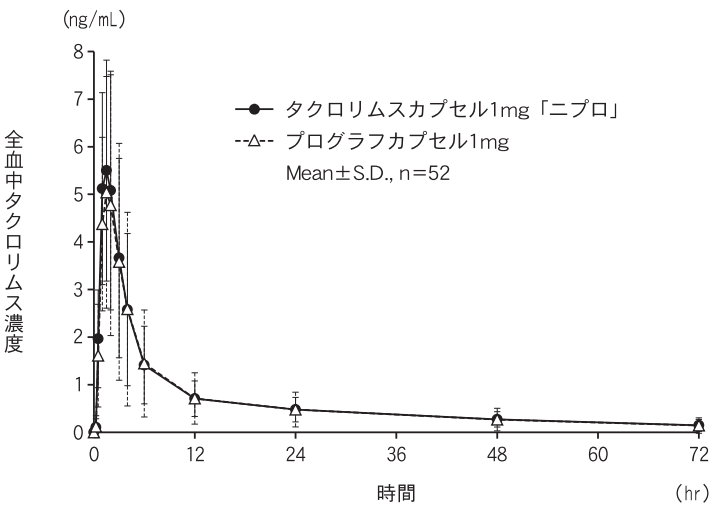
(Mean ± S. D. , n=29)

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

②タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」⁸⁾

タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」とプログラフカプセル 1mg のそれぞれ 1 カプセル (タクロリムスとして 1mg) を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて全血中タクロリムス濃度を測定した。得ら

れた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0 \rightarrow 72hr}$ 、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0 \rightarrow 72hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」	46.27 ± 24.21	5.9706 ± 2.3613	1.49 ± 0.54	29.15 ± 8.28
プログラフカプセル 1mg	45.31 ± 32.14	5.4916 ± 2.6148	1.56 ± 0.60	27.23 ± 9.51

(Mean±S. D. , n=52)

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

16.2.1 健康成人にて食事によるタクロリムス薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後 1.5 時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に C_{max} 及び AUC の低下がみられ、 T_{max} は延長した⁸⁷⁾ (外国人データ)。

16.2.2 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、タクロリムスを食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62%と推定された⁸⁸⁾。

16.7 薬物相互作用

タクロリムスは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 で代謝される他の薬物との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 を誘導する薬物との併用によりタクロリムスの血中濃度が低下する可能性がある。一方、タクロリムスが CYP3A4 で代謝を阻害することにより、CYP3A4 で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある⁸⁹⁾。また、タクロリムスの血漿蛋白結合率は 98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある^{90)、91)}。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	0.5mg (0.5mg×1 カプセル、n=29)	1mg (1mg×1 カプセル、n=52)
kel (/hr)	0.040028±0.028439	0.028141±0.017977

(Mean±S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

16.3 分布

16.3.3 ラットに ^{14}C 標識タクロリムス 0.32mg/kg を静注したところ、5 分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった⁹²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照。

(3) 乳汁への移行性

16.3 分布

16.3.2 肝移植後の授乳婦 6 例にてタクロリムスの乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた⁹³⁾ (外国人データ)。[9. 6 参照]

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

「Ⅶ. 5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照。

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.1 タクロリムスの血漿蛋白結合率は 98.8% 以上であった⁹⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった⁹⁴⁾ (外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

16.4 代謝

16.4.1 タクロリムスは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される⁹⁵⁾。[10. 参照]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった⁹⁶⁾（外国人データ）。なお、タクロリムスの血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VIII. 10. 過量投与」の項参照。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈効能共通〉

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者 [10.1 参照]

2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者 [8.2、10.1 参照]

2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[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。[2. 3、10. 1 参照]
- 8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11. 1. 14、11. 1. 15 参照]
- 8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。[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。[9. 1. 1、11. 1. 10 参照]
- 8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。[10. 2、11. 1. 13 参照]
- 8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。

〈骨髄移植〉

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

〈重症筋無力症〉

- 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。[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。[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機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。[8.4 参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10 参照]

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者

間質性肺炎が悪化する可能性がある。[11.1.18 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.1.4 C型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者

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

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている⁹⁷⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁹⁸⁾。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^{93)、99)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。
[16.3.2 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。[7.9 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風疹ワクチン 経口生ポリオワクチン 等 [2.4 参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル) [2.2 参照]	副作用が増強されたとの報告 ¹⁰⁰⁾ 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 ¹⁰⁰⁾ 。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア) [2.2 参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン) [2.3、8.2 参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル その他の薬剤 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 ユース	腎障害、不整脈等の副作用 が発現することがある。併 用開始後数日以内に本剤血 中濃度が上昇し、副作用が 発現した症例も報告されて いることから、患者の状態 を十分に観察するとともに、 本剤血中濃度のモニター を行い、必要に応じ減 量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4 で代謝される薬剤又 は CYP3A4 の阻害作用を有す る薬剤や飲食物との併用に より、本剤の代謝が阻害さ れ、本剤の血中濃度が上昇 する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。併用が必要な場合には、腎機能と本剤の血中濃度を継続的にモニターし、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。

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 [11.1.5 参照]	移植患者において、mTOR 阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明
不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート 等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

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

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

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

[7.3、7.6、8.1 参照]

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

心筋障害（ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～5%未満）

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

11.1.4 脳血管障害（0.1～5%未満）

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

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。[10.2 参照]

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

11.1.7 イレウス（0.1～5%未満）

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

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各 0.1～5%未満）

11.1.10 感染症（15%以上）

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

よる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BK ウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5%未満）

Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～5%未満）

[8.3 参照]

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

[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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

〈重症筋無力症〉

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。[9.1.2 参照]

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1%）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	

	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
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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている^{101)、102)}。

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ〉

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。

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

「VIII. 6. (5) 妊婦」及び「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項を参照。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：日本薬局方 タクロリムス水和物 劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材：タクロリムスカプセル「ニプロ」を服用される患者さんへ
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プログラフカプセル 0.5mg、1mg（アステラス） 他

同 効 薬：免疫抑制薬（シクロスポリン、エベロリムス） 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2014 年 8 月 15 日

承認番号 : タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」：22600AMX01102000

タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」 : 22600AMX01103000

薬価基準収載年月日：2015 年 6 月 19 日

販売開始年月日 : 2015 年 6 月 19 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2015 年 5 月 27 日

〈効能又は効果〉「重症筋無力症」を追記する。

〈用法及び用量〉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。」を追記する。

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2017 年 4 月 12 日

〈効能又は効果〉「ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）」を追記する。

〈用法及び用量〉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。」を追記する。

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2023 年 12 月 13 日

〈効能又は効果〉「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」を追記する。

〈用法及び用量〉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。」を追記する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タクロリムスカプ セル 0.5mg「ニプロ」	3999014M2061	3999014M2061	124386401	622438601
タクロリムスカプ セル 1mg「ニプロ」	3999014M1065	3999014M1065	124387101	622438701

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-3067 (2021)
- 2) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2021 (じほう) 403 (2021)
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性 (無包装状態での安定性) 試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：安定性 (無包装状態での安定性) 試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出、全血中濃度測定) 試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出、全血中濃度測定) 試験
- 9) 石橋道男 他：移植 1994 ; 29 (3) : 294-313 (L20200088)
- 10) 深尾 立 他：移植 1994 ; 29 (6) : 614-631 (L20200093)
- 11) 落合武徳 他：移植 1994 ; 29 (6) : 650-681 (L20200094)
- 12) 打田和治 他：移植 1994 ; 29 (6) : 632-649 (L20230623)
- 13) 上本伸二 他：臨床麻酔 1993 ; 17 (8) : 1087-1089 (L20200097)
- 14) Inomata, Y. et al. : Transplantation 1996 ; 61 (2) : 247-252 (L20200098)
- 15) 上本伸二 他：今日の移植 1999 ; 12 (4) : 445-451 (L20200099)
- 16) 上本伸二 他：今日の移植 2000 ; 13 (2) : 185-194 (L20200100)
- 17) 平岡 諦 他：今日の移植 1997 ; 10 (4) : 593-604 (L20200109)
- 18) 金丸昭久 他：今日の移植 1998 ; 11 (3) : 367-380 (L20200110)
- 19) 平岡 諦 他：今日の移植 1998 ; 11 (5) : 649-676 (L20200111)
- 20) 平岡 諦 他：今日の移植 2000 ; 13 (3) : 277-288 (L20200112)
- 21) 正岡 徹 他：今日の移植 1993 ; 6 (3) : 313-320 (L20200113)
- 22) 高橋公太 他：移植 1994 ; 29 (6) : 682-697 (L20200095)
- 23) 高原史郎 他：今日の移植 1999 ; 12 (5) : 537-543 (L20200091)
- 24) 大島伸一 他：移植 2001 ; 36 (1) : 20-38 (L20200096)
- 25) ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験 (プログラフカプセル : 2007 年 1 月 26 日承認、CTD 2.7.6.1、2.7.3.3) (L20230115)
- 26) 潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験 (プログラフカプセル : 2009 年 7 月 7 日承認、CTD 2.7.6.1) (L20230116)
- 27) 潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験 (プログラフカプセル : 2009 年 7 月 7 日承認、CTD 2.7.2.3、2.7.6.2) (L20230117)
- 28) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験 (プログラフカプセル : 2013 年 6 月 14 日承認、CTD 2.7.6.1) (L20230118)
- 29) 鯉渕康全 他：今日の移植 2009 ; 22 (2) : 255-260 (L20230053)
- 30) 心移植に関する使用成績調査及び特定使用成績調査の概要 (プログラフ注射液/カプセル/顆粒 : 2012 年 6 月 29 日、再審査報告書) (L20230625)

- 31)肺移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012年6月29日、再審査報告書）（L20230626）
- 32)脾移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012年6月29日、再審査報告書）（L20230627）
- 33)藤澤弘佳 他：今日の移植 2009；22（2）：245-253（L20230055）
- 34)Reichart, B. et al. :J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781（L20200101）
- 35)Taylor, D. O. et al. :J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345（L20200102）
- 36)Mentzer, R. M. Jr. et al. :Transplantation 1998；65（1）：109-113（L20200103）
- 37)Pham, S. M. et al. :J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772（L20200189）
- 38)Keenan, R. J. et al. :Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585（L20200190）
- 39)Reichenspurner, H. et al. :Transplantation 1999；68（1）：67-71（L20200104）
- 40)Gruessner, R. W. G. :Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312（L20200105）
- 41)Corry, R. J. et al. :Transplant. Proc. 1998；30（2）：521（L20200191）
- 42)Atkison, P. et al. :Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118（L20200106）
- 43)古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536（L20200107）
- 44)Kareem, M. A. et al. :Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581（L20200108）
- 45)全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（プログラフカプセル：2001年1月12日承認、申請資料概要ト.2）（L20230624）
- 46)重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2009年10月16日承認、CTD 2.7.6.1）（L20230113）
- 47)重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（プログラフカプセル：2009年10月16日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.6.2）（L20230114）
- 48)Kondo, H. et al. :J. Rheumatol. 2004；31（2）：243-251（L20200115）
- 49)関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（プログラフカプセル：2005年4月11日承認、申請資料概要ト-1-4）（L20200116）
- 50)関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2005年4月11日承認、申請資料概要ト-1-5）（L20200117）
- 51)Kawai, S. et al. :Rheumatology 2006；45（4）：441-444（L20200192）
- 52)奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8（L20200122）
- 53)Kino, T. et al. :J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265（L20200193）
- 54)Sakuma, S. et al. :Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663（L20200194）
- 55)Sakuma, S. et al. :Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757（L20200204）
- 56)Monden, M. et al. :Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71（L20200228）
- 57)Todo, S. et al. :Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67（L20200195）
- 58)稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89（L20200205）
- 59)岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444（L20200206）
- 60)Mazzaferro, V. et al. :Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95（L20200196）
- 61)Loreal, O. et al. :Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828（L20200207）

- 62)効力を裏付ける薬理試験（プログラフカプセル/注射液：2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.1）（L20230628）
- 63)Markus, P. M. et al. : Surgery 1991 ; 110 (2) : 357-364 (L20200197)
- 64)Todo, S. et al. : Surgery 1989 ; 106 (2) : 444-451 (L20200123)
- 65)Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 1987 ; 19 (5) Suppl.6 : 53-56 (L20200208)
- 66)Ochiai, T. et al. : Transplantation 1987 ; 44 (6) : 734-738 (L20200209)
- 67)和田洋巳 他 : 今日の移植 1992 ; 5 (4) : 387-391 (L20200210)
- 68)剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌 1992 ; 93 (6) : 626-631 (L20200211)
- 69)Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. 2001 ; 50 (10) : 509-514 (L20200212)
- 70)Magari, K. et al. : Inflamm. Res. 2003 ; 52 (12) : 524-529 (L20200213)
- 71)Magari, K. et al. : J. Rheumatol. 2003 ; 30 (10) : 2193-2200 (L20200214)
- 72)マウス腎炎モデル・薬理作用（プログラフカプセル：2007年1月26日承認、CTD 2.6.2.2.1）（L20230119）
- 73)IL10 欠損マウス・薬理作用（プログラフカプセル：2009年7月7日承認、CTD 2.6.2.2.1）（L20230120）
- 74)Fujiki, M. et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999 ; 21 (6) : 675-683 (L20200198)
- 75)Koshika, T. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001 ; 163 (1) : 79-84 (L20200199)
- 76)Koshika, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2005 ; 515 (1-3) : 169-178 (L20200215)
- 77)Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 1997 ; 10 (1) : 11-16 (L20200216)
- 78)McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 1993 ; 55 (6) : 1328-1332 (L20200201)
- 79)Jain, A. et al. : Transplant. Proc. 1994 ; 26 (3) : 1609-1610 (L20200186)
- 80)関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005年4月11日承認、申請資料概要へ-1-2)-(1)）（L20200089）
- 81)関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005年4月11日承認、申請資料概要へ-1-2)-(2)）（L20200089）
- 82)関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005年4月11日承認、申請資料概要へ-1-2)-(3)）（L20200089）
- 83)腎障害等のリスクと本剤のTDMの必要性について（プログラフカプセル：2005年4月11日承認、審査報告書）（L20230107）
- 84)ループス腎炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2007年1月26日承認、CTD 2.7.2.2）（L20200090）
- 85)潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.3.1）（L20230108）
- 86)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態（プログラフカプセル：2013年6月14日承認、CTD2.7.4.5、2.7.6.1）（L20230109）
- 87)Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1996 ; 59 (2) : 151 (L20200202)
- 88)潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.3.3）（L20230112）

- 89)薬物相互作用（プログラフカプセル：2001年1月12日承認、申請資料概要へ.2）
（L20230622）
- 90)分布（プログラフカプセル：2001年1月12日承認、申請資料概要へ.総括）（L20230621）
- 91)Shiraga, T. et al. : Biochem. Pharmacol. 1994 ; 47 (4) : 727-735 (L20230049)
- 92)Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 1998 ; 13 (3) : 259-265 (L20200187)
- 93)Jain, A. et al. : Transplantation 1997 ; 64 (4) : 559-565 (L20200183)
- 94)Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 1991 ; 23 (6) : 2741-2744 (L20200203)
- 95)白神歳文 他 : 薬物動態 1999 ; 14 (4) : 277-285 (L20230050)
- 96)Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 1991 ; 23 (6) : 2736-2740 (L20200188)
- 97)Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26 (3) : 969-981 (L20200180)
- 98)Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013 ; 76 (6) : 988-996 (L20200181)
- 99)Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014 ; 28 (8) :
1174-1187 (L20200182)
- 100)Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 1990 ; 22 (1) Suppl.1 : 6-12 (L20200184)
- 101)Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996 ; 62 (9) : 1376-1377 (L20200200)
- 102)Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997 ; 35 (4) : 395-399 (L20200087)
- 103)ニプロ㈱社内資料：安定性（脱カプセル後の安定性）試験
- 104)ニプロ㈱社内資料：安定性（脱カプセル後の安定性）試験
- 105)ニプロ㈱社内資料：簡易懸濁法試験
- 106)ニプロ㈱社内資料：簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

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⁹⁷⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁹⁸⁾。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^{93)、99)}。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。
[16.3.2 参照]

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

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2024 年 1 月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

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

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

脱カプセル後の安定性

試験項目: 外観、含量 残存率 (%)

①タクロリムスカプセル 0.5mg「ニプロ」¹⁰³⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	0.5 カ月後	1 カ月後	3 カ月後
温度	40±2℃ ガラス 遠沈管 (密栓)	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.0	99.6	99.4
湿度	75±5%RH /25±2℃ ガラス 遠沈管 (開栓)	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	98.3	99.1	99.0

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr
光	60 万 lx・hr ガラス遠沈管 (密栓)	外観	白色の粉末	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	67.8

②タクロリムスカプセル 1mg「ニプロ」¹⁰⁴⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	0.5 カ月後	1 カ月後	3 カ月後
温度	40±2℃ ガラス 遠沈管 (密栓)	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.9	100.1	100.3
湿度	75±5%RH ／25±2℃ ガラス 遠沈管 (開栓)	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.7	100.0	99.9

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr
光	60 万 lx・hr ガラス遠沈管 (密栓)	外観	白色の粉末	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	72.8

【注意】

本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあるため、慎重に取り扱うこと。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法：シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内にカプセル 1 個を入れてプランジャーを戻し、湯（約 55℃）20mL を吸い取り、5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行った。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、カプセルを開封し中身を取り出し、上記と同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル（8Fr. チューブ）の注入端より、約 2～3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットした。注入後に適量の湯（約 55℃）を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。繰り返し数は 1 回とした。

試験条件：

【湯（約 55℃）】

カプセル 1 個を湯（約 55℃）20mL に入れ、5 分放置後に撹拌したときの崩壊状況を確認した。崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：投与可能。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外（安定性により破壊できない錠剤等）。

判定方法：

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 2：錠剤のコーティングを粉砕、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

条 1：条件付通過。チューブサイズにより通過の状況が異なる。

条 2：条件付通過。腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能。

条 3：条件付通過。

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない。

試験結果：

①タクロリムスカプセル 0.5mg 「ニプロ」¹⁰⁵⁾

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	湯 (約 55℃)	5 分	横転後、カプセルが一部付着したまま残った。	△	適 1
		10 分	横転後、懸濁した。	○	

②タクロリムスカプセル 1mg 「ニプロ」¹⁰⁶⁾

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	湯 (約 55℃)	5 分	横転後、カプセルが一部付着したまま残った。	△	適 1
		10 分	横転後、懸濁した。	○	

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第 2 版（株）じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

患者向け資料

○タクロリムスカプセル「ニプロ」を服用される患者さんへ

タクロリムスカプセル「ニプロ」 を服用される患者さんへ

⚠ 服用にあたっての注意点

- 服用する直前に包装から取り出して服用してください。
- 必ず医師の指示に従い、コップ1杯の水またはぬるま湯と一緒に服用してください。
- 高齢者の方は特に医師の指示を守って服用してください。
- 医師の指示なしに、自分の判断で服用する量や回数を変えたり、服用を中止したりしないでください。
- 飲み忘れた場合は、
<臓器移植および骨髄移植を受けた方 / 潰瘍性大腸炎患者の方>
気がついた時にできるだけ早く1回分を服用してください。
次に服用する時間は、5時間以上間隔をあけてください。
<重症筋無力症患者の方 / 関節リウマチ患者の方 / ループス腎炎患者の方>
その日のうちに気がついた時はできるだけ早く1回分を服用してください。
翌日気がついた時は忘れた分を服用せずに、次の服用時間に1回分を服用してください。

絶対に2回分を一度に服用したり、服用時間を変更したりしないでください。

- 誤って多く服用した場合は、すぐに医師または薬剤師に相談してください。
- グレープフルーツ（ジュース）は、このお薬の作用を強めることがありますので、これらを一緒に飲食することは避けてください。
- セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含有する食品は、このお薬の作用を弱めることがありますので、これらを一緒に服用することは避けてください。
- このお薬により、体の抵抗力が弱まりかぜなどの感染症にかかりやすくなる場合があります。入浴を避けたり、外出後は手洗いやうがいなどを行い、感染症にかからないように注意してください。

⚠ 以下に該当する方は、必ず医師または薬剤師に相談してください。

☒ 以前にお薬を服用して発疹やかゆみなどが出たことのある方	
☒ 他のお薬を服用している方（薬局で買ったお薬も含めて）	
☒ 妊婦または妊娠の可能性のある方	☐ 授乳中の方
☒ 予防接種を受ける予定のある方	

裏面もご覧ください。

医療関係者向け情報 医薬品情報 <https://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>

ニフ.ロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号