

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 2013 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 5mg 「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	1 カプセル中 日本薬局方 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして 5mg)
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・発売年月日	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 発売年月日：2015年 6月 19日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：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:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2019 年 6 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

I Fを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 16
3. 吸収 17
4. 分布 17
5. 代謝 17
6. 排泄 17
7. トランスポーターに関する情報 17
8. 透析等による除去率 18

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 19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 19
5. 慎重投与内容とその理由 19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 20
7. 相互作用 21
8. 副作用 24
9. 高齢者への投与 27
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 28
13. 過量投与 28
14. 適用上の注意 28
15. その他の注意 28
16. その他 28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 29
2. 毒性試験 29

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	30	14. 再審査期間	31
2. 有効期間又は使用期限	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
3. 貯法・保存条件	30	16. 各種コード	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	30	17. 保険給付上の注意	31
5. 承認条件等	30	XI. 文献	
6. 包装	30	1. 引用文献	32
7. 容器の材質	30	2. その他の参考文献	32
8. 同一成分・同効薬	31	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	31	1. 主な外国での発売状況	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31	2. 海外における臨床支援情報	33
11. 薬価基準収載年月日	31	XIII. 備考	
12. 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	31	その他の関連資料	34
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	31		

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5mg含有するタクロリムスカプセル5mg「ニプロ」は、ニプロ(株)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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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、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)に有用性が認められている。
- 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。
- 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、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害、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、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、高血糖、肝機能障害、黄疸があらわれることがある(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

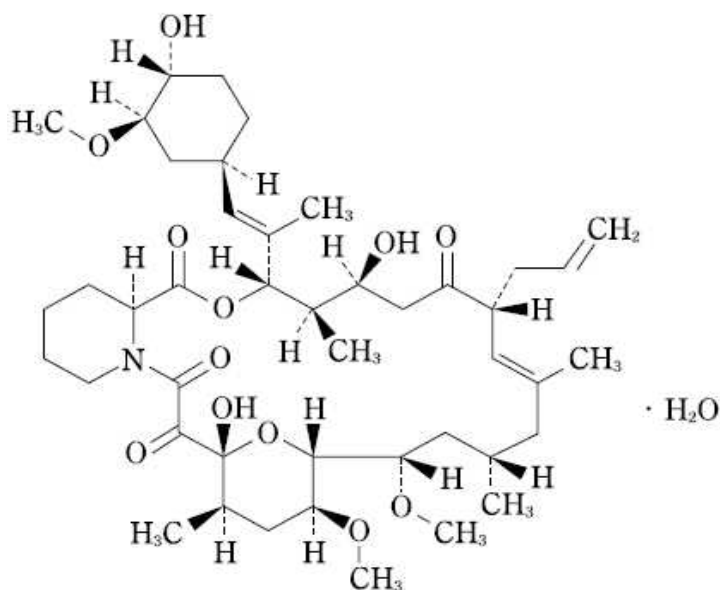
1. 販売名

- (1) 和名：タクロリムスカプセル 5mg 「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：ラパマイシン系免疫抑制剤：-rolimus

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

5. 化学名(命名法)

(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]oxaazacyclo-tricosine-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

7. CAS 登録番号

109581-93-3

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。

4. 有効成分の定量法¹⁾

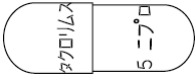
日本薬局方の医薬品各条の「タクロリムス水和物」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

- 1) 区別：硬カプセル剤
- 2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名	タクロリムスカプセル 5mg 「ニプロ」	
外形・色調	 4号カプセル	
	キャップ、ボディ：灰赤色の硬カプセル	
内容物	白色の粉末	
大きさ	長径 (mm)	14.2
	短径 (mm)	5.2
	内容重量 (mg)	140
本体表示	タクロリムス 5 ニプロ	

- (2) 製剤の物性：該当資料なし
- (3) 識別コード：該当しない
- (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 カプセル中 日本薬局方 タクロリムス水和物 5.1mg
(タクロリムスとして 5mg)

(2) 添加物

カプセル内容物

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、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験³⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔、乾燥剤入り（アルミ袋））

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	4.5カ月後	6カ月後
性状（灰赤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（7.0%以下）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適合	—	—	適合
溶出試験（60分間の溶出率：80%以上）	適合	適合	適合	適合
含量（93.0～107.0%）	98.0～ 100.4	99.3～ 100.9	99.9～ 100.4	99.6～ 99.9

(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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

溶出挙動における類似性⁴⁾

（「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日付医薬審第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

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験法第1液
pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験法第2液
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、3.0、6.8 及び水
回転数 100rpm の場合 pH1.2

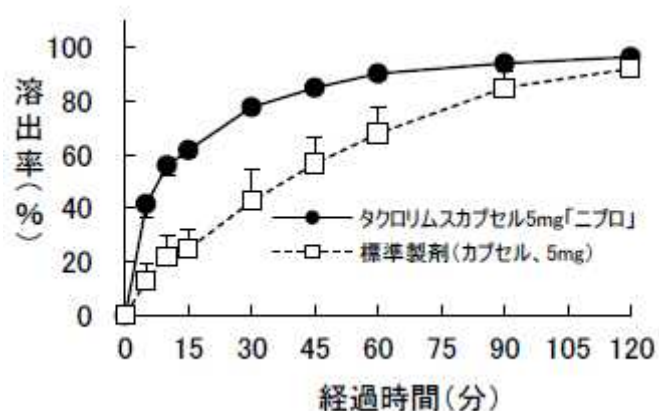
判定基準 : 試験剤の平均溶出率を、標準剤の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、
溶出挙動が類似しているとする。

標準剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：
以下の基準に適合する。

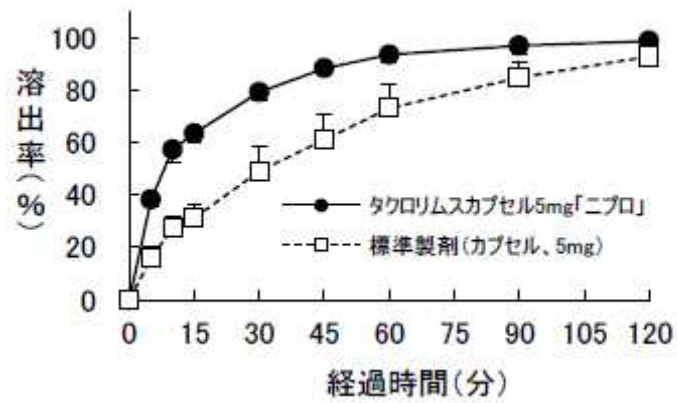
規定された試験時間において標準剤の平均溶出率が
85%以上となる時、標準剤の平均溶出率が 40%及び
85%付近の適当な 2 時点において、試験剤の平均溶出
率が標準剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は
f2 関数の値は 42 以上である。

試験結果 : 試験条件において、タクロリムスカプセル 5mg 「ニプロ」と
標準剤の溶出試験を実施した結果、試験液 pH6.8 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、pH3.0 及び水では類似性が認められなかつ
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。

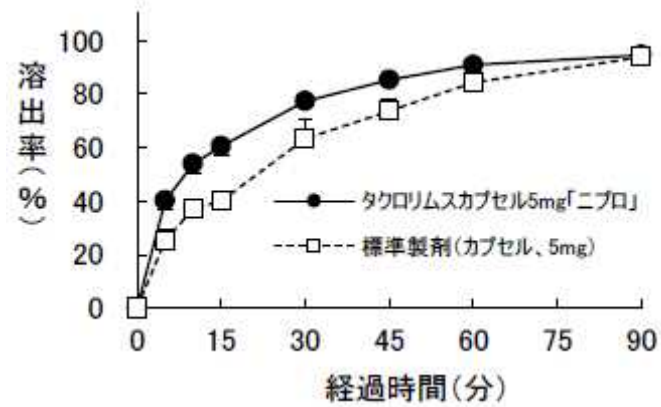
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S.D.、n=12)



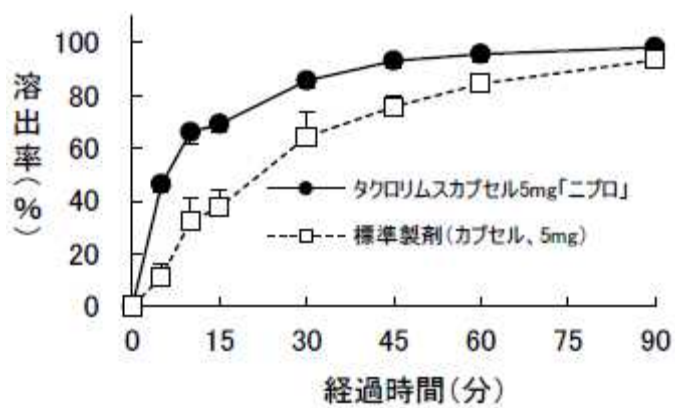
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



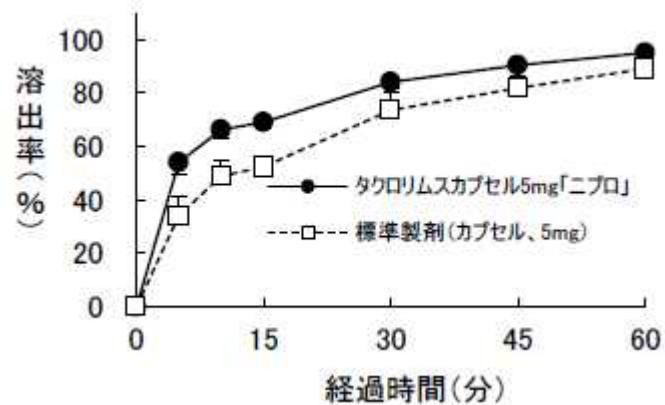
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



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)



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法⁵⁾

日本薬局方の医薬品各条の「タクロリムスカプセル」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法⁵⁾

日本薬局方の医薬品各条の「タクロリムスカプセル」定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 骨髄移植時の使用に際し、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。
2. 潰瘍性大腸炎では、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。
3. 潰瘍性大腸炎では、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。

2. 用法及び用量

○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。

○膵移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

○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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。
2. カプセルを使用するにあたっては、次の点に留意すること。
 - 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。
 - 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。
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。なお、骨髄移植では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。

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ため注意すること。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。
5. 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、他社が実施したタクロリムス製剤における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。
6. 骨髄移植では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。
7. 肝障害あるいは腎障害のある患者では、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。
8. 潰瘍性大腸炎では、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。
9. 潰瘍性大腸炎では、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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
10. 潰瘍性大腸炎への投与にあたっては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。
11. 潰瘍性大腸炎では、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。
12. 潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序¹⁾

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。

（2）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁴⁾

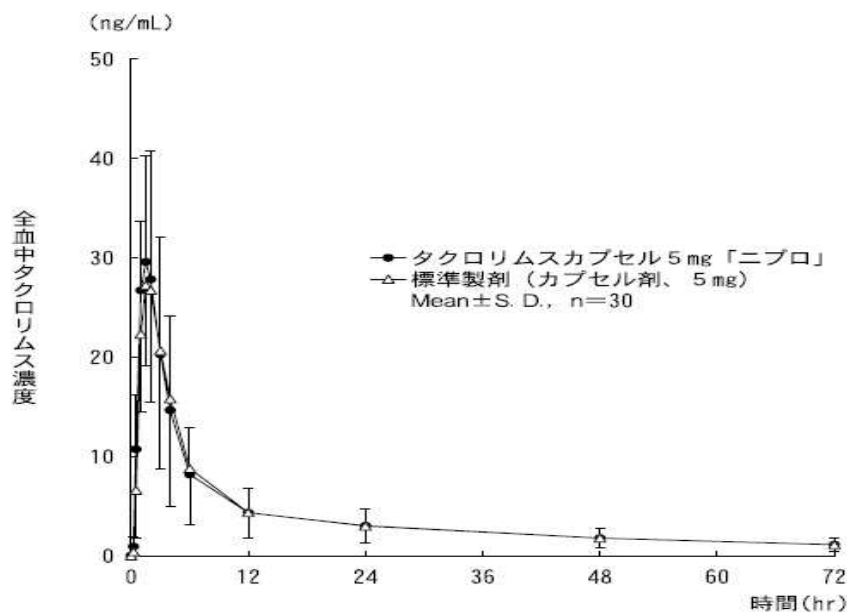
健康成人男子に、タクロリムスカプセル5mg「ニプロ」を1カプセル（タクロリムスとして5mg、n=30）を絶食時に経口投与した時のT_{max}は約1.57時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン⁴⁾

（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成9年3月27日厚生省令第28号、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正 厚生労働省令第24号」、「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」）

タクロリムスカプセル5mg「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ1カプセル（タクロリムスとして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_{0-72hr}、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)～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→72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
タクロリムスカプセル 5mg 「ニプロ」	277.32± 142.82	32.2468± 10.5116	1.57± 0.57	32.78± 2.72
標準製剤 (カプセル剤、5mg)	275.26± 146.95	30.8589± 9.8366	1.72± 0.83	32.48± 3.35

(Mean±S. D., n=30)

生物学的同等性試験によって得られた全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	5mg (n=30)
kel (/hr)	0.021294±0.001867

(Mean±S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性⁶⁾

ヒトで胎盤を通過することが報告されている。

(3) 乳汁への移行性

母乳中へ移行することが報告されている。

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に参与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。

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

〔警告〕

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。
2. 臓器移植における本剤の投与は、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。
3. 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、切り換え及び併用際には、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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
3. カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肝障害のある患者 [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。]
- 2) 腎障害のある患者 [腎障害が悪化する可能性がある。]
- 3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 4) 感染症のある患者 [感染症が悪化する可能性がある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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。
- 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。
- 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。
- 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（「副作用」の項参照）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。
- 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。
- 6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- 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。
- 8) 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。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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。
- 9) 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。
- 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。
- 11) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、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。

7. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

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

(2) 併用注意とその理由

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 ^{注1)} ・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 ・サキナビル ・ネルフィナビル 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	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。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る。
テラプレビル	テラプレビル 750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 70 倍に上昇したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	

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
グラゾプレビル レテルモビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。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る。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニターリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
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 ^{注2)} 抗生物質 ・リファンピシン ・リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、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。
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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、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。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎毒性のある薬剤 ・アムホテリシン B ・アミノ糖系抗生物質 ・スルファメトキサゾール・トリメトプリム ・非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
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	過度の免疫抑制が起こることがある。（重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）	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。

注 1) 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。

注 2) 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

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1) 急性腎障害、ネフローゼ症候群

急性腎障害、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、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、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害

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し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(3) 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

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。

(4) 脳血管障害

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とともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(5) 血栓性微小血管障害

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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(6) 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

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、赤芽球癆があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(7) イレウス

イレウス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。

(8) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

皮膚粘膜眼症候群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、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(9) 呼吸困難

呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(10) 感染症

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。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

(11) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、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。

(12) BK ウイルス腎症

BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(13) リンパ腫等の悪性腫瘍

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 2 歳未満の乳幼児例又は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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(14) 膵炎

膵炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(15) 糖尿病、高血糖

糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(16) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

種類\頻度	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)、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、CK (CPK) 上昇、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

種類\頻度	頻度不明
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、運動失調、幻覚、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
消化器	胸やけ、消化管出血、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
膵臓	アミラーゼ上昇
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、A1-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇）
血液	好中球減少、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
皮膚	発疹、紅斑、そう痒、脱毛
その他	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

1) 妊婦等

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。〔動物試験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。⁷⁾ヒトで胎盤を通過することが報告されている。⁶⁾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。^{8)、9)}〕

2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

- 1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- 2) 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に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- 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。
- 2) 処置
胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

14. 適用上の注意

薬剤交付時
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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

- 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。
- 2) 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。

16. その他

【取扱い上の注意】
本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

Ⅹ. 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」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) 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) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

〈参考〉

動物試験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。⁷⁾
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。
- (4) 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 5mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注3)}

有効成分：日本薬局方 タクロリムス水和物 劇薬、処方箋医薬品^{注3)}

注3) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること）

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

開封後は湿気を避けて保存すること。

使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。

【取扱い上の注意】

本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

20 カプセル（PTP）

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プログラフカプセル 5mg（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

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2014年8月15日
承認番号：22600AMX01104000

11. 薬価基準収載年月日

2015年6月19日

12. 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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
タクロリムスカプセル 5mg「ニプロ」	124388801	3999014M3068	622438801

17. 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) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-2932 (2016)
- 2) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2016 (じほう) 393 (2016)
- 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：生物学的同等性 (溶出、全血中濃度測定) 試験
- 5) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-2936 (2016)
- 6) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 76(6), 988 (2013)
- 7) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床, 26(3), 969 (1992)
- 8) Coscia, L. A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 28(8), 1174 (2014)
- 9) Jain, A. et al. : Transplantation, 64(4), 559 (1997)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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、産婦、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。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

1) 妊婦等

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。[動物試験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。⁷⁾ヒトで胎盤を通過することが報告されている。⁶⁾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。^{8)、9)}]

2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2018年)

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

その他の関連資料

該当資料なし

ニフ.ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号