

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF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

プログラフ[®]カプセル0.5mg・1mg・5mg

プログラフ[®]顆粒0.2mg・1mg

Prograf[®] Capsules 0.5mg・1mg・5mg, Granules 0.2mg・1mg

剤形	硬カプセル剤、顆粒剤			
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	カプセル0.5mg : 1カプセル中日局 タクロリムス水和物0.51mg (タクロリムスとして0.5mg) カプセル1mg : 1カプセル中日局 タクロリムス水和物1.02mg (タクロリムスとして1mg) カプセル5mg : 1カプセル中日局 タクロリムス水和物5.1mg (タクロリムスとして5mg) 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) 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)			
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	カプセル 0.5mg	1996年4月16日	1996年6月21日	1996年8月6日
	カプセル 1mg	1993年4月2日	1993年5月28日	1993年6月7日
	カプセル 5mg	1993年4月2日	2000年11月24日	2000年11月28日
	顆粒 0.2mg・1mg	2001年1月12日	2001年6月8日	2001年7月24日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : アステラス製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/			

本IFは2018年7月改訂のプログラフカプセル0.5mg・1mg、プログラフカプセル5mg
及びプログラフ顆粒0.2mg・1mg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」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IF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-IF）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-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IF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-IF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-IFの情報を検討する組織を設置して、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、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IF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、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。

【IF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。
- ②IF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「IF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。

[IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIF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。

[IFの発行]

- ①「IF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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF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IF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、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薬剤師等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、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、IF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

IF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。IF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、IF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	VII. 薬物動態に関する項目	69
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移・測定法.....	69
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	79
II. 名称に関する項目	6	3. 吸収.....	80
1. 販売名.....	6	4. 分布.....	80
2. 一般名.....	6	5. 代謝.....	81
3. 構造式又は示性式.....	6	6. 排泄.....	82
4. 分子式及び分子量.....	6	7. トランスポーターに関する情報.....	82
5. 化学名（命名法）.....	6	8. 透析等による除去率.....	82
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	83
7. CAS登録番号.....	7	1. 警告内容とその理由.....	83
III. 有効成分に関する項目	8	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	84
1. 物理化学的性質.....	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	84
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	84
3. 有効成分の確認試験法.....	8	5. 慎重投与内容とその理由.....	84
4. 有効成分の定量法.....	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	85
IV. 製剤に関する項目	9	7. 相互作用.....	88
1. 剤形.....	9	8. 副作用.....	94
2. 製剤の組成.....	9	9. 高齢者への投与.....	155
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	10	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	155
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	10	11. 小児等への投与.....	156
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	11	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	156
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	11	13. 過量投与.....	157
7. 溶出性.....	12	14. 適用上の注意.....	157
8. 生物学的試験法.....	12	15. その他の注意.....	157
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	12	16. その他.....	158
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	IX. 非臨床試験に関する項目	159
11. 力価.....	12	1. 薬理試験.....	159
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	13	2. 毒性試験.....	159
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	13	X. 管理的事項に関する項目	161
14. その他.....	13	1. 規制区分.....	161
V. 治療に関する項目	14	2. 有効期間又は使用期限.....	161
1. 効能又は効果.....	14	3. 貯法・保存条件.....	161
2. 用法及び用量.....	14	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	161
3. 臨床成績.....	19	5. 承認条件等.....	161
VI. 薬効薬理に関する項目	51	6. 包装.....	161
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	51	7. 容器の材質.....	161
2. 薬理作用.....	51	8. 同一成分・同効薬.....	162

目次

9.	国際誕生年月日	162
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	162
11.	薬価基準収載年月日	162
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	162
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	163
14.	再審査期間	163
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	164
16.	各種コード	164
17.	保険給付上の注意	164
X I .	文献	165
1.	引用文献	165
2.	その他の参考文献	169
X II .	参考資料	170
1.	主な外国での発売状況	170
2.	海外における臨床支援情報	171
X III .	備考	176
	その他の関連資料	176

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1984年、藤沢薬品(現アステラス)は放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物として、シクロスポリン(CsA)より約100倍強い活性を示すタクロリムス(プログラフ)を発見した。プログラフはCsAとは全く異なる化学構造を持つ新規マクロライド化合物で、T細胞活性化を選択的に阻害することにより強力な免疫抑制作用を有し、動物での種々の移植モデルで有効性が確認されている。

わが国におけるプログラフの臨床応用は、1990年6月から実施された生体部分肝移植の臨床試験に始まり、肝移植後の拒絶反応の抑制に高い有用性を示すことが明らかとなった。また1990年12月から骨髄移植後の移植片対宿主病(以下GVHDと略)の予防及び治療を目的とした臨床試験が開始された。GVHDの治療に関しては1993年2月まで実施されCsA抵抗性の症例を含め、他に治療手段がないと考えられる状況の中で認むべき成績が得られた。一方GVHDの予防に関しては、その後1997年3月まで至適投与法の検討、CsAとの比較試験等を実施し、本剤の急性GVHD抑制効果が骨髄移植医療の新たな選択肢として有用であることが確認された。さらに1990年7月から腎移植の臨床試験が実施され、CsA同様、腎移植後の拒絶反応の抑制効果に対して有用な薬剤であること、他に治療薬がない既存治療抵抗性、既存治療副作用例の約半数を救済し得たことより救済的治療においても有用な薬剤であること、また第II相試験に組み入れられた全症例の追跡調査から長期的にも有用であることなどが確認された。

上記成績に基づき、プログラフカプセル、注射液は“肝移植における拒絶反応の抑制”、“骨髄移植における移植片対宿主病の治療”及び“腎移植における拒絶反応の抑制”を効能・効果としてそれぞれ1993年4月2日、1994年7月1日及び1996年4月16日に承認された。さらに骨髄移植後の拒絶反応及びGVHD予防が1999年4月に承認され、これに伴って効能・効果をGVHDの予防と治療を合わせた表現である“骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制”に変更された。なお、既承認の肝移植及びGVHD治療における注射剤の用法・用量は、「1回0.05mg/kgを4～12時間かけて1日2回点滴静注」であったが、安全性面を考慮してピーク濃度を低く抑えるために大半の施設で24時間点滴が行われているため、「1回0.10mg/kgを24時間かけて点滴静注」に変更した。

1997年の臓器移植に関する法律施行後、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植が施行され、これらの移植における拒絶反応の抑制を効能・効果に持つ免疫抑制剤が望まれるようになった。タクロリムスは外国での臨床試験等においてこれら臓器移植に対して有用であることが確認されており、国内においても「心移植」は2001年6月20日に、「肺移植」は2003年1月31日に、「脾移植」は2005年1月19日に、また「小腸移植」は2011年7月26日に、それぞれ“心移植における拒絶反応の抑制”“肺移植における拒絶反応の抑制”“脾移植における拒絶反応の抑制”“小腸移植における拒絶反応の抑制”を効能・効果として、後述の顆粒を含むすべてのプログラフ製剤について承認された。

以上のプログラフカプセル・注射液の開発に加えて、次のごとく経口用剤としてカプセル以外の剤形が求められるようになった。国内の肝移植はそのほとんどが生体部分肝移植であり小児を対象とする場合が多く、また腎移植、骨髄移植においても小児患者は少なからず存在する。その際、小児にとってカプセルの服用は困難を伴う場合がある上、服用量自体も少ないことから現行カプセルでは用量調整は難しいとの問題点が指摘され、小児用製剤の開発が強く求められてきた。この要望に応えるため種々の製剤を検討し、最終的に顆粒剤を開発するに至り、2001年1月に「肝移植」、「骨髄移植」、「腎移植」について、2001年6月には「心移植」について、2003年1月には「肺移植」について、2005年1月には「脾移植」について、さらに2011年7月には「小腸移植」について、カプセル・注射液と同様の「効能・効果」及び「用法・用量」で承認された。

一方、自己免疫疾患に対しても有効性が期待され、動物での重症筋無力症モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は1997年5月から、胸腺摘出後の治療において、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患者を対象に実施され、その有用性が確認された。そこで、2000年9月には“全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、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)”が効能・効果としてプログラフカプセル0.5mg・1mgで承認され、さらに2001年6月には顆粒においても承認された。その後、2006年2月からステロイド非抵抗性、あるいは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象に臨床試験を実施した結果、これらの患者に対しても本剤の有用性が確認されたため、2009年10月に既効能・効果を含める“重症筋無力症”を効能・効果としてプログラフカプセル0.5mg・1mg、顆粒0.2mg・1mgで承認された。関節リウマチに対しては動物での関節炎モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は1993年1月から開始され、その後過去の治療において他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)の少なくとも1剤で効果不十分な患者に対しても有用性が確認されたため、2005年4月には“関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)”を

I. 概要に関する項目

効能・効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認された。

また、ループス腎炎に対しては動物での腎炎モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は 1999 年 3 月からステロイドだけでは治療困難なループス腎炎患者を対象に実施され、その有用性が確認されたため、2007 年 1 月に“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)”を効能・効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認された。

潰瘍性大腸炎に対しては動物での炎症性腸疾患モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は 2001 年 2 月から開始され、中等症～重症の難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)潰瘍性大腸炎患者に対する有用性が確認されたため、2009 年 7 月に“難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)”を効能・効果としてプログラフカプセルで承認された。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対しては自己免疫疾患マウスの間質性肺炎モデル及びマウス・イヌ肺傷害モデルにおいてその効果が報告された。臨床試験は医師主導治験として 2007 年 8 月から開始され、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に対する有用性が確認されたため、2013 年 6 月に“多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎”を効能・効果としてプログラフカプセル 0.5mg・1mg で承認された。プログラフカプセルは、第 17 改正日本薬局方(2016)より収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 移植領域

- 1) *in vitro* において拒絶反応の主作用である T 細胞活性化に対して強くかつ選択的な阻害作用を有する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) 細胞内でシクロスポリンのレセプター(シクロフィリン)とは全く異なるレセプター(FKBP)と結合する。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- 3) シクロスポリンに比べ免疫抑制活性は強いが、骨髄細胞に対する増殖抑制効果は同等か弱い。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 4) 移植臓器に対する拒絶反応を明らかに抑制する活性は、用量比でシクロスポリンの 3～20 倍である。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 5) 虚血に伴う肝細胞萎縮を防止すると共に、肝細胞の増殖を促進する作用を有し、この作用もシクロスポリンよりも強い。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 6) GVHD モデル(マウス、ラット)において、シクロスポリンに比べ 15～30 倍強い抑制作用を有する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 7) 肝、腎、心、肺、脾及び小腸移植後の拒絶反応に対して優れた抑制効果を示し、高い生着率及び生存率を示す。
(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)
- 8) 他剤無効の拒絶反応に対しても有効である(肝及び腎移植)。
(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)
- 9) ステロイドの節減・離脱が可能である(肝及び腎移植)。
(「V. 3. (2) 臨床効果」及び「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 10) 骨髄移植の予後に重大な影響を及ぼす grade II 以上の急性 GVHD の発現に対して優れた抑制効果が認められる。
(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)
- 11) シクロスポリン抵抗性の急性及び慢性 GVHD に効果が認められる。
(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)
- 12) 急性 GVHD 発症早期からの投与により、高い有効率が得られる。
(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)
- 13) 承認時までの臨床試験及び市販後の調査での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった(肝、骨髄及び腎移植)。
(「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照)
- 14) 市販後の調査での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、高コレステロール血症、中枢神経系障害であった(心、肺及び脾移植)。
(「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照)

I. 概要に関する項目

(2) 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

- 1) 「重症筋無力症」に対する効能・効果を初めて取得した免疫抑制剤である。
- 2) 1日1回夕食後投与。
- 3) T細胞の活性化を強力かつ選択的に抑制することにより、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 4) 重症筋無力症に伴う諸症状に1日1回投与で改善効果が認められる。
○QMGスコア(筋力の評価指標)・MG-ADLスコア(日常生活改善度の評価指標)の改善が期待できる。
○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るなど、QOLの向上が期待できる。
(「V. 3. (2) 臨床効果」及び「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 5) ステロイドの減量が期待できる。
(「V. 3. (2) 臨床効果」及び「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 6) 承認時までの臨床試験における主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎、白血球増多、高血糖及び下痢、尿糖、リンパ球減少であった。市販後の調査における主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖、白血球増多、リンパ球減少、下痢、糖尿病及び高コレステロール血症であった。
(「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照)

(3) 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mgのみ該当】

- 1) 1日1回夕食後投与。
- 2) T細胞の活性化を抑制することにより、腫瘍壊死因子(TNF) α 、インターロイキン(IL)-1 β 及びIL-6等の炎症性サイトカイン産生を抑制する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 3) リウマチ動物モデルにおいて有効性を示す。
○ラットコラーゲン関節炎において炎症並びに骨・軟骨病変を改善する。
○メトトレキサート(MTX)が効力を示さない発症後のラットアジュバント関節炎に対して有効であり、足組織中の炎症性サイトカインを抑制する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 4) メトトレキサート(MTX)をはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)効果不十分例に対して有効である。
(「V. 3. (4) 探索的試験」及び「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 5) 疾患活動性の指標とされるCRP及び赤沈値をはじめとする米国リウマチ学会(ACR)各評価項目の多くは投与4~8週後に改善し、早期に効果が発現する。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 6) 長期投与において効果が持続する。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 7) 承認時までの臨床試験での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN上昇、クレアチニン上昇等の腎機能検査値異常、腹痛、下痢、悪心等の消化管障害、及びHbA1c上昇、血糖上昇等の耐糖能異常であった。主な感染症は、かぜ症候群、白癬、帯状疱疹等であった。市販後の調査等における主な副作用は白血球数増加、NAG上昇、BUN上昇、悪心、HbA1c上昇、糖尿病、下痢、腎機能障害、リンパ球数減少、尿中 β_2 ミクログロブリン増加であった。
(「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照)
- 8) 長期投与による副作用の発現増加はほとんど認められない。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)

I. 概要に関する項目

(4) ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

- 1) 1日1回夕食後投与。
- 2) T細胞からのサイトカイン産生を抑制し、自己抗体の産生、免疫複合体の形成とその糸球体への沈着、補体の活性化を抑制する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 3) 腎炎モデル動物において有効性を示す。
○マウス GVH 腎炎モデルにおいて、尿蛋白の増加、糸球体腎炎病理像の悪化を抑制し、自己抗体産生、補体 C3 低下及び糸球体への免疫複合体沈着を抑制する。
○ラット抗 Thy1.1 抗体誘発腎炎モデルにおいて、糸球体内でのサイトカイン(IL-2、インターフェロン(IFN- γ))産生を抑制する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 4) プラセボ対照の二重盲検比較試験で臨床的有用性が認められた免疫抑制剤である。
○最終時の疾患活動性合計スコアの変化率はプラセボ群に対して有意に大きかった。
○個々の指標においては、腎炎臨床所見の指標とされる1日尿蛋白量、免疫学的活動性の指標となる抗 dsDNA 抗体及び補体(C3)量を改善した。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 5) ステロイド抵抗性のループス腎炎に優れた臨床効果を示す。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 6) 継続投与によりステロイドの減量効果が期待できる。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 7) 主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 NAG 増加、鼻咽頭炎、高尿酸血症、白血球増多、クレアチニン上昇、下痢、血圧上昇、高血糖であった。
(「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照)
- 8) 長期投与による副作用の発現増加は認められない。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)

(5) 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】

- 1) 1日2回投与。
- 2) T細胞を標的とした新しい作用機序の免疫抑制剤である。炎症性腸炎の病態モデルに有効性を示す。
○IL-10 欠損マウスにおいて、大腸炎発症を抑制するのみならず、発症した大腸炎をも改善する。
○IL-10 欠損マウスにおいて、経口投与時の大腸炎抑制作用は主に循環血を介して発現したと考えられる。
○IL-10 欠損マウスの大腸の粘膜固有層単核球(LPMC)における活性化 T 細胞のサイトカイン産生(IFN- γ 、TNF- α)を抑制する。
○デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発大腸炎マウスの慢性病態を改善する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 3) 2週間で臨床症状の改善が認められ、短期間内に臨床的寛解が期待できる。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 4) 短期間内に活動期の下部消化管内視鏡所見、患者 QOL を改善する。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 5) 難治性潰瘍性大腸炎*におけるステロイドの減量効果が期待できる。
*: [承認された効能・効果] 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)
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 6) 承認時までの臨床試験において、最長3ヵ月間の継続投与による主な副作用・臨床検査値異常は、振戦、低マグネシウム血症、ほてり、尿中 NAG 増加、感覚異常、尿蛋白、高血糖、悪心であった。
市販後の調査において、主な副作用・臨床検査値異常は、振戦、低マグネシウム血症、腎機能障害、肝機能異常、頭痛、クレアチニン上昇であった。
(「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照)

I. 概要に関する項目

(6) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

- 1) 「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・効果を本邦で初めて取得した免疫抑制剤。
- 2) 1日2回投与。
- 3) T細胞の活性化を抑制することにより、炎症性細胞の肺への浸潤及び活性化、並びに肺組織のアポトーシス及び線維化を軽減する。
 - 自己免疫疾患マウス SEB 誘発間質性肺炎モデルにおいて、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。
 - イヌ LPS/PMA 誘発急性肺傷害モデルにおいて、肺機能低下に対する抑制作用を示し、生存率を改善する。
 - マウス BLM 誘発肺傷害モデルにおいて、肺胞の構造変化を抑制し、生存率を改善する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 4) ステロイド併用下 52 週後における生存率は 88.0%(22/25 例)であった。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 5) 呼吸機能検査値、動脈血ガス分析値、呼吸症状、ADL 及び QOL 指標、胸部 CT 所見について、ほとんどの項目で投与開始前に比べ改善が認められた。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 6) ステロイドの減量が可能である。
(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)
- 7) 主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症、血中免疫グロブリン減少、高血糖、肝機能障害、糖尿病、血圧上昇、便秘、腎障害、間質性肺炎増悪、振戦であった。
(「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プログラフカプセル 0.5mg、プログラフカプセル 1mg、プログラフカプセル 5mg
プログラフ顆粒 0.2mg、プログラフ顆粒 1mg

(2) 洋名

Prograf Capsules 0.5mg、Prograf Capsules 1mg、Prograf Capsules 5mg
Prograf Granules 0.2mg、Prograf Granules 1mg

(3) 名称の由来

Protect of graft rejection(移植片拒絶反応の抑制)の下線部から命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タクロリムス水和物 (JAN)

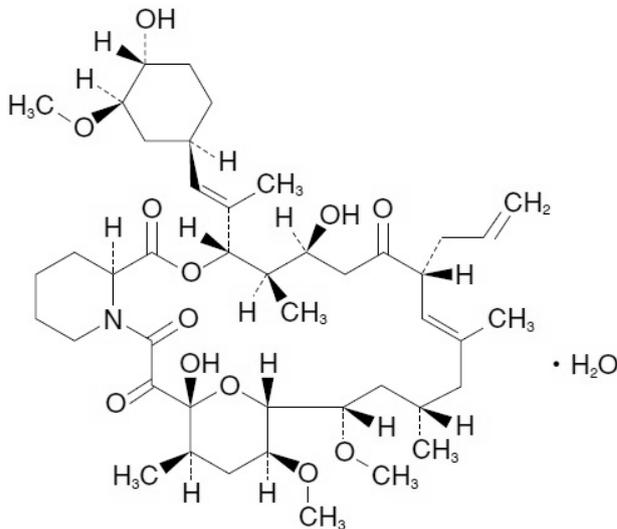
(2) 洋名 (命名法)

Tacrolimus Hydrate (JAN)、tacrolimus (INN)

(3) ステム

免疫抑制剤：-imus

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]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4*H*,23*H*)-tetrone monohydrate (IUPAC)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FR900506、FK506

7. CAS 登録番号

109581-93-3 [tacrolimus hydrate]

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

吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：130～133℃

(5) 酸塩基解離定数

酸塩基解離基を有しない。

(6) 分配係数

1000 以上(1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	二重ポリ袋 + アイアンドラム	39 箇月	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定。
加速試験	40℃、75%RH		6 箇月	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定。
苛酷試験	熱	50℃	3 箇月	含量のわずかな低下傾向を認め、TLC においてわずかに変化を認めた。その他の項目は変化なし。
	湿度	30℃、75%RH	3 箇月	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定。
	光	室内散光 (1000lx)	50 日	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定。

測定項目：性状、赤外吸収スペクトル、旋光度、類縁物質、水分、定量、TLC

強制分解による主分解物

(製剤の分解物については「IV. 12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照)

(1) 固体状態における主分解物

光により生成する可能性のある分解物：類縁物質 V、類縁物質 VI(※)、類縁物質 VII、類縁物質 VIII

(2) 溶液状態における主分解物

熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質 X

光により生成する可能性のある類縁物質：類縁物質 VI(※)、類縁物質 VIII

※類縁物質 V のエピマー

3. 有効成分の確認試験法

日局「タクロリムス水和物」の確認試験法による。

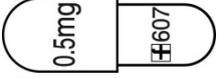
4. 有効成分の定量法

日局「タクロリムス水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	剤形	色	外形・号数・重量	識別コード	
プログラフカプセル 0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色		H607	
			号数		重量
			5号		約 93mg
プログラフカプセル 1mg	硬カプセル剤	白色		H617	
			号数		重量
			5号		約 93mg
プログラフカプセル 5mg	硬カプセル剤	灰赤色		H657	
			号数		重量
			4号		約 180mg

カプセル内容物：白色の粉末

	剤形	顆粒の色	アルミ袋の色	内容物重量
プログラフ顆粒 0.2mg	顆粒	白色	淡緑色	約 100mg
プログラフ顆粒 1mg	顆粒	白色	ピンク色	約 500mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

「(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

プログラフカプセル 0.5mg：

1カプセル中に日局 タクロリムス水和物 0.51mg(タクロリムスとして 0.5mg)を含有する。

プログラフカプセル 1mg：

1カプセル中に日局 タクロリムス水和物 1.02mg(タクロリムスとして 1mg)を含有する。

プログラフカプセル 5mg：

1カプセル中に日局 タクロリムス水和物 5.1mg(タクロリムスとして 5mg)を含有する。

プログラフ顆粒 0.2mg：

1包(0.1g)中に日局 タクロリムス水和物 0.204mg(タクロリムスとして 0.2mg)を含有する。

プログラフ顆粒 1mg：

1包(0.5g)中に日局 タクロリムス水和物 1.02mg(タクロリムスとして 1mg)を含有する。

IV. 製剤に関する項目

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

	添加物
プログラフカプセル 0.5mg	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル 1mg	
プログラフカプセル 5mg	
プログラフ顆粒 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
プログラフ顆粒 1mg	

(3) その他

該当資料なし

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

<プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、 60%RH	PTP 包装＋ アルミ包装 (乾燥剤入り) ＋個装箱	36 箇月	類縁物質をわずかに認め、互変体量がわずかに増加した。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。	
苛酷試験	30℃、 60%RH	PTP 包装 (アルミ包装 なし)	24 箇月	類縁物質をわずかに認め、互変体量が増加し、溶出性のわずかな遅延傾向が認められた。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。アルミ包装を外した後の PTP 包装品の保存には、注意が必要である。	
	30℃、 75%RH	PTP 包装 (アルミ包装 なし)	3 箇月	類縁物質及び互変体の増加が認められた。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。アルミ包装を外した後の PTP 包装品の保存には、注意が必要である。	
	熱	5℃⇔40℃ 75%RH ^{※3)}	PTP 包装＋ アルミ包装 (乾燥剤入り)	2 箇月 (2 サイクル)	類縁物質をわずかに認め、互変体量がわずかに増加した。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。
	光	1000lx (室温)	PTP 包装及び シャーレ開放	50 日	カプセル 5mg は変化なし。カプセル 1mg では類縁物質をわずかに認め、TLC ではわずかに変化を認めた。その他の項目は変化なし。

測定項目：性状、類縁物質、水分、互変体^{※1)}、溶出性、含量

※1)互変体量が増加しているが、互変体はその大部分が溶液中でタクロリムスに変化し、平衡傾向状態に到達するため、生物学的にタクロリムスと区別できず、かつ毒性もタクロリムスと同様と考えられる。

※2)PTP 包装アルミ包装なしは、プログラフカプセル 1mg と 5mg のみで実施した。

※3)1 サイクル：5℃で 1 ヶ月保存した後、40℃・75%RH で 1 ヶ月保存する。

IV. 製剤に関する項目

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
無包装	温度	40℃	褐色ガラス瓶、密栓	3 箇月	各項目ともほとんど変化を認めなかった。
	湿度	30℃、75%RH	褐色ガラス瓶、開放	3 箇月	各項目ともほとんど変化を認めなかった。
	光	1000lx	シャーレ、開放	25 日	プログラフカプセル 1mg で、定量値の低下(残存率 95.2%)を認めた。その他の項目及び規格容量においてはほとんど変化が認められなかった。

測定項目：性状、硬度、溶出性、含量

(社)日本病院薬剤師会の『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)』に記載された標準的な保存条件にて実施

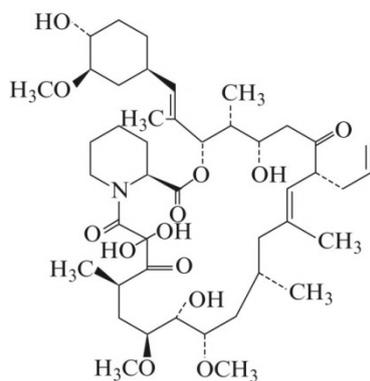
<プログラフ顆粒 0.2mg・1mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	アルミ包装	36 箇月	類縁物質をわずかに認め、互変体量がわずかに増加し、含量のわずかな低下を認めた。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。	
苛酷試験	温度	50℃	アルミ包装	3 箇月	類縁物質をわずかに認め、互変体量がわずかに増加し、含量のわずかな低下を認めた。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。
	湿度	25℃、84%RH	シャーレ、開放	3 箇月	類縁物質をわずかに認め、互変体量がわずかに増加した。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。
	光	1000lx 又はケミカルランプ	シャーレ、開放	50 日 又は 24 時間	類縁物質をわずかに認め、互変体量がわずかに増加し、含量の低下を認めた。その他の項目にはほとんど変化が認められなかった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、互変体^{※)}、溶出性、含量

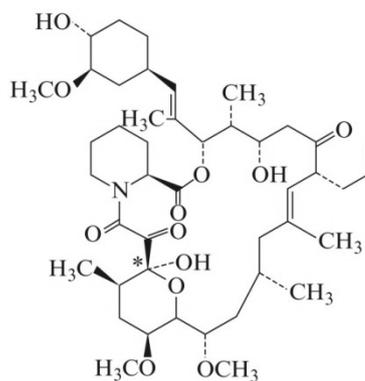
※)互変体量が増加しているが、互変体はその大部分が溶液中でタクロリムスに変化し、平衡傾向状態に到達するため、生物学的にタクロリムスと区別できず、かつ毒性もタクロリムスと同様と考えられる。

互変体 I



互変体 II

(タクロリムスの*位置でのエピマー)



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 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

方法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

1) プログラフカプセル 1mg・5mg

条件：回転数 毎分 100 回転

試験液：水を減圧下で 10 分間脱気したもの

結果：60 分間の溶出率が 75%以上

2) プログラフカプセル 0.5mg、プログラフ顆粒 0.2mg・1mg

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液：ヒドロキシプロピルセルロース(分子量約 100000)溶液(1→20000)にリン酸を加えて pH4.5 とした液を脱気したもの

結果：60 分間の溶出率が 75%以上

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

<プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg>

日局「タクロリムスカプセル」の確認試験法による。

<プログラフ顆粒 0.2mg・1mg>

(1) 1,3 ジニトロベンゼンによる呈色反応

(2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

<プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg>

日局「タクロリムスカプセル」の定量法による。

<プログラフ顆粒 0.2mg・1mg>

液体クロマトグラフィー(内標準法)

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg

熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質IX及びX I

湿度により生成する可能性のある分解物：類縁物質X I

光により生成する可能性のある分解物：類縁物質VI

プログラフ顆粒 0.2mg・1mg

製剤の長期保存試験及び加速試験において、熱分解物と考えられる類縁物質IX及びX I がわずかに生成する。また、本品はアルミ袋に分包されているため、湿度及び光に対しては安定である。



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

本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 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
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
4. 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
5. 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)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
6. 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)【カプセルのみ該当】
7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

<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)【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】 重症筋無力症では、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。]
- (3)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 関節リウマチでは、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。
- (4)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 ループス腎炎では、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。
- (5)【カプセルのみ該当】 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。
- (6)【カプセルのみ該当】 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。

(解説)

- (1)「拒絶反応及び移植片対宿主病の予防」における第Ⅲ相比較試験の追跡調査¹⁾で、HLA 適合同胞間移植患者の累積生存率は有意差はないものの対照薬に比べ劣った。また、米国での HLA 適合同胞間移植患者を対象にした第Ⅲ相比較試験²⁾では、2年累積生存率で対照薬に比べ有意に劣っていた。
- (2)ステロイド非抵抗性重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、ステロイドから離脱できた症例がみられたが、その症例数は少なく、ステロイド非投与期間も限定的であった。また、市販後の調査において、ステロイド剤未治療例における使用例が報告されたことから、記載した。
- (3)本剤の関節リウマチに対する適応は、既存治療で効果不十分な場合に限られていることから、それらにより明確にするために具体的に記載した。
- (4)ループス腎炎において急性期のような疾患活動性の高い時期には、寛解導入を目的とした強力な免疫抑制を狙った初期治療が優先的に行われる。また、疾患活動性の高い状態における本剤の有効性及び安全性に関するエビデンスも得られていないことから、注意を喚起するために記載した。
- (5)潰瘍性大腸炎の治療指針等によれば、難治性の潰瘍性大腸炎とは、ステロイド療法下でありながら、ステロイド抵抗性又はステロイド依存性を呈する状態であるとされている。これに基づいて本剤の適用を考慮する必要があるため、記載した。
- (6)タクロリムスの寛解導入剤としての臨床評価は行われているが、維持療法としての臨床評価は行われていないため、有効性及び安全性が確立していない旨を記載した。

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。

V. 治療に関する項目

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

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【カプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

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【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

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【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

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【カプセルのみ該当】

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【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)【全製剤共通】 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)【カプセルのみ該当】 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。
 - 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 ;「薬物動態」の項参照)

V. 治療に関する項目

- 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。
- (2)【顆粒のみ該当】 顆粒を使用するに当たっては、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。(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 ; 「薬物動態」の項参照)
 - 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。
 - 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。
- (3)【全製剤共通】 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)【全製剤共通】 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)【全製剤共通】 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、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。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (6)【全製剤共通】 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)【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】 重症筋無力症では、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)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 関節リウマチでは、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)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 ループス腎炎では、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。
- (10)【全製剤共通】【カプセル 5mg は(7)、顆粒 0.2mg・1mg は(8)] 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。
- (11)【カプセルのみ該当】【カプセル 5mg は(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。
- (12)【カプセルのみ該当】【カプセル 5mg は(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。(「臨床成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
- 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。

V. 治療に関する項目

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。

- (13)【カプセルのみ該当】【カプセル 5mg は(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。
- (14)【カプセルのみ該当】【カプセル 5mg は(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。
- (15)【カプセルのみ該当】【カプセル 5mg は(12)】 潰瘍性大腸炎では、通常、3 カ月までの投与とすること。
- (16)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、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。
- (17)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺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。
- (18)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、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。(「臨床成績」の項参照)

(解説)

- (1)血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布し、薬物濃度を測定して用量を調節する際には全血中濃度を用いていることから、その旨を改めて記載した。
- (2)顆粒はカプセルと生物学的同等性が検証されていないため、カプセル又は顆粒使用時の留意点として、生物学的同等性が検証されていないこと、原則として使用する対象、両剤の切り換えあるいは併用の際に血中濃度を確認する旨記載した。さらに、「警告」の項にも両剤の切り換えあるいは併用時には血中濃度を確認する旨を記載すると共に、「薬物動態」の項に両剤投与時の血中濃度パラメータを記載し、医療関係者に注意を喚起した。
- (3)骨髄移植での腎障害発現例で、発現前に 20ng/mL を超える血中濃度が多く認められた。そのため、骨髄移植では腎障害の悪化を防ぐため、クレアチニン値による投与量の減量あるいは休薬の目安を示した。なお、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については、骨髄移植だけではなく、他の領域においても有用な情報と考え、共通の注意事項として記載した。
- (4)本剤による治療中に、他の免疫抑制剤が併用される可能性があるため、併用時における過度の免疫抑制に対する注意を喚起した。また、多剤免疫療法を実施する場合には、一般に本剤単独投与時に比べ、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合があるが、対象患者の状態や併用薬剤を考慮しながら調節する必要があることから、注意事項として記載した。
- (5)「肝移植、骨髄移植、腎移植」について実施した市販後の調査結果を解析したところ、使用実態下では承認用量に比べ低用量が投与される傾向がみられたことから記載した。
- (6)本剤の血中濃度と有効性・安全性の関係を検討したところ、grade II 以上の急性 GVHD 発現例はいずれも発現時の血中トラフ濃度が 10ng/mL 以下であり、一方、腎障害発現例は発現前に血中濃度が 20ng/mL を超える症例が多く認められた。これらのことから、移植片対宿主病の好発時期の血中濃度は 10~20ng/mL を目標とすることが適当であると考えられた。
- (7)移植領域では、本剤の副作用発現頻度に血中濃度依存性がみられており、重症筋無力症においても投与開始の比較的早期にはできるだけ血中濃度を測定し、血中濃度が高い場合には投与量を調節し、副作用の発現を抑制する必要がある。なお、重症筋無力症では血中濃度に関する情報が十分でなく、移植領域で得られた血中濃度に関する情報を一つの目安とするため、移植領域に合わせて測定時間はおよそ投与 12 時間後とした。
- また、本剤の投与により寛解などの十分な効果が得られた場合には、徐々に減量を試みるのが安全性上望ましい。
- (8)関節リウマチの高齢者における用法・用量は「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」であることから、第Ⅲ相高齢者試験における用法・用量を参考に、3mg への増量のための目安を示した。

V. 治療に関する項目

- (9)ループス腎炎の臨床試験において、血中濃度と有効性には明確な相関を認めず、有害事象発現例の血中濃度が必ずしも高いとは言えない結果が得られている。また、1回3mg、1日1回の長期投与によって、高い血中濃度が持続することはないと考えられるが、ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害であり、本剤が長期投与されることも考慮すると、安全性をより確たるものとし、定期的に血中濃度を測定することが望ましい。また本剤を漫然と投与することがないよう、無効と判断した場合には投与を中止する必要がある。なお第Ⅲ相試験において投与約1ヵ月(4週)以降で本剤群がプラセボ群に対して有意な改善を示していること、また臨床試験における無効中止例では、投与開始後概ね2ヵ月以上観察した後に腎炎所見及び免疫学的所見で効果が認められなかったとして中止されていることより、2ヵ月以上投与継続し無効であった場合には中止するか、他の治療法に変更することが望ましいとした。さらに、本剤の効果が十分得られた場合は同一用量を漫然と継続投与するのではなく、安全性の観点から減量することが望ましい。
- (10)タクロリムスは主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現する可能性がある。また、腎障害は高頻度に認められる副作用であり、腎障害のある患者に本剤を投与した場合は腎障害が悪化する可能性がある。これらのことから、肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現あるいは腎障害の悪化を防ぐため、定期的に血中濃度を測定することが望ましい。
- (11)本剤により有効で安全な潰瘍性大腸炎の治療を行うためには、治療初期に血中トラフ濃度に応じた頻回な投与量調節を必要とすることから、治療初期は入院又はそれに準じた管理が望ましい旨を記載した。
- (12)「臨床成績」の項の用量調節方法に沿って治療を行う際に、特に血中濃度モニタリング及び用量調節の実施時期、並びに食事条件が重要であることから、注意点を具体的に記載した。本剤の1日あたりの投与量の上限は0.3mg/kgとしているが、臨床現場では、早期に目標血中濃度に到達することが重要との考え方に基づき、初回投与時に1日あたり0.3mg/kg超の用量が投与される場合がある。市販後の調査において、初回投与時の1日あたりの投与量が0.3mg/kg超の症例においても、臨床的に大きな問題はないと考えられた。そのため、市販後の調査による使用実態を踏まえ、本剤の1日あたりの投与量の上限についての記載を「原則」と変更した。
- (13)潰瘍性大腸炎の適応を有するのはカプセル剤のみであるため、0.5mg刻みの用量調節となることから、その旨を記載した。
- (14)潰瘍性大腸炎において本剤の治療効果がみられるまでの期間は2週間以内と早く、この期間内に効果発現の兆候が認められない症例では継続投与によっても十分な改善が望めない可能性がある。そのため、副作用の発現を考慮すると、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、本剤の投与を中止し、他の適切な治療に切り換えるのが望ましいことから、その旨を記載した。
- (15)本剤の投与によって潰瘍性大腸炎が臨床的寛解に至り、維持療法への切り換えが可能となる時期は本剤の投与開始よりおよそ3ヵ月であることから、投与期間の目安を設けた。
- (16)「用法・用量に関連する使用上の注意」(3)にも記載しているとおり、本剤は移植領域でのデータ集積から、20ng/mL以上の血中濃度が持続すると腎機能障害等の副作用の発現頻度が増加することが認められていることから、副作用の発現を防ぐことを目的として、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgと記載している。また、本剤による有効で安全な治療を行うためには、全血中トラフ濃度での調節が重要となるため、本剤投与後に測定された全血中トラフ濃度に基づき、投与量調節をすることとした。
- (17)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の適応を有するのは0.5mg及び1mgのカプセル剤のみであり、0.5mg刻みの用量調節となることから、その旨を記載した。
- (18)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験では、本剤投与開始時よりステロイド剤が併用されており、症状の安定に伴い、ステロイド用量が減量される傾向がみられたため、その旨を記載した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 肝移植における拒絶反応の抑制

臨床試験一覧

海外・国内	試験区分	投与量(mg/kg/日)		投与期間
		静注	経口	
日本	Rescue 治療 ^{注1)}	0.10	0.30	最長 414 日
	Primary 治療 ^{注2)}			
米国 (参考資料)	第 I 相試験及び初期臨床試験(rescue)	0.15	0.30	~7 ヶ月
	初期臨床試験(primary)	0.15	0.30	14~60 日
	シクロスポリンとの比較試験(primary)	0.10	0.30	中央値 343 日 (346 日 ^{注3)})

注 1)シクロスポリン無効ないし、副作用のためにシクロスポリンが継続投与困難な患者での試験

注 2)移植後ただちにタクロリムスを投与した試験

注 3)シクロスポリン群

2) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

① 移植片対宿主病 (GVHD) 予防効果

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	用法・用量	評価期間 (移植後日数)
前期第 II 相	非盲検	初期量 静注：1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上、1 日 2 回 経口：1 回 0.15mg/kg、1 日 2 回 臨床経過により投与量増減	100 日間
後期第 II 相	非盲検	初期量 静注：1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上、1 日 2 回 経口：1 回 0.15mg/kg、1 日 2 回 臨床経過及び全血中トラフ濃度により投与量増減	100 日間
第 III 相	無作為化 非盲検 群間比較	初期量 静注：1 回 0.05mg/kg を 24 時間点滴 経口：1 回 0.075mg/kg、1 日 2 回 臨床経過、全血中トラフ濃度及び血清クレアチニン値により 投与量増減	100 日間
			追跡調査 中央値 381 日間 最長 677 日間
長期投与	非盲検	臨床経過及び全血中トラフ濃度などにより投与量を設定	投与期間 中央値 250 日間 最長 1453 日間
追跡調査	—	タクロリムスの長期投与の有無にかかわらず、タクロリムスが投与された第 II 相及び第 III 相比較試験の移植後 100 日間の有効性解析対象例全例について実施	3 年間

② 移植片対宿主病 (GVHD) 治療効果

臨床試験一覧

対象	投与量	平均評価期間
急性 GVHD	静注：0.10mg/kg/日(分 2)	24.3 日
慢性 GVHD	経口：0.30mg/kg/日(分 2)	48.0 日

V. 治療に関する項目

3) 腎移植における拒絶反応の抑制

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	治療の種類 ^{注2)}	投与量	評価期間
前期第Ⅱ相	オープン	一次治療	静注：1回 0.075mg/kg/4h 1日2回 経口：1回 0.15mg/kg 1日2回	3ヵ月
後期第Ⅱ相		一次治療		3ヵ月
第Ⅲ相	比較試験 ^{注1)}	一次治療	静注：0.10mg/kg/24h 経口：1回 0.15mg/kg 1日2回(初期量)	1年 (可能な限り)
	オープン	救済的治療		3ヵ月
		第Ⅱ相試験 追跡調査	症例ごとに維持量を設定	平均調査期間 32.6±6.1ヵ月 (24～44ヵ月)

注1)historical control との比較

注2)治療の種類

一次治療：拒絶反応予防のため移植前よりあるいは移植後ただちに投与

救済的治療：拒絶反応あるいは副作用等のため既存薬による継続治療が困難な患者での投与

4) 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当しない

5) 重症筋無力症

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	対象患者	用法・用量	投与期間
前期第Ⅱ相	オープン	ステロイド抵抗性 胸腺摘除全身型重症筋無力症患者	3mg/日 1日1回 夕食後経口投与(適宜増減可、上限 5mg/日)	16週間 [対象観察期間 4週間]
長期投与 (継続)	オープン	ステロイド抵抗性 胸腺摘除全身型重症筋無力症患者(前期第Ⅱ相試験からの継続例)	3mg/日 1日1回 夕食後経口投与(適宜増減可、上限 5mg/日)	最長 88週間 [28週時点中間 集計]
第Ⅲ相	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	ステロイド非抵抗性・胸腺摘除/ 非摘除重症筋無力症患者	3mg/日 1日1回 夕食後経口投与 プラセボ	28週間
	非盲検 非対照 (オープン試験)	ステロイド抵抗性・胸腺非摘除 重症筋無力症患者	3mg/日 1日1回 夕食後経口投与(適宜用量 変更可、上限 3mg/日)	28週間 [中間成績]
第Ⅲ相 継続投与	非盲検 非対照 (オープン試験)	ステロイド非抵抗性・胸腺摘除/ 非摘除重症筋無力症患者(第Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検群間比較 試験からの移行例) ステロイド抵抗性・胸腺非摘除 重症筋無力症患者(第Ⅲ相非盲 検非対照試験からの移行例)	3mg/日 1日1回 夕食後経口投与(適宜用量 変更可、上限 3mg/日)	28週間 (前試験を含め 最長 56週間)

V. 治療に関する項目

6) 関節リウマチ

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	対象	用法・用量	投与期間	
第Ⅱ相 パイロット試験	非盲検	関節リウマチ	週 2 回間欠投与(1 回 5mg →7mg→9mg 漸増)、又は 1 日 1 回連日投与(1 回 3mg →4mg→5mg 漸増)	12～24 週間	
前期 第Ⅱ 相試験	短期投与	非盲検 無作為化 群間比較	関節リウマチ	1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	16 週間
	継続投与	非盲検	関節リウマチ	1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	最長 2 年間
後期 第Ⅱ 相試験	用量検索試験	二重盲検 群間比較	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ	プラセボ、1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	16 週間
	用量検索試験後 継続試験	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ	初期量 1.5mg を 1 日 1 回 投与、以降 3mg(1 日 1 回 投与)まで増量可	最長 88 週間
	高齢者試験	非盲検	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ	1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回投与	16 週間
	高齢者試験後 継続試験	非盲検	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ	後期第Ⅱ相高齢者試験終 了時用量(3mg まで)を 1 日 1 回投与	最長 88 週間
第Ⅲ 相試験	ミゾリビン (MZR) との比 較試験	二重盲検 群間比較	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ	本剤 3mg を 1 日 1 回、又 は MZR50mg を 1 日 3 回投 与	28 週間
	比較試験後 継続試験	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の非高齢者 関節リウマチ	3mg を 1 日 1 回投与	最長 76 週間
	高齢者試験	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ	初期量 1.5mg を 1 日 1 回 投与、6 週後以降 3mg(1 日 1 回投与)まで増量可	28 週間
	高齢者試験後 継続試験	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の高齢者 関節リウマチ	第Ⅲ相高齢者試験終了時 用量(3mg まで)を 1 日 1 回 投与	最長 76 週間
第Ⅲ相二次継続試験 (中間報告)	非盲検 非対照	DMARD 効果不十分の関節リウ マチ	後期第Ⅱ相試験後継続投 与試験終了時用量(3mg ま で)を 1 日 1 回投与	承認までの 期間	

V. 治療に関する項目

7) ループス腎炎

臨床試験一覧

試験区分		試験の種類	対象	用法・用量	投与期間
28週試験	第Ⅱ相	非盲検 非対照	ループス腎炎(ステロイドでは治療困難な患者)	1回3mg、1日1回夕食後経口投与1日5mgを上限に適宜増減	28週間
	第Ⅲ相	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	ループス腎炎(免疫異常を認め、ステロイドでは治療困難な患者)	試験薬： 1回3mg、1日1回夕食後経口投与 プラセボ	28週間
継続試験	第Ⅱ相	非盲検 非対照	第Ⅱ相試験(28週)の参加患者	1回3mg、1日1回夕食後経口投与1日5mgを上限に適宜増減	最長76週間 [第Ⅱ相試験(28週)を含めて最長104週間]
		非盲検 非対照	第Ⅱ相試験(104週まで)の参加患者	1回3mg、1日1回夕食後経口投与1日5mgを上限に適宜増減	承認まで
	第Ⅲ相	非盲検 非対照	第Ⅲ相試験(28週)の参加患者	1回3mg、1日1回夕食後経口投与1日3mgを上限に適宜増減	承認まで

8) 潰瘍性大腸炎

臨床試験一覧

試験区分		デザイン対照の種類	診断選択基準	投与期間
	前期第Ⅱ相	非盲検 非対照	活動期の潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性 中等症～重症	4週間
短期試験	後期第Ⅱ相	二重盲検群間比較 プラセボ	活動期の潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性又は難治性 中等症～重症	2週間
	第Ⅲ相	二重盲検群間比較 プラセボ	活動期の潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性又はステロイド依存性 中等症～重症	2週間
最長12週試験	第Ⅲ相	非盲検 非対照	活動期の潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性又はステロイド依存性 重症 第Ⅲ相(短期)のプラセボ群の患者	最長12週間
継続試験	前期第Ⅱ相	非盲検 非対照	前期第Ⅱ相(短期)と同じ	2006年3月まで継続可
	後期第Ⅱ相	非盲検 非対照	後期第Ⅱ相(短期)と同じ	2006年3月まで継続可
	第Ⅲ相	非盲検 非対照	第Ⅲ相(短期)と同じ	最長10週間(第Ⅲ相(短期)を含めて最長12週間)

V. 治療に関する項目

9) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	対象	用法・用量	投与期間
第Ⅱ/Ⅲ相 (医師主導治験)	多施設 非盲検	多発性筋炎・皮膚筋炎 に合併する間質性肺炎	初期投与量：0.075mg/kg/日、 1日2回経口投与 最大投与量：0.3mg/kg/日 目標トラフ濃度：5～10ng/mL	52週間

(2) 臨床効果

1) 肝移植における拒絶反応の抑制

①承認時までの臨床試験(1990～1991年)において、国内で生体部分肝移植を受けた患者の一次治療16例及び救済的治療8例の計24例に、プログラフ注射液の初期量として0.03～0.05mg/kgを12時間ごとに4～12時間かけて点滴静注し、内服可能となればプログラフカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを1日2回の経口投与に切り換えた。

生存率及び生着率：6ヵ月累積生存率は65.6%であった。生存例ではいずれも移植肝は生着していた。拒絶反応及びステロイド減量効果：拒絶反応は4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15例(62.5%)で最終的にステロイドからの離脱が可能となった³⁾。

[上本 伸二 他：臨床麻酔, 17(8)：1087, 1993]

②①の成績を含め1990～1995年に生体部分肝移植を受けた小児患者120例に、プログラフ注射液の初期量として0.075mg/kg(16例)又は0.03mg/kg(45例)を12時間ごとに4時間点滴し、内服可能となればプログラフカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを1日2回の経口投与に変更、あるいは術前より初期量として0.075mg/kg/日を1日2回経口投与(59例)した。これらの患者の6ヵ月生存率は各々75%、89%、80%で、全例の平均は81.7%であった⁴⁾。

[Inomata, Y. et al. : Transplantation 61(2) : 247, 1996]

③市販後の調査(1993～2003年)における6ヵ月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった⁵⁾。

プログラフ顆粒を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。プログラフカプセルからの切り換え例(8例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{6,7)}。

[社内報告書]

[上本 伸二 他：今日の移植, 13(2)：185, 2000]

[上本 伸二 他：今日の移植, 12(4)：445, 1999]

④米国で肝移植後5年間の追跡調査が可能であった263例の累積生存率は79.0%、生着率は71.8%であった⁸⁾。

[The U. S. FK506 Study Group : Transplantation 66(4) : 493, 1998]

⑤生体部分肝移植前日又は当日より1回0.15mg/kgを標準としてプログラフ顆粒を1日2回経口投与、又はプログラフ注射液を1回0.1mg/kgを24時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与に切り換えた(1997～1998年)。12週間投与後の生着率は100%(7/7例)、拒絶反応が発現した症例は4/7例(57.1%)であった⁶⁾。

[上本 伸二 他：今日の移植, 13(2)：185, 2000]

⑥プログラフカプセルからの切り換え例(8例)での検討では、切り換え時まで投与のプログラフカプセルと同じ用法・用量で顆粒を経口投与した結果、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{6,7)}。

(注)肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法・用量は、「通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生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。」である。

肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法・用量は「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。」である。

[上本 伸二 他：今日の移植, 13(2)：185, 2000]

[上本 伸二 他：今日の移植, 12(4)：445, 1999]

V. 治療に関する項目

2) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

① 移植片対宿主病 (GVHD) 予防効果

i)承認時までの臨床試験(1991～1996年)において、国内で骨髄移植後のGVHDの予防を目的に、プログラフ注射液の初期量として1回0.05mg/kgを4時間以上かけて1日2回又は24時間点滴静注し、内服可能になればプログラフカプセルの初期量として1回0.075mg/kg又は0.15mg/kgを1日2回経口投与に切り換えた。移植後100日時点において、有効性解析対象症例125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上の急性GVHDの発症は18例(14.4%)であった^{19,10)}。

[平岡 諱 他：今日の移植, 11(5)：649, 1998]

[平岡 諱 他：今日の移植, 10(4)：593, 1997]

[金丸 昭久 他：今日の移植, 11(3)：367, 1998]

ii)市販後の調査(1999～2004年)におけるgradeⅡ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。なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった¹¹⁾。

[社内報告書]

iii)骨髄移植後のGVHDの予防を目的に、プログラフ顆粒の初期量として1回0.075mg/kgを1日2回経口投与、又はプログラフ注射液の初期量として0.05mg/kgを24時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与に切り換えた(1996～1998年)。移植後100日以内において、gradeⅡ以上の急性GVHDの発現率は33.3%(3/9例)であった¹²⁾。

[平岡 諱 他：今日の移植, 13(3)：277, 2000]

② 移植片対宿主病 (GVHD) 治療効果¹³⁾

i)承認時までの臨床試験(1990～1993年)において、骨髄移植後のGVHD発現例39例(急性GVHD13例、慢性GVHD26例)にプログラフ注射液の初期量として0.05mg/kgを12時間ごとに4時間以上をかけて点滴静注し、内服可能となればプログラフカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを1日2回の経口投与に切り換えた。その結果、有効以上の効果は急性GVHDで53.8%、慢性GVHDで46.2%であった。

GVHD 治療効果

診断名	著効	有効	やや有効	無効	計
急性 GVHD	5 (38.5)	2 (53.8)	2	4	13
慢性 GVHD	2 (7.7)	10 (46.2)	8	6	26
計	7 (17.9)	12 (48.7)	10	10	39

(累積%)

評価期間(日)：急性GVHD 平均18(最小7-最大63)

慢性GVHD 平均48(最小9-最大143)

[正岡 徹 他：今日の移植, 6(3)：313, 1993]

ii)市販後の調査(1994～2004年)における急性GVHDに対する有効率は、56.8%(42/74例)であった¹¹⁾。

[社内報告書]

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。骨髄移植に対する承認された経口剤の用法・用量は、「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。」である。

V. 治療に関する項目

3) 腎移植における拒絶反応の抑制

①一次治療効果¹⁴⁻¹⁶⁾

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(生体腎移植121例、死体腎移植65例)で検討され、このうち35例ではプログラフ注射液の初期量として1回0.075mg/kgを1日2回4時間点滴し、内服可能になればプログラフカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを1日2回経口投与に切り換えた。その他の症例は移植2日前より初期量として1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、術後はプログラフ注射液の初期量として1回0.10mg/kgを24時間点滴静注後、内服可能になればプログラフカプセルの初期量として1回0.15mg/kgを1日2回経口投与に切り換えた。その結果、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、拒絶反応は74/186例(39.8%)で延べ101回みられた。

[石橋 道男 他：移植, 29(3)：294, 1994]

[深尾 立 他：移植, 29(6)：614, 1994]

[落合 武徳 他：移植, 29(6)：650, 1994]

②救済的治療効果¹⁷⁾

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、原則としてプログラフカプセルの1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、55例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた。

救済的治療効果

例数(%)		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計
総合効果		24 (23.1)	31 (29.8)	17 (16.3)	25 (24.0)	7	104
切り換え理由別効果	拒絶反応治療	17 (20.2)	24 (28.6)	16 (19.0)	21 (25.0)	6	84
	維持免疫抑制効果不十分	4 (50.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1	8
	副作用・臨床検査値異常	11 (52.4)	4 (19.0)	1 (4.8)	3 (14.3)	2	21

[高橋 公太 他：移植, 29(6)：682, 1994]

③1993～1994年に米国で腎移植を受け、その後3年間の追跡調査が可能であった205例の累積生存率は91.7%、生着率は81.9%であった¹⁸⁾。

[Jensik, S. C. et al. : Transplant. Proc. 30(4)：1216, 1998]

④市販後の調査(1996～2006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%、小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった¹⁹⁾。

[社内報告書]

⑤腎移植2日前からプログラフ顆粒0.15mg/kgを12時間ごとに経口投与、術後血流再開後はプログラフ注射液0.1mg/kgを24時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与(顆粒)に切り換えた(1996～1998年)。12週間投与後の生着率は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²⁰⁾。

[大島 伸一 他：移植, 36(1)：20, 2001]

⑥プログラフカプセルからの切り換え例(19例)での検討では、切り換え時まで投与のプログラフカプセルと同じ用法・用量で顆粒を経口投与した結果、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^{20,21)}。

[大島 伸一 他：移植, 36(1)：20, 2001]

[高原 史郎 他：今日の移植, 12(5)：537, 1999]

(注)腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。

腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

4) 心移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植におけるプログラフ(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²²⁻²⁵⁾。
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²⁶⁾。

<参考>

① 欧州多施設比較試験²²⁾

欧州において、18歳以上の心移植患者にタクロリムスを投与し、本剤の至適投与方法を検索するとともに、有効性と安全性について検討された。

その結果、1年時点でのGrade3A^{注1)}以上の拒絶反応の累積非発現率は74.2%、1年累積患者生存率は79.6%で、本剤の有用性が認められた。

副作用の発現率は96.3%で、20%以上の頻度で見られた副作用は感染症、腎機能異常、高血圧、高血糖、貧血、悪心、高尿酸血症であった。

注1)病理組織学的に多巣性の細胞浸潤及び/もしくは筋細胞障害を認める拒絶反応

② 米国多施設比較試験²³⁾

米国において18歳以上の心移植患者41例にタクロリムスを投与し、有効性と安全性について検討された。その結果、6ヵ月時点でのGrade3A以上の拒絶反応の累積非発現率は45%、1年累積患者生存率は90%で、本剤の有用性が認められた。

副作用の発現率は79.5%で、20%以上の頻度で見られた副作用は振戦、下痢、頭痛であり、また、感染症の発現頻度は2.6感染/patient year^{注2)}であった。

注2)1年間で患者1人あたりに感染症が発現する頻度

③ 米国救済的治療試験(心移植)²⁴⁾

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の心移植患者16例を対象に、タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。

平均182±68日(平均値±S.D.)の観察期間中、患者生存率、臓器生着率はともに100%であり、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の心移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。

20%以上の頻度でみられた有害事象は下痢、頭痛、腎機能異常、うつ病、肺炎、皮疹であった。

④ ピッツバーグ大学単一施設報告(臨床報告)²⁵⁾

心移植患者122例を対象にタクロリムスを用いた基礎免疫抑制療法の有効性及び安全性について検討された。

1年累積患者生存率は90%、また、拒絶反応発現頻度は0.09 episodes/100 patient days^{注3)}で本剤の有用性が認められた。

安全性に関しては、クレアチニン増加、高血圧、糖尿病、感染症等がみられた。

注3)術後100日間で患者1人あたりに急性拒絶反応が発現する頻度

[Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17(8) : 775, 1998]

[Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18(4) : 336, 1999]

[Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65(1) : 109, 1998]

[Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4) : 764, 1996]

[社内報告書]

5) 肺移植における拒絶反応の抑制

外国において肺移植におけるプログラフ(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^{24,27,28)}。
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²⁹⁾。

<参考>

① 米国救済的治療試験(肺移植)²⁴⁾

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の肺移植患者15例を対象に、タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。

平均165±92日(平均値±S.D.)の観察期間中、患者生存率は66.7%、臓器生着率は60.0%であり、タク

V. 治療に関する項目

ロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の肺移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。

20%以上の頻度でみられた有害事象は腎機能異常、呼吸困難、悪心、肺炎であった。

② ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）²⁷⁾

肺移植患者 66 例を対象にタクロリムスを用いた基礎免疫抑制療法の有効性及び安全性について検討された。

1 年累積患者生存率は 83%、また急性拒絶反応発現頻度は 0.85 episodes/100 patient days であった。移植後長期間フォローした際の病態及び生存率に最も影響を及ぼす閉塞性細気管支炎の発現率は 21.7% であった。

安全性に関しては、腎障害、高血圧、感染症等がみられた。

③ ミュンヘン大学単一施設報告（臨床報告）²⁸⁾

肺移植患者を対象にタクロリムス-アザチオプリン療法(30 例)、タクロリムス-ミコフェノール酸モフェチル療法(12 例)の有効性と安全性について検討された。

タクロリムス-アザチオプリン療法群の 3 年累積患者生存率は 71% であった。また、急性拒絶反応発現頻度はタクロリムス-アザチオプリン療法群で 0.6 episodes/100 patient days、タクロリムス-ミコフェノール酸モフェチル療法群で 0.3 episodes/100 patient days であった。

安全性に関しては、クレアチニン増加、耐糖能異常、感染症等がみられた。

[Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65(1) : 109, 1998]

[Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60(3) : 580, 1995]

[Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68(1) : 67, 1999]

[社内報告書]

6) 臍移植における拒絶反応の抑制

外国において臍移植におけるプログラフ(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^{30,31)}。市販後の調査における臍移植一次治療症例(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 年累計インスリン離脱率は 95.5% であった³²⁾。

<参考>

① 米国救済的治療試験（臍移植）

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の臍移植患者 12 例を対象に、タクロリムスの救済的治療効果と安全性について検討された。

平均 120±87 日(平均値±S.D.)の観察期間中、患者生存率は 91.7%、臓器生着率は 83.3% であり、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の臍移植患者の救済的治療において有効であることが示唆された。

20%以上の頻度でみられた有害事象は尿路感染症、悪心、クレアチニン増加、腹痛であった。

② 米国多施設解析報告（臨床報告）³⁰⁾

1994 年 5 月 1 日より 1995 年 11 月 15 日の期間に米国 14 施設でタクロリムスが投与された臍移植患者 362 例について解析が行われた。

臍移植後にタクロリムスをプライマリー療法として用いた骨髄移植非併用群(215 例)の 1 年累積患者生存率は 95%、1 年累積移植臍生着率は 85% であり、骨髄移植併用群(35 例)の 1 年累積患者生存率は 91%、1 年累積移植臍生着率は 71% であった。また、タクロリムスは従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の臍移植患者(112 例)の救済的治療において有効であった。

有害事象として、腎障害、振戦、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染等がみられた。

③ ピッツバーグ大学単一施設報告（臨床報告）³¹⁾

タクロリムスを基礎免疫抑制剤として用いた 123 例の臍移植患者での有効性について検討された。

抗体インダクション療法を施行しないタクロリムス療法において 18 ヶ月(中央値)の観察期間中の患者生存率は 98%、移植臍生着率は 83% であり、急性の細胞性拒絶反応による移植臍機能の廃絶例はなかった。

[Guessner, R.W.G. : Clin. Transplant. 11(4) : 299, 1997]

[Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30(2) : 521, 1998]

[社内報告書]

V. 治療に関する項目

7) 小腸移植における拒絶反応の抑制

外国において小腸移植におけるプログラフ(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³³⁻³⁶⁾。

① ウェスタンオンタリオ大学及びマイアミ大学施設報告(臨床報告)³³⁾

タクロリムスを用いたウェスタンオンタリオ大学の小腸移植 9 例の 1~4.5 年の患者生存率は 78%、臓器生着率は 67%、マイアミ大学の小腸移植 19 例の 1 年患者生存率は 64%、臓器生着率は 60%であった。ウェスタンオンタリオ大学 9 例での有害事象は、腎障害 5 例、移植後リンパ腫 1 例、細菌性敗血症 2 例及びウイルス性腸炎 2 例などであった。

② ピッツバーグ大学単一施設報告(臨床報告)³⁵⁾

1990 年 5 月から 1997 年 9 月までに実施された小腸移植 98 例について検討された。小腸移植後にタクロリムスを用いた 1 年、5 年の患者生存率と臓器生着率は、それぞれ 72%、48%、及び 64%、60%であった。

[Atkison, P et al. : *Pediatr. Transplant.* 1(2) : 111, 1997]

[古川 博之 他 : 今日の移植, 10(4) : 527, 1997]

[Abu-Elmagd K et al. : *J. Am. Coll. Surg.* 186(5) : 512, 1998]

[Kareem, M. A. et al. : *Ann. Surg.* 250(4) : 567, 2009]

8) 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

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、プログラフ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³⁷⁾。

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、プログラフカプセルを 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(プレドニゾン換算量)は、それぞれ 4.91mg/日及び 3.81mg/日であった³⁸⁾。

ステロイド平均投与量*(mg/日)の推移

時期	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]

※プレドニゾン換算量

(平均±S.D.)

※※タクロリムス群—プラセボ群

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、プログラフカプセルを 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)³⁹⁾。

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.)

[社内報告書]

特定使用成績調査(2010~2012 年)において、胸腺非摘除あるいはステロイド非抵抗性の重症筋無力症患者における治療効果が検討され、有効性解析対象症例 173 例における投与 28 週後の全般改善度は「有効以上」は 59.5%(103/173 例)、「やや有効以上」は 89.0%(154/173 例)、1 年後では「有効以上」72.3%(94/130 例)、「やや有効以上」93.8%(122/130 例)であった⁴⁰⁾。

[若杉直子 他 : 新薬と臨床, 63(11) : 1772, 2014]

V. 治療に関する項目

9) 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】⁴¹⁻⁴⁴⁾

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、プログラフカプセルを後期第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、プログラフカプセルの第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。

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相用量検索試験	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(%)]

※非高齢者に対するプログラフ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(%)]

※高齢者に対するプログラフ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。

[Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 31(2) : 243, 2004]

[社内報告書]

[Kawai, S. et al. : Rheumatology 45(4) : 441, 2006]

10) ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】⁴⁵⁾

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に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験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(C_{Cr})の変化率は-22.0%であった。

	タクロリムス群 [n=27]	プラセボ群 [n=34]	群間差 [95%信頼区間]
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)	[-115.0 ~ -48.7]
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)	[8.5 ~ 26.7]
C _{Cr} 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)	[-30.5 ~ -3.4]

※ : 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。

※※ : C_{Cr}についてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

[社内報告書]

V. 治療に関する項目

11) 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】^{46, 47)}

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は下表のとおりであった。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は45.5%(5/11例)であった。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相試験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としてプログラフカプセルを最長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)及び66.7%(6/9例)であった。

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

以下の通り用量を想定し、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	$D_{new}=D_{old} \times 7.5 / C^{\#}$
3回目の調節以降 随時(必要に応じて)	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new}=D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$

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

投与開始時の投与量

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

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

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

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

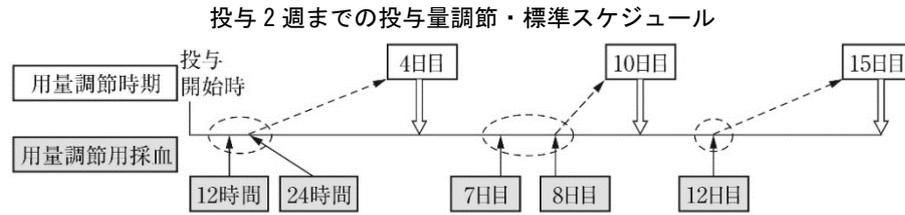
*3 : C[#] が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。

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

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

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

V. 治療に関する項目



12) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】⁴⁸⁾

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例に、ステロイドとの併用でプログラフカプセルを 52 週間投与した(医師主導治験)。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 88.0% 及び 76.4% であった。

[社内報告書]

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

1) 肝移植における拒絶反応の抑制（カプセルから顆粒への切り換え試験）⁷⁾

対象及び投与方法： 生体部分肝移植後、すでにタクロリムスカプセルを 4 週間以上投与された移植肝機能などの全身状態が安定している 3 歳以上の患者を対象として、タクロリムスカプセルと同じ用法・用量にて顆粒を 4 週間投与した。顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)し、拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とした。

結果： 有効性解析対象症例 3 例全例に拒絶反応の発現はみられなかった。移植肝の生着状況についても機能廃絶に至った例はなく、全例生着していた。顆粒に切り換えた後の移植肝機能は 1 例が切り換え前と変わりなく安定し、2 例では感染性肝炎の合併によりやや不安定であった。

顆粒の有効性をカプセルと比較して評価した判定では、全例がカプセルと同等であると判定された。

[上本 伸二 他：今日の移植, 12(4) : 445, 1999]

2) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

① 移植片対宿主病 (GVHD) 予防効果⁹⁾

対象及び投与方法： HLA 完全一致の成人骨髄移植患者 23 例を対象として、移植 1 日前より 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで 1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上かけて 1 日 2 回点滴静注投与した。投与量は臨床経過をもとに調節した。

結果： 移植後 100 日時点までに、有効性解析対象症例 21 例中 9 例に急性 GVHD が発現し、そのうち grade II 以上の GVHD の発症は 2 例(9.5%)であった。血中濃度と有効性及び安全性との関連について検討し、本剤の至適血中トラフ濃度は 10 から 15 又は 20ng/mL の間にあると判断された。

[平岡 諱 他：今日の移植, 10(4) : 593, 1997]

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。

骨髄移植に対する承認された経口剤の用法・用量は、「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。」である。

② 移植片対宿主病 (GVHD) 治療効果

該当資料なし

V. 治療に関する項目

3) 腎移植における拒絶反応の抑制

① 一次治療¹⁴⁾

対象及び投与方法： 腎移植患者 37 例を対象とし、初期量としてタクロリムス 1 回 0.075mg/kg を 1 日 2 回 4 時間点滴静注し、内服可能になれば初期量として 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)に切り換えた。

結果： 移植後 3 ヶ月の時点で有効性解析対象症例 35 例(生体腎移植 31 例、死体腎移植 4 例)全例が生着し、移植腎も全例生着していた。拒絶反応は 35 例中 16 例(45.7%)でみられた。また、血中濃度と有効性及び安全性との関係について検討したところ、主な副作用の発現時平均血中トラフ濃度は 20ng/mL 以上であり、拒絶反応発現時のそれは 15ng/mL であることから、血中トラフ濃度を投与量調節の参考とすることが可能と判断された。静注の点滴時間については、腸管運動障害の発現頻度が高いため、見直しが必要と考えられた。

[石橋 道男 他：移植, 29(3) : 294, 1994]

(注)腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。

腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法・用量は「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。」である。

② カプセルから顆粒への切り換え試験²¹⁾

対象及び投与方法： 腎移植後 6 ヶ月以上経過し、移植腎機能などの全身状態が安定している 16 歳以上の患者を対象とし、継続投与中のタクロリムスカプセルと同じ用法・用量にてタクロリムスカプセルを 4 週間投与した後、顆粒に切り換え同じ用法・用量にて 4 週間投与した。ただし、拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とした。

結果： 有効性解析対象症例 9 例全例において、顆粒投与中に拒絶反応はみられず、移植腎機能は安定しており、カプセルと同様の効果が得られた。

両剤形の投与期間中の血中トラフ濃度を検討した結果、バラツキがあるものの、その比(顆粒/カプセル)の平均値は 0.92 とほぼ 1 に近い値であった。

[高原 史郎 他：今日の移植, 12(5) : 537, 1999]

4) 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

5) 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】^{49, 50)}

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 19 例(18～59 歳)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、プログラフカプセルを投与した。本試験(前期第Ⅱ相試験)の評価期間は 16 週間で、本剤は 1 日 1 回 3mg を夕食後経口投与とし、効果不十分でかつ安全性に問題がないことが確認できた場合、医師の判断で 1 回 0.5mg 又は 1mg を目安として増量してもよいこととしたが、1 日の投与量の上限は 5mg とした。

その結果、14 例で筋力等の改善を認め、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。また、ステロイド剤を併用していた 18 例中 3 例でステロイド剤の減量が可能となった。

(注)重症筋無力症に対する承認された用法・用量は、「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。」である。

[小西 哲郎 他：神経免疫学 Neuroimmunology, 8(1) : 156, 2000]

[Konishi, T. et al. : Muscle & Nerve, 28(5) : 570, 2003]

V. 治療に関する項目

6) 関節リウマチ【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

対象及び投与方法： 関節リウマチに対する臨床推奨用量を予備的に検討するため、本剤1.5mg及び3mgの1日1回16週間投与による有効性及び安全性を非盲検無作為化群間比較法にて評価した。

結果： 有効性解析対象症例64例において、最終全般改善度の中等度改善以上の改善率は1.5mg群51.7%(15/29例)、3mg群65.7%(23/35例)で両群ともに有効性が示唆された。疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)無効例27例における有効性については、中等度改善以上の改善率は1.5mg群20.0%(2/10例)、3mg群58.8%(10/17例)であり、3mg群でより高い有効性が示唆された。副作用は、安全性解析対象68例において、随伴症状が1.5mg群で33例中6例(18.2%)に9件、3mg群で35例中2例(5.7%)に4件、臨床検査値異常変動が1.5mg群で30例中11例(36.7%)に29件、3mg群で36例中15例(41.7%)に39件発現した。重篤な副作用として、3mg群に脳塞栓が発現した。主な副作用は、消化管障害、腎機能異常及び電解質異常、並びに耐糖能異常であった。認められた副作用の多くは消失又は軽快した。クレアチニン値の推移については、3mg群で上昇例が多く、NSAID2剤併用例ではクレアチニン値上昇が発現しやすい傾向が認められた。

(注)関節リウマチに対する承認された効能・効果は、「関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)」であり、用法・用量は「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。」である。

7) ループス腎炎【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】⁵¹⁾

対象及び投与方法： 通常量のステロイドによる治療では効果不十分、あるいは副作用等によりステロイドによる治療が困難で、腎炎の臨床所見が寛解に至らないループス腎炎患者21例に本剤を投与した。本試験(第Ⅱ相試験)の主要な評価期間は28週間で、同じ膠原病の代表疾患である関節リウマチにおける本剤の用法・用量に準じて、1回3mg、1日1回夕食後の経口投与で開始することにしたが、投与開始後12週時点で安全性に問題がなく、効果不十分の場合は5mg/日を上限として、1mg/日刻みで増量可能とした。

結果： 有効性解析対象症例16例では、1日尿蛋白量の減少傾向を認めるとともに、免疫学的活動性[抗dsDNA抗体、抗ssDNA抗体、補体(C3、C4、CH50)]では有意な増減を認め、全般改善度では中等度改善以上の改善率が62.5%(10/16例)と高かった。また、進行性病変を形成する本疾患で、悪化(軽度以上の悪化)の症例はなく、全例が不変～著明改善と判定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった重篤な副作用として耐糖能障害、下痢、胸痛がそれぞれ1例にみられたが、本剤の中止・休薬及びその他の適切な処置により消失(回復)した。その他の症例では治験の継続に影響するような副作用を認めなかった。

(注)ループス腎炎に対する承認された用法・用量は「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。」である。

[社内報告書]

8) 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】^{52, 53)}

対象及び投与方法： 30mg/日以上ステロイド剤(経口又は点滴静注)を2週間以上投与したにもかかわらず効果の得られないステロイド抵抗性の中等症～重症の活動期潰瘍性大腸炎患者10例に本剤を投与した。本試験(前期第Ⅱ相試験(短期))の評価期間は4週で、海外での症例報告及び本邦における移植領域での安全性情報を参考に初期の用法・用量を1回0.05mg/kgの1日2回経口投与とした。投与開始初期は目標トラフ濃度10～15ng/mL、寛解導入後は5～10ng/mLとして投与量の調整を行った。投与量の上限を0.3mg/kg/日とした。

結果： 「DAIスコアによる改善度」でみた改善率は、投与後2週100%(10/10例)及び4週9/9例であった。また、血中濃度と有効性及び安全性との関係について、移植領域における安全性情報より、副作用が発現しやすくなるとされているトラフ濃度は20ng/mL以上とされている。本試験では7/10例が投与初期2週間において1回以上20ng/mLを超えたことから、初回投与量が過量であったと考えられた。

死亡例、重篤な有害事象の発現はみられなかった。副作用の発現率は、投与後2週で50.0%(5/10例)、4週で70.0%(7/10例)であり、発現率の最も高かった事象は手指振戦で、投与後2週までに30.0%(3/10例)、4週までに50.0%(5/10例)に認められた。

[社内報告書]

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

9) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】⁴⁸⁾

対象及び投与方法： 多発性筋炎・皮膚筋炎(皮膚限局型皮膚筋炎を含む)に間質性肺炎を合併し、初発又は寛解導入・安定化後の再発のために治療を必要とする患者 25 例に本剤を投与した。海外及び本邦での研究報告、本邦における移植領域での安全性情報、代表的な自己免疫疾患である関節リウマチや重症筋無力症における本剤の用法・用量を参考に、本試験では初期投与量として 0.075mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 52 週間投与した。定期的に全血中トラフ濃度の測定を行い、臨床反応の忍容性に応じて最大投与量 0.3mg/kg/日、全血中トラフ濃度 5~10ng/mL の範囲で投与量調節を可能とした。

結果： 全血中トラフ濃度は、ほぼすべての時期において 5~10ng/mL の症例が多く、本試験で設定した用量調節方法により、目的とする全血中トラフ濃度が得られた。本剤とステロイド併用治療の結果はこれまでに報告された臨床試験の結果と同程度であり、また、ステロイド単独治療より優るものであったことから、本剤の臨床的有効性が示された。また、本試験で得られた安全性情報は、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患で行った製造販売後での検討と比べ、安全性に関して新たな対応を必要とする事象は認められなかった。

[社内報告書]

(注)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する承認された用法・用量は「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。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 肝移植における拒絶反応の抑制

i) 一次治療⁶⁾

対象及び投与方法： 生体部分肝移植患者を対象とし、移植前日又は当日より 1 回 0.15mg/kg を標準として 1 日 2 回経口投与(顆粒)、又は 1 回 0.1mg/kg を 24 時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与(顆粒)に切り換えた。臨床経過、血中濃度を指標に適宜増減し、小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。なお、評価期間は移植後 12 週間とした。

結果： 拒絶反応は有効性解析対象症例 7 例中 4 例にみられたが、いずれもステロイドパルス療法又は本剤の増量にて消失あるいは軽快した。移植後 12 週又は投与中止時点において、7 例全例で移植肝は生着していた。

術前の肝機能の状態から血中濃度の上昇が予想されるなどの理由により、全例で低用量にて開始されており、拒絶反応の原因としてこの低い投与量が考えられた。また、拒絶反応を発現した 4 例中 2 例では、有害事象による顆粒の休薬又は減量に伴って血中濃度が低下したことにより発現した可能性も考えられ、顆粒の有効性はカプセルと大きく異なるものではないと考えられた。

[上本 伸二 他：今日の移植, 13(2) : 185, 2000]

ii) カプセルから顆粒への切り換え試験⁶⁾

対象及び投与方法： 生体部分肝移植後、すでにタクロリムスカプセルを 12 週間以上投与された移植肝機能などの全身状態が安定している患者を対象として、タクロリムスカプセルと同じ用法・用量にて顆粒を 12 週間投与した。拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とし、小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。

結果： 有効性解析対象症例 5 例全例において、切り換え後 12 週又は投与中止時点で移植肝は生着し、移植肝機能は安定しており、顆粒投与中に拒絶反応はみられず、有効性はカプセルと同等であると判定された。

カプセルから顆粒に切り換えることにより血中濃度が大きく変動することはなかった。

[上本 伸二 他：今日の移植, 13(2) : 185, 2000]

V. 治療に関する項目

② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

i) 移植片対宿主病 (GVHD) 予防効果

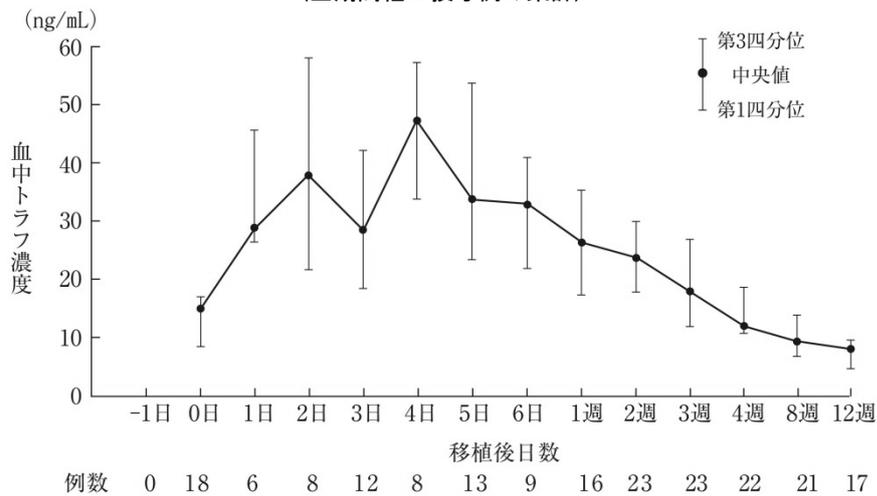
a) カプセル及び注射液¹⁰⁾

対象及び投与方法： 骨髄移植患者 40 例(HLA 不適合者間及び小児を含む)を対象として、原則として移植 1 日前より 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで 1 回 0.05mg/kg を 4 時間以上かけて 1 日 2 回点滴静注投与した。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。

結果： 移植後 100 日時点までに、有効性解析対象症例 38 例中 18 例に急性 GVHD が発現し、そのうち grade II 以上の GVHD の発現は 9 例(23.7%)であった。HLA 適合同胞間移植での grade II 以上の GVHD 発現は 28 例中 3 例(10.7%)で、HLA 適合同胞間以外の移植では 10 例中 6 例(60.0%)であった。

血中トラフ濃度の推移： 経口投与時の血中トラフ濃度の中央値は移植日が 15.0ng/mL であり、4 日後には 47.5ng/mL まで上昇したが、以降は徐々に低下し、12 週後には 8.4ng/mL であった。血中濃度と急性 GVHD 又は腎機能障害との関係より、急性 GVHD 好発期である骨髄移植後 2 から 3 週までの目標血中トラフ濃度は 25ng/mL 程度が妥当であることが示唆された。また、血中トラフ濃度が移植後 4 日目に 47.5ng/mL と高値を示すことから、本剤の投与量を低く設定することが望ましいと考えられた。

血中トラフ濃度の推移(経口投与：カプセル)
(全期間経口投与例の集計)



[金丸 昭久 他：今日の移植, 11(3) : 367, 1998]

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。

骨髄移植に対する承認された経口剤の用法・用量は、「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。」である。

V. 治療に関する項目

b) 顆粒及び注射液¹²⁾

対象及び投与方法： 同胞間同種骨髄移植患者を対象に、移植後の GVHD 予防効果を検討した。初期量として 1 回 0.075mg/kg を 1 日 2 回経口投与(顆粒)、又は初期量として 0.05mg/kg を 24 時間かけて点滴静注し、内服可能となれば経口投与(顆粒)に切り換えた。ただし、臨床経過、血中トラフ濃度及び血清クレアチニン値をみて投与量を増減することとし、投与量の上限は経口投与 0.30mg/kg/日、静脈内投与 0.10mg/kg/日とした。なお、小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。

結果： 移植後 100 日以内において、有効性解析対象症例 9 例中 grade II 以上の急性 GVHD は 3 例に発現したが、grade III 以上の重症 GVHD は発現しなかった。9 例全例において拒絶反応はみられず、骨髄機能(白血球数及び好中球数)は全例で回復し、回復時期の中央値は移植後 16 日であった。

[平岡 諱 他：今日の移植, 13(3) : 277, 2000]

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。

骨髄移植に対する承認された経口剤の用法・用量は、「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。」である。

ii) 移植片対宿主病 (GVHD) 治療効果

該当資料なし

③ 腎移植における拒絶反応の抑制

i) 一次治療 (カプセル及び注射液)¹⁵⁾

対象及び投与方法： 腎移植患者 70 例を対象として、移植 2 日前からタクロリムス 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)し、術後は 1 回 0.10mg/kg を 24 時間持続点滴静注(原則として 3 日以内)及び 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)とした。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。

結果： 移植後 3 ヶ月の時点で有効性解析対象症例 69 例中 66 例(95.7%)が生存し、移植腎は 65 例(94.2%)で生着、拒絶反応は 69 例中 25 例(36.2%)でみられた。有効性及び安全性の面から、前期第 II 相試験に比べて用法・用量は改良されたと考えられた。

有効性

	生存率	生着率	拒絶反応
生体腎移植	100% (39/39)	100% (39/39)	33.3% (13/39)
死体腎移植	90.0% (27/30)	86.7% (26/30)	40.0% (12/30)
全体	95.7% (66/69)	94.2% (65/69)	36.2% (25/69)

[深尾 立 他：移植, 29(6) : 614, 1994]

V. 治療に関する項目

ii) 一次治療（顆粒及び注射液）²⁰⁾

対象及び投与方法： 腎移植患者を対象として、移植2日前から0.15mg/kgを12時間ごとに経口投与(顆粒)、術後血流再開後は0.1mg/kgを24時間かけて点滴静注し、内服可能となれば0.15mg/kgを12時間ごとに経口投与(顆粒)に切り換えた。ただし、点滴静注後の顆粒の開始投与量は術前経口投与時あるいは点滴静注時の血中濃度により調節してもよいこととした。小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。なお、評価期間は移植後12週間とした。

結果： 有効性解析対象症例17例中2例に拒絶反応がみられ、そのうち1例は速やかに回復したが、他の1例は機能廃絶に至った。移植後12週又は投与中止時点において17例全例が生存し、移植腎は16例で生着した。また、移植腎機能として血清クレアチニン値は「1.5mg/dL以下」が5例、「1.6～3.0mg/dL」が11例、「3.1mg/dL以上」が1例(機能廃絶例)であった。

顆粒の有効性はカプセルとほぼ同様であると考えられた。

有効性

	生存率	生着率	拒絶反応
生体腎移植	100% (15/15)	93.3% (14/15)	13.3% (2/15)
死体腎移植	2/2	2/2	0/2
全体	100% (17/17)	94.1% (16/17)	11.8% (2/17)

[大島 伸一 他：移植, 36(1)：20, 2001]

iii) カプセルから顆粒への切り換え試験²⁰⁾

対象及び投与方法： 腎移植後6ヵ月以上経過し、タクロリムスカプセルを12週間以上投与された移植腎機能などの全身状態が安定している患者を対象として、タクロリムスカプセルと同じ用法・用量にて顆粒を12週間投与した。拒絶反応又は副作用・臨床検査値異常変動が認められた場合には用量の変更は可とし、小児などで顆粒をそのまま投与することが困難な場合には、顆粒は水で懸濁して投与(用時調製)した。

結果： 有効性解析対象症例10例全例において、顆粒投与中に拒絶反応はみられず、移植腎機能は安定しており、カプセルと同様の効果が得られた。

顆粒投与中の血中濃度は、切り換え直前のカプセル投与時の血中濃度と同様のレベルで安定した推移を示した。

[大島 伸一 他：移植, 36(1)：20, 2001]

④ 心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

⑤ 重症筋無力症【カプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

該当資料なし

V. 治療に関する項目

⑥ 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

i) 後期第Ⅱ相用量検索試験（非高齢者）⁴¹⁾

対象及び投与方法： 過去の治療において他の DMARD の少なくとも 1 剤で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、本剤の臨床推奨用量を決定する目的で本剤の 1.5mg、3mg 又はそのプラセボ(P)を 1 日 1 回 16 週間経口投与し、本剤の有効性及び安全性を二重盲検群間比較法にて検討した。

結果： ACR20 改善率は用量依存的に高くなり、P 群と 1.5mg 群との間に有意差は認められなかったが、P 群と 3mg 群との間、並びに 1.5mg 群と 3mg 群との間に有意差が認められた。層別では、MTX 無効例における ACR20 改善率において P 群と実薬群(1.5mg 群及び 3mg 群)の間に有意差が認められた。随伴症状、臨床検査値異常変動及び感染症について、全事象並びに副作用の発現率は、P 群と実薬群(1.5mg 群又は 3mg 群)との間に有意差は認められず、また、1.5mg 群と 3mg 群との間にも有意差は認められなかった。有害事象による投与中止例が用量依存的に増加する傾向は認められなかった。腎機能に関する検査値異常の発現率は、P 群に比べて実薬群で高かった。概括安全度において、「安全である」の率で 1.5mg は P 群に有意に劣ったが、P 群と 3mg 群の間には有意差は認められなかった。ほとんどの副作用は、回復又は軽快した。

[Kondo, H. et al : J. Rheumatol. 31(2) : 243, 2004]

(注)関節リウマチに対する承認された用法・用量は「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。」である。

ii) 後期第Ⅱ相用量検索試験（高齢者）⁴²⁾

対象及び投与方法： 過去の治療において他の DMARD の少なくとも 1 剤で効果不十分な 65 歳以上の関節リウマチ患者を対象に、本剤の 1.5mg 又は 3mg を 1 日 1 回 16 週間経口投与し、本剤の有効性及び安全性を非盲検試験にて検討した。

結果： ACR20 改善率は 1.5mg 群 33.3%、3mg 群 44.0%であり、MTX 無効例での ACR20 の改善率は、1.5mg 群 42.9%、3mg 群 36.4%であったことから、本剤の 1.5mg/日及び 3mg/日はいずれも有効性を期待し得る用量であると考えられた。

副作用の発現率は、随伴症状では 1.5mg 群 18.8%、3mg 群 32.1%であり、3mg 群で高かった。臨床検査値異常変動及び感染症の発現率は両群で同様であった。主な副作用は、消化管障害及び BUN 上昇等の腎機能異常であった。概括安全度において、「安全である」の率は 1.5mg 群 59.4%、3mg 群 50.0%であったが、ほとんどの副作用は回復した。

重篤な副作用は、3mg 群で 2 例に嘔吐・食欲不振・頭痛・失見当識及び P 波消失・徐脈・不整脈・腎機能障害が発現(後者は安全性解析除外例)し、処置により回復した。これらのことから、高齢の関節リウマチ患者における本剤 3mg/日の安全性については、留意する必要があると考えられた。

以上より、65 歳以上の高齢者における臨床推奨用量は 1.5mg/日～3mg/日と推定された。

[社内報告書]

(注)関節リウマチに対する承認された用法・用量は「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。」である。

⑦ ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

V. 治療に関する項目

⑧ 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】^{54, 55)}

対象及び投与方法： 30mg/日以上ステロイド剤(経口又は点滴静注)を2週間以上投与したにもかかわらず効果の得られないステロイド抵抗性又は難治性の中等症～重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として本剤を投与した。本試験(後期第Ⅱ相試験(短期))では、タクロリムスの投与群として、高トラフ濃度目標群(以下高トラフ群、目標トラフ濃度 10～15ng/mL)と低トラフ濃度目標群(以下低トラフ群、目標トラフ濃度 5～10ng/mL)を設定し、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験を2週間実施した。初回の用法・用量を、1回 0.025mg/kg の1日2回経口投与とし、目標トラフ濃度を維持するため、盲検下で投与量の調節を行った。投与量の上限を 0.3mg/kg/日とした。

結果： 「DAI スコアによる改善度」でみた改善率は、高トラフ群 68.4%(13/19 例)、低トラフ群 38.1%(8/21 例)、プラセボ群 10.0%(2/20 例)であり、高トラフ群ではプラセボ群と有意差がみられたが、低トラフ群ではプラセボ群と有意差がなかった。

副作用の発現率は、高トラフ群 90.5%(19/21 例)、低トラフ群 50.0%(11/22 例)、プラセボ群 30.0%(6/20 例)であった。高トラフ群で高かったが、多くの症例で軽度であり、臨床上特に問題となるものはほとんど認めなかった。高トラフ群及び低トラフ群ともに発現率の高かった副作用は、血中マグネシウム減少及び手指振戦であり、高トラフ群でそれぞれ 38.1%(8/21 例)、19.0%(4/21 例)、低トラフ群でそれぞれ 14.3%(3/21 例)、9.1%(2/22 例)に認められた。

重篤な有害事象は高トラフ群に胃腸炎が1例、低トラフ群に敗血症が1例発現し、投与中止又は対症療法により回復した。以上より、活動期患者を寛解導入に導くにはタクロリムスの血中濃度を 10～15ng/mL(症状に応じて 5～10ng/mL)に調節維持する方法が適切と考えた。

[社内報告書]

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法・用量は「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。」である。

⑨ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

2) 比較試験

① 肝移植における拒絶反応の抑制⁵⁶⁾

国内では比較臨床試験を実施していないが、米国でシクロスポリンとの多施設無作為比較臨床試験が実施された。小児30例を含む肝移植患者263例に、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又は 0.05mg/kg を12時間かけて1日2回点滴静注し、内服可能になれば 0.15mg/kg を12時間ごとに経口投与した。なお副作用、血中濃度により投与量を調整した。両剤の1年生存率、1年生存率、急性拒絶反応発現率、及び副作用による投与中止率を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた。

[The U. S. Multicenter FK506 Liver Study Group : N. Engl. J. Med. 331(17) : 1110, 1994]

(注)肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。

肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認された経口剤の用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

i) 移植片対宿主病 (GVHD) 予防効果

国内¹⁾及び米国^{2,57)}でシクロスポリンとの無作為化非盲検群間比較試験を実施した。

国内において骨髄移植患者 68 例にタクロリムスを移植 1 日前より 1 回 0.075mg/kg、1 日 2 回経口投与(カプセル)、又は経口投与が可能になるまで 1 回 0.05mg/kg を 24 時間持続点滴した。投与量は臨床経過、血中濃度及び血清クレアチニン値をもとに調節した。両剤の累積急性 GVHD 発現率(grade II 以上)、累積生存率、累積再発率、随伴症状発現率及び臨床検査値異常発現率を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた。

また米国において、HLA 適合同胞間移植患者 165 例及び非血縁間移植患者 90 例に本剤を移植 1 日前より 1 回 0.03mg/kg、24 時間持続点滴し、内服が可能になれば経口投与に切り換えた。経口投与量は直近の静脈内投与量の 4 倍とした。両剤の累積急性 GVHD 発現率(grade II 以上)、累積生存率、累積再発率及び有害事象を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた。

[平岡 諱 他：今日の移植, 11(5)：649, 1998]

[Ratanatharathorn, V. et al. : Blood 92(7) : 2303, 1998]

[Nash, R. A. et al. : Blood 90(10) : Suppl. 1, Pt.1, 561a, 1997]

(注)骨髄移植に対する承認された注射液の用法・用量は、「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。」である。骨髄移植に対する承認された経口剤の用法・用量は、「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。」である。

ii) 移植片対宿主病 (GVHD) 治療効果

該当資料なし

③ 腎移植における拒絶反応の抑制 (一次治療)

腎移植における救済的治療については比較試験を実施していないが、一次治療についてシクロスポリンの historical data と比較した¹⁶⁾。

腎移植患者 82 例に移植 2 日前からタクロリムス 1 回 0.15mg/kg を経口投与(カプセル)し、術後は 1 回 0.10mg/kg を 24 時間持続点滴静注及び 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与(カプセル)とした。投与量は臨床経過及び血中濃度をもとに調節した。

両剤の 1 年生存率、生着率、拒絶反応及びステロイド節減効果を比較した結果、本剤の臨床的有用性が認められた。

[落合 武徳 他：移植, 29(6)：650, 1994]

④ 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

⑤ 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】³⁸⁾

対象及び投与方法： ステロイド非抵抗性*胸腺摘除及び非摘除の重症筋無力症患者を対象として、プラセボを対照とした 28 週の二重盲検群間比較試験を実施した。用法・用量は 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後の経口投与とした。併用ステロイド剤は治験薬投与 4 週後より 5mg/隔日/4 週の割合にて減量した。

結果： 有効性・安全性解析対象症例は 80 例(タクロリムス群 40 例、プラセボ群 40 例)であった。治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量は、プログラフ群 4.91mg/日、プラセボ群 6.51mg/日であり、両群間に有意差はみられなかった。ステロイド平均投与量(プレドニゾン換算量)の経時的変化では、両群とも投与 20 週後まで経時的に減少していた。プラセボ群ではその後増加傾向がみられたのに対し、タクロリムス群では投与終了時まで減少傾向を維持しており、最終時にはプラセボ群との間に有意差が認められた。また、ステロイド 75%減量達成率及びステロイド投与量 5mg/日以下達成率につ

V. 治療に関する項目

いても、最終時の評価では、両群間に有意差が認められた。

最終時の合計 QMG スコア(筋力の評価指標)及び合計 MG-ADL スコア(日常生活改善度の評価指標)は、プラセボ群では投与開始時に比べ悪化傾向がみられたのに対し、タクロリムス群では改善傾向がみられた。

有効性				
評価項目	時期	タクロリムス群 [n=40]	プラセボ群 [n=40]	検定
ステロイド平均投与量	治験薬投与 終了前 12 週間	4.91 ± 4.041mg/日	6.51 ± 4.889mg/日	p=0.078 ^{a)}
時期別 ステロイド平均投与量	最終時	3.81 ± 4.066mg/日	7.23 ± 7.319mg/日	p=0.008 ^{a)}
ステロイド投与量 75%減量達成率	最終時	67.5%	45.0%	p=0.034 ^{b)}
ステロイド投与量 5mg/日以下達成率	最終時	77.5%	52.5%	p=0.011 ^{b)}
合計 QMG スコア	最終時	4.4 ± 3.62	5.8 ± 5.09	p=0.187 ^{a)}
合計 MG-ADL スコア	最終時	1.2 ± 1.33	2.3 ± 3.00	p=0.054 ^{a)}

(平均 ± S.D.)

a) 治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量とした共分散分析

b) 治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量としたロジスティック回帰分析

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、タクロリムス群 87.5%(35/40 例)、プラセボ群 80.0%(32/40 例)で、2 群間に有意差を認めなかった。重篤な副作用は、タクロリムス群 2 例 2 件、プラセボ群 1 例 1 件にみられ、タクロリムス群 2 例(5.0%)では投与を中止した。副作用による死亡はなかった。

※ 治験薬投与開始前 12 週間(84 日間)のステロイド投与量の変動が 5mg/隔日以内である患者。ただし、治験薬投与開始前 4 週間(28 日間)のステロイド投与量は 20~40mg/隔日(1 日平均投与量として 10~20mg/日)の範囲内で変動なく一定であること。

[社内報告書]

⑥ 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】^{43, 58)}

ミゾリビン以外の既存 DMARD の 1 剤以上で効果不十分な非高齢の関節リウマチ患者を対象とした本剤 3mg/日とミゾリビン 150mg/日との 28 週間の二重盲検比較試験を実施した。無作為化された 204 例に治験薬が投与された。204 例の内訳は、タクロリムス群 103 例(MTX 効果不十分例 54 例、MTX 以外の DMARD 効果不十分例 49 例)、ミゾリビン群 101 例(MTX 効果不十分例 48 例、MTX 以外の DMARD 効果不十分例 53 例)であった。本剤の疾患活動性に対する改善効果はミゾリビンより優れていることが検証され、さらに MTX 効果不十分例に対してもミゾリビンより明らかに効果が高かった。ACR 基準による各評価項目の変化率の推移において、4 週後よりほとんどの項目で有意な群間差を認め、タクロリムス群では効果発現が早かった。したがって、本剤 3mg/日は、関節リウマチに対して高い有効性を示し得る薬剤であると考えられた。

有害事象(副作用)の発現率はミゾリビン群に比べタクロリムス群で有意に高く、クレアチニン上昇の発現率はタクロリムス群で多い傾向があり、血糖上昇発現率は両群で同様であった。タクロリムス群では本剤に特徴的な副作用が多く認められたが、ほとんどが回復した。有害事象(副作用)による中止率は、両群で同様であった。

[社内報告書]

[Kawai, T. et al. : J. Rheumatol. 33(11) : 2153, 2006]

V. 治療に関する項目

⑦ ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】⁴⁵⁾

対象及び投与方法： ステロイドだけでは治療困難な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を対象として、プラセボを対照とした 28 週の二重盲検群間比較試験を実施した。用法・用量は 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後の経口投与とした。

結果： 有効性解析対象症例は 63 例(タクロリムス群 28 例、プラセボ群 35 例)であった。最終時の疾患活動性合計スコア^{*}の変化率はプラセボ群に比べ有意に大きかった。個々の疾患活動性指標のうち、腎炎臨床所見の指標とされる 1 日尿蛋白量が、投与 4 週後からプラセボ群と比較して有意に減少し、28 週後まで持続した。また免疫学的活動性の指標となる抗体及び補体を改善し、特に補体は 4 週以降から早期に改善し、28 週後まで持続した。最終時の全般改善度でも、中等度以上の改善率がタクロリムス群 50.0%(13/26 例)、プラセボ群 8.6%(3/35 例)で 2 群間に有意差が見られた。

有害事象(副作用)の発現率は、タクロリムス群 92.9%(26/28 例)、プラセボ群 80.0%(28/35 例)で 2 群間に有意差を認めなかった。重篤な有害事象はタクロリムス群 4 例 4 件、プラセボ群 3 例 8 件にみられ、その処置として、治験薬の投与が中止されたのはタクロリムス群 5 例(17.9%)、プラセボ群 4 例(11.4%)であった。

※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)から成り、この合計スコアにより総合判定を行った。

[社内報告書]

⑧ 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】⁴⁶⁾

対象及び投与方法： 中等症~重症の難治性(ステロイド抵抗性^{*}、ステロイド依存性)潰瘍性大腸炎患者を対象として本剤を投与した。本試験(第Ⅲ相試験(短期))では、タクロリムスの目標トラフ濃度を後期第Ⅱ相試験(短期)の高トラフ群と同じ 10~15ng/mL に設定し、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験を 2 週間実施した。初期の用法・用量を主に 1 回 1~2.5mg(0.025mg/kg 相当)の 1 日 2 回経口投与とし、目標トラフ濃度を維持するために、盲検下で投与量の調節を行った。投与量の上限を 0.3mg/kg/日とした。

結果： 「DAI スコアによる改善度」でみた改善率は、タクロリムス群 50.0%(16/32 例)、プラセボ群 13.3%(4/30 例)であり、タクロリムス群ではプラセボ群に対し有意な改善がみられた。また、各評価項目(排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価)では、下部消化管内視鏡所見においてプラセボ群に対し有意差がみられた。

副作用の発現率は、タクロリムス群 59.4%(19/32 例)、プラセボ群 33.3%(10/30 例)であった。重篤な有害事象はみられなかった。

※ステロイド剤(経口又は点滴静注)30~40mg/日を 2 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者、もしくはステロイド剤(経口又は点滴静注)40mg/日以上あるいは 1mg/kg/日以上を 1 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者

[社内報告書]

(注)潰瘍性大腸炎に対する承認された用法・用量は「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。」である。

⑨ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

① 肝移植における拒絶反応の抑制⁵⁹⁾

1990～1991年に生体部分肝移植を受けた患者24例中、継続投与された16例の追跡調査結果(1992年時点)では、タクロリムス(経口剤はカプセル使用)治療が平均551日、最長792日に及んでいるが、拒絶反応は認められず、全例生存している。16例中14例は通常の生活が可能となっており、また、16例中14例でステロイドからの離脱が可能であった。この間、重篤な副作用、臨床検査値異常及び感染症は認められなかった。

[田中 紘一 他：今日の移植, 5(2) : 103, 1992]

② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

i) 移植片対宿主病 (GVHD) 予防効果^{1,60)}

a) 長期投与試験 (経口剤はカプセルを使用)

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験対象症例131例のうち、77例で移植後100日までの評価期間終了後もタクロリムスが継続投与された(中央値：381日間、最長：677日間)。これらの症例で移植後100日以降に新たに発症した、本剤との因果関係が否定できない随伴症状は5例(6.7%)、臨床検査値異常変動は15例(20.0%)であったが、いずれも移植後100日までの頻度(それぞれ40.0%、78.7%)を大きく下回った。

[平岡 諱 他：今日の移植, 11(5) : 649, 1998]

[岡本 真一郎 他：今日の移植, 11(5) : 637, 1998]

b) 追跡調査 (経口剤はカプセルを使用)^{1,60)}

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験対象症例131例のうち、有効性解析対象症例125例全例について追跡調査を実施した。移植後1年、2年、3年の累積慢性GVHD発現率、累積生存率及び原疾患の累積再発率は以下のごとくであった。

慢性GVHD発現率、生存率、再発率

	累積慢性GVHD発現率	累積生存率	累積再発率
1年	42.6%	75.8%	14.2%
2年	47.8%	66.0%	18.9%
3年	47.8%	62.6%	21.2%

[平岡 諱 他：今日の移植, 11(5) : 649, 1998]

[岡本 真一郎 他：今日の移植, 11(5) : 637, 1998]

c) 長期投与及び追跡調査 (経口剤は顆粒を使用)¹²⁾

第Ⅲ相試験の有効性解析対象症例9例のうち、5例で移植後100日までの評価期間終了後もタクロリムスが継続投与された(移植後112～270日間)。

移植後101日以降に認められた顆粒との因果関係が否定できない随伴症状・臨床検査値異常変動は、下肢浮腫及びトリグリセリド上昇各々1例であった。移植後101日以降、急性GVHD及び慢性GVHDの新たな発現はみられなかった。

第Ⅲ相試験の有効性解析対象症例9例の生存・死亡及び原疾患の再発について、タクロリムス投与中止・終了後も追跡調査を行った。その結果、観察時期の中央値は移植後327日で、原疾患の再発が1例、死亡はこの原疾患の再発による1例を含め2例認められた。

[平岡 諱 他：今日の移植, 13(3) : 277, 2000]

ii) 移植片対宿主病 (GVHD) 治療効果

該当資料なし

V. 治療に関する項目

③ 腎移植における拒絶反応の抑制⁶¹⁾

前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の有効性解析対象症例 104 例について、3 カ月の評価期間終了後も追跡調査を実施した。これらの症例の生存率及び生着率は以下のごとくであった(経口剤はカプセルを使用)。

			生存率、生着率			
調査期間			(3 カ月)	1 年	2 年	3 年
調査例数			104	104	104	61
生存	生体腎移植	死亡例数	0	0	0	0
		生存率	(100)	(100)	(100)	(100)
	死体腎移植	死亡例数	3	3	3	3
生存率		(91.2)	(91.2)	(91.2)	(91.2)	
	全 例	死亡例数	3	3	3	3
		生存率	(97.1)	(97.1)	(97.1)	(97.1)
生着	生体腎移植	非生着例数	0	0	1	2
		生着率	(100)	(100)	(98.6)	(95.9)
	死体腎移植	非生着例数	4	6	6	7*
生着率		(88.2)	(82.4)	(82.4)	(79.4)	
	全 例	非生着例数	4	6	7	9*
		生着率	(96.2)	(94.2)	(93.3)	(90.1)

(%)

(注)死亡例数、非生着例数には他剤切り換え後の死亡、非生着例も含む。

3 年生存率、生着率の算出においては調査期間が 3 年未満の症例も含まれるため累積生存率、累積生着率で示した。

*：この他に 3 年以降に機能廃絶した症例が 1 例(死体腎移植)あり。

また安全性については、継続投与中に新たに発現した副作用及び臨床検査値異常の発現頻度は、下記のごとく 3 カ月までの発現頻度に比べ減少した。

	投与期間別副作用及び臨床検査値異常発現頻度				
	～3 カ月	4 カ月～1 年	～2 年	2 年超	継続期間 (4 カ月以降)
副作用	77.4% (82/106)	21.5% (17/79)	7.1% (5/70)	3.1% (2/64)	26.6% (21/79)
臨床検査値異常	46.2% (49/106)	12.7% (10/79)	8.6% (6/70)	4.7% (3/64)	22.8% (18/79)

[打田 和治 他：移植, 29(6)：632, 1994]

④ 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

V. 治療に関する項目

⑤ 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】⁶²⁾

前期第Ⅱ相試験(評価期間：16週)を完了した16例のうち、継続投与を希望した12例を対象に、最長2年間(前期第Ⅱ相試験での評価期間16週を含む)の長期投与試験を実施した。8例で前期第Ⅱ相試験終了時にみられた効果(筋力等の改善)が持続、又は更に改善した。また、ステロイド剤を継続投与していた12例中2例でステロイド剤の減量が可能となった。

長期投与試験中に本剤との因果関係が否定できない随伴症状として1例に頭痛・眼痛・結膜出血がみられたが、いずれの症状も休薬及び対症療法により消失している。

臨床検査値異常変動として1例に軽度のγ-GTP上昇がみられたが、投与は継続された。

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験(評価期間：28週)を完了した73例(タクロリムス群38例、プラセボ群35例)又は第Ⅲ相非盲検非対照試験(評価期間：28週)を完了した10例のうち、継続投与を希望した70例を対象に、最長56週間(第Ⅲ相試験での評価期間28週を含む)の継続投与試験を実施した。ステロイド投与量は、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例及びプラセボ群移行例では試験期間を通して緩やかな減少傾向がみられ、第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例では前試験からの減量傾向が持続した。合計 QMG スコア及び合計 MG-ADL スコアは、第Ⅲ相プラセボ対照比較試験タクロリムス群移行例では試験期間を通して大きな変化はみられず、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験プラセボ群移行例及び第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例では試験期間内に減少傾向が認められた。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例 57.6%(19/33例)、プラセボ群移行例 71.0%(22/31例)、第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例 83.3%(5/6例)であった。前試験からタクロリムスを投与していた第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験タクロリムス群移行例と第Ⅲ相非盲検非対照試験移行例を併合したときの副作用は 61.5%(24/39例)であり、長期投与による副作用の増加はみられなかった。

[社内報告書]

⑥ 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

i) 国内における長期投与成績

複数の試験にまたがる国内の長期投与成績を統合し、6ヵ月以上投与238例、1年以上投与176例の成績について解析した結果、長期投与時に有効性が減弱する傾向は認められなかった。長期投与例での主な副作用は、腎機能異常、消化管障害及び耐糖能異常であった。長期投与継続により副作用発現率が増加する傾向は認めなかった。

ii) 米国長期投与試験⁶³⁾

成人関節リウマチ患者896例に12ヵ月間(投与日数別症例数：183日間以上621例、365日間以上228例、547日間以上24例)投与した。その結果、投与終了時のACR20改善率は38.4%であり、短期的な投与でみられたACR改善率は長期の投与期間中も維持され、効力が減弱することはなかった。また、896例中529例(59.0%)において副作用が発現した。主な副作用は、下痢、悪心及び振戦であった。器官別には、消化器障害、神経症状及び腎機能異常が多かった。重篤な副作用は24例に発現し、主なものは肺炎及び高血糖であった。大部分の有害事象の発現時期別頻度は、投与期間が長期になっても高くならなかった。(外国人データ)

[Yocum, D. E. et al. : Rheumatology 43(8) : 992, 2004]

⑦ ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】^{45, 51)}

第Ⅱ相試験(28週)から28週以降最長104週までの継続試験には13例が移行し、うち9例が104週以降の継続試験に移行したが、第Ⅱ相試験(28週)で得られた腎炎臨床所見及び免疫学的活動性に対する改善効果に減弱を認めなかった。また第Ⅲ相試験(28週)から第Ⅲ相試験(28週以降)に移行した29例についても同様であった。

第Ⅱ相試験(28週)開始時のステロイド投与量と比較して、104週までに9/13例(69.4%)が減量され、104週以降も継続投与を受けた9例中3例では、さらに維持量(5~15mg/日)まで減量され、ステロイド減量による明らかな症状悪化を認めなかった。

第Ⅲ相試験(28週)での主な副作用は、胃腸障害、鼻咽頭炎、NAG増加であったが、すべて既知の副作用であった。28週以降の継続試験を検討した結果、発現率が特に高くなる傾向はみられず、血清クレアチニンやクレアチニンクリアランスを含む腎機能パラメータの異常発現率が高くなる傾向もなかった。

[社内報告書]

V. 治療に関する項目

⑧ 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】⁴⁶⁾

第Ⅲ相試験(短期)においてタクロリムス投与により responder^{*}の基準を満たした潰瘍性大腸炎患者を対象に、開始後 10 週、合計 12 週の継続試験を実施した。ステロイド投与量(平均値)は、投与前の 24.2mg/日(21 例)から 12 週後 8.9mg/日(16 例)と漸減し、最終時のステロイド投与量は平均 10.6mg/日(21 例)であった。副作用の発現率は 76.2%(16/21 例)であり、振戦が最も多く 23.8%(5/21 例)に認められ、次いで NAG 増加が 19.0%(4/21 例)に認められた。なお、手指振戦及び NAG 増加の程度はいずれも「軽度」であった。
※排便回数及び顕血便がともに改善した症例

[社内報告書]

⑨ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 肝移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

該当資料なし

③ 腎移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

④ 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制

該当資料なし

⑤ 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】³⁹⁾

ステロイド抵抗性^{*}かつ胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象に、本剤を 1 回 3mg、1 日 1 回夕食後に 28 週間経口投与する非盲検非対照試験を実施した [中間成績]。本剤の投与量は 3mg/日を上限として適宜用量変更することを可とした。

最終時の合計 QMG スコア(筋力の評価指標)は、投与開始時と比較して 10 例中 8 例が減少、1 例が不変、1 例が悪化であった。合計 QMG スコアの平均値は、投与開始時 13.3±5.17 から最終時 10.6±6.17 まで経時的に減少した。また、最終時の合計 MG-ADL スコア(日常生活改善度の評価指標)は、投与開始時と比較して 10 例中 8 例が減少、1 例が不変、1 例が悪化であった。合計 MG-ADL スコアの平均値は、投与開始時 6.1±5.17 から最終時 3.9±3.14 まで経時的に減少した。

有効性

評価項目	時期	n=10
合計 QMG スコア	投与開始時	13.3±5.17
	最終時	10.6±6.17
合計 MG-ADL スコア	投与開始時	6.1±2.42
	最終時	3.9±3.14

(平均±S.D.)

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は 70.0%(7/10 例)であった。副作用による死亡、重篤な副作用はなく、副作用による投与中止例もなかった。

※40mg/日以上ステロイド治療(4 週間以上)にもかかわらず、症状の安定が得られない患者

[社内報告書]

V. 治療に関する項目

⑥ 関節リウマチ【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

i) 高齢者試験⁴⁴⁾

過去の治療において既存のDMARDの少なくとも1剤で効果不十分な高齢者(65歳以上)を対象に、本剤1.5mg/日から投与を開始し、3mg/日まで増量可能とする非盲検非対照試験を実施した。有効性解析対象症例54例において、ACR20改善率は50.0%(27/54例)であった。層別でのACR20改善率は、増量例45.8%、非増量例53.3%であった。MTX効果不十分例におけるACR20改善率は40.0%、MTX以外のDMARD効果不十分例では58.6%であった。安全性解析対象症例54例において、重篤な副作用は2例に5件(アレルギー性血管炎・好中球増多・リンパ球減少、血糖上昇・HbA_{1c}上昇)認められたが、いずれも本剤の投与中止により回復した。主な副作用は、腎機能検査値異常であり、他に皮膚障害、消化管障害及び耐糖能異常が多かった。発現した副作用の多くは回復した。本剤が増量された24例において、増量後にクレアチニン値が上昇する傾向は認められなかった。

[Kawai, S. et al. : Rheumatology 45(4) : 441, 2006]

ii) 米国MTX併用二重盲検比較試験及び継続試験⁶⁴⁾

米国において、発症後6ヵ月以上経過したメトトレキサート(MTX)効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、MTX単独投与と、本剤3mg/日とMTXとの併用投与の6ヵ月間の二重盲検比較試験並びに以降6ヵ月間の継続非盲検試験を行った。

本剤3mg/日とMTX(最大25mg/日)との併用は、関節リウマチ患者における疼痛関節数及び腫脹関節数の減少に効果的であることが示され、またびらん性関節リウマチ患者においてはこれら薬剤の併用により構造的損傷を遅延できる事が示唆された。更に、ACR改善率に経時的な減弱は認められず、逆にこれら併用薬剤の投与期間が長くなるに伴いACR改善率は増加すると考えられた。また、関節リウマチの治療における本剤3mg/日とMTX併用時の副作用は、MTX単独投与時より多いが、临床上問題となる可能性は低いと考えられた。(外国人データ)

[社内報告書]

⑦ ループス腎炎【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

該当資料なし

⑧ 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】⁴⁷⁾

重症の難治性(ステロイド抵抗性^{*}、ステロイド依存性)潰瘍性大腸炎患者を対象に、最長12週の試験を実施した。「DAIスコアによる改善度」でみた最終時(投与12週後又は中止時)の改善率は6/9例で、DAIスコアの各評価項目についても、全項目でスコアの低下がみられた。臨床的寛解に至った症例は6/9例、内視鏡的寛解に至った症例は3/9例、寛解導入に至った症例は5/9例であった。ステロイド投与量(平均値)は、投与開始前38.9mg/日から12週後8.6mg/日と漸減した。全例に副作用がみられたが、ほとんどが軽度であった。

※ステロイド剤(経口又は点滴静注)40mg/日以上あるいは1mg/kg/日以上を1週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者

[社内報告書]

V. 治療に関する項目

⑨ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】⁴⁸⁾

多発性筋炎・皮膚筋炎(皮膚限局型皮膚筋炎を含む)に間質性肺炎を合併し、初発又は寛解導入・安定化後の再発のために治療を必要とする患者を対象に、ステロイドと併用して本剤を1日2回朝・夕食後に52週間経口投与する非盲検非対照試験を実施した。本剤の投与量は、初期投与量を0.075mg/kg/日、定期的に全血中トラフ濃度を測定し、臨床反応・忍容性に応じて最大投与量0.3mg/kg/日、全血中トラフ濃度5~10ng/mLの範囲で調節した。

有効性解析対象症例25例において、全生存率(Overall survival)は88.0%(52週時点で25例中22例生存)、無増悪生存率は76.4%(52週時点で25例中20例生存)であった。

また、呼吸器検査及び動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADL及びQOL指標の変動、胸部CT所見の変化については、ほとんどの項目で投与開始前に比べ改善が認められた。ステロイド投与量(中央値)は、治療開始時0.9381mg/kg/日から52週後0.1869mg/kg/日まで減量が可能であった。

副作用は25例全例(100%)に認められた。主な副作用は、血中免疫グロブリンG減少、便秘、糖尿病、脂質異常、間質性肺疾患などであった。多くは、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患領域で行った製造販売後調査と比較して、新たな対策を要する事象は認められなかった。死亡例は4例で、死亡に至った有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は8例認められたが、転帰はすべて回復又は軽快であった。

[社内報告書]

(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)

市販後の調査から得られた成績は以下のとおりであった。なお、1日投与量及び血中濃度(経口投与はトラフ値)については「VII. 薬物動態に関する項目」を、移植領域の安全性については「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目を参照すること。

① 肝移植における拒絶反応の抑制⁵⁾

肝移植における拒絶反応の抑制に対するプログラフ(カプセル、注射液)の使用実態下での安全性ならびに有効性と、これらに影響を与える要因の把握を目的として1993~2003年に調査を行った。

その結果、6ヵ月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった。

[社内報告書]

② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制¹¹⁾

骨髄移植後における拒絶反応及び移植片対宿主病(以下GVHDと略)の抑制に対するプログラフ(注射液、カプセル、顆粒)の使用実態下での安全性ならびに有効性と、これらに影響を与える要因の把握を目的として、予防投与は1999~2004年に、治療投与は1994~2004年に調査を行った。

[予防投与]

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。なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

[治療投与]

急性GVHDに対する有効率は、56.8%(42/74例)であった。

[社内報告書]

③ 腎移植における拒絶反応の抑制¹⁹⁾

腎移植における拒絶反応の抑制に対するプログラフ(注射液、カプセル、顆粒)の使用実態下での安全性ならびに有効性と、これらに影響を与える要因の把握を目的として1996~2006年に調査を行った。

その結果、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%、小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった。

[社内報告書]

V. 治療に関する項目

④ 心移植における拒絶反応の抑制

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²⁶⁾。

[社内報告書]

⑤ 肺移植における拒絶反応の抑制

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²⁹⁾。

[社内報告書]

⑥ 膵移植における拒絶反応の抑制

市販後の調査における膵移植一次治療症例(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⁾。

[社内報告書]

⑦ 重症筋無力症

使用実態下における安全性・有効性及びその他適正使用に関する情報を得ることを目的に、2010～2012年胸腺非摘除あるいはステロイド非抵抗性の重症筋無力症患者を対象に特定使用成績調査を行った。その結果、有効性解析対象症例173例における投与28週後の全般改善度は「有効以上」は59.5%(103/173例)、「やや有効以上」は89.0%(154/173例)、1年後では「有効以上」72.3%(94/130例)、「やや有効以上」93.8%(122/130例)であった。安全性解析対象症例174例中58例(33.3%)に101件の副作用が認められた。主な副作用は糖尿病、腎機能障害、耐糖能障害、下痢であった⁴⁰⁾。

[若杉直子 他：新薬と臨床, 63(11)：1772, 2014]

○関節リウマチに対する製造販売後臨床試験の結果⁶⁵⁾

本剤の関節破壊進展防止効果の有無について明確にするため、国内で使用されている抗リウマチ薬メトトレキサート、サラゾスルファピリジン又はブシラミンのいずれかの併用下で、早期RA患者における関節破壊進展に対する抑制効果、有効性及び安全性をプラセボを対照とした二重盲検法により評価した。

対象： DMARDで効果不十分な早期RA患者123例

投与方法： 前治療のDMARDに追加して、プログラフ3mg又はプラセボを1日1回経口投与

投与期間： 52週間

主要評価項目： Modified Sharp法による合計スコア

副次的評価項目： Modified Sharp法による骨びらん及び関節裂隙狭小化スコア、新たな骨びらんの発生、ACR改善基準判定とその各評価項目、EULAR改善基準判定、DAS28

有効性： FASにおける52週時の合計スコア変化量(年間進行度)は、プログラフ群 4.66 ± 6.59 、プラセボ群 5.59 ± 7.12 であった。また、52週時の骨びらんスコア変化量は、プログラフ群 2.02 ± 3.52 、プラセボ群 2.77 ± 3.82 、関節裂隙狭小化スコア変化量は、プログラフ群 2.64 ± 4.10 、プラセボ群 2.82 ± 3.86 であった。

安全性： 有害事象発現率はプログラフ群では86.9%(53/61例、211件)、プラセボ群では79.0%(49/62例、141件)であった。器官分類別では、感染症および寄生虫症、臨床検査、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害が多くみられた。胃腸障害はプログラフ群でプラセボ群に比べて発現率が高かったが、その他の事象の発現率は、両群で差はみられなかった。

[社内報告書]

V. 治療に関する項目

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

全身型重症筋無力症※【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

承認条件として実施予定の内容は以下の通りである。

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査(有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む)を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

※「全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、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)」の効能・効果追加時に付与：2000年9月

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

シクロスポリン等の免疫抑制剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

タクロリムスの免疫抑制作用は、主としてT細胞による分化・増殖因子の産生を阻害することにより発揮されるが、この産生阻害はメッセンジャーRNAへの転写レベルで抑制されることに基づくと考えられている。タクロリムスは細胞内でタクロリムス結合蛋白(FKBP)と結合して作用を発揮すると考えられているが、この蛋白はシクロスポリン結合蛋白であるシクロフィリンとは全く異なることが明らかとなっている。この結合蛋白の相違がタクロリムスとシクロスポリンとの作用の相違及び強度の相違として現れていると思われる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 免疫系に対する作用⁶⁶⁻⁶⁸⁾

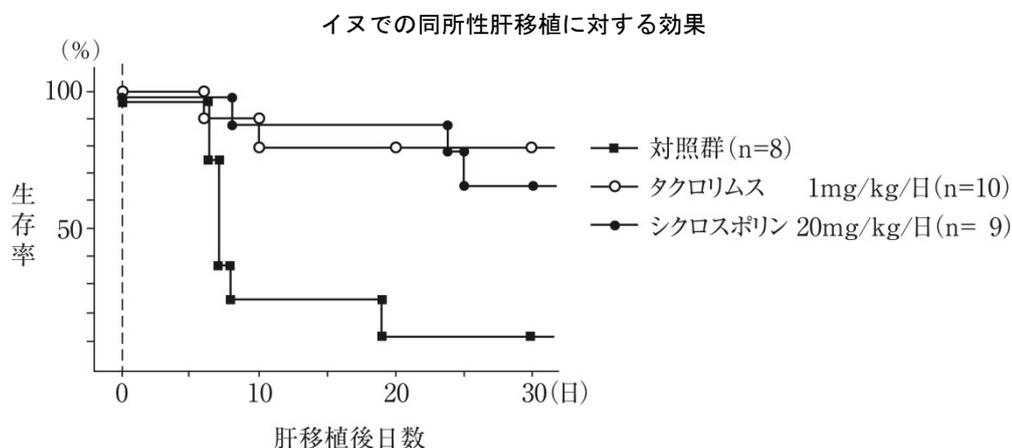
マウスの脾臓細胞を用いたリンパ球混合培養反応において、インターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、ヒト末梢血単核球を抗CD3/CD28で刺激する反応において、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF) α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する。一方、骨髄細胞の増殖抑制作用はこれらの作用に比較して弱く、選択性が示されている。

2) 免疫系以外に対する作用⁶⁹⁻⁷¹⁾

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。

3) 臓器移植モデルに対する作用

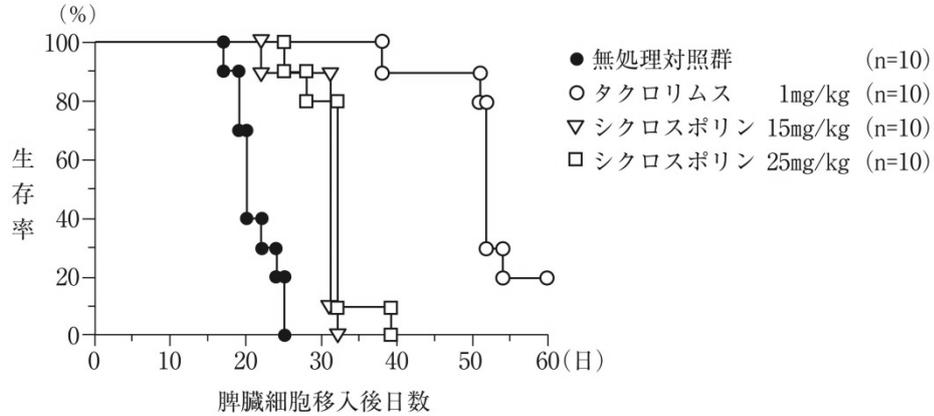
①動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル⁷²⁾、イヌ⁷³⁾、ラット⁷⁴⁾)。



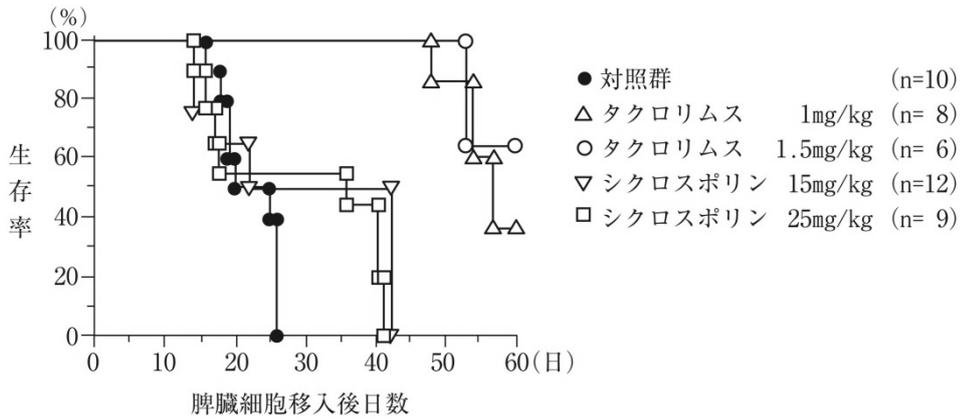
VI. 薬効薬理に関する項目

②移植片対宿主病モデルにおいて、予防的及び治療的投与のいずれにおいても移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁷⁵⁾、ラット^{76,77)}。

ラット移植片対宿主病に対するタクロリムス及びシクロスポリンの効果(予防的投与)

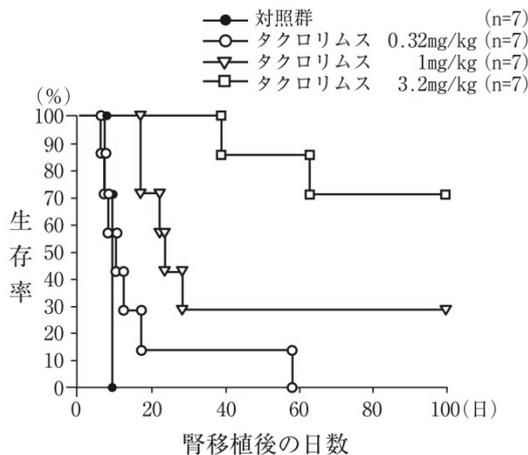


ラット移植片対宿主病に対するタクロリムス及びシクロスポリンの効果(治療的投与)

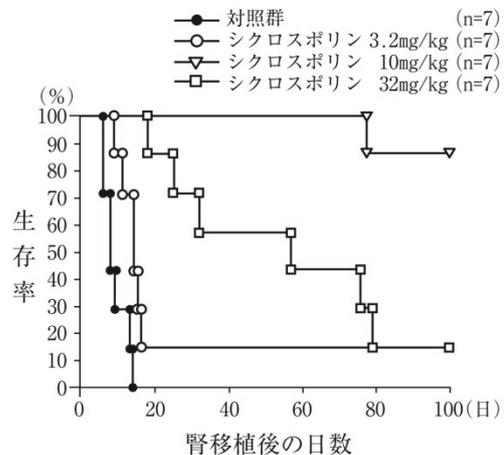


③腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ⁷⁸⁾、イヌ⁷⁹⁾、ラット⁸⁰⁾。

ラットでの腎移植に対する
タクロリムスの効果



ラットでの腎移植に対する
シクロスポリンの効果



VI. 薬効薬理に関する項目

④心移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を抑制し、生着期間を延長させる(ラット)⁸¹⁾。

ラット異所性心移植に対するタクロリムスの効果

薬剤	投与量(mg/kg)	例数	移植心生着日数(日)
対照	—	5	6(3匹),7,8
タクロリムス	0.32	8	5,6(3匹),7,9,10,11
	1.0	8	9,35,68,>100(5匹)
	3.2	8	6,26,45,>100(5匹)
	10.0	8	15*,21,25*,>100(5匹)
	シクロスポリン	3.2	6
	10.0	8	5,18,>100(6匹)

* : 生着死亡例

⑤肺移植モデルにおいて、生存期間を延長させる(イヌ)⁸²⁾。

イヌ肺移植に対するタクロリムスの効果

薬剤	投与量(mg/kg)	投与経路	例数	生存日数(日)及び死亡原因
対照	—	—	5	7~20(4匹) ^{a,13^b}
タクロリムス	0.1	筋注*	5	7 ^a ,>28(4匹)
シクロスポリン	20	経口	5	>28(5匹)

a : 拒絶 b : 気管支吻合部離解のため犠牲死

* : 0.1mg/kg の筋肉内投与量は 0.32~1mg/kg の経口投与量に相当すると推測される⁶⁹⁾。

⑥膵移植モデルにおいて、生着期間を延長させる(イヌ)⁸³⁾。

イヌ膵移植に対するタクロリムスの効果

投与群	投与量(mg/kg)	例数	移植膵生着日数(日)
対照	—	5	7,9,11,12,21
連日投与	0.1 筋注	7	7,8,11,12,13,22,27
	0.2 筋注	4	10,18,21,33
	0.3 筋注	5	18,18,19,26,73
	1.0 経口	5	19,24,29,30,53
短期大量投与	1.0×5日(4~8日)筋注	5	18,21,24,38,44
	1.0×3日(4~6日)筋注 ^a	6	21,28,31,50,63,73

a : 20日以上生着例には10日毎に1.0mg/kg筋注投与した。

⑦小腸移植モデルにおいて、生存期間を延長させる(ラット)⁸⁴⁾。

薬剤	筋注投与量(mg/kg)	例数	生存日数(日)
対照	—	11	6,6,7,7,7,7,7,8,9,9
タクロリムス	2 ^a	10	7,9,13,25,33,36,38,96,118,131
シクロスポリン	20 ^b	7	5,7,9,10,11,13,23

a : 術後8~30日は1mg/kgを隔日投与

b : 術後8~30日は20mg/kgを隔日投与

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 重症筋無力症モデルに対する作用⁸⁵⁾

<参考>

ラット重症筋無力症モデルにおいて、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(MEPP)の振幅を改善する。

ヒト α 125-147^{注)}で誘導した自己抗体と MEPP に対する作用

処置群	ラット No.	抗ラット AChR 抗体 (nmol/L)	MEPP 振幅(mV) n : 測定回数	
Control(無処置正常群) (平均±S.D.)	計 10 匹	0.024±0.032	0.72±0.104 (n=100 10 匹×10 回)	
プラセボ (腹腔内投与) (計 5 匹)	1	0.99	0.59±0.140 (n=20)	***
	2	0.75	0.47±0.227 (n=20)	***
	3	0.78	0.65±0.196 (n=20)	
	4	1.06	0.62±0.240 (n=20)	**
	5	0.68	0.46±0.217 (n=20)	***
タクロリムス 1mg/kg/day(腹腔内投与) (計 5 匹)	1	0.16	0.73±0.211 (n=20)	
	2	0.23	0.72±0.167 (n=20)	
	3	0.18	0.68±0.231 (n=20)	
	4	0.26	0.73±0.166 (n=20)	
	5	0.50	0.53±0.234 (n=20)	*

MEPP 試験では F-test の後、Student t-test 又は Welch t-test で検定した

Control(無処置正常群)に対して有意差あり *P<0.05、**P<0.01、***P<0.005

注)ヒトアセチルコリン受容体 α サブユニット残基番号 125-147

5) 関節炎モデルに対する作用⁸⁶⁻⁸⁹⁾

ラット関節炎モデルにおいて、炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節における炎症並びに骨・軟骨病変を改善する。

ラットコラーゲン関節炎における膝関節病変の組織学的検討

処置	投与量 (mg/kg)	スコア				
		炎症細胞浸潤	滑膜細胞増生	関節軟骨破壊	骨破壊	合計
無処置		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
対照		1.5±0.4 ^{##}	1.8±0.2 ^{##}	0.9±0.3 ^{##}	0.7±0.3 [#]	4.9±1.0 ^{##}
プラセボ		2.1±0.4	2.1±0.3	0.9±0.2	0.9±0.2	6.0±1.1
タクロリムス	1.0	1.9±0.4	1.6±0.5	1.2±0.4	0.8±0.3	5.5±1.3
	1.8	0.7±0.3	0.6±0.3*	0.2±0.2	0.2±0.2	1.7±1.0*
	3.2	0.0±0.0*	0.0±0.0**	0.0±0.0*	0.0±0.0	0.0±0.0**

平均値±標準誤差(n=10)

プラセボ：本試験に用いたタクロリムスに含まれる賦形剤

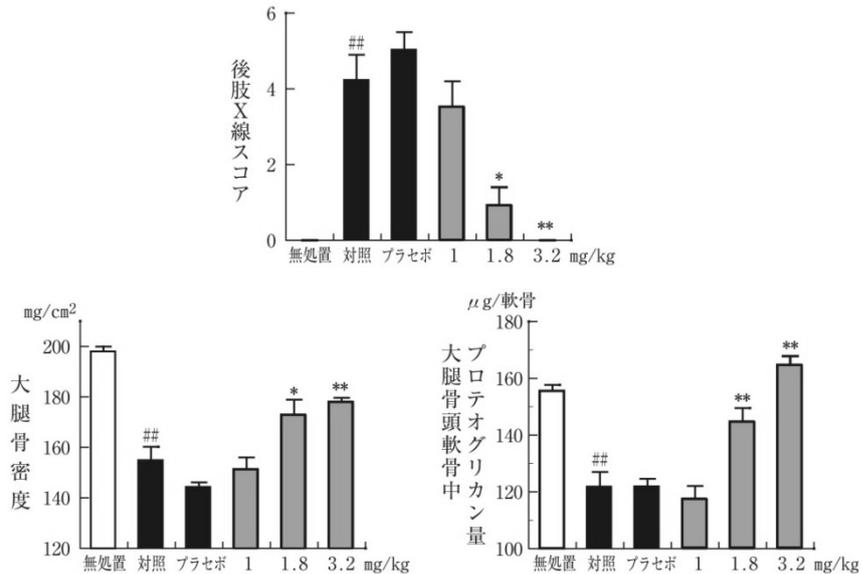
0：正常、1：軽度、2：中等度、3：高度

#, ##：無処置群と比較して P<0.05、P<0.01 で有意(Wilcoxon の順位和検定)

*, **：対照群と比較して P<0.05、P<0.01 で有意(Kruskal-Wallis モデルによる Dunnett の多重比較)

VI. 薬効薬理に関する項目

ラットコラーゲン関節炎における骨・軟骨病変に対するタクロリムスの作用



平均値±標準誤差(n=10)

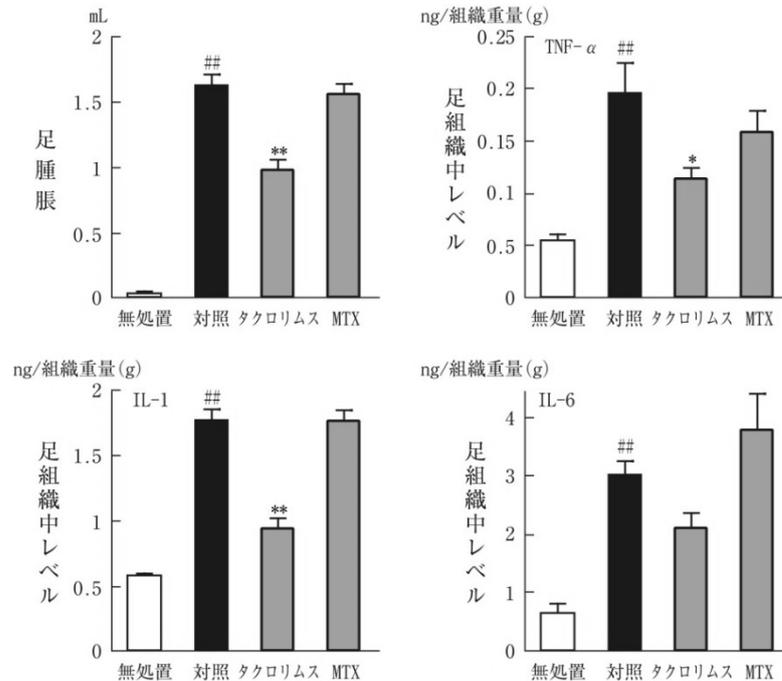
プラセボ：本試験に用いたタクロリムスに含まれる賦形剤

##：無処置群と比較して P<0.01 で有意(X線スコアは Wilcoxon の順位和検定、大腿骨密度及びプロテオグリカン量は t 検定)

*, **：対照群と比較して P<0.05、P<0.01 で有意(X線スコアは Kruskal-Wallis モデルによる Dunnnett の多重比較、大腿骨密度及びプロテオグリカン量は Dunnnett の多重比較)

X線スコアは、左後肢における踵骨、足根骨、足根骨間及び足根骨と距骨との間、中足骨、及び脛骨の破壊の程度をそれぞれ 0(正常)、1(中等度)、2(高度)の3段階に分けてスコア化した合計点数を示す。

ラットアジュバント関節炎における足組織中炎症性サイトカインに対する作用 (治療的投与：3日間)



平均値±標準誤差(n=5) タクロリムス：5mg/kg、MTX：メトトレキサート 1mg/kg

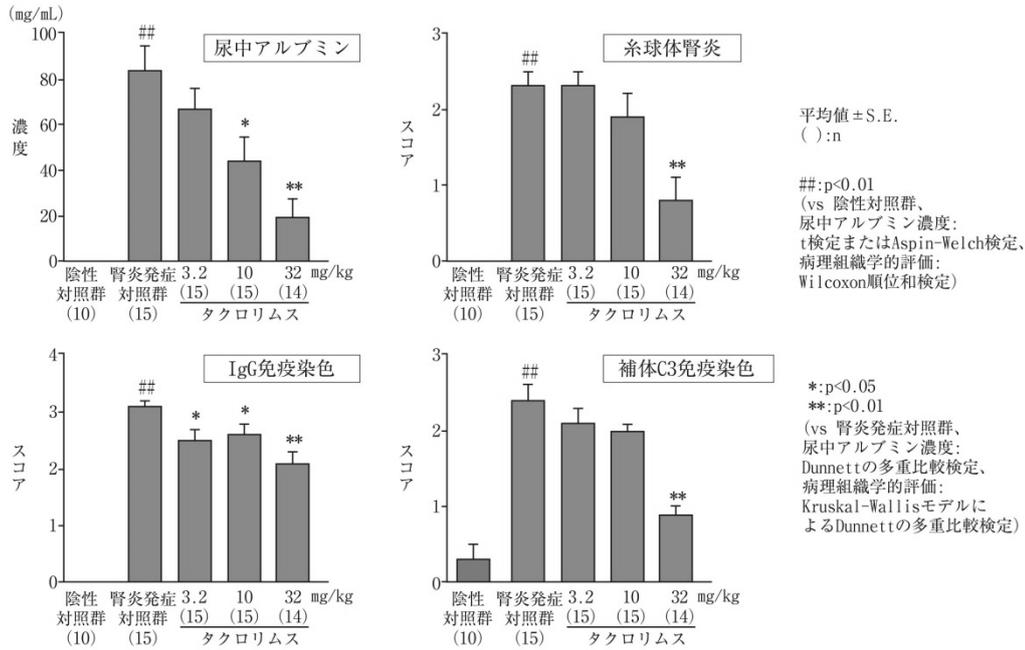
##：無処置群と比較して P<0.01 で有意(t 検定)

*, **：対照群と比較して P<0.05、P<0.01 で有意(Dunnnett の多重比較)

VI. 薬効薬理に関する項目

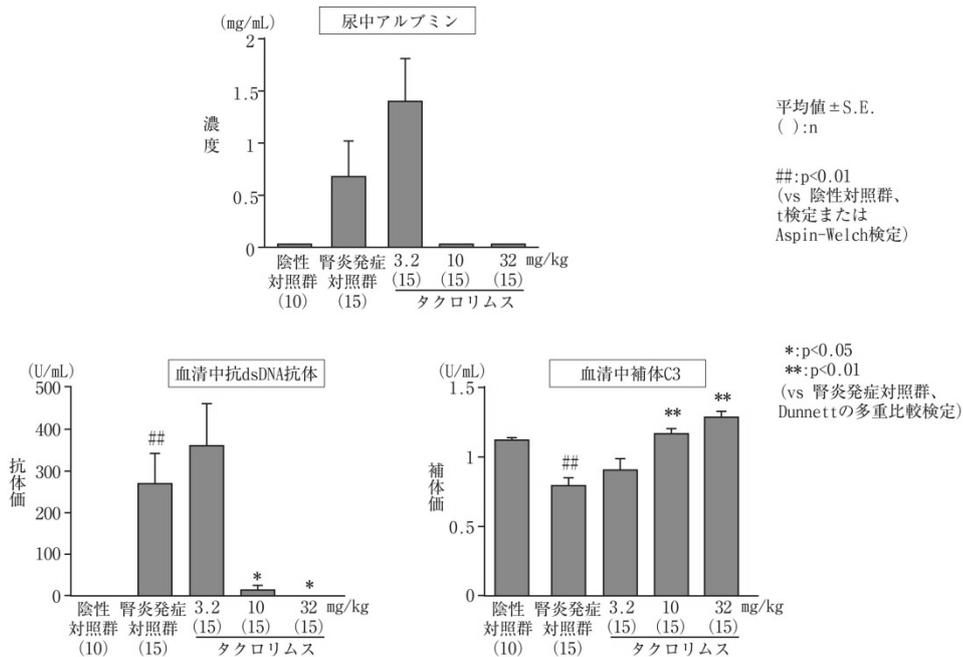
6) 腎炎モデルに対する作用

①マウス GVH 腎炎モデルにおいて自己免疫成立後からの投与により、尿中アルブミン濃度の上昇を抑制し、糸球体腎炎病理像の悪化を抑制した⁹⁰⁾。



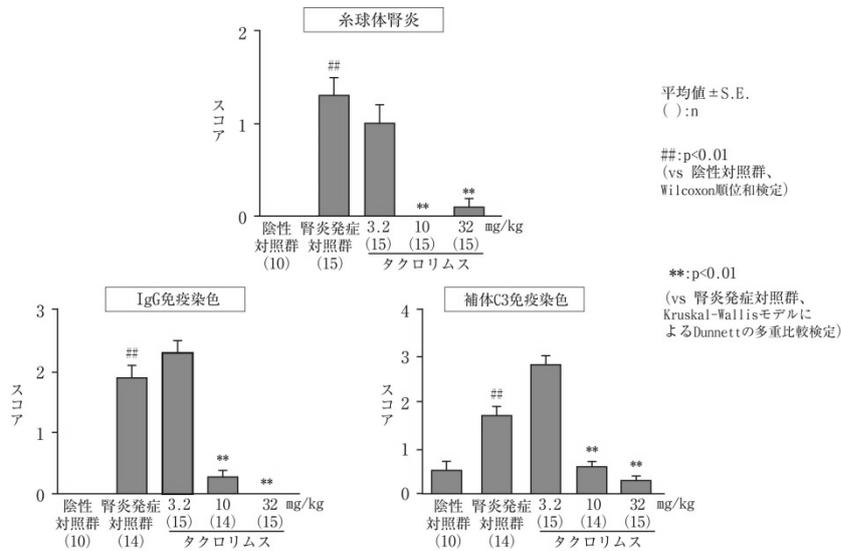
【試験方法】 マウスGVH腎炎モデルを用いて、タクロリムスを脾細胞移入開始後28日目から1日1回28日間反復経口投与し、尿中アルブミン濃度測定および腎臓の病理組織学的評価を実施した。

②マウス GVH 腎炎モデルにおいて脾細胞移入時からの予防的投与により、血清中自己抗体 [抗二重鎖DNA(dsDNA)抗体] の上昇及び血清中補体 C3 の低下を抑制し、免疫複合体の糸球体への沈着を抑制した⁹¹⁾。



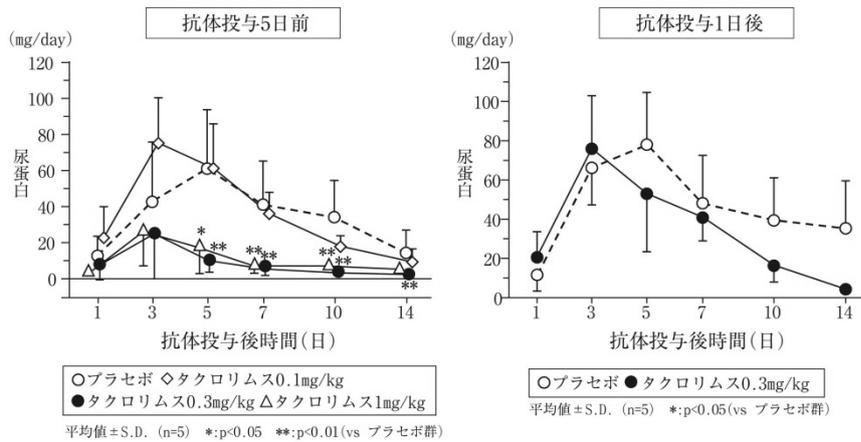
【試験方法】 マウスGVH腎炎モデルを用いて、タクロリムスを脾細胞移入開始後4日目から1日1回24日間反復経口投与し、尿中アルブミン濃度、血清中抗dsDNA抗体価および血清中補体C3を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

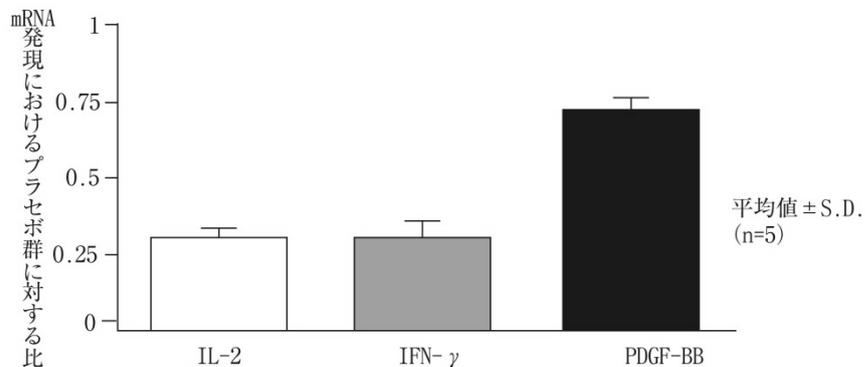


【試験方法】 マウスGVH腎炎モデルを用いて、タクロリムスを脾細胞移入開始後4日目から1日1回24日間反復経口投与し、腎臓の病理組織学的評価を実施した。

③ラット抗Thy1.1抗体誘発腎炎モデルにおいて、尿蛋白の増加を抑制するとともに、糸球体におけるIL-2、IFN- γ の mRNA 発現を抑制した⁹²⁾。



【試験方法】 抗Thy1.1モノクローナル抗体を静脈内注射し、腎炎を発症させたラットに、抗Thy1.1抗体投与5日前または1日後から屠殺前日までタクロリムス0.3mg/kgを1日1回反復筋肉内投与した。抗体投与1、3、5、7、10、14日後に24時間蓄尿を採集し、尿蛋白量を測定した。

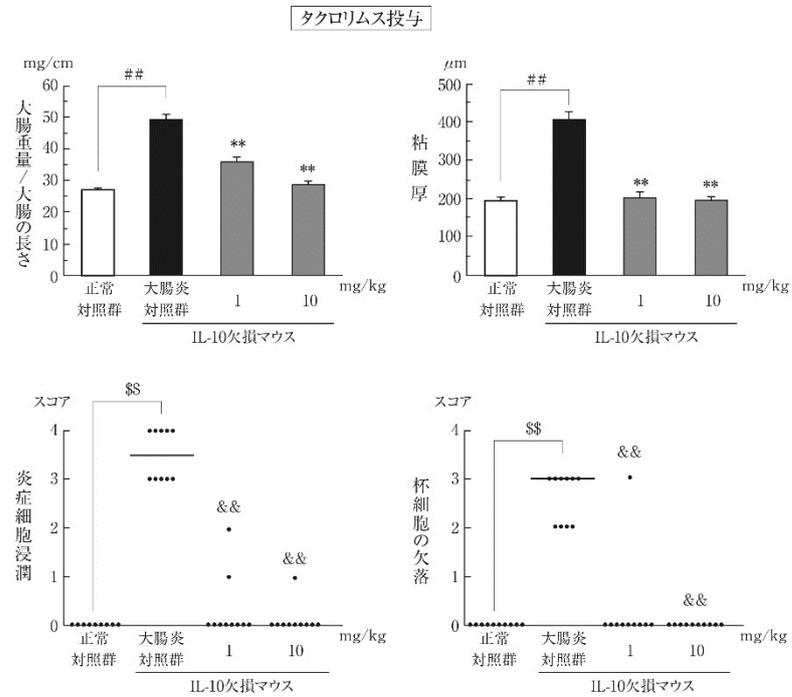


【試験方法】 抗Thy1.1モノクローナル抗体を静脈内注射し、腎炎を発症させたラットに、抗Thy1.1抗体投与1日後から屠殺前日までタクロリムス0.3mg/kgを1日1回反復筋肉内投与した。抗体投与5日後の腎臓より糸球体のRNAを調製し、IL-2およびIFN- γ の mRNA 発現量を逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法により測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

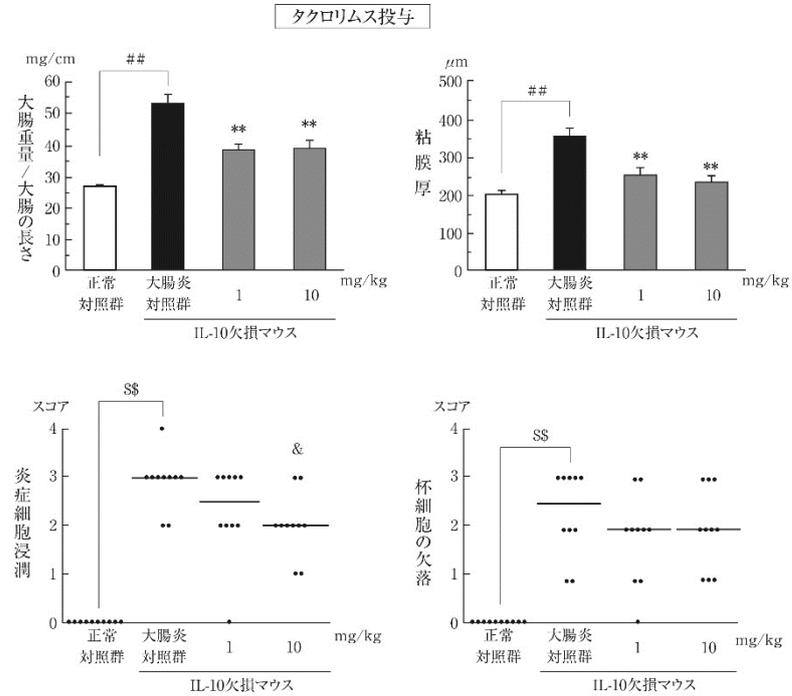
7) 大腸炎モデルに対する作用

①大腸炎が未発症もしくは軽微と考えられる 4 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、経口投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落を抑制する⁹³⁾。



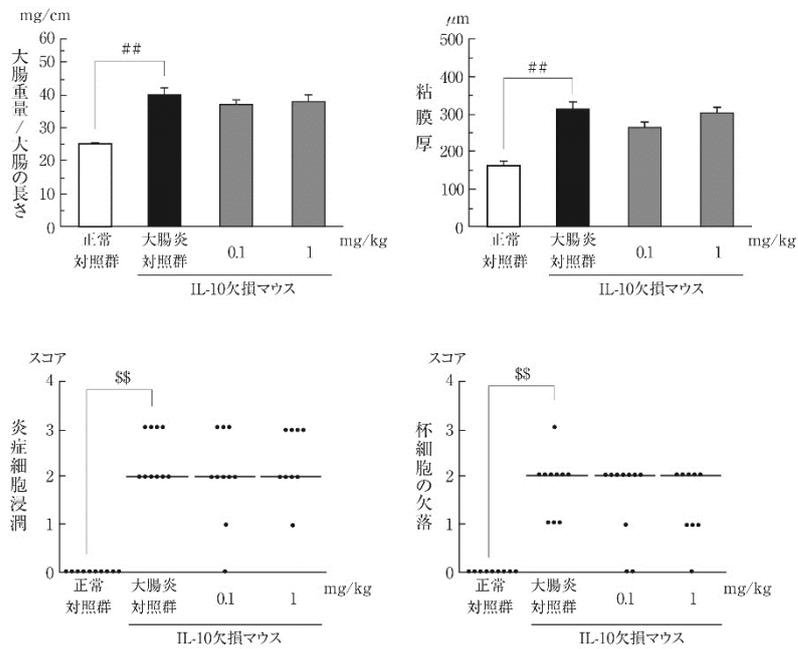
VI. 薬効薬理に関する項目

②大腸炎を既に発症していると推定される9週齢のIL-10欠損マウスにおいて、経口投与時に単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤を抑制する⁹³⁾。



VI. 薬効薬理に関する項目

プレドニゾン投与



n=10(プレドニゾンの正常対照群、1mg/kg 投与群は n=9)

平均値±標準誤差(大腸重量/大腸の長さ、粘膜厚)

スコア全数プロット及び中央値(炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落)

スコア 0 : 著変なし、1 : 軽度、2 : 中等度、3 : 高度、4 : 極めて高度

: $P < 0.01$ (vs 正常対照群、Student t 検定又は Aspin-Welch 検定)

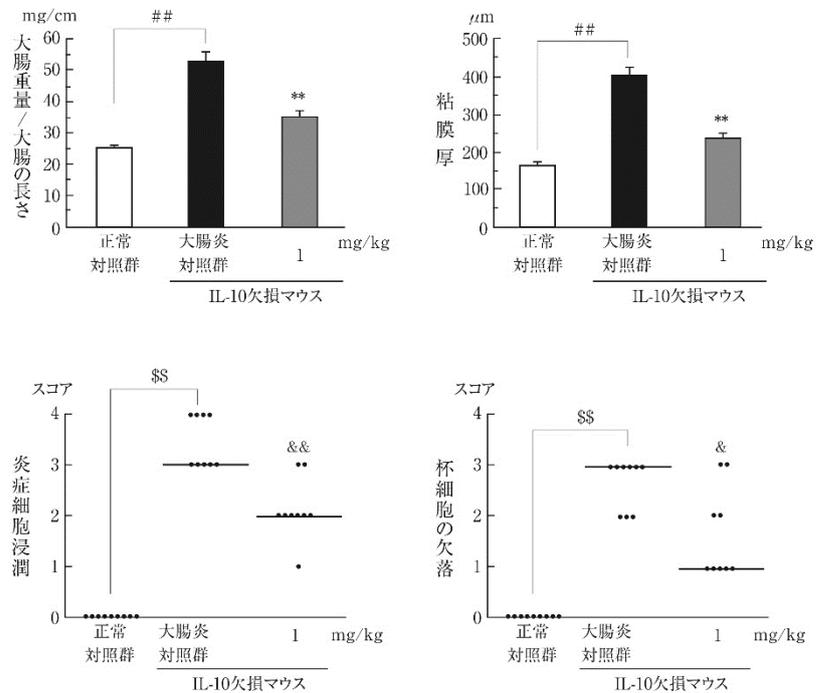
** : $P < 0.01$ (vs 大腸炎対照群、Dunnett の多重比較検定)

\$\$: $P < 0.01$ (vs 正常対照群、Wilcoxon 順位和検定)

& : $P < 0.05$ (vs 大腸炎対照群、Steel の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

③大腸炎が未発症もしくは軽微と考えられる 4 週齢の IL-10 欠損マウスにおいて、皮下投与時に単位長さ当たり的大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落を抑制する⁹⁴⁾。



n=9

平均値±標準誤差(大腸重量/大腸の長さ、粘膜厚)

スコア全数プロット及び中央値(炎症細胞浸潤、杯細胞の欠落)

スコア 0: 著変なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度、4: 極めて高度

##: P<0.01(vs 正常対照群、Student t 検定又は Aspin-Welch 検定)

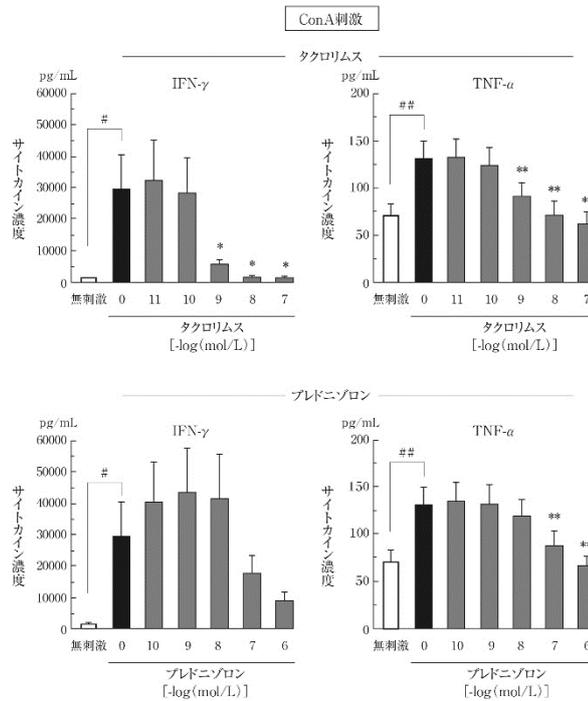
** : P<0.01(vs 大腸炎対照群、Student t 検定又は Aspin-Welch 検定)

\$\$: P<0.01(vs 正常対照群、Wilcoxon 順位和検定)

& : P<0.05、&& : P<0.01(vs 大腸炎対照群、Wilcoxon 順位和検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

④9 週齢の IL-10 欠損マウスから採取した大腸 LPMC において、ConA 又は LPS の刺激による IFN- γ 及び TNF- α 産生増加をタクロリムスは有意に抑制する (*in vitro*)⁹⁵。



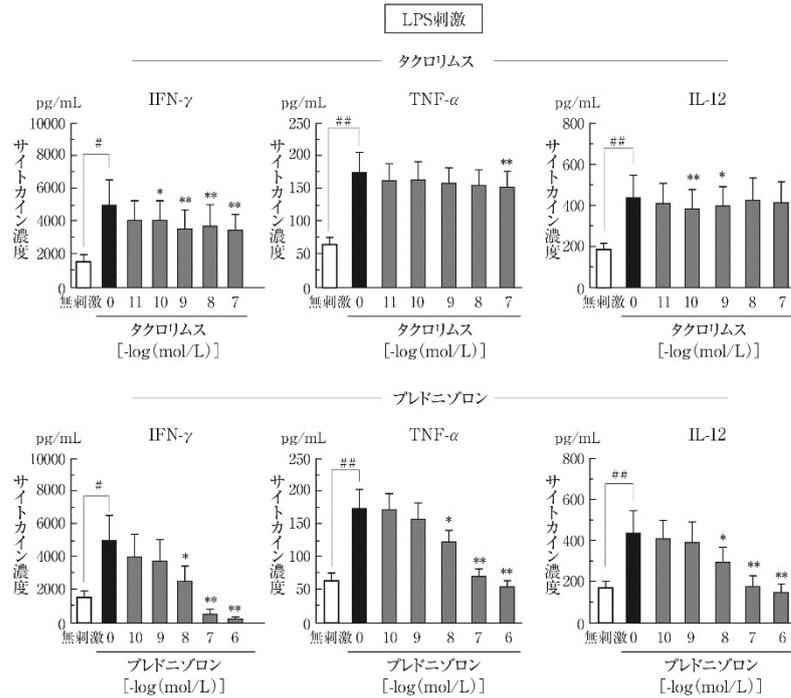
n=10

平均値±標準誤差

: P<0.05, ## : P<0.01(vs 無刺激群、Paired-t 検定)

* : P<0.05, ** : P<0.01(vs 0mol/L 群、個体間の差を考慮した Dunnett 法)

VI. 薬効薬理に関する項目



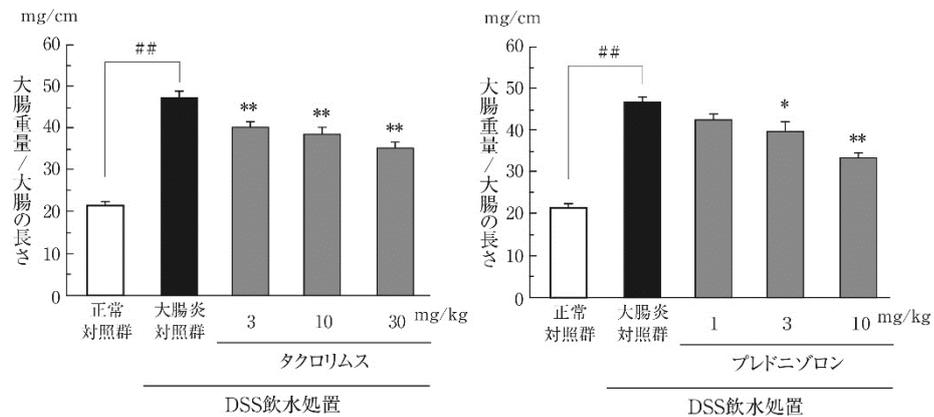
IFN-γ 産生 : n=9、TNF-γ 産生 : n=10、IL-12 産生 : n=9

平均値±標準誤差

: P<0.05、## : P<0.01(vs 無刺激群、Paired-t 検定)

* : P<0.05、** : P<0.01(vs 0mol/L 群、個体間の差を考慮した Dunnett 法)

⑤DSS 誘発大腸炎マウスにおいて、単位長さ当たりの大腸重量(大腸重量/大腸の長さ)増加を抑制する⁹⁶⁾。



n=10

平均値±標準誤差

: P<0.01(vs 正常対照群、Student t 検定)

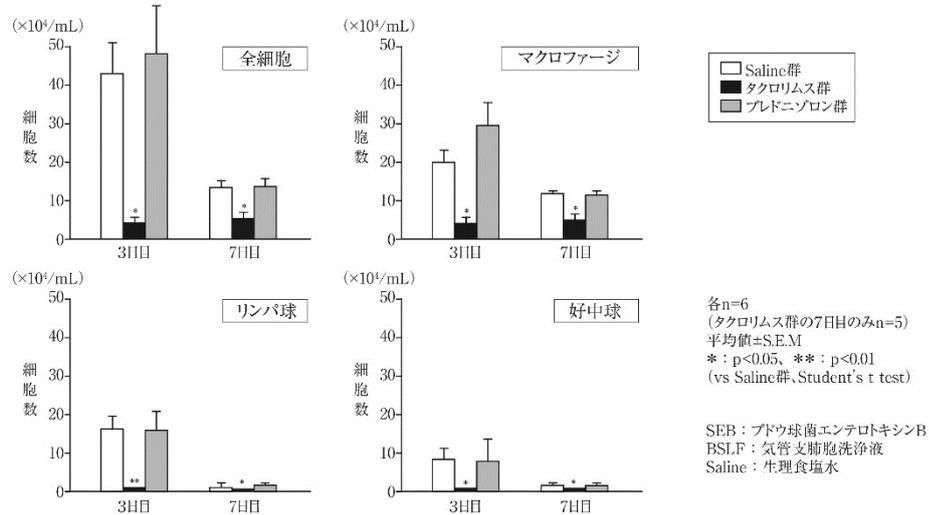
* : P<0.05、** : P<0.01(vs 大腸炎対照群、Dunnett の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

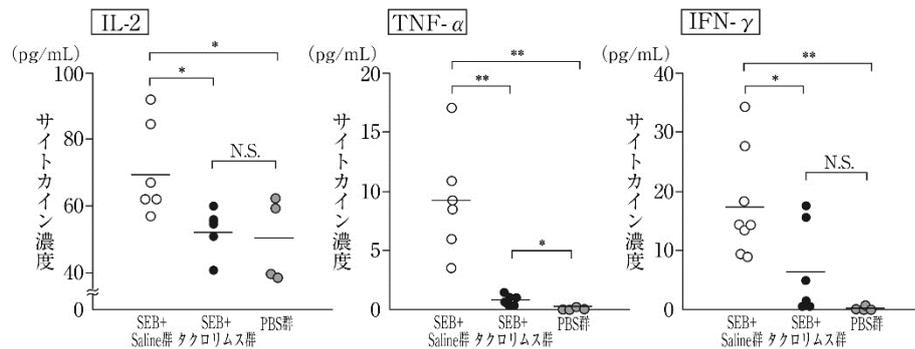
8) 間質性肺炎モデル、肺傷害モデルに対する作用

①自己免疫疾患マウス SEB 誘発間質性肺炎モデルにおいて、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⁹⁷⁾。

BALF 中の細胞数 (薬剤投与 3 日目、7 日目)



BALF 中のサイトカイン濃度 (薬剤投与 3 日目)



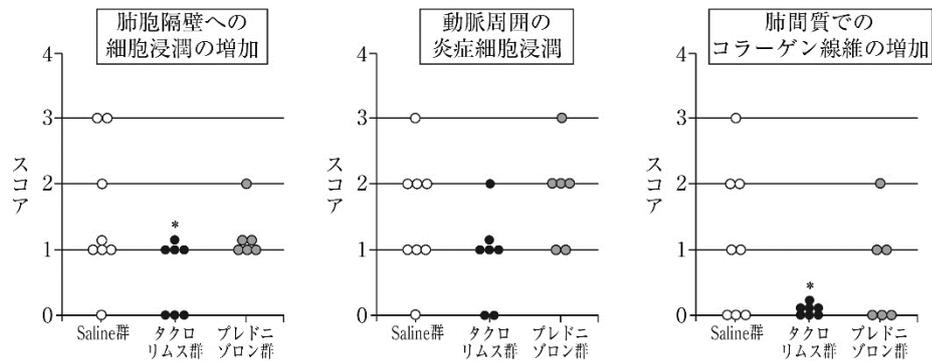
*: p<0.05, **: p<0.01 (Studentのt検定)

IL-2: インターロイキン2, TNF-α: 腫瘍壊死因子α, IFN-γ: インターフェロンγ

SEB: ブドウ球菌エンテロトキシンB BALF: 気管支肺胞洗浄液 Saline: 生理食塩水 PBS: リン酸緩衝液

VI. 薬効薬理に関する項目

組織学的所見(薬剤投与7日目)



*:p<0.05(vs Saline群、Studentのt検定)
 SEB:ブドウ球菌エンテロトキシンB Saline:生理食塩水

② イヌ LPS/PMA 誘発急性肺傷害モデルにおいて、肺機能低下に対する抑制作用を示し、生存率を改善する⁹⁸⁾。

LPS/PMA 感作後の生存率

投与群	例数	LPS/PMA 感作後時間(hr)								p 値 ^{a)}
		ベースライン	0	1	2	3	4	5	6	
対照群	6	100	100	100	100	100	93	67	33	
プレドニゾロン群	5	100	100	100	100	100	80	80	60	N.S.
タクロリムス 低用量群	5	100	100	100	100	100	100	80	60	N.S.
タクロリムス 中用量群	5	100	100	100	100	100	100	100	80	p<0.05
タクロリムス 高用量群	5	100	100	100	100	100	100	100	100	p<0.01

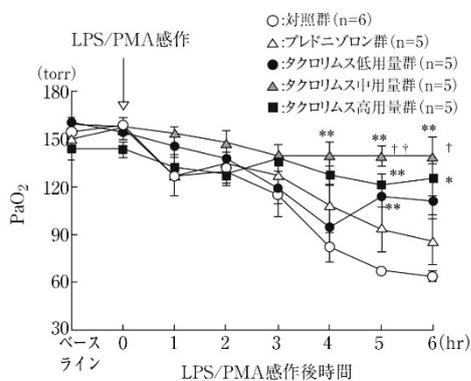
生存率(%)

a) : Peto 検定(vs 対照群)

LPS : リボポリサッカライド

PMA : 酢酸ミスチン酸ホルポール

動脈血酸素分圧 (PaO₂)



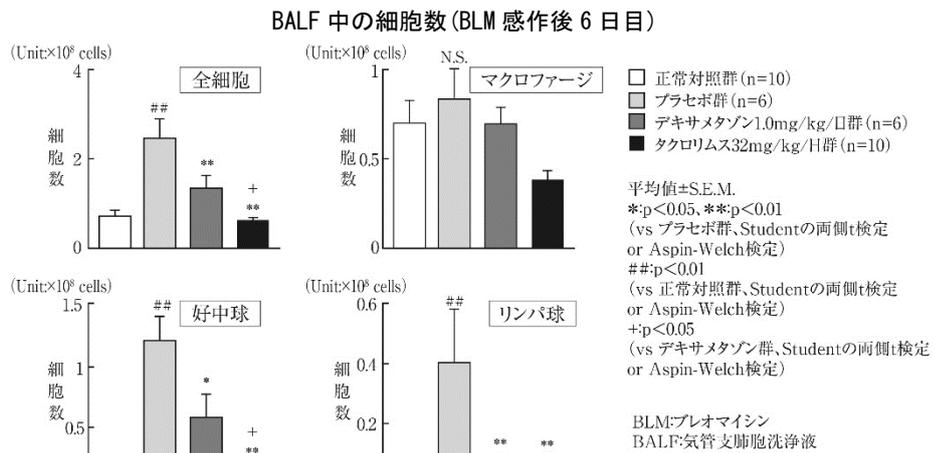
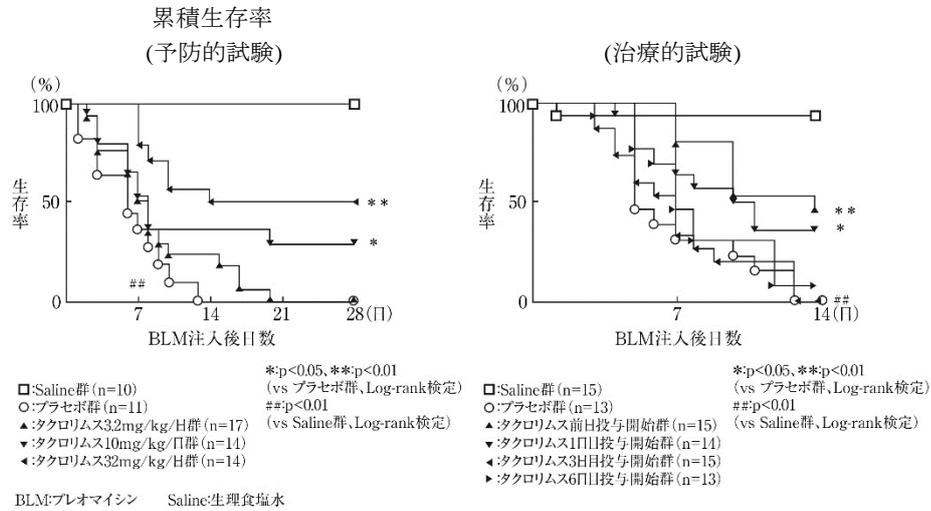
平均値±S.D.

* : p<0.05, ** : p<0.01(vs 対照群、ANOVA)

† : p<0.05, †† : p<0.01(vs プレドニゾロン群、ANOVA)

VI. 薬効薬理に関する項目

③マウス BLM 誘発肺傷害モデルにおいて、肺胞の構造変化を抑制し、生存率を改善する⁹⁹⁾。



VI. 薬効薬理に関する項目

9) タクロリムスとシクロスポリンとの作用比較

タクロリムスとシクロスポリンとの作用比較

試験項目	使用動物及び 投与方法※	試験成績※※		文献
		タクロリムス	シクロスポリン	
<i>in vitro</i> での免疫抑制作用 リンパ球混合培養反応	ヒト	0.18ng/mL	17ng/mL	66)
	マウス	0.3ng/mL	40ng/mL	100)
細胞傷害性 T 細胞生成 インターロイキン 2 生成 インターフェロン γ 生成 B 細胞増殖(抗 IgM 刺激)	マウス	0.23ng/mL	37ng/mL	
	マウス	0.1ng/mL	18ng/mL	66)
	マウス	0.1ng/mL	4.5ng/mL	66)
	マウス	0.2ng/mL		101)
<i>in vivo</i> での免疫抑制作用 抗体産生	マウス(po)	4.7mg/kg	35mg/kg	100)
移植臓器拒絶反応抑制作用 肝移植	イヌ(po)	1mg/kg	20mg/kg	73)
	サル(po)	10mg/kg		72)
	ラット(sc)	1mg/kg	10mg/kg	74)
腎移植 予防的投与 治療的投与	ラット(po)	1mg/kg	3.2mg/kg	80)
	ラット(po)	3.2mg/kg の 4 日後より の投与で有効	10mg/kg の 4 日後より の投与では無効	80)
心移植	ラット(po)	1mg/kg	10mg/kg	81)
GVHD 抑制作用 (予防的投与)	マウス(po)	3.2mg/kg	100mg/kg	75)
	ラット(im)	1mg/kg	15mg/kg	77)
(治療的投与)	マウス(po)	1mg/kg	32mg/kg	75)
	ラット(im)	1mg/kg	25mg/kg で生存期間の 延長認められず	76)
その他の作用 骨髄細胞増殖抑制 肝細胞増殖促進	マウス	1100ng/mL	960ng/mL	66)
	イヌ(iv)	0.1mg/kg	0.6mg/kg	70)

※ : po : 経口投与、sc : 皮下投与、im : 筋肉内投与、iv : 静脈内投与

※※ : *in vitro* の試験は 50%作用濃度、*in vivo* の試験は 50%作用投与量又は最少有効投与量

なお、*in vivo* でのタクロリムス用量は無水物換算にて表示

(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

移植領域：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)
 重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】：該当資料なし
 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】：該当資料なし
 ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】：該当資料なし
 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】：10～15ng/mL(投与 2 週間)、5～10ng/mL(投与 2 週後以降)
 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】：5～10ng/mL

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。腎移植成人患者 9 例にプログラフカプセル 0.16±0.03mg/kg(平均投与量±S.D.)投与した時の T_{max} は 4.2 時間であった¹⁴⁾。外国人骨髄移植患者 11 例にプログラフカプセル 0.063±0.031mg/kg を投与した時の T_{max} は 1.6 時間であった(外国人データ)¹⁰²⁾。国内成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル 1.5mg(n=4)及び 3mg(n=3)を経口投与した時の T_{max} は各々 6.5 時間及び 3.3 時間であった¹⁰³⁾。成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にプログラフカプセル 0.05mg/kg を投与した時の T_{max} は 2.4 時間であった¹⁰⁴⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 腎移植

①承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者 9 例に移植日の初回静脈内投与時及び移植後 7～112 日目の経口投与(プログラフカプセル)時にそれぞれ血中濃度推移を検討した¹⁴⁾。

i) 静脈内投与

0.075mg/kg 4 時間点滴静脈内投与時の血中濃度推移より算出した薬物動態パラメータを以下に示す。

静脈内投与後の薬物動態パラメータ

$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	Cl^* (L/h/kg)	Vd_{ss}^{***} (L/kg)	C_{4h}^{****} (ng/mL)
7.93±5.16	470±132	746±314	0.12±0.05	1.010±0.382	78±19

※：クリアランス

※※：分布容積

※※※：4 時間点滴終了時血中濃度

(平均±S.D.)

ii) 経口投与(プログラフカプセル)

0.16±0.03mg/kg(平均投与量±S.D.)投与時の血中濃度推移より算出した薬物動態パラメータを以下に示す。

カプセル投与後の薬物動態パラメータ

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

※※：生体内利用率

(平均±S.D.)

②あらかじめ経口投与していた成人腎移植患者 14 例に 0.096±0.016mg/kg を静脈内に 24 時間持続点滴した時の血中濃度は、点滴開始前は 15ng/mL、開始 4 時間後で 30ng/mL、24 時間後で 38ng/mL であった¹⁰⁵⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

③市販後の調査において得られた小児腎移植患者での薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁰⁶⁾。

i) 静脈内投与

小児腎移植患者 8 例(平均年齢 9 歳)にプログラフ(平均投与量 0.079mg/kg)を 24 時間持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

24 時間持続静脈内投与時の薬物動態パラメータ

AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	Cl ^{**} (L/h/kg)
772±337	0.098±0.0367

※クリアランス

(平均±S.D.)

ii) 経口投与

小児腎移植患者 5 例(平均年齢 9 歳)にプログラフ(平均投与量 0.218mg/kg)を朝食 1 時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

朝食前後に投与時の薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	F ^{**} (%)
朝食 1 時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

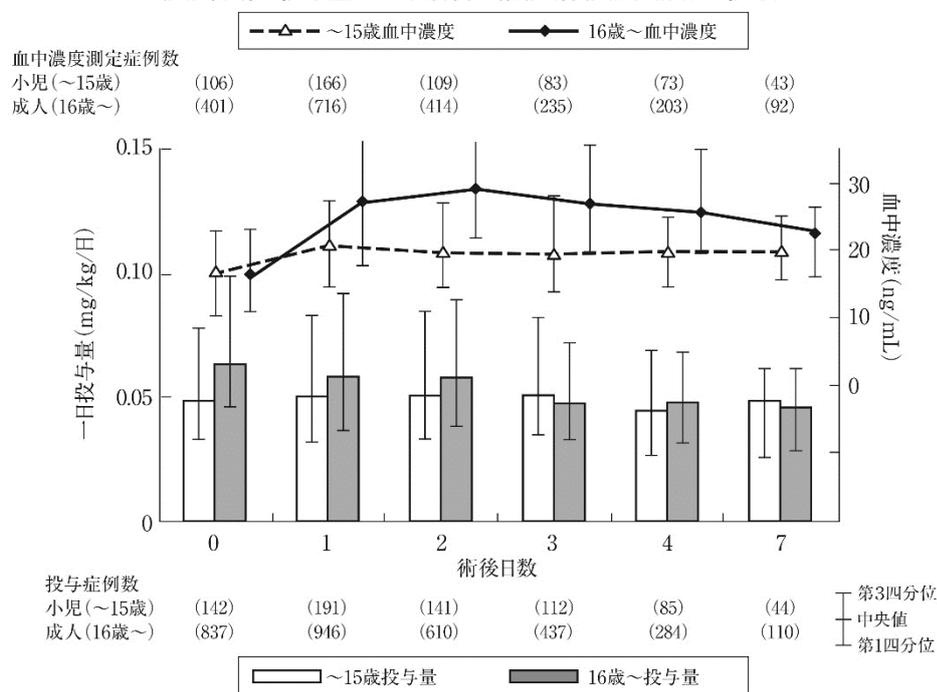
※生体内利用率

(平均±S.D.)

④市販後の調査において得られた移植初期の 1 日投与量と血中濃度(経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった¹⁰⁷⁾。

i) 静脈内投与

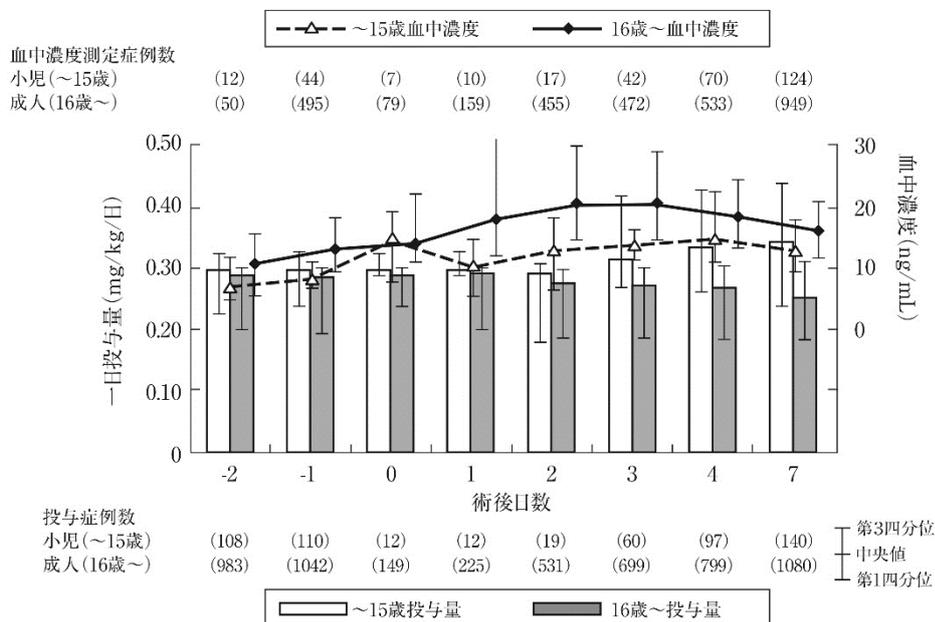
移植初期の投与量と血中濃度の推移(腎移植、静脈内投与)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ii) 経口投与

移植初期の投与量とトラフ値の推移(腎移植、経口投与)



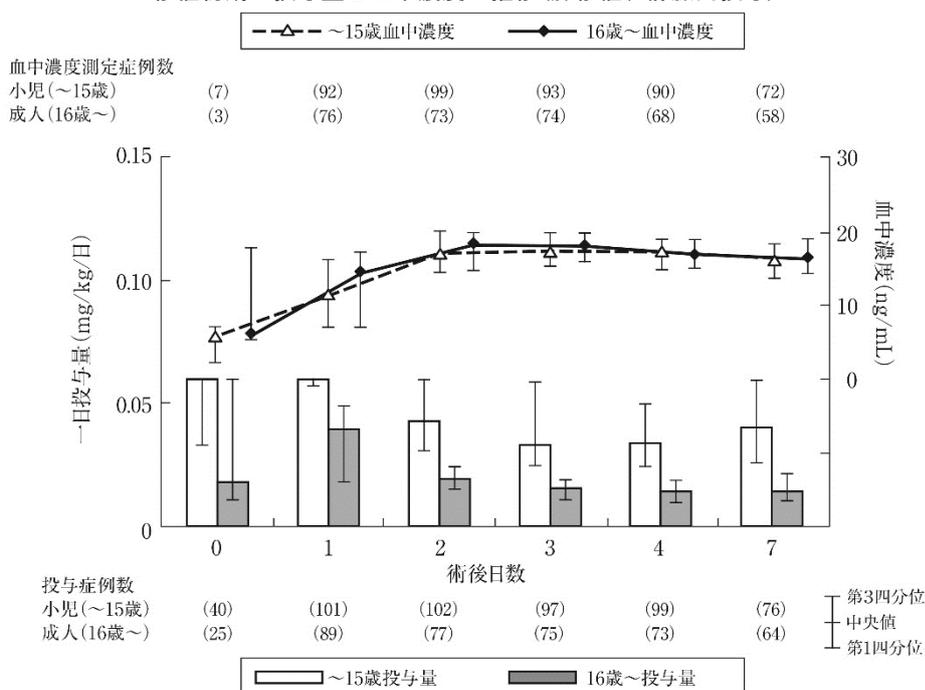
2) 肝移植

①小児肝移植患者 16 例(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¹⁰⁸⁾。(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)

②市販後の調査において得られた移植初期の 1 日投与量と血中濃度(経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった¹⁰⁹⁾。

i) 静脈内投与

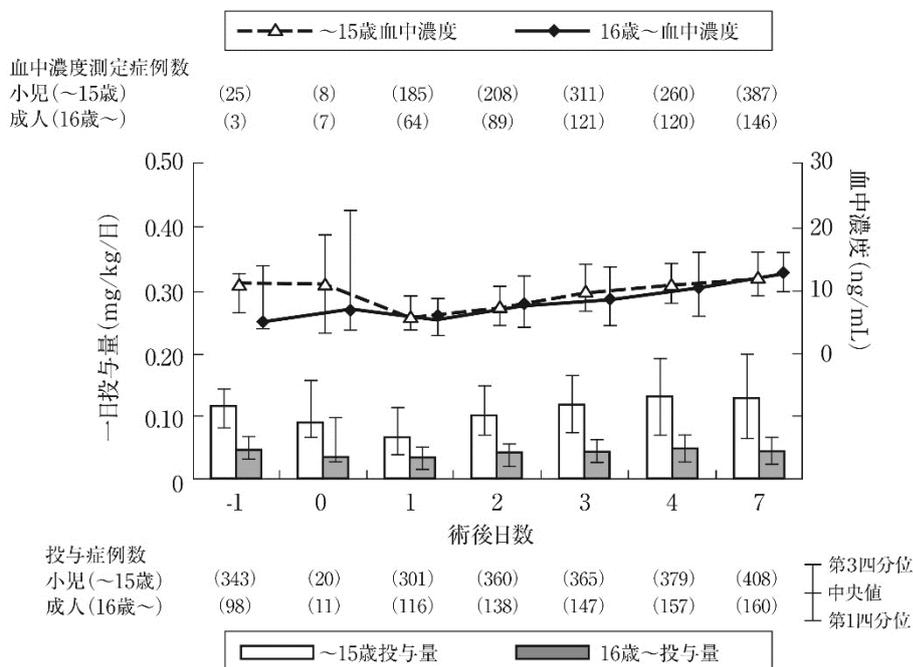
移植初期の投与量と血中濃度の推移(肝移植、静脈内投与)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ii) 経口投与

移植初期の投与量とトラフ値の推移(肝移植、経口投与)



3) 小腸移植 (外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)

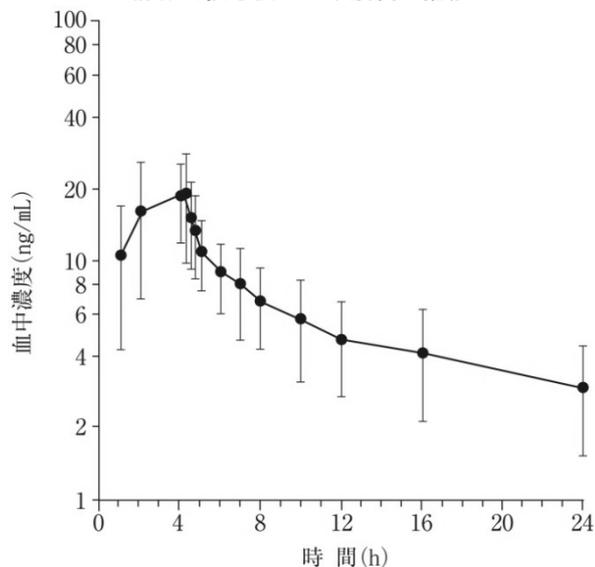
小児小腸移植患者(平均年齢 2.9 歳)においては、成人に比べ体重換算で 1.3~2.5 倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた¹¹⁰⁾。

4) 骨髄移植

① 静脈内投与¹⁰²⁾

外国人骨髄移植患者 12 例にプログラフ 0.017±0.004mg/kg を 4 時間静脈内持続注入したときの血中濃度を以下の図に、薬物動態パラメータを以下の表に示す。なお血中濃度推移は、1 例を除く 11 例の平均濃度推移を典型例として示した。

静脈内投与後の血中濃度の推移



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

静脈内投与後の薬物動態パラメータ

$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng · h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	C_{max} (ng/mL)
18.2 ± 12.1	216 ± 90	320 ± 252	30.8 ± 35.2

(平均 ± S.D.)

②経口投与 (プログラフカプセル)¹⁰²⁾

外国人骨髄移植患者 11 例にプログラフ 0.063 ± 0.031mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

経口投与後の薬物動態パラメータ

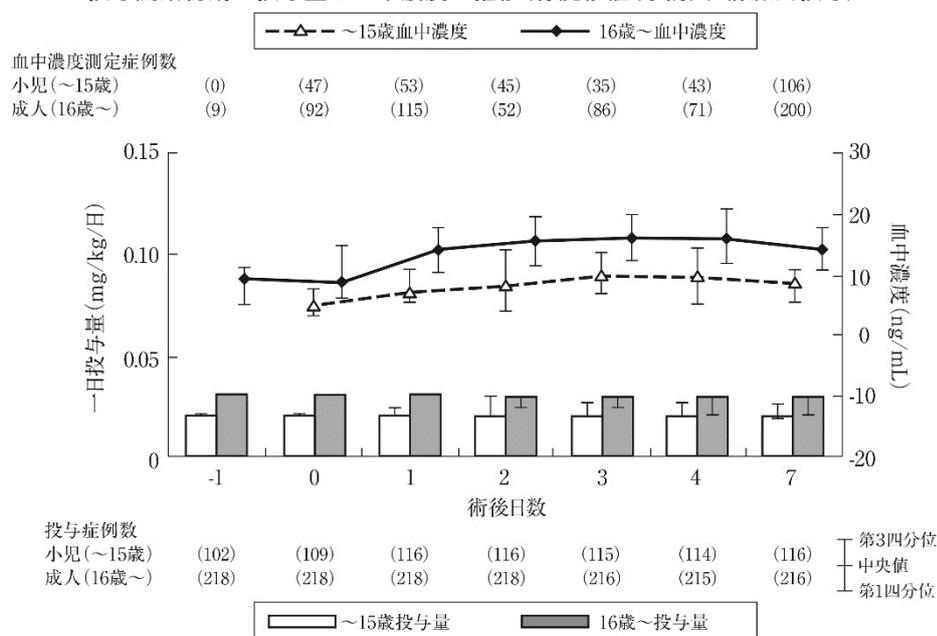
T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng · h/mL)
1.6 ± 1.0	44.6 ± 34.4	406 ± 395

(平均 ± S.D.)

③市販後の調査において得られた投与開始初期の 1 日投与量と血中濃度 (経口投与はトラフ値)は以下のとおりであった¹¹¹⁾。

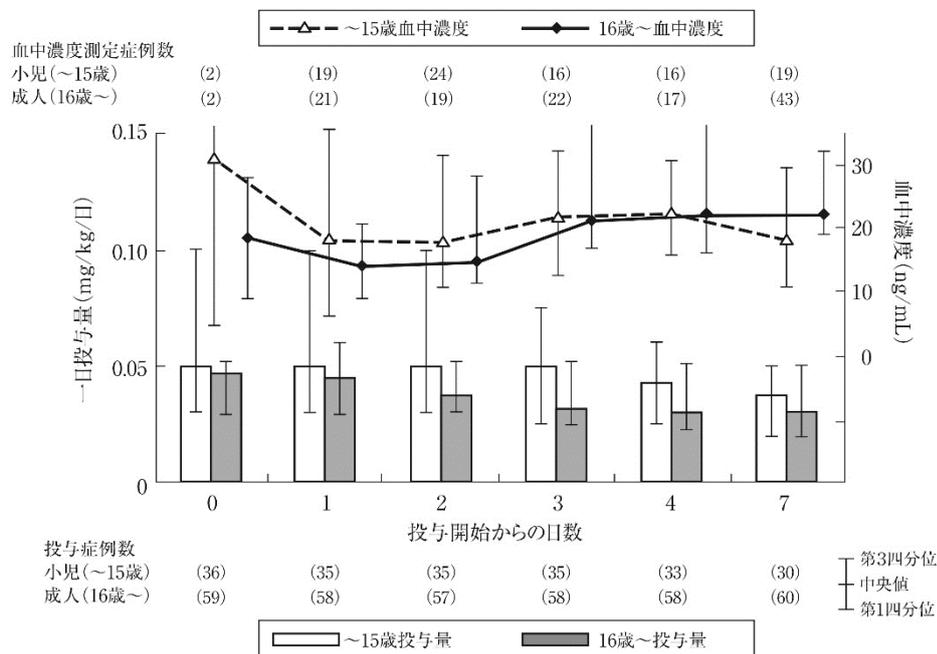
i) 静脈内投与

投与開始初期の投与量と血中濃度の推移 (骨髄移植 (予防)、静脈内投与)



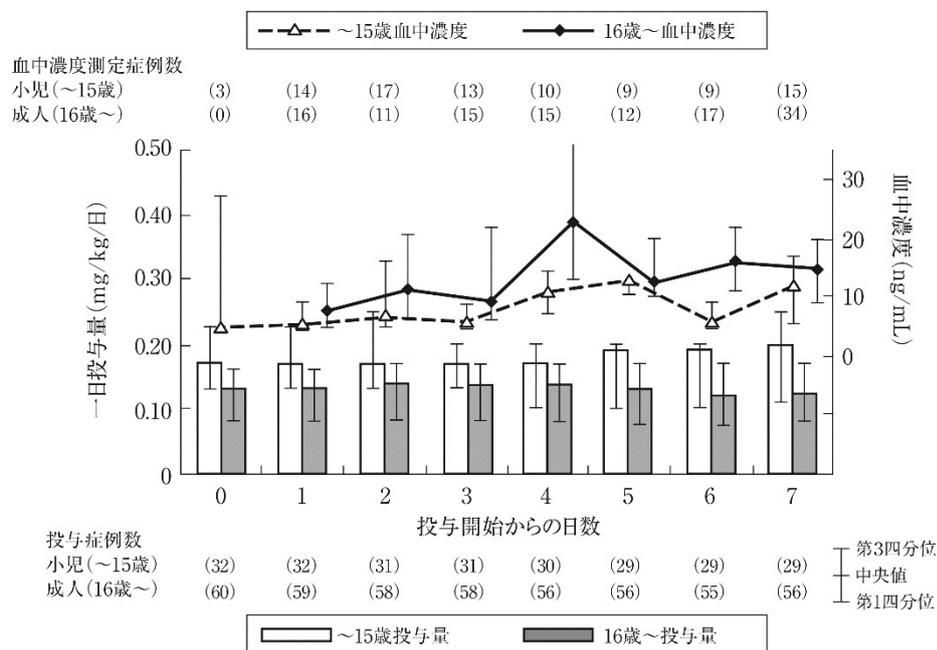
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

移植初期の投与量と血中濃度の推移(骨髄移植(治療)、静脈内投与)



ii)経口投与

投与開始初期の投与量とトラフ値の推移(骨髄移植(治療)、経口投与)



5) 重症筋無力症【カプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者 90 例にプログラフカプセル 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 4.19ng/mL(0.65ng/mL～22.44ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 2 例であった¹¹²⁾。

市販後の調査において、プログラフ(カプセル・顆粒)3mg を経口投与した重症筋無力症患者 539 例の平均血中濃度は 4.73ng/mL(検出限界以下～14.2ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 17 例であった¹¹³⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6) 関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

成人関節リウマチ患者 12 例にプログラフカプセル 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¹¹⁴⁾。(外国人データ)

関節リウマチ患者に 3mg 経口投与したときの薬物動態パラメータ

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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プログラフカプセル 1.5 及び 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り、被験者間で大きな変動がみられたが、平均値でみると C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増加した¹⁰³⁾。

関節リウマチ患者に 1.5mg、3mg 経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1.5	4	6.5±1.9	9.2±6.2	90.3±38.8
3	3	3.3±1.2	19.0±11.4	165.9±142.6

(平均±S.D.)

高齢関節リウマチ患者(65 歳以上)にプログラフカプセル 1.5 及び 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り、被験者間で大きな変動がみられたが、平均値でみると AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増加した¹¹⁵⁾。

高齢関節リウマチ患者に 1.5mg、3mg 経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1.5	4	3.3±2.2	5.7±2.6	42.6±23.5
3	7	5.1±2.0	6.9±3.6	74.4±35.2

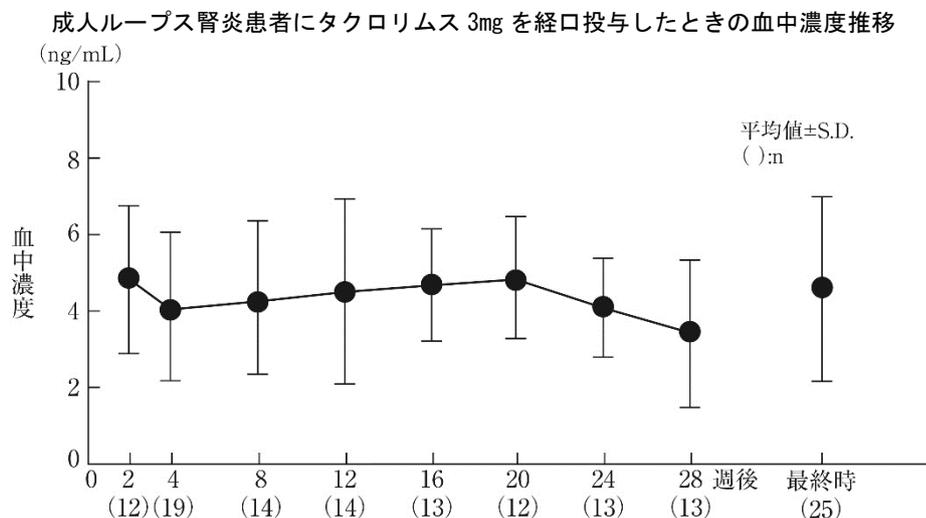
(平均±S.D.)

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、本剤投与 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。

VII. 薬物動態に関する項目

7) ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

成人ループス腎炎患者 25 例にプログラフカプセル 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¹¹⁶⁾。(第Ⅲ相試験データ)



		観察時期								
観察時期(週後)		2	4	8	12	16	20	24	28	最終時
例数		12	19	14	14	13	12	13	13	25
平均血中濃度 (ng/mL)		4.78	4.07	4.34	4.49	4.63	4.83	4.05	3.40	4.57

安全性解析対象症例 65 例の測定値のうち、移植領域の集積データに合わせ投与後 8～16 時間の血中濃度で検討した結果、投与後 8～16 時間の測定値を有する症例では、全投与期間を通した全血中濃度の最高値の平均値±S.D.は 6.36±2.65ng/mL(55 例)であり、5ng/mL 未満 20 例(36.4%)、5ng/mL 以上 10ng/mL 未満は 29 例(52.7%)、10ng/mL 以上(最高値 13ng/mL)6 例(10.9%)で、ほとんどの症例では 10ng/mL 未満であった。また、投与後 16 時間以上経過後にのみ測定された症例では、全投与期間を通した全血中濃度の最高値の平均値±S.D.は 5.57±4.85ng/mL(7 例)であり、5ng/mL 未満 5 例(71.4%)、5ng/mL 以上 10ng/mL 未満は 1 例(14.3%)、15ng/mL 以上(最高値 16ng/mL)1 例(14.3%)であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ループス腎炎患者投与時の平均血中濃度と最高血中濃度

血中濃度	n 平均値±S.D. 中央値 第1-第3四分位 最小～最大	分布				
		0 ng/mL	0<～<5 ng/mL	5≤～<10 ng/mL	10≤～<15 ng/mL	15≤～<20 ng/mL
平均血中濃度	55 4.37±1.75 4.18 3.00-5.50 1.35~10.50		38 (69.1)	16 (29.1)	1 (1.8)	
最高血中濃度 投与後 8～16 時間値	55 6.36±2.65 5.90 4.30-7.80 1.70~13.00		20 (36.4)	29 (52.7)	6 (10.9)	
最高血中濃度 投与後 16～24 時間値	7 5.57±4.85 4.30 2.80-6.50 1.70~16.00		5 (71.4)	1 (14.3)		1 (14.3)

(%)

以上より、長期に亘り高い血中濃度が持続した症例はなかったと考えられる。

8) 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にプログラフカプセル 0.05mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁰⁴⁾。

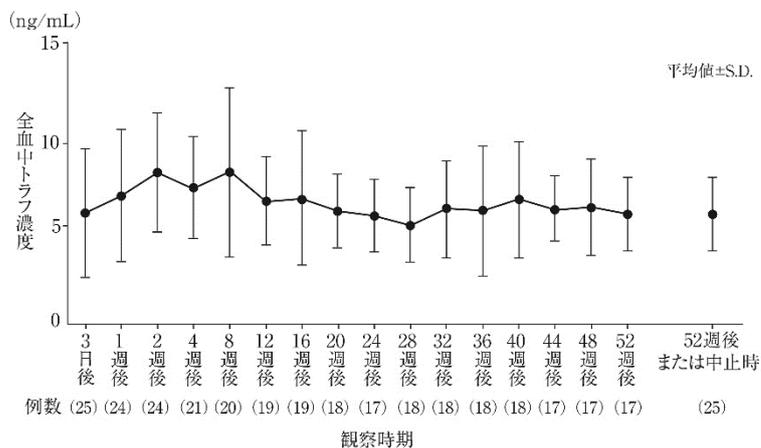
T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
2.4±1.4	22±13	136±105

(平均±S.D.)

9) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】¹¹⁷⁾

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

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に 0.0375mg/kg を
1 日 2 回経口投与したときの血中トラフ濃度の推移



VII. 薬物動態に関する項目

10) 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例において、プログラフカプセルから顆粒へ同用量で切り換えた際のカプセル投与時(顆粒切り換え前日)と顆粒投与時(顆粒に切り換え1週間後)の体内動態を比較検討した結果、カプセルに対する C_{max} 比及び AUC_{0-12h} 比はそれぞれ 1.18 ± 0.50 及び 1.08 ± 0.51 で、顆粒がカプセルよりやや高い値を示したが、ほぼ1に近い値であった²¹⁾。また、個々の症例の C_{max} 比及び AUC_{0-12h} 比の範囲は $0.51 \sim 2.10$ 及び $0.40 \sim 2.21$ であり、両製剤とも個体間で大きなばらつきがみられた。

カプセルから顆粒への切り換え時の薬物動態パラメータ

症例番号	投与量 (mg/kg/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	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

また、同一患者における血中トラフ濃度を以下に示すが、顆粒とカプセルの血中トラフ濃度比の平均値は 0.92 とほぼ1に近い値であった。

顆粒及びカプセル経口投与時の平均血中トラフ濃度

症例番号	投与量		カプセル	顆粒	比 (顆粒/カプセル)
	(mg/回)	(mg/kg/回)	平均値±S.D. (ng/mL)	平均値±S.D. (ng/mL)	
1	2	0.03	2.4 ± 0.3	3.2 ± 1.2	1.33
2	1	0.02	3.0 ± 1.4	2.6 ± 1.2	0.86
3	3	0.06	6.8 ± 2.6	4.2 ± 1.3	0.61
4	1	0.02	4.3 ± 2.5	3.2 ± 1.2	0.73
6	1	0.02	1.6 ± 0.6	2.0 ± 0.9	1.22
7	2	0.03	5.4 ± 3.4	5.9 ± 1.3	1.09
8	1	0.02	0.8 ± 0.7	0.5 ± 0.4	0.70
9	1	0.02	2.2 ± 0.3	1.4 ± 0.2	0.63
10	3	0.04	11.8 ± 2.1	13.3 ± 1.2	1.13
平均値±S.D.	—	—	—	—	0.92 ± 0.28

(4) 中毒域

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。

(5) 食事・併用薬の影響

「3. 吸収」及び「VIII. 7. 相互作用」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

成人生体肝移植患者においては、CL/F は移植肝の重量に依存し、移植後その増大に伴って徐々に CL/F が増大する(移植後 1 ヶ月で 50%程度)¹¹⁸⁾。

潰瘍性大腸炎患者においては、絶食及び内視鏡検査により血中濃度は、61%及び 24%上昇するので注意すること¹¹⁹⁾。

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

20±17.8% [成人腎移植患者 9 例に 0.125~0.24mg/kg 経口投与(カプセル)時]¹⁴⁾

31±24% [外国人骨髄移植患者 11 例に 0.062±0.031mg/kg 経口投与時]¹⁰²⁾

25.1±14.4% [外国人成人関節リウマチ患者 12 例に 3mg 経口投与(カプセル)時]¹¹⁴⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

<参考> 消失半減期

7.93±5.16h(成人腎移植患者 9 例に 0.075mg/kg 4 時間点滴静脈内投与時)¹⁴⁾

18.2±12.1h(外国人骨髄移植患者 12 例に 0.017±0.004mg/kg を 4 時間静脈内持続注入時)¹⁰²⁾

(5) クリアランス

0.120±0.050L/h/kg(最小 0.0611~最大 0.200)¹⁴⁾

(腎移植患者 9 例に 0.075mg/kg を 4 時間点滴投与時)

(6) 分布容積

1.010±0.382L/kg(最小 0.562~最大 1.615)¹⁴⁾

(腎移植患者 9 例に 0.075mg/kg を 4 時間点滴投与時)

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は以下のとおりである¹²⁰⁾。

血漿蛋白結合率

測定法	化合物	濃度(ng/mL)	蛋白結合率(%)
平衡透析法	タクロリムス	1.0	>98.5
		10	99.0±0.2
平衡透析法	³ H-dihydro-タクロリムス	0.5	99.2±0.5
		5.0	99.0±0.2

平均値±S.D. (n=3~8)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

(1)健康成人にて食事による本剤の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¹²¹⁾。(外国人データ)
<参考>

吸収部位：ラット消化管ループ内にタクロリムスを投与後の血中濃度から、主として十二指腸及び空腸より吸収されると推察された¹²²⁾。

吸収率：ラット及びヒヒに ^{14}C 標識タクロリムス 3.2 及び 10mg/kg 経口投与後の吸収率は、それぞれ 37% 及び 7%であった。

腸肝循環：タクロリムスは主として胆汁を介して糞中に排泄されるが、 ^{14}C 標識タクロリムスをラットに経口投与後の胆汁を、胆管カニューレ挿入ラットに十二指腸内投与すると、投与後 48 時間までに放射能は胆汁中に 1%、糞中に 97%回収された。このことから、タクロリムスの体内動態に及ぼす腸肝循環の寄与は少ないと推測される。

(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、本剤を食後投与した時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62%と推定された¹¹⁹⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> 脳内移行性(ラット)¹²³⁾

ラットに ^{14}C 標識タクロリムス 0.32mg/kg を静脈内投与したところ、5 分後には大脳及び小脳でそれぞれ最高 25 ± 6 及び 32 ± 10 ng eq./g(平均値 \pm S.E.)検出された。ラットに 1mg/kg 経口投与時には、投与後 24 時間までに大脳及び小脳ではいずれも検出限界以下であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

タクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均血漿中濃度*は 1.46ng/mL(15 例)、臍帯血濃度は 0.71ng/mL(13 例)、羊水中濃度は 0.2ng/mL 以下(2 例)で、このとき新生児の平均血漿中濃度*は 0.54ng/mL(7 例)、髄液中濃度(1 例)は測定限界以下であった¹²⁴⁾(外国人肝移植患者)。

また、タクロリムスを投与された妊婦の分娩時の平均血中濃度は 9.0ng/mL(8 例)、臍帯血濃度(静脈血)は 6.6ng/mL(7 例)であり、ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹²⁵⁾(外国人臓器移植患者)。

*血漿中濃度：国内では通常、全血(whole blood)にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

<参考> 胎児への移行性(ラット)

妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C 標識タクロリムス 1.0mg/kg を経口投与したとき、胎児では投与 24 時間後に脳及び肝臓で低い放射能が検出されたのみであった。

(3) 乳汁への移行性

タクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均血漿中濃度*は 1.46ng/mL(15 例)で、このとき平均乳汁中濃度は 0.79ng/mL(6 例)と母体血漿中濃度*のほぼ半分であった¹²⁴⁾。(外国人肝移植患者)

*血漿中濃度：国内では通常、全血(whole blood)にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

(4) 髄液への移行性

外国人患者 1 例で、髄液中に本剤は検出されず(<0.1ng/mL)、このときの血漿中濃度*は 3.3ng/mL であった¹²⁶⁾。

*血漿中濃度：国内では通常、全血(whole blood)にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> 組織への分布(ラット)¹²³⁾

¹⁴C標識タクロリムスをラットに0.32mg/kg 静脈内投与時及び1mg/kg 経口投与時の各種組織への分布は以下のとおりである。

ラットに静注後の組織内分布 (ng eq. /g or mL)

	投 与 後 時 間 (h)				
	1/12	2	8	24	72
血中濃度	85±5	27±2	13±1	—	—
大脳	25±6	14±0	17±1	17±4	15±3
小脳	32±10	19±2	18±2	14±2	7±1
甲状腺	1139±36	440±10	271±42	90±3	—
心臓	1823±316	523±23	250±8	112±3	22±2
肺	1941±120	939±22	447±18	156±3	25±3
肝臓	865±77	558±42	328±8	141±5	49±1
腎臓	956±67	420±12	219±11	84±2	26±2
膵臓	711±24	523±28	284±2	139±8	23±2
胃	619±71	346±20	220±11	143±7	43±2
大腸	263±20	241±13	172±9	150±11	58±1
小腸	382±26	393±38	238±5	116±7	29±2

平均値±S.D.

ラットに経口投与後の組織内分布 (ng eq. /g or mL)

	投 与 後 時 間 (h)		
	2	8	24
血中濃度	10±0	7±1	7±2
大脳	—	—	—
小脳	—	—	—
甲状腺	—	—	—
心臓	23±2	27±7	—
肺	58±6	46±8	16±3
肝臓	192±24	121±19	33±2
腎臓	84±15	93±3	76±9
膵臓	12±1	29±3	10±4
胃	1120±364	621±210	32±3
大腸	—	265±121	46±13
小腸	425±37	347±58	23±1

平均値±S.D.

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓、消化管

代謝経路：肝移植患者での血中、尿中代謝物は主として脱メチル体であったが、胆汁中代謝物は主として水酸化体であった¹²⁷⁾。(外国人データ)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A¹²⁸⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

ラット肝ミクロゾームによる *in vitro* 反応系を用いて同定された 8 種類の代謝物のうち、主代謝物である 13 位の *O*-脱メチル体の薬理活性はタクロリムスに比べて非常に弱かった¹²⁹⁾。

(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

肝臓で代謝され、代謝物の大部分は胆汁中に排泄される¹³⁰⁾。(外国人データ)

(2) 排泄率

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¹³⁰⁾。(外国人データ)

(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

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¹³¹⁾。

8. 透析等による除去率

血液透析：

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¹²⁶⁾。(外国人データ)

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。
- (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)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 関節リウマチ患者に投与する場合には、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。
- (4)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 ループス腎炎における本剤の投与は、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。
- (5)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
- (6)【カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg は(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。(「薬物動態」の項参照)

(解説)

- (1)「重大な副作用」の項にも記載しているとおり、本剤の投与により、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、汎血球減少症等の重篤な副作用が発現することが知られている。これらは致死的な経過をたどることもあるため、安全性を考慮し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のもとで本剤をご使用いただくよう記載した。
- (2)臓器移植後の免疫抑制下ではさまざまな感染症、拒絶反応、副作用などが発現することがあり、個々の患者の状態に応じて免疫抑制剤の用量調節が必要である。また、本剤は個体間及び個体内での血中濃度のばらつきが大きいため、移植領域の専門医による血中トラフ濃度に応じた投与量の調節が必要となる。このため、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本剤をご使用いただくよう記載した。
- (3)関節リウマチ患者に対し、本剤は十分にリスクベネフィットを勘案した上で適切に使用すべきであることから、関節リウマチの治療に精通している医師が使用することとした。
また、関節リウマチ患者は外来で管理される場合が多く、かつ本剤の投与が長期にわたることが想定されるため、患者に本剤の危険性等を十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与することとした。さらに、服用中に何らかの異常がみられた場合には適切な処置が必要になることから、本剤の服用を中止し、医師の指示を仰ぐよう記載した。
- (4)ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害で、ループス腎炎そのものが腎障害であること及び本剤が長期投与されることを考慮すると、他の領域よりも腎機能障害の発現予防にはより一層の注意喚起が必要である。また、現在の全身性エリテマトーデス(SLE)の治療実態からは、臓器障害を伴わない単なるSLE患者には免疫抑制剤である本剤の必要性が低く、さらに臨床試験成績では、ループス腎炎以外のSLE症状に対し有効性を示す明らかな成績は得られていない。このため、本剤の適正使用をより確たるものにする具体的方策として、本剤の使用をループス腎炎の治療に精通した医師に限定することとした。
- (5)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は、多発性筋炎・皮膚筋炎患者に高頻度で合併し、予後が悪く、急性進行性のものが多いことで知られている疾患である。そのため、発症初期から適切な治療法を選択することが、患者の生命予後に大きく影響することから、本剤を適正に使用するため、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療に精通した医師が本剤を使用するよう記載した。
- (6)顆粒はカプセルとの生物学的同等性が検証されていないため、「警告」の項を設けて両剤の切り換え又は併用に際して血中濃度を確認する旨記載するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に顆粒(カプセル)使用時の留意点、「薬物動態」の項に両剤投与時の血中濃度パラメータを記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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」及び「相互作用」の項参照)

(解説)

- (1)一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。
- (2)タクロリムスは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。シクロスポリンも本剤と同様に CYP3A4 で代謝されるため、併用によりシクロスポリンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。ボセンタンについては、動物実験にて本剤との併用によりボセンタンの血漿中濃度が著しく増加することが知られている。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されること及び CYP3A4 の誘導作用を有することから、併用によりタクロリムスの血中濃度が何らかの影響を受ける可能性がある。
- (3)本剤は高カリウム血症の発現頻度が高いことが知られており、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)との併用により、高カリウム血症発現の可能性が高まるおそれがある。

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。]
- (5)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 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。(「副作用」の項参照)]

(解説)

- (1)タクロリムスは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝されるため、肝障害を有する患者では薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
- (2)腎障害は高頻度に認められる副作用であり、使用理由あるいは原疾患に関わらず腎障害患者に本剤を投与して血中濃度が高くなった場合は腎障害が悪化する可能性がある。なお、関節リウマチにおける米国長期投与試験において、投与前のクレアチニン値が 1.5~1.9mg/dL であった 14 例中 3 例において、1.9mg/dL を超える上昇が認められた。さらに、ループス腎炎は全身性エリテマトーデス(SLE)に合併する腎障害であるが、臨床試験において、他領域と比較して特有な副作用は認められていない。しかし腎障害の悪化にはより一層の注意が必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3)関節リウマチ患者は高齢者が多く、臨床試験でクレアチニン上昇例が非高齢者 2.0%(2/102 例)に比べ高齢者は 14.8%(8/54 例)と高かったため、注意が必要である。また近年移植や重症筋無力症領域についても高齢者に投与される機会が多くなっており、高齢者は一般的に生理機能が低下していると考えられるため、慎重に投与する必要がある。
- (4)本剤等の免疫抑制剤の投与を受けた患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。また、既に感染症に罹患している場合はその症状を悪化させる可能性がある。
- (5)関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者では、本剤の投与により間質性肺炎が悪化する可能性がある。関節リウマチ患者に投与する場合は、発熱、咳嗽、呼吸困難などの呼吸器症状に注意する。

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(「副作用」の項参照)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。
【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を 2 剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。
- (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(「副作用」の項参照)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。
【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】
なお、ループス腎炎患者では、その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。
- (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)【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ】重症筋無力症では、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。)
- (10)【カプセル 5mg では(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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (11) 【カプセル 5mg では(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。
- (12) 【カプセルのみ該当】 【カプセル 5mg では(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。
- (13) 【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、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。

(解説)

(1)腎障害

タクロリムス経口剤・注射剤を投与した肝、骨髄及び腎移植患者における臨床試験成績にて、腎障害が高頻度に認められたことから、頻回にクレアチニン等の臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある。また、カプセル及び顆粒の肝移植及び骨髄移植領域の臨床試験において、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くが投与初期に発現していることから、投与初期には特に注意する必要がある。さらに腎障害により、尿細管細胞の障害が引き起こされる可能性があること、また、国内の関節リウマチ患者での臨床試験において尿中NAGの上昇が発現していたことから、臨床検査項目として尿中NAG及び尿中 β_2 ミクログロブリンを追加している。さらに、ループス腎炎における臨床試験でみられた腎機能障害は長期的にみても可逆性であり、ループス腎炎の改善又は維持の妨げになるものではなかった。また、ループス腎炎特有の副作用はなく、他の領域と比較しても腎機能障害の頻度、程度が高い傾向は認められなかった。しかし、ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害で、ループス腎炎そのものが腎障害であること及び本剤が長期投与されることを考慮し、他の領域よりも腎機能障害の発現予防にはより一層の注意が必要である。（「8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2)高カリウム血症

タクロリムス経口剤・注射剤を投与した肝、骨髄及び腎移植患者における臨床試験成績にて、高カリウム血症が高頻度に認められたことから、投与時は頻回に血清カリウムを測定する。また、血清カリウム値がさらに上昇する可能性があるため、カリウム保持性利尿剤との併用あるいはカリウムの過剰摂取は行わないよう注意が必要である。（「2. 禁忌内容及びその理由(原則禁忌を含む)」の項及び「7. 相互作用」の項参照）

(3)腎機能障害

本剤を投与した肝、骨髄及び腎移植患者における臨床試験成績において、高血糖、尿糖等の腎機能障害が高頻度に認められたことから(下表)、本剤投与時は頻回に血液検査、空腹時血糖、アミラーゼあるいは尿糖等の臨床検査を行うよう記載した。また、腎移植領域での臨床試験において、発現時期の集計が可能であった高血糖発現例 69 例中、56 例(81.2%)が投与後 3 ヶ月未満での発現であったことから、投与初期は特に注意する必要がある。なお、関節リウマチ領域においても、HbA_{1c} 上昇 6.6%(33 例/498 例)、血糖上昇 4.4%(22 例/495 例)等の耐糖能異常が 8.9%(45 例/505 例)に認められている。

臨床試験における高血糖発現頻度(移植領域)

	肝移植	骨髄移植	腎移植
高血糖(副作用)	—*1	—*1	79/309(25.6)
高血糖(臨床検査値の異常)	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18*2

*1：臨床検査値異常として集計

例数(%)

*2：カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用としての高血糖として集計

(4)心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害

臨床成績及び市販後にて、心症状(心不全、不整脈、狭心症等)が認められたことから、本剤投与に際しては心電図、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。さらに心筋梗塞は副作用として既知の事象であるが、ループス腎炎の臨床試験で心筋梗塞の発現が認められている。ループス腎炎の基礎疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)では、冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症、APS(抗リン脂質抗体症候群)などの疾患を合併する機会が多いことから、冠動脈疾患の発現するリスクが高いとされている。ループス腎炎の臨床試験で認められた心筋梗塞の 2 例についても心筋梗塞発現のハイリスク患者であったことが確認されている。そのためループス腎炎の患者に投

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

与する場合には、冠動脈疾患発現の危険因子の治療を適切に進めながら投与する必要がある（「8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

(5) 高血圧

米国における腎移植の多施設比較試験にて、高血圧がタクロリムス投与群の 49.8%、シクロスポリン投与群の 52.2% に認められたとの報告があり¹³²⁾、本剤投与により高血圧が発現する可能性があることから「その他の副作用：循環器」の項に血圧上昇を記載し、本剤投与に際しては定期的に血圧を測定することとした。また、高血圧の発現時には降圧剤治療を行うなどの処置を記載した。

(6) 感染症

タクロリムス等の免疫抑制剤の投与を受けた患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。また、既に感染症に罹患している場合はその症状をさらに悪化させる可能性があることから、十分に注意すること（「8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。なお、「慎重投与」の項にも「感染症のある患者(感染症が悪化する可能性がある)」を記載している。

(7) 悪性腫瘍

移植後の免疫抑制剤投与によりリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現率が増加することは一般に知られており¹³³⁾、本剤についてもリンパ腫等の悪性腫瘍に関する文献報告がある¹³⁴⁻¹³⁷⁾。これらの報告では、免疫抑制状態そのものや腫瘍を発生する可能性のあるウイルスが悪性腫瘍の発現に関わっていることが示唆されており、本剤の悪性腫瘍の発現に対する直接的な関与よりはむしろ、過度の免疫抑制により悪性腫瘍発現の可能性が高まるものと考えられる。したがって、本剤投与時の過度の免疫抑制により、感染に対する感受性の上昇及びリンパ腫等の悪性腫瘍発生が考えられることから、患者の状態に十分注意すること。（「8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(8) 肝炎

B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリア患者において、本剤を含む免疫抑制剤の投与後に「B 型肝炎ウイルスの再活性化及び C 型肝炎の悪化」が報告されたことから、注意喚起のために記載した。なお、「重大な副作用」の項にも記載している。

(9) 胸腺腫

重症筋無力症の発症と胸腺異常には密接な関連があり、重症筋無力症患者の 20～30% に胸腺腫がみられるといわれている^{138,139)}。一方、胸腺腫に対する本剤の影響については明らかになっておらず、全身的な免疫抑制作用が腫瘍の増大・悪化を助長する可能性も否定できない。したがって、胸腺腫合併患者ではリスクとベネフィットの観点から他の治療法の実施も考慮した上で本剤を使用すること。

(10) 副腎皮質ホルモン

ステロイドの長期投与による発育あるいは成長への影響ならびに副作用を考慮すると、ステロイドの減量・離脱は有用であると考えられる。また、移植領域や重症筋無力症の臨床的検討から本剤投与によりステロイドの減量・離脱が可能との成績も得られているが、必ずしも全例においてステロイドの離脱が可能というわけではないことから、副腎皮質ホルモン剤併用時の副作用の発現についても十分注意が必要である旨を記載している。

(11) 移植片対宿主病

一般に移植片対宿主病(GVHD)が発病した場合には速やかに治療を開始することが望ましいと考えられる。国内の臨床試験において、骨髄移植患者における急性又は慢性 GVHD に対する本剤の治療効果を検討したところ¹³⁾、急性 GVHD に対しては 53.8%、慢性 GVHD では 46.2% の有効率が得られ、また、GVHD 発病後早期に治療を開始したほうが高い治療効果が得られ、さらにシクロスポリン治療抵抗性の GVHD に対しても本剤は約半数に有効であったことを踏まえ、GVHD 治療における本剤の位置づけを明らかにするために設定した。

(12) 潰瘍性大腸炎

「潰瘍性大腸炎治療指針改訂案(平成 17 年度)」¹⁴⁰⁾では、免疫抑制剤であるシクロスポリンや本剤と同様に難治性患者の治療に用いられる LCAP^{注1)}や GCAP^{注2)}は経験のある専門施設で行うのが望ましい旨、記載されている。

本剤の投与についても潰瘍性大腸炎の治療方法に十分精通している医師のもとで行うよう記載した。

注 1) Leukocytapheresis : 白血球吸着除去療法

注 2) Granulocytapheresis : 顆粒球吸着除去療法

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(13)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のリスクが高まるおそれがある。予防薬投与なしでプレドニゾロン 40mg/日以上が投与された多発性筋炎・皮膚筋炎患者 16 例中 6 例(37.5%)でニューモシスティス肺炎を合併したとの報告¹⁴¹⁾があり、さらに、その報告では間質性肺炎がニューモシスティス肺炎の危険因子であることが示唆されている。

厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業によるガイドライン¹⁴²⁾では、ニューモシスティス肺炎が予後不良な合併感染症として重視され、年齢、治療内容(ステロイド及び免疫抑制剤)及び末梢血リンパ球数をもとに、予防基準が提唱されている。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は致死的な疾患であることから、その治療に際しては、ニューモシスティス肺炎に対する適切な予防措置を考慮するよう記載した。

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。(「薬物動態」の項参照)

(解説)

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬物や食品との併用により本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とこれらの薬物や医薬品を併用する場合には本剤の血中濃度を測定し、必要に応じて減量・休薬等の処置を行うこと。

(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 ¹⁴³⁾ 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

1)生ワクチン

明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制療法を受けている者に生ワクチンを接種すると、発症するおそれがあるとの報告があるため、本剤投与中の患者では生ワクチンの接種を禁忌とした。

2)シクロスポリン

タクロリムス及びシクロスポリンはどちらも主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、併用によりシクロスポリンの代謝が阻害され血中濃度が上昇し、毒性が発現したとの報告¹³⁶⁾があることから、シクロスポリンとの併用を禁忌とした。なお、シクロスポリンから本剤への切り換え時の注意については、本剤の米国添付文書の記載を参考に「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。」とした。

3)ボセンタン

本剤とボセンタンとの併用に関する臨床での知見はないが、動物実験で両剤の併用によりボセンタンの血漿中濃度が著しく増加したとのデータが得られている。一方、ボセンタンとの併用時におけるタクロリムスの血中濃度の変動の有無は不明であるが、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されること及び CYP3A4 の誘導作用を有することから、併用により本剤の血中濃度に何らかの影響があると考えられる。

4)カリウム保持性利尿剤

本剤は高カリウム血症の発現頻度が高く、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)との併用により、高カリウム血症発現の可能性が高まることから、カリウム保持性利尿剤との併用を禁忌とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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※ 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 ¹⁴⁴⁾ 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。	
グラゾプレビル	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。	グラゾプレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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*** 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。
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。
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」の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレノン	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)。

(解説)

1)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)

本剤とエリスロマイシンとの併用によりタクロリムスの血漿中濃度が上昇し、血清クレアチニン、血清カリウム値の上昇及び尿量減少が認められ、その後本剤の減量及びエリスロマイシンの中止により回復したとの報告がある¹⁴⁵⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2)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)

本剤とフルコナゾールとの併用によりタクロリムスの血漿中濃度が上昇し、本剤の減量により回復を認めたとの報告がある^{146,147}。また、ボリコナゾールについても、併用時にタクロリムスの血中濃度が増加したとの報告がある¹⁴⁸。

3)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)

in vitro の実験にて、ニフェジピン及びニルバジピンがタクロリムスの代謝を阻害するとのデータが得られており¹⁴⁹、他のカルシウム拮抗剤との併用による相互作用も報告されている¹⁵⁰。またニルバジピンについては、タクロリムスとの併用によりニルバジピンの代謝が阻害されたとのデータ¹⁵¹もあることから、「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」旨を注釈に記載している。

4)HIV プロテアーゼ阻害剤

本剤と抗レトロウイルス療法との併用により、タクロリムスの血中濃度の上昇あるいは精神症状の発現が認められ、抗レトロウイルス療法の中止あるいは本剤の減量等にて回復したとの報告がある¹⁵²⁻¹⁵⁴。

5)その他の薬剤(ブロモクリプチン、ダナゾール、エチニルエストラジオール、オメプラゾール、ランソプラゾール、トフィソパム、アミオダロン)

i)ブロモクリプチン(ドパミン作動薬)

in vitro の実験にて、ブロモクリプチンがタクロリムスの代謝を阻害するとのデータが得られている¹⁵⁵。

ii)ダナゾール(子宮内膜症治療剤)

本剤とダナゾールとの併用により、タクロリムスの血中濃度の上昇ならびに振戦及び血清クレアチニンの上昇が認められ、本剤の減量及びダナゾールの中止にて回復したとの報告¹⁵⁶がある。

iii)エチニルエストラジオール(経口避妊剤)

本剤とエチニルエストラジオールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、本剤の減量により本剤の血中濃度の低下を認めた症例が海外にて自発報告されている。

iv)オメプラゾール、ランソプラゾール(プロトンポンプインヒビター)

本剤とオメプラゾールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、オメプラゾールの中止によりタクロリムスの血中濃度の低下を認めた症例が報告¹⁵⁷されている。

また本剤とランソプラゾールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇した症例が報告^{158,159}された。ランソプラゾールは主として CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝されるが CYP2C19 の遺伝変異を有する患者では CYP3A4 による代謝が主体となり、本剤との競合的阻害が生じることが原因と推測されている。

v)トフィソパム(自律神経調整剤)

本剤とトフィソパムとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害、耐糖能障害及び出血性膀胱炎等の副作用が発現した症例が国内学会にて3例報告されている¹⁶⁰⁻¹⁶²。

vi)アミオダロン

国内外での症例の集積状況に基づき記載。

6)グレープフルーツジュース

本剤とグレープフルーツジュースとの併用により、タクロリムスの血中トラフ濃度が約300%上昇したとの海外報告¹⁶³がある。なお、グレープフルーツジュースの肝薬物代謝酵素チトクローム P450 阻害作用については、グレープフルーツジュースに含まれるフラボノイドあるいはフラノクマリンの関与が示唆されている¹⁶⁴。

7)テラプレビル

健康成人における単回投与試験でテラプレビル 750mg を1日3回8日間服用後、タクロリムス 0.5mg を併用したとき、タクロリムスの AUC が70倍に上昇した(n=8)との報告がある¹⁴⁴。

8)グラゾプレビル

C型慢性肝炎治療薬であるグラゾプレビル(販売名：グラジナ錠)の「併用注意」の項にタクロリムスの記載があり、本剤併用時に本剤の血中濃度が上昇したとの報告があることから、本剤においても「併用注意」の項に追記し、注意喚起することとした。

9)オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル

C型慢性肝炎治療薬であるオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル(販売名：ヴィキラックス配合錠)の「併用注意」の項にタクロリムス水和物の記載があり、本剤併用時に本剤の AUC が86倍に上昇したとの報告があることから、本剤においても「併用注意」の項に追記し、注意喚起することとした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10) 抗てんかん剤、抗生物質(リファンピシン)

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

i) 抗てんかん剤

フェニトインについては、タクロリムスの代謝が促進されてタクロリムスの血中濃度が低下するのみならず、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¹⁶⁵⁾もあることから、「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)」として注釈に記載している。

ii) リファンピシン

本剤とリファンピシンとの併用により、タクロリムスの血中濃度が低下したため本剤を増量し、リファンピシン中止後に再び減量したところ、リファンピシン併用前の血中濃度で維持されたとの報告¹⁶⁶⁾がある。

iii) リファブチン

国内での症例の実績状況に基づき記載。

11) セイヨウオトギリソウ

セイヨウオトギリソウ(英名: St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)を含有する健康食品と医薬品との併用により肝薬物代謝酵素チトクローム P450 が誘導され、併用薬剤の代謝を促進するとの報告がある¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾。また、セイヨウオトギリソウにより CYP3A4 の活性が約2倍になるとの報告がある¹⁷⁰⁾。このことにより、併用によるタクロリムスの血中濃度の低下で有効血中濃度を維持できなくなった場合、拒絶反応を惹起する可能性があり、また併用中止によりタクロリムスの血中濃度が高くなった場合に、重篤な副作用を発現する可能性があるので注意すること。

本剤についても、移植後2年以上経過し、本剤にてコントロールされている成人腎移植患者10例において、セイヨウオトギリソウ摂取2週後に本剤のAUCが低下したとの報告がある¹⁷¹⁾。

12) 腎毒性のある薬剤

本剤による腎障害の発現率が高いため、腎毒性のある薬剤と併用した場合に相互に作用が増強される可能性があることから記載している。

13) 不活化ワクチン

免疫抑制剤との併用により不活化ワクチンの効果が減弱する可能性があることから記載している。

シクロスポリン(23例)あるいはタクロリムス(20例)にてコントロールしている肺移植患者において、インフルエンザワクチン接種後の抗体反応性を健康成人と比較した結果、肺移植患者では健康成人に比べて3種全てのインフルエンザ抗原に対する抗体反応性が有意に低く、シクロスポリンベースの患者における抗体反応性の方がタクロリムスベースの患者より低かったとの報告¹⁷²⁾がある。

14) 免疫抑制作用を有する薬剤

本剤は免疫抑制剤であることから、他の免疫抑制剤との併用により過度の免疫抑制を起こし、感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍が発生する可能性がある(「重要な基本的注意」参照)。

抗リウマチ薬(DMARD)については、その作用機序が明らかになっていない薬剤もあるが、メトトレキサートをはじめ免疫抑制作用を有する薬剤も多いことから、免疫抑制剤と同様に過度の免疫抑制により副作用が発生する可能性を考慮し記載している。

15) エプレレノン

本剤は高カリウム血症の発現頻度が高く、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノン(製品名:セララ)との併用により、血清カリウム値上昇の可能性が高まるおそれがあることから記載している。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表 1 及び表 2)。

腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した(表 3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008 年 12 月)

承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び脾移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2%(24/85)、腎障害 9.4%(8/85)、高血糖 5.9%(5/85)、高コレステロール血症 5.9%(5/85)、中枢神経系障害 5.9%(5/85)であった。

(心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012 年 6 月)

○重症筋無力症【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例(カプセル 100 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0%(33/100)、白血球増多 13.0%(13/100)、高血糖 10.0%(10/100)、下痢 9.0%(9/100)、尿糖 7.0%(7/100)、リンパ球減少 6.0%(6/100)であった。

市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者 1,015 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.0%(81/1,015)、白血球増多 4.9%(50/1,015)、リンパ球減少 4.2%(43/1,015)、下痢 2.6%(26/1,015)、糖尿病 2.6%(26/1,015)、高コレステロール血症 2.1%(21/1,015)であった。

(再審査結果通知：2016 年 3 月)

○関節リウマチ【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した関節リウマチ患者 509 例(カプセル 509 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN 上昇 13.6%(69/506)、クレアチニン上昇 9.3%(47/506)等の腎機能検査値異常 20.8%(105/506)、腹痛 3.7%(19/508)、下痢 2.6%(13/508)、悪心 2.2%(11/508)等の消化管障害 14.8%(75/508)、及び HbA1c 上昇 6.6%(33/498)、血糖上昇 4.4%(22/495)等の耐糖能異常 8.9%(45/505)であった。

市販後の調査等において、本剤(カプセル)を投与した関節リウマチ患者 3,509 例中 1,336 例(38.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は白血球数増加 2.7%(96/3,509)、NAG 上昇 2.2%(78/3,509)、BUN 上昇 1.7%(58/3,509)、悪心 1.5%(51/3,509)、HbA1c 上昇 1.4%(50/3,509)、糖尿病 1.4%(50/3,509)、下痢 1.3%(47/3,509)、腎機能障害 1.3%(46/3,509)、リンパ球数減少 1.3%(44/3,509)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 1.3%(44/3,509)であった。

(再審査結果通知：2013 年 9 月)

○ループス腎炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

本剤を投与したループス腎炎患者 65 例(カプセル 65 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 27.3%(12/44)、尿中 NAG 増加 22.2%(14/63)、鼻咽頭炎 15.4%(10/65)、高尿酸血症 14.1%(9/64)、白血球増多 14.1%(9/64)、クレアチニン上昇 12.5%(8/64)、下痢 12.3%(8/65)、血圧上昇 10.8%(7/65)、高血糖 10.9%(7/64)であった。

(効能・効果追加時：2007 年 1 月)

○潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】

承認時までの臨床試験において、本剤を最長 3 カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例(カプセル 137 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2%(40/137)、低マグネシウム血症 16.8%(23/137)、ほてり、尿中 NAG 増加各 13.9%(19/137)、感覚異常 12.4%(17/137)、尿蛋白 8.0%(11/137)、高血糖 7.3%(10/137)、悪心 6.6%(9/137)であった。

市販後の調査において、本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者 671 例での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 7.5%(50/671)、低マグネシウム血症 6.3%(42/671)、腎機能障害 3.1%(21/671)、肝機能異常 3.0%(20/671)、頭痛、クレアチニン上昇各 2.5%(17/671)であった。(再審査結果通知：2017 年 3 月)

○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例(カプセル 25 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症 60.0%(15/25)、血中免疫グロブリン減少 48.0%(12/25)、高血糖 44.0%(11/25)、肝機能障害 40.0%(10/25)、糖尿病 32.0%(8/25)、血圧上昇 32.0%(8/25)、便秘 32.0%(8/25)、腎障害 32.0%(8/25)、間質性肺炎増悪 28.0%(7/25)、振戦 28.0%(7/25)であった。

(効能・効果追加時：2013 年 6 月)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 1 主な副作用(移植領域)

項目	発現率(%)			程度				処置(タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39 (20.5)	18/190 (9.5)	38/328 (11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190 (5.8)	34/328 (10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39 (2.6)	18/190 (9.5)	18/328 (5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190 (4.2)	22/328 (6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190 (11.6)	13/328 (4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39 (5.1)	31/190 (16.3)	9/328 (2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	—*	—*	77/309 (24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	—*	—*	79/309 (25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※：臨床検査値異常として集計

表 2 主な臨床検査値の異常(移植領域)

項目	発現率(%)			悪化の程度 (中央値 (min~max))	処置(タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	1/1	25/40 (62.5)	—*	33.5mL/分 (6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN 上昇	8/39 (20.5)	93/190 (48.9)	0/19***	41mg/dL (22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39 (7.7)	96/190 (50.5)	0/19***	1.8mg/dL (0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37 (5.4)	49/173 (28.3)	0/18***	285mg/dL (115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39 (17.9)	58/188 (30.9)	66/327 (20.2)	5.8mEq/L (4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37 (13.5)	22/143 (15.4)	43/325 (13.2)	9.9mg/dL (7.0~26.0)	1	1	7	50	11

※：副作用として一括集計

※※：カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表 3 腎機能検査異常値出現時期(移植領域)

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現 時期(日) (中央値 (min~max))	最悪値出現 時期(日) (中央値 (min~max))
			~ 7日	~ 14日	~ 28日	~ 90日	~ 180日	181日 ~		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24 (2~409)	38 (2~409)
BUN 上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18 (1~409)	33 (1~409)
クレアチニン クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28 (8~86)	48 (8~86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。

・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **急性腎障害、ネフローゼ症候群**：急性腎障害(0.1～5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)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、クレアチニークリアランス、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(各0.1～5%未満)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(0.1～5%未満)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(0.1～5%未満)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(0.1～5%未満)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(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)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(0.1～5%未満)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(頻度不明)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(各0.1～5%未満)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。
【以下の文はカプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】
重症筋無力症ではクリーゼ(0.1～5%未満^{注1)})を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。
- 10) 【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】 **間質性肺炎**：関節リウマチ患者では、間質性肺炎(0.1～5%未満^{注2)})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 11) 【カプセル5mg、顆粒0.2mg・1mgは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(15%以上)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。
- 12) 【カプセル5mg、顆粒0.2mg・1mgは11)】 **進行性多巣性白質脳症(PML)**：進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)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には、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。
- 13) 【カプセル5mg、顆粒0.2mg・1mgは12)】 **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症(頻度不明)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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 14) 【カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg は 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(0.1～5%未満)(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。
- 15) 【カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg は 14)】 **脾炎**：脾炎(0.1～5%未満)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。
- 16) 【カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg は 15)】 **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1～5%未満)、高血糖(15%以上)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。
- 17) 【カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg は 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(いずれも頻度不明)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。

注 1)発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

注 2)発現頻度は本剤の関節リウマチでの市販後の調査等の結果に基づいている。

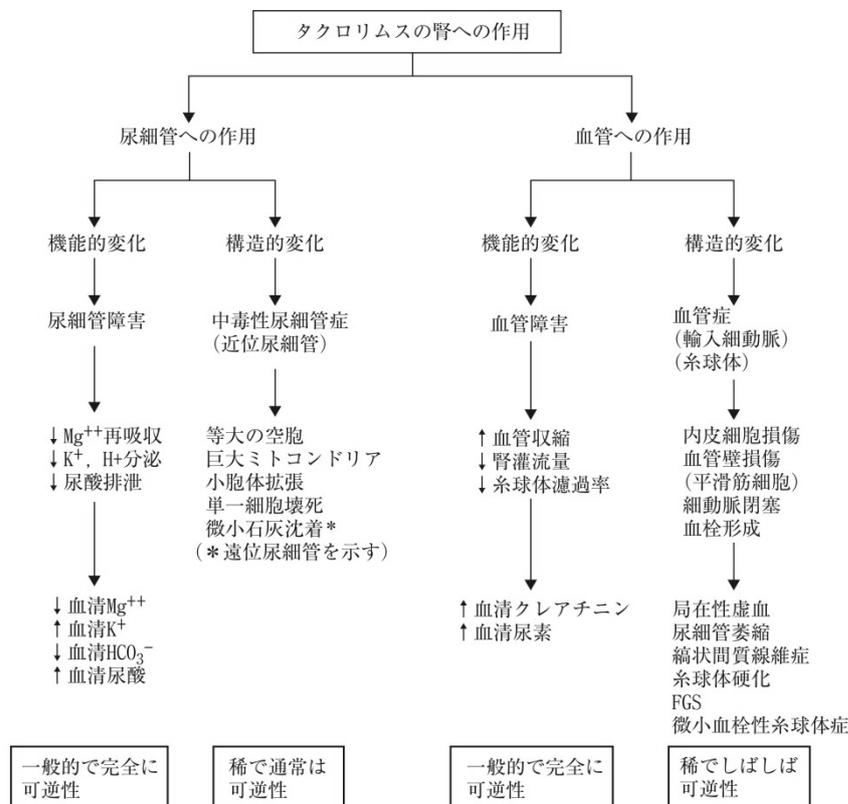
(解説)

1)急性腎障害、ネフローゼ症候群

本剤の投与による急性腎障害あるいはネフローゼ症候群が報告されている。本剤投与時はクレアチニン、BUN、クレアチンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等の臨床検査を頻回に行い、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。

なお、腎機能障害はよく認められる副作用の一つである。前臨床成績より、タクロリムスによる腎障害は主として腎細動脈に対する血管収縮作用に基づくと考えられる。腎細動脈の収縮は腎血流量と糸球体ろ過量の低下をきたし、さらには尿細管細胞への栄養補給を滞らせることにより、尿細管細胞の障害を引き起こすと考えられている。この前臨床でみられる腎障害は臨床の場合と同様、用量依存的でかつ休薬によって回復する可逆的なものと考えられる。腎臓に及ぼすタクロリムスの影響は、形態学的変化はなく可逆性で軽度の腎機能低下を示す機能性腎障害と、腎機能低下がより高度で臨床的に問題とされ、形態学的特徴により診断可能な器質性腎障害に分類されるとしており、尿細管と血管(糸球体)に対する作用にわたった図1のような報告がある¹⁷³⁾。

図1 タクロリムスの腎障害の概念図¹⁷³⁾



障害部位を尿管と血管(糸球体)に大別し、各々の機能障害と形態異常の特徴を要約した。

2)心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害

本剤による心症状として、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、狭心症、心膜液貯留が報告されている。

また、文献報告では、肝臓あるいは多臓器移植後に本剤を投与した小児患者において可逆的な心室壁肥厚が観察されたとの報告¹⁷⁴⁾、また腎移植患者を対象として本剤投与開始から24週間にわたり心血管系副作用発現の有無を観察した結果、心血管系副作用が高頻度で発現し本剤の血中濃度上昇に伴いトロポニンT上昇及び胸痛等が認められたとの報告¹⁷⁵⁾などがある。本剤の使用に際しては、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あるいは休薬等の適切な処置を行う。

なお心筋梗塞については、関節リウマチ及びループス腎炎の臨床試験において各2例認められ、移植領域においても市販後に報告されている。

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

本剤の投与による中枢神経系障害として可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等が報告されている。中枢毒性発現の危険因子としては、免疫抑制剤の血中濃度上昇、低Mg血症、腎・肝機能障害、低コレステロール血症、高血圧、低Na血症、Al過量負荷、ステロイドのパルス療法、放射線照射等の治療歴等があるとされており¹⁷⁶⁾、免疫抑制剤投与の際にはこれらの危険因子に注意が必要である。また中枢神経系症状の危険因子に関連する一般臨床検査(腎・肝機能、コレステロール、電解質、血圧等)を行い、その変動を薬剤の血中濃度や臨床症状と対応させて評価するとともに、脳症の症状(全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等)が現れた場合には、神経学的検査ならびにMRI、CT等の画像診断を行い、減量・休薬、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行う。

中枢神経症状の発現時期は遅いことがあるものの、移植領域の場合、移植後1ヵ月(特に1週間)以内の初期に発現することが多く、また移植後初期の1~2週間は予期せぬ血中濃度の上昇を招く危険性が高いことから、中枢毒性の発現を予防するためにはこの時期の血中濃度モニタリングは特に重要であると考えられる¹⁷⁶⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤による中枢神経系障害の発現機序

カルシニューリンやFK結合蛋白(FKBP)は中枢神経組織に多く、特に海馬、視床下部、大脳皮質及び大脳基底核にはカルシニューリン及びFKBPが共に多く存在する¹⁷⁷⁾。また、カルシニューリンは脳内の総蛋白質の1%以上を占め、各種神経伝達物質の動態や機能に重要な役割を果たすことが明らかとなっている¹⁷⁷⁾。このことから、脳内のFKBPと結合したタクロリムスがカルシニューリンを阻害することにより中枢系の作用を引き起こすと考えられている¹⁷⁸⁾。

4)脳血管障害

本剤の投与による脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されている。このような症状が現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

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

本剤の投与による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、汎血球減少症及び血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆が報告されている。本剤投与時は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。

また、骨髄移植後ではGVHD、免疫抑制剤、サイトメガロウイルス感染症等の様々な原因により血管内皮細胞が障害を受け、同時に血栓を形成する血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy : BMT-TMA)を発症することが知られている。典型的な症例に限ればその発症頻度は5~10%と高くはないが、無治療で自然軽快するものから致命的経過をたどるものまでその臨床像は多彩であり、BMT-TMAは常に念頭におかなければならない重要な移植後の合併症とされている¹⁷⁹⁾。

なお、腎移植領域における本剤投与後の血栓性微小血管症の発現頻度をシクロスポリン投与後と比較したところ、発現頻度に差は認められなかったとの報告¹⁸⁰⁾がある。

7)イレウス

本剤の投与によるイレウスが報告されている。イレウスの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。

腎移植における前期第Ⅱ相試験成績では腹部膨満感などの腸管運動障害が36例中11例(30.6%)に認められたが、ほとんどが本剤静脈内投与中に発現しており、プロスタグランジンE₂投与及び本剤の経口投与への変更にて速やかに消失している¹⁴⁾。

また動物実験において、ラット肺移植後100日以上長期生着例6例中1例を除き、最大体重より13~55%の体重減少を認めた。体重減少例はX線写真上でイレウス像を呈しており、死亡直前の腹部は全てガス像を有していた。本症例は腸管動脈に異常所見は認めず、移植後に認めた体重減少は本剤による麻痺性イレウスが原因と考えられた¹⁸¹⁾。

8)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

移植領域にて本剤投与例での皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が報告されている。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。

治療法としては、早期の副腎皮質ステロイドの全身投与を主体とし、二次感染防止のための抗生物質の全身投与、発熱などの全身症状の程度に応じた補液の施行、外用剤(抗生物質軟膏、副腎皮質ステロイド軟膏)の使用などが挙げられる¹⁸²⁾。

9)呼吸困難

移植片対宿主病(GVHD)に対する本剤の予防効果を検討した臨床試験において、呼吸困難及び急性呼吸窮迫症候群が認められている。本剤投与時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

【以下カプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

また、重症筋無力症ではクラーゼを起こすことがあるので、その旨を記載した。本剤投与時には患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

10)間質性肺炎

関節リウマチにおいて、本剤との関連性が否定できない間質性肺炎の症例が報告されている。また関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者で、間質性肺炎の悪化が報告されている。「間質性肺炎」又は「間質性肺炎の悪化」は移植領域、重症筋無力症、ループス腎炎の領域ではほとんど報告されておらず、関節リウマチ領域に特徴的と考えられる。関節リウマチの患者に本剤を投与する場合には、胸部X線やCT検査にて間質性肺炎の変化を確認するとともに、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に注意

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

する必要がある。またこれらの症状が認められた場合には、病状の進行を防ぐため本剤の投与を中止し、速やかに検査を実施して感染症との鑑別診断を行う。

11) 感染症

本剤を含む免疫抑制剤を投与された患者は細菌又はウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現することがある。各領域の臨床試験においても感染症が高頻度に認められている(副作用の発現状況「8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)。細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症の発現あるいは増悪、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の発現やC型肝炎の悪化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。なお、ステロイドあるいはアザチオプリン投与時には細菌感染及び真菌感染が高頻度に認められるが、シクロスポリンあるいは本剤投与時にはサイトメガロウイルスや Epstein-Barr ウイルス(EBV)などのヘルペス属を中心としたウイルス感染が問題になっている。ウイルス感染が増加する理由としてはカルシニューリンインヒビターによって T リンパ機能が抑制されたためと考えられている。また、発現頻度は低いものの、EBV 感染に続き、posttransplant lymphoproliferative disorder(PTLD)が発症し致死的な転帰をたどることもある¹⁸³⁾。

12) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

本剤を含む免疫抑制剤による過度の免疫抑制に起因すると思われる進行性多巣性白質脳症(PML)の症例が報告されている。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、PML 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。

13) BK ウイルス腎症

本剤を含む免疫抑制剤による過度の免疫抑制に起因すると思われる BK ウイルス腎症の症例が報告されている。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。

14) リンパ腫等の悪性腫瘍

本剤との因果関係が否定できない 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が報告されている。特に、同ウイルス抗体の保有率が少ない2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体併用時の過免疫抑制時において発現の可能性が高くなると考えられる。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」の項(7)参照)。

15) 膵炎

膵臓への影響が少ないと考えられている腎移植において、重篤な膵炎の症例が報告されている。

なお、肝移植では膵・胆道系に手術侵襲が及ぶことがあること、骨髄移植では GVHD、GVHD に対する治療(ステロイドパルス)、更には免疫能低下によるウイルス感染など様々な成因が複合して種々の有害事象が発現すると考えられていることより、肝移植及び骨髄移植患者における膵炎の重篤化に対する本剤の関与は必ずしも明確ではないと考えられる。

16) 糖尿病、高血糖

本剤の投与による糖尿病、高血糖が報告されている。本剤の投与にあたっては、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必要がある。異常が認められた場合には減量・休薬など適切な処置を行う。なお耐糖能異常は本剤でよく認められる副作用である。

タクロリムスによる耐糖能異常発症のメカニズムについては、主に膵β細胞のインスリン mRNA 転写阻害に基づく膵β細胞からのインスリン産生抑制によるものと考えられている^{184,185)}。

17) 肝機能障害、黄疸

本剤の投与による AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、AL-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されている。本剤投与時は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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、CK(CPK) 上昇 ^{注)}	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	
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 ^{注)} 、幻覚 ^{注)}	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 ^{注)} 、消化管出血 ^{注)}	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、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		
血液	好中球減少 ^{注)}	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 ^{注)} 、発赤 ^{注)} 、眼痛 ^{注)} 、多汗 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、冷感 ^{注)} 、胸痛 ^{注)}	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

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注)頻度不明

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 移植領域

各効能・効果ごとの承認時までの臨床試験及び市販後の調査で認められた副作用発現頻度は以下のとおり。

① 腎移植、肝移植、骨髄移植

表4 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植) 副作用発現頻度
(臨床検査値異常、感染症を含む)

	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
安全性解析対象症例数	1,978	808	236	482	3,504
副作用等の発現症例数(%)	1,475 (74.57)	696 (86.14)	203 (86.02)	382 (79.25)	2,756 (78.65)
副作用等の発現件数	4,486	2,364	710	1,318	8,878

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)**	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
血液およびリンパ系障害						
血栓性微小血管障害 56(1.60)	溶血性尿毒症症候群	9 (0.46)		2 (0.85)	3 (0.62)	14 (0.40)
	微小血管症性溶血性貧血			1 (0.42)		1 (0.03)
	血栓性微小血管症	1 (0.05)		6 (2.54)	26 (5.39)	33 (0.94)
	血栓性血小板減少性紫斑病		2 (0.25)	3 (1.27)	4 (0.83)	9 (0.26)
	微小血管症			1 (0.42)		1 (0.03)
汎血球減少症 15(0.43)	汎血球減少症	9 (0.46)	5 (0.62)	1 (0.42)		15 (0.43)
血小板減少性紫斑病 4(0.11)	特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.05)	3 (0.37)			4 (0.11)
貧血 158(4.51)	貧血	81 (4.10)	9 (1.11)	3 (1.27)	2 (0.41)	95 (2.71)
	ヘマトクリット減少	18 (0.91)	1 (0.12)		2 (0.41)	21 (0.60)
	ヘモグロビン減少	28 (1.42)	5 (0.62)		2 (0.41)	35 (1.00)
	鉄欠乏性貧血	21 (1.06)	1 (0.12)			22 (0.63)
	小球性貧血	2 (0.10)				2 (0.06)
	赤血球数減少	23 (1.16)	4 (0.50)		2 (0.41)	29 (0.83)
	腎性貧血	1 (0.05)				1 (0.03)
血小板増多 9(0.26)	血小板数増加	7 (0.35)	2 (0.25)			9 (0.26)
血小板減少 50(1.43)	血小板数減少	25 (1.26)	11 (1.36)	3 (1.27)	6 (1.24)	45 (1.28)
	血小板減少症	2 (0.10)	2 (0.25)			4 (0.11)
	自己免疫性血小板減少症				1 (0.21)	1 (0.03)
白血球増多 28(0.80)	白血球数増加	24 (1.21)	3 (0.37)		1 (0.21)	28 (0.80)
白血球減少 70(2.00)	顆粒球減少症	2 (0.10)				2 (0.06)
	白血球減少症	4 (0.20)	1 (0.12)			5 (0.14)
	好中球減少症			1 (0.42)		1 (0.03)
	白血球数減少	38 (1.92)	24 (2.97)			62 (1.77)

**MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
リンパ球減少 1(0.03)	リンパ球減少症		1 (0.12)			1 (0.03)
	自己免疫性溶血性貧血	1 (0.05)				1 (0.03)
	再生不良性貧血		1 (0.12)			1 (0.03)
	赤血球増加症	5 (0.25)				5 (0.14)
	溶血性貧血	4 (0.20)	1 (0.12)		2 (0.41)	7 (0.20)
	リンパ球増加症				2 (0.41)	2 (0.06)
	骨髄抑制	1 (0.05)	1 (0.12)	1 (0.42)	2 (0.41)	5 (0.14)
	凝血異常				1 (0.21)	1 (0.03)
	クームス試験陽性溶血性貧血		1 (0.12)			1 (0.03)
	播種性血管内凝固	3 (0.15)	1 (0.12)	1 (0.42)	3 (0.62)	8 (0.23)
	血栓性静脈炎	1 (0.05)				1 (0.03)
免疫系障害						
ショック 3(0.09)	アナフィラキシーショック	1 (0.05)				1 (0.03)
	ショック	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
	食物アレルギー		2 (0.25)			2 (0.06)
	生着症候群				1 (0.21)	1 (0.03)
内分泌障害						
	副甲状腺機能亢進症	1 (0.05)				1 (0.03)
	甲状腺機能低下症	1 (0.05)				1 (0.03)
	抗利尿ホルモン不適合分泌			1 (0.42)		1 (0.03)
代謝および栄養障害						
糖尿病 82(2.34)	糖尿病	64 (3.24)	3 (0.37)	4 (1.69)	8 (1.66)	79 (2.25)
	コントロール不良の糖尿病	1 (0.05)				1 (0.03)
	インスリン依存性糖尿病			1 (0.42)		1 (0.03)
	インスリン非依存性糖尿病	1 (0.05)				1 (0.03)
高血糖 585(16.70)	血中ブドウ糖増加	37 (1.87)	66 (8.17)	18 (7.63)	46 (9.54)	167 (4.77)
	フルクトサミン増加	1 (0.05)				1 (0.03)
	耐糖能低下	1 (0.05)				1 (0.03)
	耐糖能障害	84 (4.25)	24 (2.97)	13 (5.51)	4 (0.83)	125 (3.57)
	ブドウ糖負荷試験異常	3 (0.15)				3 (0.09)
	グリコヘモグロビン増加	5 (0.25)				5 (0.14)
	高血糖	186 (9.40)	31 (3.84)	27 (11.44)	46 (9.54)	290 (8.28)
	インスリン分泌障害		1 (0.12)			1 (0.03)
高カリウム血症 389(11.10)	血中カリウム増加	150 (7.58)	63 (7.80)	18 (7.63)	48 (9.96)	279 (7.96)
	高カリウム血症	72 (3.64)	27 (3.34)	9 (3.81)	5 (1.04)	113 (3.22)
高尿酸血症 450(12.84)	血中尿酸増加	169 (8.54)	76 (9.41)	9 (3.81)	20 (4.15)	274 (7.82)
	高尿酸血症	155 (7.84)	21 (2.60)	6 (2.54)	2 (0.41)	184 (5.25)
低マグネシウム血症 252(7.19)	血中マグネシウム減少	21 (1.06)	160 (19.80)	2 (0.85)	21 (4.36)	204 (5.82)
	低マグネシウム血症	16 (0.81)	22 (2.72)	5 (2.12)	8 (1.66)	51 (1.46)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT)※	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
アシドーシス 10(0.29)	アシドーシス	1 (0.05)				1 (0.03)
	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.05)				1 (0.03)
	ケトアシドーシス	1 (0.05)				1 (0.03)
	代謝性アシドーシス	4 (0.20)	1 (0.12)			5 (0.14)
	腎尿細管性アシドーシス	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
高コレステロール血症 134(3.82)	血中コレステロール増加	37 (1.87)	11 (1.36)	2 (0.85)	5 (1.04)	55 (1.57)
	高コレステロール血症	24 (1.21)	1 (0.12)			25 (0.71)
	高脂血症	48 (2.43)	2 (0.25)	3 (1.27)	2 (0.41)	55 (1.57)
高リン酸血症 4(0.11)	高リン酸塩血症	1 (0.05)				1 (0.03)
	血中リン増加	1 (0.05)	2 (0.25)			3 (0.09)
低リン酸血症 15(0.43)	低リン酸血症	2 (0.10)				2 (0.06)
	血中リン減少	9 (0.46)	4 (0.50)			13 (0.37)
高クロール血症 8(0.23)	血中クロール増加	5 (0.25)			1 (0.21)	6 (0.17)
	高クロール血症	1 (0.05)		1 (0.42)		2 (0.06)
高カルシウム血症 9(0.26)	血中カルシウム増加	5 (0.25)	1 (0.12)		1 (0.21)	7 (0.20)
	高カルシウム血症	1 (0.05)		1 (0.42)		2 (0.06)
低カルシウム血症 18(0.51)	血中カルシウム減少	9 (0.46)	4 (0.50)		1 (0.21)	14 (0.40)
	低カルシウム血症	4 (0.20)				4 (0.11)
低蛋白血症 39(1.11)	低アルブミン血症			1 (0.42)		1 (0.03)
	低蛋白血症	11 (0.56)	3 (0.37)		1 (0.21)	15 (0.43)
	総蛋白減少	18 (0.91)	2 (0.25)		3 (0.62)	23 (0.66)
低ナトリウム血症 12(0.34)	血中ナトリウム減少		4 (0.50)		2 (0.41)	6 (0.17)
	低ナトリウム血症	4 (0.20)			1 (0.21)	5 (0.14)
	低ナトリウム血症候群				1 (0.21)	1 (0.03)
低カリウム血症 34(0.97)	血中カリウム減少	6 (0.30)	24 (2.97)		2 (0.41)	32 (0.91)
	低カリウム血症	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
高トリグリセリド血症 130(3.71)	血中トリグリセリド増加	77 (3.89)	14 (1.73)	5 (2.12)	22 (4.56)	118 (3.37)
	高トリグリセリド血症	11 (0.56)			2 (0.41)	13 (0.37)
アミラーゼ上昇 133(3.80)	血中アミラーゼ増加	48 (2.43)	76 (9.41)	5 (2.12)	3 (0.62)	132 (3.77)
	高アミラーゼ血症	1 (0.05)				1 (0.03)
食欲不振 14(0.40)	食欲不振	2 (0.10)	3 (0.37)	3 (1.27)	1 (0.21)	9 (0.26)
	食欲減退	2 (0.10)	2 (0.25)		1 (0.21)	5 (0.14)
	高アンモニア血症				1 (0.21)	1 (0.03)
	高ナトリウム血症				1 (0.21)	1 (0.03)
	低クロール血症				1 (0.21)	1 (0.03)
	低コレステロール血症	1 (0.05)	2 (0.25)			3 (0.09)
	低血糖症		5 (0.62)			5 (0.14)
	脱水	1 (0.05)				1 (0.03)
	痛風	1 (0.05)				1 (0.03)

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
精神障害						
不眠 9(0.26)	初期不眠症	1(0.05)				1(0.03)
	不眠症		5(0.62)	1(0.42)	2(0.41)	8(0.23)
失見当識 7(0.20)	失見当識	1(0.05)	3(0.37)		3(0.62)	7(0.20)
せん妄 5(0.14)	譫妄	1(0.05)	4(0.50)			5(0.14)
不安 9(0.26)	不安	1(0.05)				1(0.03)
	落ち着きのなさ	4(0.20)	3(0.37)		1(0.21)	8(0.23)
うつ病 3(0.09)	うつ病	2(0.10)	1(0.12)			3(0.09)
興奮 2(0.06)	易興奮性		2(0.25)			2(0.06)
	精神障害	1(0.05)	1(0.12)			2(0.06)
	精神症状		1(0.12)			1(0.03)
	感情不安定		1(0.12)			1(0.03)
	妄想	1(0.05)				1(0.03)
	言葉もれ		1(0.12)			1(0.03)
神経系障害						
中枢神経系障害 108(3.08)	錯乱状態				1(0.21)	1(0.03)
	痙攣	4(0.20)	39(4.83)	15(6.36)	6(1.24)	64(1.83)
	意識レベルの低下(意識障害)		8(0.99)	4(1.69)	3(0.62)	15(0.43)
	脳症	2(0.10)	1(0.12)	5(2.12)	5(1.04)	13(0.37)
	てんかん	1(0.05)				1(0.03)
	熱性痙攣		1(0.12)			1(0.03)
	高血圧性脳症				2(0.41)	2(0.06)
	白質脳症	9(0.46)	9(1.11)		2(0.41)	20(0.57)
	意識消失		3(0.37)	1(0.42)		4(0.11)
	筋痙縮		1(0.12)			1(0.03)
	失神	1(0.05)	1(0.12)			2(0.06)
	身体疾患による精神障害	1(0.05)				1(0.03)
	脳スキャン異常			1(0.42)		1(0.03)
脳血管障害 18(0.51)	脳幹梗塞	1(0.05)			1(0.21)	2(0.06)
	脳出血		4(0.50)			4(0.11)
	脳梗塞	1(0.05)	4(0.50)	1(0.42)	1(0.21)	7(0.20)
	脳血管障害	1(0.05)				1(0.03)
	頭蓋内出血		1(0.12)		1(0.21)	2(0.06)
	出血性脳梗塞		1(0.12)			1(0.03)
	硬膜下血腫				1(0.21)	1(0.03)
	ラクナ梗塞	1(0.05)				1(0.03)
振戦 199(5.68)	振戦	105(5.31)	62(7.67)	13(5.51)	19(3.94)	199(5.68)

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
しびれ 28(0.80)	感覚減退	11(0.56)	1(0.12)	6(2.54)	3(0.62)	21(0.60)
	口 of 感覚鈍麻	5(0.25)		1(0.42)	1(0.21)	7(0.20)
頭痛 77(2.20)	頭痛	26(1.31)	16(1.98)	18(7.63)	16(3.32)	76(2.17)
	頸部痛	1(0.05)				1(0.03)
感覚異常 4(0.11)	異常感覚	1(0.05)				1(0.03)
	錯感覚	1(0.05)				1(0.03)
	感覚障害		2(0.25)			2(0.06)
めまい 3(0.09)	浮動性めまい	2(0.10)	1(0.12)			3(0.09)
眼振 2(0.06)	眼振			1(0.42)	1(0.21)	2(0.06)
外転神経麻痺 1(0.03)	第6脳神経麻痺				1(0.21)	1(0.03)
四肢硬直 1(0.03)	筋痙直	1(0.05)				1(0.03)
傾眠 2(0.06)	傾眠			1(0.42)	1(0.21)	2(0.06)
意識混濁 3(0.09)	意識レベルの低下(意識混濁)	2(0.10)	1(0.12)			3(0.09)
味覚異常 2(0.06)	味覚異常	2(0.10)				2(0.06)
	パーキンソニズム				1(0.21)	1(0.03)
	顔面神経麻痺		1(0.12)			1(0.03)
	逆行性健忘		1(0.12)			1(0.03)
	坐骨神経痛	1(0.05)				1(0.03)
	平衡障害	1(0.05)				1(0.03)
	神経学的症状		1(0.12)			1(0.03)
	ジスキネジー		1(0.12)			1(0.03)
	頭蓋内動脈瘤	1(0.05)				1(0.03)
眼障害						
	白内障	2(0.10)				2(0.06)
	緑内障	1(0.05)				1(0.03)
	眼瞼痙攣	1(0.05)				1(0.03)
	網膜剥離			1(0.42)		1(0.03)
	網膜出血	1(0.05)				1(0.03)
	網膜静脈閉塞	1(0.05)				1(0.03)
	複視				1(0.21)	1(0.03)
	眼脂		1(0.12)			1(0.03)
	視神経乳頭血管障害	1(0.05)				1(0.03)
	霰粒腫	1(0.05)				1(0.03)
心臓障害						
心不全 17(0.49)	心不全	6(0.30)	2(0.25)	3(1.27)	4(0.83)	15(0.43)
	急性心不全	1(0.05)			1(0.21)	2(0.06)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
不整脈 22(0.63)	不整脈	5 (0.25)				5 (0.14)
	心房細動	6 (0.30)			1 (0.21)	7 (0.20)
	房室ブロック	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
	完全房室ブロック	1 (0.05)				1 (0.03)
	第二度房室ブロック	1 (0.05)				1 (0.03)
	上室性期外収縮	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
	心室性期外収縮	6 (0.30)				6 (0.17)
心筋梗塞 5(0.14)	急性心筋梗塞	1 (0.05)				1 (0.03)
	血中クレアチンホス ホキナーゼ MB 増加	1 (0.05)				1 (0.03)
	心筋梗塞	3 (0.15)				3 (0.09)
狭心症 123(3.51)	狭心症	5 (0.25)				5 (0.14)
	不安定狭心症	1 (0.05)				1 (0.03)
	胸部不快感	26 (1.31)	1 (0.12)	2 (0.85)	1 (0.21)	30 (0.86)
	胸痛	77 (3.89)		7 (2.97)	6 (1.24)	90 (2.57)
心膜液貯留 14(0.40)	心嚢液貯留	8 (0.40)	2 (0.25)	1 (0.42)	3 (0.62)	14 (0.40)
心筋障害 17(0.49)	心拡大	2 (0.10)	1 (0.12)	2 (0.85)	2 (0.41)	7 (0.20)
	心筋症	2 (0.10)			1 (0.21)	3 (0.09)
	肥大型心筋症	1 (0.05)				1 (0.03)
	心室肥大	1 (0.05)				1 (0.03)
	心室壁肥厚	2 (0.10)	1 (0.12)	1 (0.42)		4 (0.11)
	うっ血性心筋症				1 (0.21)	1 (0.03)
	心室内径異常	1 (0.05)				1 (0.03)
頻脈 26(0.74)	心拍数増加				1 (0.21)	1 (0.03)
	洞性頻脈	2 (0.10)			1 (0.21)	3 (0.09)
	頻脈	8 (0.40)	1 (0.12)	2 (0.85)	5 (1.04)	16 (0.46)
	発作性頻脈	3 (0.15)	1 (0.12)			4 (0.11)
	心室性頻脈	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
動悸 34(0.97)	動悸	30 (1.52)	1 (0.12)		3 (0.62)	34 (0.97)
徐脈 1(0.03)	洞性徐脈		1 (0.12)			1 (0.03)
	心膜炎				1 (0.21)	1 (0.03)
	チアノーゼ				1 (0.21)	1 (0.03)
血管障害						
血圧上昇 286(8.16)	血圧上昇	34 (1.72)	12 (1.49)	6 (2.54)	5 (1.04)	57 (1.63)
	高血圧	121 (6.12)	77 (9.53)	5 (2.12)	29 (6.02)	232 (6.62)
血圧低下 4(0.11)	血圧低下	1 (0.05)				1 (0.03)
	低血圧	1 (0.05)				1 (0.03)
	起立性低血圧	2 (0.10)				2 (0.06)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
ほてり 47(1.34)	灼熱感	3 (0.15)			1 (0.21)	4 (0.11)
	熱感	16 (0.81)		8 (3.39)	7 (1.45)	31 (0.88)
	潮紅	2 (0.10)	1 (0.12)	1 (0.42)	1 (0.21)	5 (0.14)
	ほてり	8 (0.40)				8 (0.23)
	動脈瘤	1 (0.05)				1 (0.03)
	深部静脈血栓症	1 (0.05)				1 (0.03)
	四肢静脈血栓症	1 (0.05)				1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難 5(0.14)	呼吸困難	1 (0.05)			3 (0.62)	4 (0.11)
	呼吸不全			1 (0.42)		1 (0.03)
急性呼吸窮迫症候群 4(0.11)	急性呼吸窮迫症候群		1 (0.12)		3 (0.62)	4 (0.11)
胸水 7(0.20)	胸水	1 (0.05)	4 (0.50)	1 (0.42)	1 (0.21)	7 (0.20)
喘息 6(0.17)	喘息	3 (0.15)	2 (0.25)			5 (0.14)
	上気道性喘鳴		1 (0.12)			1 (0.03)
咽喉頭異和感 1(0.03)	咽頭不快感				1 (0.21)	1 (0.03)
	無気肺	2 (0.10)				2 (0.06)
	嚥下性肺炎		1 (0.12)		1 (0.21)	2 (0.06)
	肺出血	1 (0.05)	2 (0.25)			3 (0.09)
	肺高血圧症		2 (0.25)			2 (0.06)
	肺水腫		1 (0.12)	1 (0.42)	1 (0.21)	3 (0.09)
	気管狭窄		1 (0.12)			1 (0.03)
	閉塞性気道障害			1 (0.42)		1 (0.03)
	低酸素症			1 (0.42)		1 (0.03)
	鼻出血	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
	喀血		1 (0.12)			1 (0.03)
	鼻閉	1 (0.05)				1 (0.03)
	閉塞性細気管支炎			1 (0.42)		1 (0.03)
	咽喉頭疼痛	1 (0.05)				1 (0.03)
	扁桃肥大		1 (0.12)			1 (0.03)
	高炭酸ガス血症				1 (0.21)	1 (0.03)
胃腸障害						
イレウス 14(0.40)	イレウス	4 (0.20)		1 (0.42)		5 (0.14)
	麻痺性イレウス	7 (0.35)	1 (0.12)			8 (0.23)
	腸管閉塞				1 (0.21)	1 (0.03)
膵炎 30(0.86)	膵炎	4 (0.20)	9 (1.11)	3 (1.27)	1 (0.21)	17 (0.49)
	急性膵炎	7 (0.35)	6 (0.74)			13 (0.37)
膵機能障害 10(0.29)	血中インスリン減少			1 (0.42)		1 (0.03)
	膵臓障害	4 (0.20)	2 (0.25)	1 (0.42)	2 (0.41)	9 (0.26)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
腸管運動障害 10(0.29)	消化管運動低下	7 (0.35)				7 (0.20)
	消化管運動障害	3 (0.15)				3 (0.09)
下痢 132(3.77)	下痢	66 (3.34)	59 (7.30)	4 (1.69)	3 (0.62)	132 (3.77)
腹痛 49(1.40)	腹痛	12 (0.61)	4 (0.50)	2 (0.85)	8 (1.66)	26 (0.74)
	下腹部痛	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
	上腹部痛	7 (0.35)	4 (0.50)		7 (1.45)	18 (0.51)
	胃不快感	3 (0.15)		1 (0.42)	1 (0.21)	5 (0.14)
胃潰瘍 28(0.80)	胃潰瘍	18 (0.91)				18 (0.51)
	出血性胃潰瘍		1 (0.12)			1 (0.03)
	胃炎	5 (0.25)				5 (0.14)
	出血性胃炎	1 (0.05)				1 (0.03)
	胃粘膜病変	3 (0.15)				3 (0.09)
十二指腸潰瘍 9(0.26)	十二指腸潰瘍	7 (0.35)	2 (0.25)			9 (0.26)
大腸炎 17(0.49)	大腸炎	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
	腸炎	5 (0.25)	9 (1.11)		1 (0.21)	15 (0.43)
口内炎 11(0.31)	アフタ性口内炎	1 (0.05)				1 (0.03)
	口内炎	5 (0.25)	2 (0.25)		3 (0.62)	10 (0.29)
悪心 43(1.23)	悪心	26 (1.31)	2 (0.25)	8 (3.39)	7 (1.45)	43 (1.23)
嘔吐 85(2.43)	嘔吐	32 (1.62)	14 (1.73)	15 (6.36)	24 (4.98)	85 (2.43)
腹部膨満感 46(1.31)	腹部不快感	3 (0.15)				3 (0.09)
	腹部膨満	34 (1.72)	1 (0.12)	4 (1.69)	4 (0.83)	43 (1.23)
腹水 6(0.17)	腹水	2 (0.10)	4 (0.50)			6 (0.17)
下血 2(0.06)	血便排泄			1 (0.42)		1 (0.03)
	メレナ	1 (0.05)				1 (0.03)
	出血性腸炎				1 (0.21)	1 (0.03)
	腸管虚血				1 (0.21)	1 (0.03)
	食道潰瘍	2 (0.10)				2 (0.06)
	肛門周囲炎			1 (0.42)		1 (0.03)
	胃腸障害	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
	胃腸出血	1 (0.05)	4 (0.50)		3 (0.62)	8 (0.23)
	歯肉肥厚	1 (0.05)				1 (0.03)
	歯肉ポリープ	1 (0.05)				1 (0.03)
	胃静脈瘤出血		2 (0.25)			2 (0.06)
	穿孔性十二指腸潰瘍		1 (0.12)			1 (0.03)
	逆流性食道炎	3 (0.15)				3 (0.09)
	口唇乾燥			1 (0.42)		1 (0.03)
	痔核	1 (0.05)				1 (0.03)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
下血(つづき)	吐血			1 (0.42)		1 (0.03)
	舌乳頭肥大		2 (0.25)			2 (0.06)
	腹腔内出血		2 (0.25)			2 (0.06)
	舌水疱形成	1 (0.05)				1 (0.03)
	小腸出血		1 (0.12)			1 (0.03)
	切迫排便	1 (0.05)				1 (0.03)
	おくび	1 (0.05)				1 (0.03)
肝胆道系障害						
肝機能異常 514(14.67)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	61 (3.08)	6 (0.74)	11 (4.66)	22 (4.56)	100 (2.85)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (1.26)	4 (0.50)	6 (2.54)	15 (3.11)	50 (1.43)
	抱合ビリルビン増加				2 (0.41)	2 (0.06)
	血中ビリルビン増加	7 (0.35)	1 (0.12)	3 (1.27)	7 (1.45)	18 (0.51)
	血中乳酸脱水素酵素増加	138 (6.98)	4 (0.50)	2 (0.85)	16 (3.32)	160 (4.57)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	63 (3.19)	10 (1.24)	5 (2.12)	28 (5.81)	106 (3.03)
	肝機能異常	62 (3.13)	23 (2.85)	10 (4.24)	30 (6.22)	125 (3.57)
	高ビリルビン血症	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
	肝障害	24 (1.21)	11 (1.36)	3 (1.27)	16 (3.32)	54 (1.54)
	肝機能検査値異常				3 (0.62)	3 (0.09)
	血中アルカリホスファターゼ増加	26 (1.31)	9 (1.11)	3 (1.27)	8 (1.66)	46 (1.31)
	肝酵素上昇				9 (1.87)	9 (0.26)
	高アルカリホスファターゼ血症	6 (0.30)				6 (0.17)
黄疸 1(0.03)	黄疸			1 (0.42)		1 (0.03)
	肝動脈血栓症		1 (0.12)			1 (0.03)
	肝不全			1 (0.42)		1 (0.03)
	脂肪肝		2 (0.25)		1 (0.21)	3 (0.09)
	劇症肝炎		1 (0.12)			1 (0.03)
	肝静脈狭窄		1 (0.12)			1 (0.03)
	肝虚血		1 (0.12)			1 (0.03)
	静脈閉塞性肝疾患			1 (0.42)	15 (3.11)	16 (0.46)
	慢性肝炎		1 (0.12)			1 (0.03)
	門脈血栓症		2 (0.25)		1 (0.21)	3 (0.09)
皮膚および皮下組織障害						
発疹 24(0.68)	湿疹	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
	発疹	4 (0.20)	7 (0.87)	1 (0.42)	5 (1.04)	17 (0.49)
	蕁麻疹	1 (0.05)	4 (0.50)	1 (0.42)		6 (0.17)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
紅斑 9(0.26)	紅斑			2(0.85)	7(1.45)	9(0.26)
そう痒 15(0.43)	そう痒症	1(0.05)	6(0.74)	2(0.85)	3(0.62)	12(0.34)
	全身性そう痒症	3(0.15)				3(0.09)
脱毛 40(1.14)	脱毛症	31(1.57)	7(0.87)	1(0.42)		39(1.11)
	円形脱毛症		1(0.12)			1(0.03)
	皮膚炎				1(0.21)	1(0.03)
	アトピー性皮膚炎		6(0.74)			6(0.17)
	皮膚乾燥			1(0.42)		1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛 2(0.06)	筋痛	1(0.05)		1(0.42)		2(0.06)
関節痛 2(0.06)	関節痛		1(0.12)	1(0.42)		2(0.06)
	無腐性骨壊死	2(0.10)				2(0.06)
	骨痛	2(0.10)				2(0.06)
	骨粗鬆症	1(0.05)				1(0.03)
	背部痛	1(0.05)		1(0.42)		2(0.06)
	筋骨格硬直	1(0.05)		1(0.42)		2(0.06)
	四肢痛			2(0.85)		2(0.06)
	横紋筋融解	1(0.05)			1(0.21)	2(0.06)
腎および尿路障害						
急性腎障害 107(3.05)	無尿		1(0.12)			1(0.03)
	中毒性ネフロパシー	80(4.04)				80(2.28)
	腎不全		9(1.11)	4(1.69)	4(0.83)	17(0.49)
	急性腎不全	2(0.10)	5(0.62)		1(0.21)	8(0.23)
	腎尿細管障害	1(0.05)				1(0.03)
	尿酸腎症		1(0.12)			1(0.03)
ネフローゼ症候群 2(0.06)	ネフローゼ症候群	2(0.10)				2(0.06)
腎障害 811(23.14)	高窒素血症	1(0.05)	1(0.12)			2(0.06)
	β_2 ミクログロブリン増加				2(0.41)	2(0.06)
	β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加				2(0.41)	2(0.06)
	血中クレアチニン異常	2(0.10)				2(0.06)
	血中クレアチニン増加	59(2.98)	43(5.32)	48(20.34)	85(17.63)	235(6.71)
	血中尿素増加	27(1.37)	227(28.09)	60(25.42)	82(17.01)	396(11.30)
	腎クレアチニン・クリアランス減少	2(0.10)	1(0.12)	19(8.05)	15(3.11)	37(1.06)
	蛋白尿	10(0.51)				10(0.29)
	腎障害	42(2.12)	21(2.60)	8(3.39)	28(5.81)	99(2.83)
	尿中蛋白陽性	23(1.16)		2(0.85)	7(1.45)	32(0.91)

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)					
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計	
				治療	予防		
腎障害(つづき)	腎機能障害	126 (6.37)	49 (6.06)	31 (13.14)	20 (4.15)	226 (6.45)	
尿量減少 26(0.74)	乏尿		1 (0.12)	3 (1.27)		4 (0.11)	
	尿量減少	8 (0.40)	7 (0.87)	3 (1.27)	4 (0.83)	22 (0.63)	
血尿 16(0.46)	血尿	5 (0.25)	1 (0.12)	1 (0.42)		7 (0.20)	
	尿中血陽性	2 (0.10)	1 (0.12)		1 (0.21)	4 (0.11)	
	尿中赤血球陽性	4 (0.20)				4 (0.11)	
	潜血	1 (0.05)				1 (0.03)	
多尿 4(0.11)	多尿	4 (0.20)				4 (0.11)	
尿糖 161(4.59)	糖尿	1 (0.05)				1 (0.03)	
	尿中ブドウ糖陽性	98 (4.95)		18 (7.63)	41 (8.51)	157 (4.48)	
	腎性糖尿	3 (0.15)				3 (0.09)	
頻尿 1(0.03)	頻尿	1 (0.05)				1 (0.03)	
残尿感 1(0.03)	尿閉				1 (0.21)	1 (0.03)	
	尿管結石	1 (0.05)				1 (0.03)	
	尿路結石	1 (0.05)				1 (0.03)	
	腎石灰沈着症	1 (0.05)				1 (0.03)	
	腎結石症	1 (0.05)				1 (0.03)	
	腎尿細管壊死	1 (0.05)				1 (0.03)	
	糸球体腎炎	1 (0.05)				1 (0.03)	
	巣状性糸球体腎炎	1 (0.05)				1 (0.03)	
	増殖性糸球体腎炎	2 (0.10)				2 (0.06)	
	出血性膀胱炎	5 (0.25)		7 (2.97)	13 (2.70)	25 (0.71)	
	全身障害および投与局所様態						
	発熱 103(2.94)	発熱	29 (1.47)	63 (7.80)	1 (0.42)	10 (2.07)	103 (2.94)
	全身倦怠感 15(0.43)	不快気分	2 (0.10)				2 (0.06)
倦怠感		10 (0.51)		2 (0.85)	2 (0.41)	14 (0.40)	
浮腫 13(0.37)	リンパ浮腫	1 (0.05)				1 (0.03)	
	浮腫	1 (0.05)	2 (0.25)	3 (1.27)	1 (0.21)	7 (0.20)	
	末梢性浮腫	1 (0.05)	1 (0.12)		1 (0.21)	3 (0.09)	
	腎疾患による浮腫	2 (0.10)				2 (0.06)	
	突然死	1 (0.05)				1 (0.03)	
	死亡	1 (0.05)				1 (0.03)	
	無力症			1 (0.42)		1 (0.03)	
	薬物相互作用	2 (0.10)	1 (0.12)	1 (0.42)	1 (0.21)	5 (0.14)	
	易刺激性	1 (0.05)				1 (0.03)	
	多臓器不全				2 (0.41)	2 (0.06)	

※MedDRA PT(LLT)：ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
臨床検査						
心電図異常 40(0.14)	心電図異常	3 (0.15)		1 (0.42)		4 (0.11)
	心電図 PR 短縮	1 (0.05)				1 (0.03)
	心電図 QT 延長	1 (0.05)				1 (0.03)
	心電図 ST 部分下降	11 (0.56)				11 (0.31)
	心電図 ST 部分上昇	6 (0.30)			1 (0.21)	7 (0.20)
	心電図 T 波振幅減少	1 (0.05)			1 (0.42)	2 (0.06)
	心電図 T 波逆転	6 (0.30)			1 (0.21)	7 (0.20)
	心電図 T 波		1 (0.12)			1 (0.03)
	心電図異常 P 波	1 (0.05)				1 (0.03)
	駆出率減少	1 (0.05)				1 (0.03)
	心電図 T 波振幅増加	6 (0.30)				6 (0.17)
	心電図 ST-T 部分異常	1 (0.05)				1 (0.03)
	心電図変化	1 (0.05)				1 (0.03)
	心電図 ST-T 変化	1 (0.05)				1 (0.03)
体重減少 9(0.26)	体重減少	4 (0.20)	1 (0.12)	1 (0.42)	3 (0.62)	9 (0.26)
	血中アミラーゼ減少			1 (0.42)	1 (0.21)	2 (0.06)
	血中重炭酸塩減少	1 (0.05)				1 (0.03)
	血中クロール減少		1 (0.12)			1 (0.03)
	血中コレステロール減少	9 (0.46)	3 (0.37)		5 (1.04)	17 (0.49)
	血中ブドウ糖減少	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
	血中免疫グロブリンG増加				1 (0.21)	1 (0.03)
	血中铁減少	3 (0.15)				3 (0.09)
	血中乳酸脱水素酵素減少			1 (0.42)		1 (0.03)
	血中マグネシウム増加		1 (0.12)			1 (0.03)
	血中ナトリウム増加		3 (0.37)			3 (0.09)
	血中トリグリセリド減少		1 (0.12)			1 (0.03)
	血中尿酸減少	2 (0.10)		1 (0.42)	1 (0.21)	4 (0.11)
	赤血球数増加	2 (0.10)				2 (0.06)
	リンパ球数増加	1 (0.05)				1 (0.03)
	体重増加				3 (0.62)	3 (0.09)
	尿中白血球陽性	4 (0.20)				4 (0.11)
	尿中ウロビリルン陽性				1 (0.21)	1 (0.03)
	尿沈渣陽性	1 (0.05)				1 (0.03)
	プロトロンビン時間延長		2 (0.25)			2 (0.06)
	トロポニン増加	1 (0.05)				1 (0.03)
	トロポニン T 増加	2 (0.10)				2 (0.06)
	尿沈渣異常	1 (0.05)				1 (0.03)
	C-反応性蛋白増加	1 (0.05)				1 (0.03)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症以外 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)				
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT(LLT) [※]	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
				治療	予防	
体重減少(つづき)	心雑音			1 (0.42)		1 (0.03)
	凝固因子減少				1 (0.21)	1 (0.03)
	薬物濃度増加	2 (0.10)			1 (0.21)	3 (0.09)
	眼圧上昇	1 (0.05)				1 (0.03)
妊娠、産褥および周産期の状態						
	胎児発育遅延	1 (0.05)				1 (0.03)
	子癩前症	1 (0.05)				1 (0.03)
生殖系および乳房障害						
月経過多 4 (0.11)	月経過多	4 (0.20)				4 (0.11)
	陰囊潰瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
先天性、家族性および遺伝性障害						
	色素性母斑	1 (0.05)				1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症						
	膀胱尿道吻合部狭窄	1 (0.05)				1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)						
悪性腫瘍 50 (1.43)	乳癌	1 (0.05)				1 (0.03)
	バーキットリンパ腫		1 (0.12)			1 (0.03)
	再発肝臓悪性新生物		1 (0.12)			1 (0.03)
	カボジ肉腫	2 (0.10)				2 (0.06)
	リンパ節症	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
	リンパ腫	5 (0.25)	5 (0.62)			10 (0.29)
	肺転移		2 (0.25)			2 (0.06)
	腎芽細胞腫		1 (0.12)			1 (0.03)
	腎細胞癌、病期不明	2 (0.10)				2 (0.06)
	移行上皮癌	1 (0.05)				1 (0.03)
	子宮癌		1 (0.12)			1 (0.03)
	精巣癌	1 (0.05)				1 (0.03)
	肺の悪性新生物	1 (0.05)				1 (0.03)
	再発急性骨髄性白血病				1 (0.21)	1 (0.03)
リンパ増殖性障害	12 (0.61)	12 (1.49)	1 (0.42)		25 (0.71)	
	良性新生物	1 (0.05)				1 (0.03)
	皮膚乳頭腫	1 (0.05)				1 (0.03)

※MedDRA PT(LLT) : ICH 国際医薬用語集 基本語(下層語)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 6 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症 副作用発現一覧

	腎移植	肝移植	骨髄移植		計
			治療	予防	
発現例数(%)	609 (30.79)	392 (48.51)	91 (38.56)	172 (35.68)	1,264 (36.07)
副作用の種類(MedDRA PT)**	副作用等の発現件数(%)				
膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
細菌性膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
急性扁桃炎	3 (0.15)				3 (0.09)
アスペルギルス症				1 (0.21)	1 (0.03)
菌血症	2 (0.10)	4 (0.50)			6 (0.17)
脳膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
気管支炎	4 (0.20)	2 (0.25)	1 (0.42)	4 (0.83)	11 (0.31)
急性気管支炎	8 (0.40)	2 (0.25)	2 (0.85)		12 (0.34)
慢性気管支炎				1 (0.21)	1 (0.03)
気管支肺炎	1 (0.05)	2 (0.25)	1 (0.42)	2 (0.41)	6 (0.17)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
カンジダ症	1 (0.05)	6 (0.74)			7 (0.20)
カテーテル関連感染		2 (0.25)			2 (0.06)
蜂巣炎	2 (0.10)			1 (0.21)	3 (0.09)
口唇炎	3 (0.15)	1 (0.12)			4 (0.11)
胆管炎		39 (4.83)			39 (1.11)
急性胆管炎		1 (0.12)			1 (0.03)
慢性副鼻腔炎	2 (0.10)				2 (0.06)
咳嗽	1 (0.05)	3 (0.37)			4 (0.11)
クリプトコッカス症			1 (0.42)		1 (0.03)
膀胱炎	21 (1.06)	2 (0.25)	1 (0.42)	4 (0.83)	28 (0.80)
大腸菌性膀胱炎	3 (0.15)				3 (0.09)
クレブシエラ膀胱炎	1 (0.05)				1 (0.03)
サイトメガロウイルス肝炎	3 (0.15)	7 (0.87)			10 (0.29)
サイトメガロウイルス感染	277 (14.00)	107 (13.24)	14 (5.93)	67 (13.90)	465 (13.27)
褥瘡性潰瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
感染性下痢	2 (0.10)	2 (0.25)			4 (0.11)
耳痛				1 (0.21)	1 (0.03)
蓄膿	1 (0.05)				1 (0.03)
サイトメガロウイルス性脳炎			1 (0.42)		1 (0.03)
精巣上体炎	6 (0.30)				6 (0.17)
喉頭蓋炎				1 (0.21)	1 (0.03)
エプスタイン・バーウイルス感染	2 (0.10)	35 (4.33)		2 (0.41)	39 (1.11)
大腸菌性敗血症	1 (0.05)				1 (0.03)
毛包炎	1 (0.05)				1 (0.03)
真菌性心内膜炎		1 (0.12)			1 (0.03)
真菌感染	3 (0.15)	10 (1.24)		3 (0.62)	16 (0.46)
皮膚真菌感染				1 (0.21)	1 (0.03)
せつ	1 (0.05)				1 (0.03)
壊疽	1 (0.05)				1 (0.03)
胃腸炎	7 (0.35)	5 (0.62)			12 (0.34)

**MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 6 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症 副作用発現一覧(つづき)

副作用の種類(MedDRA PT)*	副作用等の発現件数(%)				計
	腎移植	肝移植	骨髄移植		
			治療	予防	
アデノウイルス性胃腸炎				1 (0.21)	1 (0.03)
大腸菌性胃腸炎	2 (0.10)				2 (0.06)
シュードモナス菌性胃腸炎		1 (0.12)			1 (0.03)
サルモネラ菌性胃腸炎		2 (0.25)	1 (0.42)		3 (0.09)
ブドウ球菌性胃腸炎		2 (0.25)			2 (0.06)
ウイルス性胃腸炎		3 (0.37)			3 (0.09)
消化器カンジダ症			1 (0.42)		1 (0.03)
肝炎	2 (0.10)	9 (1.11)		1 (0.21)	12 (0.34)
B 型肝炎	2 (0.10)	6 (0.74)			8 (0.23)
C 型肝炎	9 (0.46)	3 (0.37)		1 (0.21)	13 (0.37)
感染性肝炎		1 (0.12)			1 (0.03)
伝染性単核症肝炎		2 (0.25)			2 (0.06)
ウイルス性肝炎		2 (0.25)			2 (0.06)
単純ヘルペス	17 (0.86)	7 (0.87)	3 (1.27)	6 (1.24)	33 (0.94)
ヘルペスウイルス感染	4 (0.20)	4 (0.50)		2 (0.41)	10 (0.29)
帯状疱疹	53 (2.68)	3 (0.37)	13 (5.51)	17 (3.53)	86 (2.45)
ヘルペス性口内炎	3 (0.15)	1 (0.12)			4 (0.11)
ヒトヘルペスウイルス 6 感染				2 (0.41)	2 (0.06)
膿痂疹		1 (0.12)			1 (0.03)
感染	4 (0.20)	13 (1.61)	5 (2.12)	18 (3.73)	40 (1.14)
インフルエンザ	10 (0.51)				10 (0.29)
間質性肺疾患	2 (0.10)	3 (0.37)	8 (3.39)	10 (2.07)	23 (0.66)
ヘルペス性角膜炎	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
喉頭炎		1 (0.12)			1 (0.03)
肝膿瘍		7 (0.87)			7 (0.20)
大葉性肺炎		1 (0.12)			1 (0.03)
下気道感染			1 (0.42)		1 (0.03)
肺膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
腫瘤	1 (0.05)				1 (0.03)
乳腺炎	1 (0.05)				1 (0.03)
麻疹		1 (0.12)			1 (0.03)
無菌性髄膜炎		1 (0.12)			1 (0.03)
ブドウ球菌性髄膜炎	1 (0.05)				1 (0.03)
ウイルス性髄膜炎				1 (0.21)	1 (0.03)
ムンプス	1 (0.05)	4 (0.50)			5 (0.14)
爪白癬	1 (0.05)				1 (0.03)
鼻咽頭炎	34 (1.72)	17 (2.10)			51 (1.46)
食道カンジダ症	6 (0.30)			1 (0.21)	7 (0.20)
口腔カンジダ症	1 (0.05)	1 (0.12)	1 (0.42)		3 (0.09)
中耳炎	5 (0.25)	7 (0.87)		1 (0.21)	13 (0.37)
急性中耳炎	4 (0.20)				4 (0.11)
耳下腺腫大	1 (0.05)				1 (0.03)
耳下腺炎		1 (0.12)			1 (0.03)

*MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 6 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症 副作用発現一覧(つづき)

副作用の種類(MedDRA PT)*	副作用等の発現件数(%)				計
	腎移植	肝移植	骨髄移植		
			治療	予防	
肛門周囲膿瘍	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
腎周囲膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
歯周炎	2 (0.10)			1 (0.21)	3 (0.09)
腹膜膿瘍		13 (1.61)			13 (0.37)
腹膜炎		13 (1.61)			13 (0.37)
咽頭炎	4 (0.20)	4 (0.50)		3 (0.62)	11 (0.31)
肺炎	17 (0.86)	13 (1.61)	15 (6.36)	16 (3.32)	61 (1.74)
アデノウイルス性肺炎	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
サイトメガロウイルス性肺炎	18 (0.91)		9 (3.81)	4 (0.83)	31 (0.88)
ヘモフィルス菌性肺炎	2 (0.10)				2 (0.06)
ヘルペスウイルス肺炎			1 (0.42)		1 (0.03)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.05)				1 (0.03)
マイコプラズマ性肺炎	3 (0.15)	1 (0.12)			4 (0.11)
肺炎球菌性肺炎	3 (0.15)				3 (0.09)
ブドウ球菌性肺炎	2 (0.10)	3 (0.37)	1 (0.42)	2 (0.41)	8 (0.23)
前立腺炎	3 (0.15)				3 (0.09)
肺真菌症	3 (0.15)		1 (0.42)		4 (0.11)
肺結核	3 (0.15)				3 (0.09)
腎盂腎炎	8 (0.40)	1 (0.12)			9 (0.26)
急性腎盂腎炎	1 (0.05)				1 (0.03)
膿胸		1 (0.12)			1 (0.03)
膿尿	1 (0.05)				1 (0.03)
腎膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
後腹膜膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
咽後膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
鼻炎	1 (0.05)				1 (0.03)
猩紅熱		1 (0.12)			1 (0.03)
敗血症	2 (0.10)	29 (3.59)	8 (3.39)	7 (1.45)	46 (1.31)
敗血症性ショック				1 (0.21)	1 (0.03)
唾液腺炎	1 (0.05)				1 (0.03)
副鼻腔炎	3 (0.15)	4 (0.50)	1 (0.42)		8 (0.23)
皮下組織膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
白色癬	3 (0.15)				3 (0.09)
扁桃炎	2 (0.10)	1 (0.12)		1 (0.21)	4 (0.11)
トキソプラズマ症		1 (0.12)			1 (0.03)
マイコプラズマ性気管気管支炎		1 (0.12)			1 (0.03)
結核	2 (0.10)				2 (0.06)
上気道感染	6 (0.30)	4 (0.50)			10 (0.29)
尿道炎		1 (0.12)			1 (0.03)
尿路感染	30 (1.52)	1 (0.12)			31 (0.88)
腸球菌性尿路感染	4 (0.20)				4 (0.11)
膣カンジダ症	2 (0.10)				2 (0.06)
水痘	6 (0.30)	14 (1.73)	1 (0.42)	1 (0.21)	22 (0.63)

*MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 6 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症 副作用発現一覧(つづき)

副作用の種類(MedDRA PT)*	副作用等の発現件数(%)				計
	腎移植	肝移植	骨髄移植		
			治療	予防	
ウイルス感染	3 (0.15)	11 (1.36)	1 (0.42)		15 (0.43)
ウイルス性扁桃炎		1 (0.12)			1 (0.03)
ウイルス性上気道感染		2 (0.25)			2 (0.06)
女性外陰部潰瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
外陰部炎			1 (0.42)		1 (0.03)
創傷感染	6 (0.30)	12 (1.49)			18 (0.51)
アスペルギルス性肺炎	1 (0.05)	3 (0.37)	2 (0.85)		6 (0.17)
貪食細胞性組織球症	1 (0.05)	2 (0.25)			3 (0.09)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	8 (0.40)		2 (0.85)		10 (0.29)
レンサ球菌性敗血症				2 (0.41)	2 (0.06)
サイトメガロウイルス性大腸炎				1 (0.21)	1 (0.03)
サイトメガロウイルス性十二指腸炎	1 (0.05)				1 (0.03)
サイトメガロウイルス性腸炎	4 (0.20)		5 (2.12)	5 (1.04)	14 (0.40)
サイトメガロウイルス性胃炎	2 (0.10)				2 (0.06)
真菌性尿路感染	3 (0.15)	1 (0.12)			4 (0.11)
サイトメガロウイルス性小腸炎	1 (0.05)				1 (0.03)
上気道の炎症	27 (1.37)	8 (0.99)	3 (1.27)	1 (0.21)	39 (1.11)
咽頭カンジダ症	1 (0.05)				1 (0.03)
ブドウ球菌性菌血症		1 (0.12)			1 (0.03)
腹壁感染		1 (0.12)			1 (0.03)
ウイルス性下痢	2 (0.10)	6 (0.74)		2 (0.41)	10 (0.29)
大腸菌性尿路感染	6 (0.30)	2 (0.25)			8 (0.23)
ヘルペス性食道炎	2 (0.10)				2 (0.06)
全身性真菌症	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
ウイルス性胸膜炎		3 (0.37)			3 (0.09)
カンジダ性肺炎	1 (0.05)	2 (0.25)	1 (0.42)		4 (0.11)
カンジダ性敗血症		1 (0.12)	1 (0.42)	1 (0.21)	3 (0.09)
ウイルス性腹膜炎		2 (0.25)			2 (0.06)
結核性腹膜炎	1 (0.05)				1 (0.03)
細菌性敗血症		6 (0.74)		4 (0.83)	10 (0.29)
細菌性尿路感染	33 (1.67)	1 (0.12)			34 (0.97)
クレブシエラ性敗血症		4 (0.50)			4 (0.11)
中心静脈カテーテル感染				1 (0.21)	1 (0.03)
エンテロバクター性敗血症		1 (0.12)			1 (0.03)
腸球菌性敗血症		2 (0.25)		1 (0.21)	3 (0.09)
大腸菌性菌血症	1 (0.05)				1 (0.03)
BK ウイルス感染	1 (0.05)			1 (0.21)	2 (0.06)
癩風	5 (0.25)				5 (0.14)
横隔膜下膿瘍		11 (1.36)			11 (0.31)
ブドウ球菌性敗血症	3 (0.15)	6 (0.74)		5 (1.04)	14 (0.40)
腹部感染		3 (0.37)			3 (0.09)
パルボウイルス感染	1 (0.05)				1 (0.03)
ヒトポリオーマウイルス感染				1 (0.21)	1 (0.03)

*MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 6 移植領域(腎移植、肝移植、骨髄移植)
感染症 副作用発現一覧(つづき)

副作用の種類(MedDRA PT)*	副作用等の発現件数(%)				計
	腎移植	肝移植	骨髄移植		
			治療	予防	
シュードモナス菌性肺感染		3 (0.37)	1 (0.42)		4 (0.11)
ブドウ球菌感染	2 (0.10)	31 (3.84)	1 (0.42)	1 (0.21)	35 (1.00)
肝結核		1 (0.12)			1 (0.03)
クロストリジウム性大腸炎		2 (0.25)	1 (0.42)	1 (0.21)	4 (0.11)
感染性脳炎			1 (0.42)		1 (0.03)
感染性小腸結腸炎	1 (0.05)				1 (0.03)
感染性腸炎	1 (0.05)	1 (0.12)			2 (0.06)
クレブシエラ性菌血症	1 (0.05)				1 (0.03)
エンテロバクター性菌血症	1 (0.05)				1 (0.03)
真菌性敗血症		4 (0.50)		1 (0.21)	5 (0.14)
ヘルペス性敗血症				1 (0.21)	1 (0.03)
シュードモナス性敗血症	2 (0.10)	1 (0.12)	1 (0.42)	2 (0.41)	6 (0.17)
腹部膿瘍	1 (0.05)				1 (0.03)
アデノウイルス感染		1 (0.12)		1 (0.21)	2 (0.06)
細菌感染				2 (0.41)	2 (0.06)
細菌性肺炎	5 (0.25)	3 (0.37)			8 (0.23)
桿菌感染		1 (0.12)			1 (0.03)
クロストリジウム感染	1 (0.05)				1 (0.03)
腸球菌感染		1 (0.12)			1 (0.03)
大腸菌感染	1 (0.05)				1 (0.03)
細菌性胃腸炎	1 (0.05)	1 (0.12)		1 (0.21)	3 (0.09)
ヘモフィルス感染		2 (0.25)			2 (0.06)
肺感染		1 (0.12)			1 (0.03)
クレブシエラ感染	1 (0.05)				1 (0.03)
マイコプラズマ感染		1 (0.12)			1 (0.03)
真菌性肺炎	3 (0.15)	1 (0.12)			4 (0.11)
レンサ球菌感染		1 (0.12)		1 (0.21)	2 (0.06)
消化器結核	1 (0.05)				1 (0.03)
シュードモナス感染	1 (0.05)	2 (0.25)			3 (0.09)
セラチア感染	1 (0.05)				1 (0.03)
RS ウイルス感染		1 (0.12)			1 (0.03)
骨髄障害	1 (0.05)				1 (0.03)
細菌性気管支炎	1 (0.05)				1 (0.03)
キャプトサイトファガ感染				1 (0.21)	1 (0.03)
慢性胆管炎		2 (0.25)			2 (0.06)
ウイルス性腸炎	2 (0.10)	4 (0.50)			6 (0.17)
ウイルス性角膜炎				1 (0.21)	1 (0.03)
細菌性腹膜炎	1 (0.05)	5 (0.62)			6 (0.17)
気道感染	2 (0.10)			1 (0.21)	3 (0.09)
真菌性角膜炎	1 (0.05)				1 (0.03)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	10 (0.51)		1 (0.42)	1 (0.21)	12 (0.34)

*MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

② 心移植、肺移植、膵移植

表 7 移植領域(心移植、肺移植、膵移植) 副作用発現一覧

		心移植	肺移植	膵移植	合計
安全性解析対象症例数		20	29	36	85
副作用等の発現症例数(%)		13(65.00)	17(58.62)	23(63.89)	53(62.35)
副作用等の発現件数		41	46	48	135
副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)			
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT*				
感染症および寄生虫症					
感染症 24(28.24)	クリプトコッカス症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	サイトメガロウイルス感染	1 (5.00)	0	3 (8.33)	4 (4.71)
	毛包炎	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	単純ヘルペス	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	帯状疱疹	1 (5.00)	0	2 (5.56)	3 (3.53)
	鼻咽頭炎	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	骨髄炎	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	肺炎	0	1 (3.45)	1 (2.78)	2 (2.35)
	サイトメガロウイルス性肺炎	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	ヘモフィルス性肺炎	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	ブドウ球菌性肺炎	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	術後創感染	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	尿路感染	0	0	4 (11.11)	4 (4.71)
	水痘	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	カンジダ性肺炎	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	シュードモナス菌性肺感染	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	サイトメガロウイルス血症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	腹部膿瘍	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	ウイルス性腸炎	0	1 (3.45)	1 (2.78)	2 (2.35)
	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	医療機器関連感染	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
播種性帯状疱疹	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)	
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	3 (8.33)	3 (3.53)	
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)					
悪性腫瘍 3(3.53)	リンパ腫	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	0	2 (6.90)	0	2 (2.35)
血液およびリンパ系障害					
血栓性微小血管障害 1(1.18)	血栓性微小血管症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
白血球減少 3(3.53)	好中球減少症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	好中球数減少	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	白血球数減少	1 (5.00)	1 (3.45)	0	2 (2.35)
貧血 2(2.35)	貧血	2 (10.00)	0	0	2 (2.35)

MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 7 移植領域(心移植、肺移植、脾移植) 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)			
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT*	心移植	肺移植	脾移植	合計
免疫系障害					
	低 γ グロブリン血症	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	腎移植拒絶反応	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
代謝および栄養障害					
アミラーゼ上昇 2(2.35)	血中アミラーゼ増加	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	高アミラーゼ血症	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
高カルシウム血症 1(1.18)	高カルシウム血症	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
高血糖 5(5.88)	血中ブドウ糖増加	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	耐糖能障害	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	グリコヘモグロビン増加	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	高血糖	0	2 (6.90)	0	2 (2.35)
高コレステロール血症 5(5.88)	高コレステロール血症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	高脂血症	1 (5.00)	3 (10.34)	0	4 (4.71)
高トリグリセリド血症 1(1.18)	高トリグリセリド血症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
食欲不振 1(1.18)	食欲減退	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
糖尿病 4(4.71)	糖尿病	0	2 (6.90)	1 (2.78)	3 (3.53)
	2型糖尿病	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
精神障害					
うつ病 1(1.18)	うつ病	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
神経系障害					
振戦 3(3.53)	振戦	1 (5.00)	2 (6.90)	0	3 (3.53)
頭痛 2(2.35)	頭痛	1 (5.00)	1 (3.45)	0	2 (2.35)
中枢神経系障害 5(5.88)	意識変容状態	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	痙攣	1 (5.00)	1 (3.45)	0	2 (2.35)
	意識レベルの低下	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	てんかん	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	片麻痺	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
味覚異常 1(1.18)	味覚異常	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
心臓障害					
頻脈 2(2.35)	頻脈	0	1 (3.45)	1 (2.78)	2 (2.35)
不整脈 1(1.18)	不整脈	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)

MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 7 移植領域(心移植、肺移植、脾移植) 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)			
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT [※]	心移植	肺移植	脾移植	合計
血管障害					
血圧上昇 3(3.53)	血圧上昇	0	1 (3.45)	1 (2.78)	2 (2.35)
	高血圧	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	動脈血栓症	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	血栓症	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
胸水 1(1.18)	胸水	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	誤嚥性肺炎	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	気胸	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
胃腸障害					
嘔吐 3(3.53)	嘔吐	1 (5.00)	1 (3.45)	1 (2.78)	3 (3.53)
悪心 2(2.35)	悪心	0	1 (3.45)	1 (2.78)	2 (2.35)
下痢 4(4.71)	下痢	0	1 (3.45)	3 (8.33)	4 (4.71)
膵炎 1(1.18)	膵炎	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	腸炎	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	逆流性食道炎	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	心窩部不快感	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	腸壁気腫症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
肝胆道系障害					
肝機能異常 4(4.71)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	肝機能異常	1 (5.00)	1 (3.45)	0	2 (2.35)
	高ビリルビン血症	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒 1(1.18)	そう痒症	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
発疹 2(2.35)	性器発疹	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
	蕁麻疹	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
筋骨格系および結合組織障害					
	骨粗鬆症	3 (15.00)	0	0	3 (3.53)
	筋痙縮	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
腎および尿路障害					
腎障害 8(9.41)	血中クレアチニン増加	0	0	3 (8.33)	3 (3.53)
	血中尿素増加	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	腎機能障害	3 (15.00)	1 (3.45)	1 (2.78)	5 (5.88)
尿量減少 1(1.18)	尿量減少	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)

MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 7 移植領域(心移植、肺移植、脾移植) 副作用発現一覧(つづき)

副作用等の種類		副作用等の発現件数(%)			
添付文書用語 発現症例数(%)	MedDRA PT [※]	心移植	肺移植	脾移植	合計
生殖系および乳房障害					
	性器出血	1 (5.00)	0	0	1 (1.18)
一般・全身障害および投与部位の状態					
全身倦怠感 1(1.18)	倦怠感	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
発熱 2(2.35)	発熱	0	0	2 (5.56)	2 (2.35)
傷害、中毒および処置合併症					
	リンパ管損傷	0	1 (3.45)	0	1 (1.18)
	移植片虚血	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)
	瘢痕ヘルニア	0	0	1 (2.78)	1 (1.18)

MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

<参考>

表 8 米国での小腸移植における有害事象

症 例 数	ピッツバーグ大学 ³⁷⁾	ウエスタンオンタリオ大学 ³³⁾
	98	9
サイトメガロウイルス感染症	35(36)	
リンパ腫	20(20)	1(11)
移植片対宿主病	5(5)	
慢性移植片対宿主病	1(1)	
腎障害		5(56)
細菌性敗血症		2(22)
ウイルス性胃腸炎		2(22)
体液・電解質異常		3(33)
感覚異常		1(11)
振戦		1(11)
腸穿孔		1(11)

例数(%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 重症筋無力症【カプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

表9 重症筋無力症領域 副作用一覧

	製造販売後調査	治験
安全性解析対象症例数	1,015	100
副作用等の発現症例数(%)	332 (32.71)	78 (78.00)
副作用等の発現件数	697	304

副作用等の種類		製造販売後調査	治験
添付文書用語	MedDRA PT***	調査	発現症例数(%)
発現症例数(%)*		発現症例数(%)	
感染症および寄生虫症			
感染症 53(5.22)	急性副鼻腔炎	0	1 (1.00)
	虫垂炎	0	1 (1.00)
	細菌性下痢	1 (0.10)	0
	気管支炎	4 (0.39)	1 (1.00)
	蜂巣炎	2 (0.20)	2 (2.00)
	膀胱炎	2 (0.20)	1 (1.00)
	外耳蜂巣炎	0	1 (1.00)
	毛包炎	1 (0.10)	1 (1.00)
	真菌感染	0	1 (1.00)
	胃腸炎	1 (0.10)	5 (5.00)
	消化管感染	1 (0.10)	0
	単純ヘルペス	0	2 (2.00)
	帯状疱疹	4 (0.39)	2 (2.00)
	麦粒腫	0	2 (2.00)
	感染	1 (0.10)	0
	インフルエンザ	1 (0.10)	3 (3.00)
	肺膿瘍	1 (0.10)	0
	リンパ節結核	1 (0.10)	0
	クリプトコッカス性髄膜炎	1 (0.10)	0
	伝染性軟属腫	0	1 (1.00)
	鼻咽頭炎	6 (0.59)	25 (25.00)
	食道カンジダ症	5 (0.49)	0
	爪真菌症	0	1 (1.00)
	口腔カンジダ症	3 (0.30)	0
	爪囲炎	0	1 (1.00)
	歯周炎	0	1 (1.00)
	咽頭炎	2 (0.20)	3 (3.00)
	肺炎	10 (0.99)	0
	敗血症性ショック	1 (0.10)	0
	皮膚感染	1 (0.10)	0
	全身性カンジダ	1 (0.10)	0
	扁桃炎	0	2 (2.00)
	尿路感染	2 (0.20)	0
膣感染	0	1 (1.00)	
水痘	1 (0.10)	0	
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.10)	0	

※製造販売後調査の結果に基づく

***MedDRA PT: ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表9 重症筋無力症領域 副作用一覧(つづき)

副作用等の種類		製造販売後 調査 発現症例数(%)	治 験 発現症例数(%)
添付文書用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT**		
感染症 53(5.22)	皮膚カンジダ	0	1 (1.00)
	白癬感染	0	1 (1.00)
	肺感染	1 (0.10)	0
	真菌性肺炎	1 (0.10)	0
	気道感染	1 (0.10)	0
	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	1 (0.10)	0
	手白癬	1 (0.10)	0
	脳炎	1 (0.10)	0
	胸膜炎	1 (0.10)	0
	鼻漏	1 (0.10)	0
	上気道の炎症	3 (0.30)	7 (7.00)
	口腔咽頭痛	2 (0.20)	1 (1.00)
	齲歯	0	1 (1.00)
	腸炎	1 (0.10)	0
	ざ瘡	1 (0.10)	0
カンジダ検査陽性	1 (0.10)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			
悪性腫瘍 5(0.49)	胃癌	2 (0.20)	0
	肺の悪性新生物	1 (0.10)	0
	口唇および口腔内癌	1 (0.10)	0
	腎明細胞癌	1 (0.10)	0
血液およびリンパ系障害			
リンパ球減少 43(4.24)	リンパ球減少症	3 (0.30)	0
	リンパ球数減少	39 (3.84)	1 (1.00)
	リンパ球百分率減少	1 (0.10)	5 (5.00)
貧血 14(1.38)	貧血	10 (0.99)	1 (1.00)
	鉄欠乏性貧血	0	2 (2.00)
	ヘマトクリット減少	4 (0.39)	1 (1.00)
	ヘモグロビン減少	2 (0.20)	1 (1.00)
	赤血球数減少	1 (0.10)	1 (1.00)
白血球減少 5(0.49)	好塩基球数減少	1 (0.10)	0
	好酸球数減少	2 (0.20)	0
	単球数減少	2 (0.20)	1 (1.00)
	白血球数減少	2 (0.20)	4 (4.00)
白血球増多 50(4.93)	好塩基球数増加	3 (0.30)	0
	好酸球数増加	1 (0.10)	0
	単球数増加	5 (0.49)	0
	好中球数増加	21 (2.07)	5 (5.00)
	白血球数増加	33 (3.25)	9 (9.00)
血小板減少 3(0.30)	血小板数減少	3 (0.30)	0
血小板増多 3(0.30)	血小板数増加	3 (0.30)	0

※製造販売後調査の結果に基づく

※※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表9 重症筋無力症領域 副作用一覧(つづき)

副作用等の種類		製造販売後 調査 発現症例数(%)	治 験 発現症例数(%)
添付文書用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT***		
汎血球減少症 1(0.10)	汎血球減少症	1 (0.10)	0
赤芽球癆 1(0.10)	赤芽球癆	1 (0.10)	0
代謝および栄養障害			
高カリウム血症 3(0.30)	高カリウム血症	1 (0.10)	0
	血中カリウム増加	2 (0.20)	0
高コレステロール血症 21(2.07)	高コレステロール血症	5 (0.49)	0
	高脂血症	5 (0.49)	1 (1.00)
	血中コレステロール増加	11 (1.08)	1 (1.00)
高トリグリセリド血症 11(1.08)	高トリグリセリド血症	3 (0.30)	0
	脂質異常症	1 (0.10)	0
	血中トリグリセリド増加	7 (0.69)	4 (4.00)
高血糖 81(7.98)	耐糖能障害	24 (2.36)	0
	高血糖	21 (2.07)	1 (1.00)
	血中ブドウ糖増加	20 (1.97)	2 (2.00)
	耐糖能低下	1 (0.10)	0
	グリコヘモグロビン増加	18 (1.77)	8 (8.00)
高尿酸血症 4(0.39)	高尿酸血症	3 (0.30)	0
	血中尿酸増加	1 (0.10)	3 (3.00)
低マグネシウム血症 1(0.10)	低マグネシウム血症	0	1 (1.00)
	血中マグネシウム減少	1 (0.10)	0
低蛋白血症 7(0.69)	低アルブミン血症	1 (0.10)	0
	総蛋白減少	6 (0.59)	2 (2.00)
高カルシウム血症 1(0.10)	血中カルシウム増加	1 (0.10)	0
高クロール血症 1(0.10)	血中クロール増加	1 (0.10)	0
食欲不振 4(0.39)	食欲減退	4 (0.39)	0
アミラーゼ上昇 2(0.20)	アミラーゼ増加	2 (0.20)	3 (3.00)
低カリウム血症 4(0.39)	低カリウム血症	4 (0.39)	0
糖尿病 26(2.56)	糖尿病	26 (2.56)	0
	高ナトリウム血症	1 (0.10)	0
精神障害			
全身倦怠感 3(0.30)	不快気分	1 (0.10)	0
	疲労	1 (0.10)	0
	倦怠感	1 (0.10)	1 (1.00)
不安 2(0.20)	不安	1 (0.10)	0
	落ち着きのなさ	1 (0.10)	0
	不安障害	1 (0.10)	0

※製造販売後調査の結果に基づく

***MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 9 重症筋無力症領域 副作用一覧(つづき)

副作用等の種類		製造販売後 調査 発現症例数(%)	治 験 発現症例数(%)
添付文書用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT***		
不眠 4(0.39)	不眠症	3 (0.30)	2 (2.00)
	中期不眠症	1 (0.10)	0
せん妄 1(0.10)	譫妄	1 (0.10)	0
うつ病 2(0.20)	うつ病	2 (0.20)	0
	気分変化	0	1 (1.00)
	神経過敏	1 (0.10)	0
神経系障害			
めまい	浮動性めまい	0	2 (2.00)
	体位性めまい	0	1 (1.00)
頭痛 3(0.30)	頭痛	3 (0.30)	5 (5.00)
	片頭痛	0	1 (1.00)
脳血管障害 3(0.30)	脳出血	1 (0.10)	0
	脳梗塞	1 (0.10)	0
	一過性脳虚血発作	2 (0.20)	0
味覚異常 1(0.10)	味覚異常	1 (0.10)	0
しびれ 3(0.30)	感覚鈍麻	3 (0.30)	1 (1.00)
振戦 7(0.69)	振戦	7 (0.69)	4 (4.00)
運動失調 1(0.10)	運動失調	1 (0.10)	0
傾眠 1(0.10)	傾眠	1 (0.10)	0
クリーゼ 2(0.20)	重症筋無力症クリーゼ	2 (0.20)	0
中枢神経系障害	てんかん	0	1 (1.00)
	末梢性ニューロパチー	1 (0.10)	0
眼障害			
眼痛	眼痛	0	1 (1.00)
	霰粒腫	0	1 (1.00)
	結膜出血	1 (0.10)	2 (2.00)
	アレルギー性結膜炎	0	1 (1.00)
	複視	1 (0.10)	0
	角膜炎	0	1 (1.00)
	網膜出血	0	1 (1.00)
	閃輝暗点	0	1 (1.00)
耳および迷路障害			
	耳管閉塞	0	1 (1.00)
	耳鳴	0	1 (1.00)
	突発難聴	0	1 (1.00)

※製造販売後調査の結果に基づく

***MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 9 重症筋無力症領域 副作用一覧(つづき)

副作用等の種類		製造販売後 調査 発現症例数(%)	治 験 発現症例数(%)
添付文書用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT***		
心臓障害			
狭心症 3(0.30)	狭心症	2 (0.20)	0
	胸部不快感	1 (0.10)	1 (1.00)
心電図異常 1(0.10)	心電図 T 波逆転	1 (0.10)	0
	心電図 ST-T 変化	1 (0.10)	0
動悸 4(0.39)	動悸	4 (0.39)	0
不整脈 1(0.10)	心室性期外収縮	1 (0.10)	0
心筋障害	心拡大	0	1 (1.00)
頻脈	頻脈	0	1 (1.00)
	第二度房室ブロック	1 (0.10)	0
	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.10)	0
血管障害			
血圧上昇 5(0.49)	高血圧	5 (0.49)	1 (1.00)
	血圧上昇	0	1 (1.00)
ほてり 3(0.30)	ほてり	3 (0.30)	0
冷感 1(0.10)	末梢冷感	1 (0.10)	0
	深部静脈血栓症	4 (0.39)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息 1(0.10)	喘息	1 (0.10)	0
	咳嗽	1 (0.10)	1 (1.00)
	間質性肺疾患	2 (0.20)	0
	肺塞栓症	1 (0.10)	0
	アレルギー性鼻炎	1 (0.10)	0
	変色痰	1 (0.10)	0
胃腸障害			
下痢 26(2.56)	下痢	26 (2.56)	9 (9.00)
胃潰瘍 2(0.20)	胃潰瘍	1 (0.10)	0
	胃炎	1 (0.10)	1 (1.00)
腹痛 10(0.99)	腹部不快感	2 (0.20)	1 (1.00)
	腹痛	3 (0.30)	0
	下腹部痛	0	1 (1.00)
	上腹部痛	5 (0.49)	1 (1.00)
腹水 1(0.10)	腹水	1 (0.10)	0

※製造販売後調査の結果に基づく

***MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表9 重症筋無力症領域 副作用一覧(つづき)

副作用等の種類		製造販売後 調査 発現症例数(%)	治 験 発現症例数(%)
添付文書用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT***		
悪心 9(0.89)	悪心	9 (0.89)	0
嘔吐 6(0.59)	嘔吐	6 (0.59)	1 (1.00)
口内炎 3(0.30)	口内炎	3 (0.30)	2 (2.00)
腹部膨満感 1(0.10)	腹部膨満	1 (0.10)	2 (2.00)
	呼気臭	1 (0.10)	0
	便秘	2 (0.20)	0
	胃食道逆流性疾患	1 (0.10)	0
	舌炎	0	1 (1.00)
	歯痛	0	1 (1.00)
	痔出血	1 (0.10)	0
肝胆道系障害			
肝機能異常 52(5.12)	肝機能異常	13 (1.28)	0
	高ビリルビン血症	1 (0.10)	0
	肝障害	5 (0.49)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.38)	5 (5.00)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.89)	2 (2.00)
	血中ビリルビン増加	1 (0.10)	1 (1.00)
	血中乳酸脱水素酵素増加	8 (0.79)	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.69)	5 (5.00)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.10)	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (0.69)	3 (3.00)
	脂肪肝	0	1 (1.00)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒 2(0.20)	そう痒症	1 (0.10)	0
	全身性そう痒症	1 (0.10)	1 (1.00)
発疹 8(0.79)	皮膚炎	0	1 (1.00)
	湿疹	0	1 (1.00)
	痒疹	0	1 (1.00)
	発疹	6 (0.59)	1 (1.00)
	全身性皮疹	1 (0.10)	0
	脂漏性皮膚炎	0	1 (1.00)
	蕁麻疹	1 (0.10)	0
脱毛 4(0.39)	脱毛症	4 (0.39)	0
多汗	多汗症	0	2 (2.00)
	皮下出血	0	1 (1.00)

※製造販売後調査の結果に基づく

***MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 9 重症筋無力症領域 副作用一覧(つづき)

副作用等の種類		製造販売後 調査 発現症例数(%)	治 験 発現症例数(%)
添付文書用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT***		
筋骨格系および結合組織障害			
疼痛	背部痛	0	1 (1.00)
	筋骨格痛	0	1 (1.00)
	四肢痛	0	1 (1.00)
関節痛 1(0.10)	関節痛	1 (0.10)	1 (1.00)
筋肉痛	筋肉痛	0	1 (1.00)
四肢硬直 1(0.10)	筋骨格硬直	1 (0.10)	0
	関節炎	0	1 (1.00)
	筋痙縮	3 (0.30)	4 (4.00)
	筋攣縮	2 (0.20)	0
	筋力低下	1 (0.10)	0
	骨粗鬆症	1 (0.10)	0
	関節周囲炎	1 (0.10)	1 (1.00)
	腱炎	1 (0.10)	0
	四肢不快感	0	1 (1.00)
腎および尿路障害			
腎障害 50(4.93)	蛋白尿	1 (0.10)	0
	腎障害	4 (0.39)	0
	腎尿細管障害	1 (0.10)	0
	腎機能障害	16 (1.58)	0
	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	1 (0.10)	1 (1.00)
	β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	0	4 (4.00)
	血中クレアチニン増加	9 (0.89)	0
	血中尿素増加	19 (1.87)	3 (3.00)
	尿中蛋白陽性	3 (0.30)	2 (2.00)
尿糖 6(0.59)	尿中ブドウ糖陽性	6 (0.59)	7 (7.00)
血尿 1(0.10)	尿中血陽性	1 (0.10)	0
腎不全 1(0.10)	慢性腎不全	1 (0.10)	0
頻尿 3(0.30)	頻尿	3 (0.30)	2 (2.00)
		膀胱刺激症状	1 (0.10)
		排尿困難	2 (0.20)
		神経因性膀胱	1 (0.10)
		尿失禁	1 (0.10)
生殖系および乳房障害			
	月経困難症	0	1 (1.00)
	女性化乳房	0	1 (1.00)
	閉経期症状	1 (0.10)	0
	不規則月経	0	2 (2.00)

※製造販売後調査の結果に基づく

***MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表9 重症筋無力症領域 副作用一覧(つづき)

副作用等の種類		製造販売後 調査 発現症例数(%)	治 験 発現症例数(%)
添付文書用語 発現症例数(%) ※	MedDRA PT***		
全身障害および投与局所様態			
感覚異常 1(0.10)	異常感	1 (0.10)	0
浮腫 1(0.10)	全身性浮腫	0	1 (1.00)
	浮腫	1 (0.10)	0
発熱 1(0.10)	発熱	1 (0.10)	1 (1.00)
口渇 1(0.10)	口渇	1 (0.10)	0
	無力症	2 (0.20)	0
	悪寒	1 (0.10)	0
	空腹	0	1 (1.00)
臨床検査			
CK(CPK)上昇 2(0.20)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.20)	0
体重減少	体重減少	0	1 (1.00)
	血中ブドウ糖減少	0	2 (2.00)
	血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.10)	0
	白血球百分率数異常	2 (0.20)	0
	赤血球数増加	2 (0.20)	0
	体重増加	0	1 (1.00)
	血中ビリルビン減少	1 (0.10)	0
	血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.10)	0
傷害、中毒および処置合併症			
	交通事故	1 (0.10)	0
	脊椎圧迫骨折	1 (0.10)	0

※製造販売後調査の結果に基づく

***MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語 (Ver.16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 関節リウマチ【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧

	承認時までの臨床試験	市販後の調査等の合計	合計
調査症例数(安全解析対象症例数)	509	3,509	4,018
副作用等の発現症例数(%)	300(58.9)	1,336(38.1)	1,636(40.7)
副作用等の発現件数	844	2,287	3,131

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT [※])	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合計
感染症および寄生虫症				
感染症 339(8.44)	皮膚乳頭腫	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	歯肉炎	2/508 (0.39)	2 (0.06)	4 (0.10)
	呼吸不全	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	マイコバクテリウム検査陽性	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	細菌検査 (LLT：尿中細菌)	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	皮膚炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	ざ瘡様皮膚炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	嵌入爪	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	心膜炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	間質性肺疾患	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	胸膜炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	上気道の炎症	3/508 (0.59)	28 (0.80)	31 (0.77)
	播種性血管内凝固	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	虹彩炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	結膜炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	膿瘍	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	急性副鼻腔炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	虫垂炎	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	菌血症	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	細菌尿	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	体部白癬	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	細気管支炎	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	気管支炎	1/508 (0.20)	23 (0.66)	24 (0.60)
	気管支肺炎	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	蜂巣炎	1/508 (0.20)	9 (0.26)	10 (0.25)
	膀胱炎	2/508 (0.39)	8 (0.23)	10 (0.25)
	サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	感染性皮膚炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	憩室炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	感染性湿疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	毛包炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	胃腸炎	1/508 (0.20)	4 (0.11)	5 (0.12)
	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
消化管感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)	
慢性 B 型肝炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)	
C 型肝炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)	

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
感染症 339(8.44)	単純ヘルペス	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	ヘルペスウイルス感染	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	帯状疱疹	6/508 (1.18)	20 (0.57)	26 (0.65)
	膿痂疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	感染	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	インフルエンザ	1/508 (0.20)	6 (0.17)	7 (0.17)
	鼻咽頭炎	15/508 (2.95)	35 (1.00)	50 (1.24)
	食道カンジダ症	4/508 (0.79)	3 (0.09)	7 (0.17)
	爪真菌症	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
	口腔カンジダ症	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	中耳炎	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	爪囲炎	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	咽頭炎	1/508 (0.20)	10 (0.28)	11 (0.27)
	肺炎	5/508 (0.98)	37 (1.05)	42 (1.05)
	クラミジア性肺炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	マイコプラズマ性肺炎	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	偽膜性大腸炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	肺結核	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	腎盂腎炎	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	急性腎盂腎炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	感染性胸水	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	膿疱性皮疹	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	敗血症	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	唾液腺炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	副鼻腔炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	皮膚感染	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	皮下組織膿瘍	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	白色癬	5/508 (0.98)	0	5 (0.12)
	足部白癬	2/508 (0.39)	0	2 (0.05)
	扁桃炎	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	上気道感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	尿路感染	3/508 (0.59)	7 (0.20)	10 (0.25)
	膣感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	ウイルス感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	創傷感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	口腔感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	四肢膿瘍	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	細菌性関節炎	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	歯肉感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	感染性腸炎	0	2 (0.06)	2 (0.05)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)	
白癬感染	0	2 (0.06)	2 (0.05)	
細菌感染	0	2 (0.06)	2 (0.05)	

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
感染症 339(8.44)	細菌性肺炎	0	9 (0.26)	9 (0.22)
	感染性関節炎	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	クラミジア感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	真菌性肺炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	非定型マイコバクテリア感染	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	細菌性気管支炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	ウイルス性腸炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	化膿	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	医療機器関連感染	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	細菌性骨髄炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	口腔ヘルペス	3/508 (0.59)	3 (0.09)	6 (0.15)
	クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	腸炎	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	歯周炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
齲歯	0	2 (0.06)	2 (0.05)	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
リンパ腫等の 悪性腫瘍 15(0.37)	乳癌	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	結腸癌	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	胃癌	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	肝細胞癌	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	リンパ腫	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	肝転移	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	リンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	消化管間質性腫瘍	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	肺の悪性新生物	0	5 (0.14)	5 (0.12)
	前立腺癌	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	良性骨巨細胞腫	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	子宮平滑筋腫	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害				
貧血 50(1.24)	ヘマトクリット減少	8/506 (1.58)	13 (0.37)	21 (0.52)
	ヘモグロビン減少	12/506 (2.37)	6 (0.17)	18 (0.45)
	赤血球数減少	6/506 (1.19)	2 (0.06)	8 (0.20)
	貧血	1/508 (0.20)	22 (0.63)	23 (0.57)
	鉄欠乏性貧血	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
白血球増多 133(3.31)	好酸球数増加	1/505 (0.20)	10 (0.28)	11 (0.27)
	単球数増加	2/505 (0.40)	7 (0.20)	9 (0.22)
	好中球数増加	3/505 (0.59)	29 (0.83)	32 (0.80)
	白血球数増加	6/506 (1.19)	96 (2.74)	102 (2.54)
白血球減少 7(0.17)	好中球数減少	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	白血球数減少	2/506 (0.40)	4 (0.11)	6 (0.15)
血小板減少 8(0.20)	血小板数減少	1/506 (0.20)	5 (0.14)	6 (0.15)
	血小板減少症	0	2 (0.06)	2 (0.05)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
リンパ球減少 51(1.27)	リンパ球数減少	6/508 (1.19)	44 (1.25)	50 (1.24)
	リンパ球減少症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
汎血球減少症 1(0.02)	汎血球減少症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板増多 13(0.32)	血小板数増加	0	13 (0.37)	13 (0.32)
	白血球百分率数異常	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	リンパ節症	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
免疫系障害				
	アミロイドーシス	0	1 (0.03)	1 (0.02)
内分泌障害				
	バセドウ病	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
代謝および栄養障害				
低蛋白血症 6(0.15)	血中アルブミン減少	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	総蛋白減少	0	2 (0.06)	2 (0.05)
低マグネシウム血症 28(0.70)	血中マグネシウム減少	24/461 (5.21)	3 (0.09)	27 (0.67)
	低マグネシウム血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
低カルシウム血症 3(0.07)	血中カルシウム減少	1/492 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	低カルシウム血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
低カリウム血症 3(0.07)	血中カリウム減少	1/506 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	低カリウム血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
食欲不振 18(0.45)	食欲減退	4/508 (0.79)	14 (0.40)	18 (0.45)
高尿酸血症 47(1.17)	血中尿酸増加	34/498 (6.83)	8 (0.23)	42 (1.05)
	高尿酸血症	0	5 (0.14)	5 (0.12)
高血糖 178(4.43)	血中ブドウ糖増加	22/495 (4.44)	34 (0.97)	56 (1.39)
	フルクトサミン増加	4/286 (1.40)	0	4 (0.10)
	グリコヘモグロビン増加	33/498 (6.63)	50 (1.42)	83 (2.07)
	代謝障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	耐糖能障害	1/508 (0.20)	35 (1.00)	36 (0.90)
	高血糖	0	23 (0.66)	23 (0.57)
高トリグリセリド血症 22(0.55)	血中トリグリセリド増加	11/495 (2.22)	10 (0.28)	21 (0.52)
	高トリグリセリド血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
高コレステロール血症 32(0.80)	血中コレステロール増加	6/506 (1.19)	16 (0.46)	22 (0.55)
	高コレステロール血症	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	高脂血症	0	6 (0.17)	6 (0.15)
高クロール血症 5(0.12)	血中クロール増加	2/506 (0.40)	2 (0.06)	4 (0.10)
	高クロール血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
高カリウム血症 39(0.97)	血中カリウム増加	18/506 (3.56)	9 (0.26)	27 (0.67)
	高カリウム血症	0	12 (0.34)	12 (0.30)
アミラーゼ上昇 14(0.35)	アミラーゼ増加	4/484 (0.83)	8 (0.23)	12 (0.30)
	高アミラーゼ血症	0	2 (0.06)	2 (0.05)
糖尿病 50(1.24)	糖尿病	0	50 (1.42)	50 (1.24)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
低ナトリウム血症 1(0.02)	血中ナトリウム減少	0	1 (0.03)	1 (0.02)
高カルシウム血症 1(0.02)	血中カルシウム増加	1/492 (0.20)	0	1 (0.02)
高リン酸血症 1(0.02)	血中リン増加	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	脱水	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	高ナトリウム血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	低尿酸血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
精神障害				
うつ病 4(0.10)	精神症状	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	抑うつ気分	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	うつ病	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
不眠 3(0.07)	不眠症	0	3 (0.09)	3 (0.07)
不安 2(0.05)	不安	0	2 (0.06)	2 (0.05)
失見当識 1(0.02)	失見当識	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
せん妄 1(0.02)	譫妄	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	自殺企図	0	1 (0.03)	1 (0.02)
神経系障害				
脳血管障害 16(0.40)	一過性脳虚血発作	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	大脳動脈塞栓症	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	脳出血	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	脳梗塞	2/508 (0.39)	8 (0.23)	10 (0.25)
	出血性脳梗塞	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	くも膜下出血	0	1 (0.03)	1 (0.02)
頭痛 35(0.87)	頭痛	6/508 (1.18)	27 (0.77)	33 (0.82)
	片頭痛	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
中枢神経系障害 4(0.10)	意識消失	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	意識変容状態	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	ミオクローヌス	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	構語障害	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
めまい 31(0.77)	浮動性めまい	3/508 (0.59)	26 (0.74)	29 (0.72)
	体位性めまい	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	頭位性回転性めまい	0	1 (0.03)	1 (0.02)
しびれ 5(0.12)	感覚鈍麻	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	口の感覚鈍麻	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
味覚異常 6(0.15)	味覚異常	0	6 (0.17)	6 (0.15)
振戦 13(0.32)	振戦	1/508 (0.20)	12 (0.34)	13 (0.32)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語
注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
傾眠 4(0.10)	傾眠	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	ジスキネジー	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	半盲	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	低血糖昏睡	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	記憶障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	嗅覚錯誤	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	脊髄梗塞	0	1 (0.03)	1 (0.02)
眼障害				
	視力低下	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	眼の異常感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	結膜出血	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	アレルギー性結膜炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	複視	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	眼充血	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	網膜静脈閉塞	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	霧視	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	眼そう痒症	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	眼球障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
耳および迷路障害				
	難聴	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	突発難聴	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	耳痛	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	耳鳴	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	耳不快感	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
心臓障害				
不整脈 11(0.27)	不整脈	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	心房細動	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	期外収縮	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	上室性期外収縮	2/508 (0.39)	3 (0.09)	5 (0.12)
	心室性期外収縮	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
頻脈 8(0.20)	洞性頻脈	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	上室性頻脈	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	頻脈	1/508 (0.20)	5 (0.14)	6 (0.15)
心筋梗塞 10(0.25)	急性心筋梗塞	2/508 (0.39)	1 (0.03)	3 (0.07)
	心筋梗塞	0	7 (0.20)	7 (0.17)
狭心症 14(0.35)	胸痛	3/508 (0.59)	7 (0.20)	10 (0.25)
	狭心症	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	プリンツメタル狭心症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
心筋障害 2(0.05)	左室肥大	2/508 (0.39)	0	2 (0.05)
動悸 11(0.27)	動悸	3/508 (0.59)	8 (0.23)	11 (0.27)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
心膜液貯留 1(0.02)	心嚢液貯留	0	1 (0.03)	1 (0.02)
心不全 2(0.05)	心不全	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	心停止	0	1 (0.03)	1 (0.02)
血管障害				
血圧上昇 63(1.57)	血圧上昇	4/508 (0.79)	10 (0.28)	14 (0.35)
	高血圧	10/508 (1.97)	39 (1.11)	49 (1.22)
ほてり 16(0.40)	熱感	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	潮紅	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	ほてり	6/508 (1.18)	7 (0.20)	13 (0.32)
	肛門直腸不快感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	ショック	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	血栓性静脈炎	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	血管拡張	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	末梢動脈瘤	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	四肢壊死	0	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難 5(0.12)	息詰まり感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	呼吸困難	0	4 (0.11)	4 (0.10)
咽喉頭違和感 7(0.17)	異物感	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	喉頭不快感	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	口腔咽喉頭不快感	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
間質性肺炎 17(0.42)	間質性肺疾患	0	16 (0.46)	16 (0.40)
	肺障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
喘息 2(0.05)	喘息	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
胸水 3(0.07)	胸水	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	咳嗽	3/508 (0.59)	10 (0.28)	13 (0.32)
	湿性咳嗽	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	発声障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	鼻出血	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	喀血	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	過換気	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	呼吸麻痺	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	アレルギー性鼻炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	鼻漏	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	喉頭痛	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	口腔咽頭痛	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
胃腸障害				
腹痛 96(2.39)	腹部不快感	11/508 (2.17)	27 (0.77)	38 (0.95)
	腹痛	4/508 (0.79)	15 (0.43)	19 (0.47)
	上腹部痛	16/508 (3.15)	24 (0.68)	40 (1.00)
	胃腸障害	0	4 (0.11)	4 (0.10)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
口内炎 35(0.87)	アフタ性口内炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	口内炎	3/508 (0.59)	31 (0.88)	34 (0.85)
胸やけ 16(0.40)	胸部不快感	1/508 (0.20)	4 (0.11)	5 (0.12)
	消化不良	3/508 (0.59)	8 (0.23)	11 (0.27)
下血 5(0.12)	便潜血陽性	3/ 11 (27.27)	0	3 (0.07)
	メレナ	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
胃潰瘍 28(0.70)	胃潰瘍	12/508 (2.36)	5 (0.14)	17 (0.42)
	出血性胃潰瘍	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	胃炎	5/508 (0.98)	4 (0.11)	9 (0.22)
	びらん性胃炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	出血性胃炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
下痢 63(1.57)	下痢	16/508 (3.15)	47 (1.34)	63 (1.57)
悪心 62(1.54)	悪心	11/508 (2.17)	51 (1.45)	62 (1.54)
イレウス 2(0.05)	イレウス	0	2 (0.06)	2 (0.05)
膵炎 1(0.02)	急性膵炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
嘔吐 30(0.75)	嘔吐	9/508 (1.77)	21 (0.60)	30 (0.75)
腹部膨満感 8(0.20)	腹部膨満	1/508 (0.20)	7 (0.20)	8 (0.20)
十二指腸潰瘍 3(0.07)	十二指腸潰瘍	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
消化管出血 2(0.05)	吐血	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	口唇炎	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
	便秘	3/508 (0.59)	8 (0.23)	11 (0.27)
	十二指腸穿孔	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	胃ポリープ	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	舌炎	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	舌痛	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	過敏性腸症候群	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	胃食道逆流性疾患	1/508 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	流涎過多	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	舌障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	歯の障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	食道不快感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	食道障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	びらん性食道炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
肝胆道系障害				
肝機能異常 154(3.83)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5/506 (0.99)	14 (0.40)	19 (0.47)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6/506 (1.19)	10 (0.28)	16 (0.40)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語
注1)注2)：表10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
肝機能異常 154(3.83)	血中乳酸脱水素酵素増加	10/504 (1.98)	8 (0.23)	18 (0.45)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15/498 (3.01)	14 (0.40)	29 (0.72)
	肝機能検査異常	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	血中アルカリホスファターゼ増加	22/506 (4.35)	20 (0.57)	42 (1.05)
	肝酵素上昇	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	肝酵素異常	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	高アルカリホスファターゼ血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	肝機能異常	0	41 (1.17)	41 (1.02)
	肝障害	0	15 (0.43)	15 (0.37)
黄疸 2(0.05)	血中ビリルビン増加	2/504 (0.40)	0	2 (0.05)
	原発性胆汁性肝硬変	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	肝腎症候群	0	1 (0.03)	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害				
発疹 70(1.74)	そう痒性皮疹	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	痒疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	薬疹	1/508 (0.20)	4 (0.11)	5 (0.12)
	湿疹	3/508 (0.59)	11 (0.31)	14 (0.35)
	発疹	6/508 (1.18)	33 (0.94)	39 (0.97)
	全身性皮疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	蕁麻疹	3/508 (0.59)	5 (0.14)	8 (0.20)
紅斑 11(0.27)	紅斑	2/508 (0.39)	5 (0.14)	7 (0.17)
	多形紅斑	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	結節性紅斑	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	全身紅斑	0	1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒 58(1.44)	そう痒症	14/508 (2.76)	40 (1.14)	54 (1.34)
	全身性そう痒症	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
脱毛 22(0.55)	脱毛症	5/508 (0.98)	17 (0.48)	22 (0.55)
多汗 1(0.02)	寝汗	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	ざ瘡	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	水疱	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	血性水疱	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	皮下出血	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	紫斑	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	白血球破碎性血管炎	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	扁平苔癬	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	黒皮症	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	乾癬	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	膿疱性乾癬	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	皮膚変色	0	2 (0.06)	2 (0.05)

※MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT : 下層語
注 1)注 2) : 表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
	皮膚潰瘍	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	黄色爪症候群	0	1 (0.03)	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害				
四肢硬直 1(0.02)	筋固縮	0	1 (0.03)	1 (0.02)
筋肉痛 2(0.05)	筋肉痛	0	2 (0.06)	2 (0.05)
関節痛 8(0.20)	関節痛	1/508 (0.20)	7 (0.20)	8 (0.20)
	関節腫脹	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	筋痙縮	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	骨粗鬆症	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	滑液嚢腫	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	筋骨格不快感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
腎および尿路障害				
尿蛋白 40(1.00)	尿蛋白	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	尿中蛋白陽性	10/505 (1.98)	14 (0.40)	24 (0.60)
	蛋白尿	0	14 (0.40)	14 (0.35)
腎障害 351(8.74)	尿円柱	2/228 (0.88)	0	2 (0.05)
	腎尿細管障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	β_2 ミクログロブリン増加	25/467 (5.35)	1 (0.03)	26 (0.65)
	尿中 β_2 ミクログロブリン増加	0	44 (1.25)	44 (1.10)
	β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	47/475 (9.89)	78 (2.22)	125 (3.11)
	血中クレアチニン増加	47/506 (9.29)	42 (1.20)	89 (2.22)
	血中尿素増加	69/506 (13.64)	58 (1.65)	127 (3.16)
	腎機能検査異常	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	尿細管間質性腎炎	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	糖尿病性腎症	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	高窒素血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	腎障害	0	13 (0.37)	13 (0.32)
	腎機能障害	2/508 (0.39)	46 (1.31)	48 (1.19)
血尿 19(0.47)	尿中血陽性	0	11 (0.31)	11 (0.27)
	尿中赤血球陽性	1/228 (0.44)	1 (0.03)	2 (0.05)
	潜血陽性	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	尿路出血	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	血尿	0	4 (0.11)	4 (0.10)
急性腎障害 1(0.02)	急性腎不全	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
頻尿 12(0.30)	頻尿	2/508 (0.39)	10 (0.28)	12 (0.30)
尿量減少 1(0.02)	尿量減少	0	1 (0.03)	1 (0.02)
尿糖 32(0.80)	尿中ブドウ糖陽性	12/505 (2.38)	20 (0.57)	32 (0.80)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語
注1)注2)：表10末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
	排尿困難	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	腎結石症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	尿失禁	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	尿閉	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	尿道狭窄	0	1 (0.03)	1 (0.02)
生殖系および乳房障害				
	無月経	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	子宮頸管ポリープ	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	子宮内膜症	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	女性化乳房	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	不規則月経	2/508 (0.39)	0	2 (0.05)
	不正子宮出血	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
	女性外陰部潰瘍	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	出血性卵巣嚢胞	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	卵巣嚢胞	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
先天性、家族性および遺伝性障害				
	大腸腺腫性ポリポーシス	0	1 (0.03)	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛 9(0.22)	疼痛	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	背部痛	1/508 (0.20)	5 (0.14)	6 (0.15)
	頸部痛	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	四肢痛	0	1 (0.03)	1 (0.02)
浮腫 17(0.42)	顔面浮腫	1/508 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	浮腫	1/508 (0.20)	5 (0.14)	6 (0.15)
	末梢性浮腫	3/508 (0.59)	4 (0.11)	7 (0.17)
	眼瞼浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	口腔浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.02)
全身倦怠感 33(0.82)	疲労	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	倦怠感	2/508 (0.39)	24 (0.68)	26 (0.65)
	不快気分	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	異常感	0	4 (0.11)	4 (0.10)
発熱 23(0.57)	発熱	4/508 (0.79)	19 (0.54)	23 (0.57)
相互作用 1(0.02)	薬物相互作用(クラリスロマイシン)	0	1 (0.03)	1 (0.02)
冷感 1(0.02)	冷感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
口渇 4(0.10)	口渇	2/508 (0.39)	2 (0.06)	4 (0.10)
	無力症	1/508 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
	死亡	0	2 (0.06)	2 (0.05)
	多臓器不全	0	1 (0.03)	1 (0.02)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)注 2)：表 10 末尾欄外の注釈を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 10 関節リウマチ領域 副作用一覧(つづき)

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類(MedDRA PT※)	承認時までの臨床試験 ^{注1)} 発現症例数/ 調査症例数 ^{注2)} (%)	市販後の調査等の合計 発現症例数(%)	合 計
臨床検査				
心電図異常 8(0.20)	左脚ブロック	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	心電図異常	3/508 (0.59)	0	3 (0.07)
	心電図 QT 延長	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	心電図 ST 部分下降	1/508 (0.20)	0	1 (0.02)
	心電図 T 波逆転	2/508 (0.39)	0	2 (0.05)
体重減少 2(0.05)	体重減少	2/508 (0.39)	0	2 (0.05)
血中濃度上昇 1(0.02)	薬物濃度増加	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	アミラーゼ減少	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	血中クロール減少	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	血中クレアチニン減少	1/506 (0.20)	0	1 (0.02)
	血中ブドウ糖減少	1/495 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	血中免疫グロブリン E 増加	1/不明	0	1 (不明)
	血中マグネシウム増加	0	3 (0.09)	3 (0.07)
	血中ナトリウム増加	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	血中トリグリセリド減少	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	C-反応性蛋白増加	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	胸部 X 線異常	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	コンピュータ断層撮影異常	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	尿中結晶陽性	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	ヘマトクリット増加	1/506 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
	ヘモグロビン増加	1/506 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	リンパ球数増加	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	赤血球数増加	1/506 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.07)
	体重増加	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	尿中白血球陽性	2/228 (0.88)	4 (0.11)	6 (0.15)
	尿沈渣陽性	7/228 (3.07)	0	7 (0.17)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1/502 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.10)
	尿沈渣異常	1/228 (0.44)	0	1 (0.02)
	細胞マーカー増加	0	3 (0.09)	3 (0.07)
傷害、中毒および処置合併症				
	肋骨骨折	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	脊椎圧迫骨折	0	4 (0.11)	4 (0.10)
	腰椎骨折	0	1 (0.03)	1 (0.02)
	神経損傷	0	1 (0.03)	1 (0.02)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語、LLT：下層語

注 1)承認時までの臨床試験 発現症例数/調査例数(%)について、一部の事象に添付文書上の承認時までの臨床試験の記載の数値との差異があるが、添付文書上の効能・効果追加時の集計では、集計用語として J-ART(医薬品副作用用語集 1996)を用い、副作用一覧では市販後の調査等の集計に合わせて集計用語として MedDRA を用いていることによる差異である。

注 2)承認時までの臨床試験における臨床検査値異常については、測定例数をもとに頻度を算出した。なお、総例数は 509 例であるが、安全性において臨床検査値異常変動のみを採用とした症例が 1 例あることから、臨床検査値異常変動以外の副作用の解析対象症例は 508 例である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) ループス腎炎【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

対 象 例 数	65
副作用症状発現例数(%)	55(84.6)
副作用発現例数(%)	40(61.5)
臨床検査値異常発現例数(%)	45(70.3)**
感染症発現例数(%)	25(38.5)

※評価対象例 64 例

表 11 ループス腎炎領域 副作用一覧

対 象 例 数	65
副作用発現例数(%)	40(61.5)
副作用発現件数	99

副作用の種類	件数(%)
血液及びリンパ系障害	
貧血	1 (1.5)
鉄欠乏性貧血	1 (1.5)
心臓障害	
急性心筋梗塞	2 (3.1)
心室肥大	1 (1.5)
眼障害	
結膜出血	1 (1.5)
眼乾燥	1 (1.5)
眼充血	1 (1.5)
眼球乾燥	2 (3.1)
胃腸障害	
腹痛	4 (6.2)
下腹部痛	1 (1.5)
上腹部痛	2 (3.1)
便秘	1 (1.5)
下痢	8 (12.3)
腸炎	1 (1.5)
胃ポリープ	1 (1.5)
胃炎	5 (7.7)
悪心	4 (6.2)
口腔内不快感	1 (1.5)
耳下腺腫大	1 (1.5)
逆流性食道炎	1 (1.5)
胃不快感	1 (1.5)
口内炎	1 (1.5)
嘔吐	2 (3.1)
全身障害及び投与局所様態	
胸痛	2 (3.1)
口渇	1 (1.5)
肝胆道系障害	
脂肪肝	1 (1.5)
感染症及び寄生虫症	
胃腸炎	1 (1.5)
障害、中毒及び処置合併症	
転倒	1 (1.5)
過量投与	1 (1.5)

副作用の種類	件数(%)
臨床検査	
血圧上昇	7 (10.8)
心電図異常	2 (3.1)
代謝及び栄養障害	
耐糖能障害	1 (1.5)
痛風	1 (1.5)
高尿酸血症*	1 (1.5)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	1 (1.5)
関節炎	1 (1.5)
神経系障害	
浮動性めまい	2 (3.1)
頭痛	2 (3.1)
感覚減退	1 (1.5)
片頭痛	2 (3.1)
緊張性頭痛	1 (1.5)
振戦	1 (1.5)
口の錯感覚	1 (1.5)
精神障害	
うつ病	1 (1.5)
不眠症	3 (4.6)
腎及び尿路障害	
腎機能障害	1 (1.5)
生殖系及び乳房障害	
子宮頸管ポリープ	1 (1.5)
月経困難症	1 (1.5)
過少月経	1 (1.5)
不正子宮出血	2 (3.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咽喉頭疼痛	1 (1.5)
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	4 (6.2)
多汗症	2 (3.1)
薬疹	1 (1.5)
顔面発疹	1 (1.5)
発疹	2 (3.1)
蕁麻疹	1 (1.5)
血管障害	
ほてり	1 (1.5)

*臨床検査値異常変動(表 12)でみられた高尿酸血症の 9 例に含まれる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 12 ループス腎炎領域 臨床検査値異常一覧

調 査 例 数	64
臨床検査値異常発現例数(%)	45(70.3)
臨床検査値異常発現件数	144

項 目	件数(%)	検査例数
ヘモグロビン減少	4 (6.3)	64
ヘマトクリット減少	2 (3.1)	64
白血球増多	9 (14.1)	64
白血球減少	2 (3.1)	64
リンパ球百分率減少	4 (6.3)	64
白血球百分率数異常	1 (1.7)	59
血小板数減少	2 (3.1)	64
AST(GOT)増加	4 (6.3)	64
ALT(GPT)増加	3 (4.7)	64
血中 LDH 増加	2 (3.1)	64
γ-GTP 増加	5 (7.8)	64
血中尿素増加	5 (7.8)	64
クレアチニン上昇	8 (12.5)	64
高尿酸血症(血中尿酸増加)*	9 (14.1)	64
β ₂ ミクログロブリン増加	6 (9.5)	63
血中アミラーゼ増加	3 (4.7)	64
高血糖	7 (10.9)	64
グリコヘモグロビン増加	5 (7.9)	63

項 目	件数(%)	検査例数
フルクトサミン増加	2 (3.2)	63
血中コレステロール増加	3 (4.7)	64
血中トリグリセリド増加	4 (6.3)	64
CRP 増加	1	
血中 CPK 増加	1	
血中ナトリウム減少	1 (1.6)	64
血中クロール減少	1 (1.6)	64
血中マグネシウム減少	2 (3.1)	64
尿中ブドウ糖陽性	6 (9.4)	64
尿中蛋白陽性	1 (1.6)	63
尿中 NAG 増加	14 (22.2)	63
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	12 (27.3)	44
尿中赤血球陽性	3 (4.7)	64
尿中白血球陽性	4 (20.0)	20
尿沈渣異常	1 (7.1)	14
尿円柱	1 (2.3)	44
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (6.3)	63

*副作用症状(表 11)でみられた高尿酸血症と重複 1 例あり。

表 13 ループス腎炎領域 感染症一覧

調 査 例 数	65
感染症発現例数(%)	25(38.5)
感染症発現件数	54

症 状	件数(%)
上気道の炎症	6 (9.2)
鼻咽頭炎	10 (15.4)
鼻漏	1 (1.5)
気管支炎	1 (1.5)
急性気管支炎	1 (1.5)
歯肉炎	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)
胃腸炎	2 (3.1)
感染性腸炎	1 (1.5)
ウイルス性胃炎	1 (1.5)
下痢	1 (1.5)
尿路感染	3 (4.6)
膀胱炎	4 (6.2)
非感染性膀胱炎	1 (1.5)
腎盂腎炎	1 (1.5)

症 状	件数(%)
膿尿	1 (1.5)
膣炎	1 (1.5)
細菌性膣炎	1 (1.5)
膣カンジダ症	3 (4.6)
皮膚感染	1 (1.5)
皮膚細菌感染	1 (1.5)
皮膚真菌感染	2 (3.1)
毛包炎	2 (3.1)
蜂巣炎	1 (1.5)
ヘルペスウイルス感染	2 (3.1)
帯状疱疹	1 (1.5)
単純ヘルペス	1 (1.5)
発疹	1 (1.5)
発熱	1 (1.5)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5) 潰瘍性大腸炎【カプセルのみ該当】

表 14 潰瘍性大腸炎領域 副作用一覧

	承認時までの臨床試験	製造販売後調査	合計
調査症例数(安全解析対象症例数)	137	671	808
副作用等の発現症例数(%)	109 (79.56)	257 (38.30)	366 (45.30)
副作用等の発現件数	325	423	748

添付文書用語 発現症例数 (%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数 (%)	製造販売後調査 発現症例数 (%)	合計
感染症および寄生虫症				
感染症 83 (10.27)	急性扁桃炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	気管支炎	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	カンジダ症	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	膀胱炎	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
	サイトメガロウイルス感染	1 (0.73)	8 (1.19)	9 (1.11)
	毛包炎	3 (2.19)	0	3 (0.37)
	真菌血症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	胃腸炎	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
	大腸菌性胃腸炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	ブドウ球菌性胃腸炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	陰部ヘルペス	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	ヘルペスウイルス感染	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	帯状疱疹	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	膿痂疹	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	インフルエンザ	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	鼻咽頭炎	2 (1.46)	1 (0.15)	3 (0.37)
	食道カンジダ症	0	4 (0.60)	4 (0.50)
	爪真菌症	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	口腔カンジダ症	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	精巣炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	歯周炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	咽頭炎	0	4 (0.60)	4 (0.50)
	肺炎	0	5 (0.75)	5 (0.62)
	マイコプラズマ性肺炎	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	灰白髄炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	偽膜性大腸炎	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	敗血症	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
	敗血症性塞栓	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	外陰部腔カンジダ症	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	サイトメガロウイルス性腸炎	0	8 (1.19)	8 (0.99)
	ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	サイトメガロウイルス性消化管感染	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	クロストリジウム・ディフィシル感染	1 (0.73)	0	1 (0.12)
感染性腸炎	1 (0.73)	3 (0.45)	4 (0.50)	
細菌性肺炎	1 (0.73)	0	1 (0.12)	
医療機器関連感染	1 (0.73)	4 (0.60)	5 (0.62)	
耳介軟骨膜炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)	
肺塞栓症	0	1 (0.15)	1 (0.12)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

添付文書用語 発現症例数 (%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数 (%)	製造販売後調査 発現症例数 (%)	合計
感染症 83 (10.27)	上気道の炎症	1 (0.73)	3 (0.45)	4 (0.50)
	小腸炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	腸炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	精巣上体炎	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	サイトメガロウイルス検査陽性	2 (1.46)	1 (0.15)	3 (0.37)
	血中β-D-グルカン増加	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	アスペルギルス検査陽性	0	1 (0.15)	1 (0.12)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
リンパ腫等の 悪性腫瘍 1 (0.12)	非小細胞肺癌	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	皮膚乳頭腫	1 (0.73)	0	1 (0.12)
血液およびリンパ系障害				
無顆粒球症 1 (0.12)	無顆粒球症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
貧血 7 (0.87)	貧血	0	6 (0.89)	6 (0.74)
	ヘマトクリット減少	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	ヘモグロビン減少	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	赤血球数減少	1 (0.73)	0	1 (0.12)
汎血球減少症 1 (0.12)	汎血球減少症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
リンパ球減少 3 (0.37)	リンパ球数減少	2 (1.46)	0	2 (0.25)
	リンパ球百分率減少	1 (0.73)	0	1 (0.12)
白血球增多 8 (0.99)	好中球数増加	2 (1.46)	0	2 (0.25)
	白血球数増加	5 (3.65)	0	5 (0.62)
	好中球百分率増加	2 (1.46)	0	2 (0.25)
	単球百分率増加	1 (0.73)	0	1 (0.12)
血小板減少 3 (0.37)	血小板数減少	1 (0.73)	2 (0.30)	3 (0.37)
白血球減少 8 (0.99)	白血球数減少	2 (1.46)	6 (0.89)	8 (0.99)
	リンパ球数増加	1 (0.73)	0	1 (0.12)
代謝および栄養障害				
糖尿病 1 (0.12)	糖尿病	0	1 (0.15)	1 (0.12)
高血糖 13 (1.61)	耐糖能障害	2 (1.46)	1 (0.15)	3 (0.37)
	高血糖	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	血中ブドウ糖増加	6 (4.38)	0	6 (0.74)
	フルクトサミン増加	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	尿中ブドウ糖陽性	3 (2.19)	0	3 (0.37)
	グリコヘモグロビン増加	2 (1.46)	0	2 (0.25)
高コレステ ロール血症 6 (0.74)	高コレステロール血症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	高脂血症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	血中コレステロール増加	4 (2.92)	0	4 (0.50)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

添付文書用語 発現症例数(%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数(%)	製造販売後調査 発現症例数(%)	合計
高カリウム血症 15(1.86)	高カリウム血症	0	12 (1.79)	12 (1.49)
	血中カリウム増加	1 (0.73)	2 (0.30)	3 (0.37)
低蛋白血症 2(0.25)	低アルブミン血症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	血中アルブミン減少	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	総蛋白減少	1 (0.73)	0	1 (0.12)
低マグネシウム血症 65(8.04)	低マグネシウム血症	0	37 (5.51)	37 (4.58)
	血中マグネシウム減少	23 (16.79)	5 (0.75)	28 (3.47)
低ナトリウム血症 2(0.25)	低ナトリウム血症	0	2 (0.30)	2 (0.25)
アミラーゼ上昇 6(0.74)	高アミラーゼ血症	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	アミラーゼ増加	4 (2.92)	0	4 (0.50)
高トリグリセリド血症 8(0.99)	血中トリグリセリド増加	8 (5.84)	0	8 (0.99)
高尿酸血症 2(0.25)	血中尿酸増加	2 (1.46)	0	2 (0.25)
	脱水	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	低亜鉛血症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
精神障害				
不眠 5(0.62)	不眠症	2 (1.46)	3 (0.45)	5 (0.62)
神経系障害				
めまい 4(0.50)	浮動性めまい	2 (1.46)	2 (0.30)	4 (0.50)
味覚異常 1(0.12)	味覚異常	0	1 (0.15)	1 (0.12)
頭痛 25(3.09)	頭痛	8 (5.84)	17 (2.53)	25 (3.09)
しびれ 25(3.09)	感覚鈍麻	16 (11.68)	8 (1.19)	24 (2.97)
	口の感覚鈍麻	3 (2.19)	0	3 (0.37)
疼痛 4(4.50)	神経痛	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	背部痛	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	四肢痛	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
感覚異常 3(0.37)	錯感覚	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	感覚障害	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	異常感	1 (0.73)	0	1 (0.12)
傾眠 2(0.25)	傾眠	2 (1.46)	0	2 (0.25)
中枢神経系障害 1(0.12)	中毒性脳症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
振戦 90(11.14)	振戦	40 (29.20)	50 (7.45)	90 (11.14)
	構音障害	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	知覚過敏	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
	顔面痙攣	1 (0.73)	0	1 (0.12)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

添付文書用語 発現症例数 (%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数 (%)	製造販売後調査 発現症例数 (%)	合計
眼障害				
眼痛 1 (0.12)	眼痛	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	硝子体浮遊物	1 (0.73)	0	1 (0.12)
耳および迷路障害				
	難聴	0	1 (0.15)	1 (0.12)
心臓障害				
狭心症 2 (0.25)	狭心症	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	胸部不快感	1 (0.73)	0	1 (0.12)
不整脈 1 (0.12)	心房細動	0	1 (0.15)	1 (0.12)
動悸 1 (0.12)	動悸	1 (0.73)	0	1 (0.12)
頻脈 1 (0.12)	頻脈	0	1 (0.15)	1 (0.12)
血管障害				
ほてり 26 (3.22)	潮紅	3 (2.19)	0	3 (0.37)
	ほてり	15 (10.95)	7 (1.04)	22 (2.72)
	熱感	2 (1.46)	0	2 (0.25)
血圧上昇 2 (0.25)	高血圧	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	血圧上昇	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	深部静脈血栓症	0	2 (0.30)	2 (0.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難 1 (0.12)	呼吸困難	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	間質性肺疾患	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	口腔咽頭痛	3 (2.19)	0	3 (0.37)
胃腸障害				
腹痛 10 (1.24)	腹部不快感	2 (1.46)	1 (0.15)	3 (0.37)
	腹痛	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	上腹部痛	5 (3.65)	1 (0.15)	6 (0.74)
腹部膨満感 2 (0.25)	腹部膨満	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
口内炎 5 (0.62)	アフタ性口内炎	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	口内炎	1 (0.73)	3 (0.45)	4 (0.50)
下痢 1 (0.12)	下痢	0	1 (0.15)	1 (0.12)
胸やけ 1 (0.12)	消化不良	1 (0.73)	0	1 (0.12)
悪心 20 (2.48)	悪心	9 (6.57)	11 (1.64)	20 (2.48)
嘔吐 4 (0.50)	嘔吐	3 (2.19)	1 (0.15)	4 (0.50)
	結腸狭窄	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	便秘	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	痔核	0	1 (0.15)	1 (0.12)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

添付文書用語 発現症例数 (%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数 (%)	製造販売後調査 発現症例数 (%)	合計
	腸管穿孔	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	口腔内不快感	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	歯の知覚過敏	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	歯痛	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	機械的イレウス	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	心窩部不快感	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	胃腸の炎症	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	舌粘膜剥脱	1 (0.73)	0	1 (0.12)
肝胆道系障害				
肝機能異常 44 (5.45)	肝機能異常	0	20 (2.98)	20 (2.48)
	肝障害	0	9 (1.34)	9 (1.11)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.11)	3 (0.45)	10 (1.24)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.92)	1 (0.15)	5 (0.62)
	肝機能検査異常	0	1 (0.15)	1 (0.12)
黄疸 2 (0.25)	黄疸	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	血中ビリルビン増加	1 (0.73)	0	1 (0.12)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛 5 (0.62)	脱毛症	2 (1.46)	3 (0.45)	5 (0.62)
発疹 8 (0.99)	湿疹	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	発疹	4 (2.92)	3 (0.45)	7 (0.87)
紅斑 2 (0.25)	多形紅斑	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	結節性紅斑	1 (0.73)	0	1 (0.12)
そう痒 4 (0.50)	そう痒症	2 (1.46)	1 (0.15)	3 (0.37)
	全身性そう痒症	1 (0.73)	0	1 (0.12)
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens- Johnson 症候群) 1 (0.12)	スティーブンス・ジョンソン 症候群	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	皮膚乾燥	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	皮膚萎縮	1 (0.73)	0	1 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛 4 (0.50)	関節痛	2 (1.46)	2 (0.30)	4 (0.50)
筋肉痛 3 (0.37)	筋骨格痛	1 (0.73)	0	1 (0.12)
	筋肉痛	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
	筋痙縮	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)
	骨粗鬆症	0	1 (0.15)	1 (0.12)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

添付文書用語 発現症例数 (%)	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの臨床試験 発現症例数 (%)	製造販売後調査 発現症例数 (%)	合計
腎および尿路障害				
血尿 3 (0.37)	血尿	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	尿中血陽性	0	1 (0.15)	1 (0.12)
頻尿 3 (0.37)	頻尿	1 (0.73)	2 (0.30)	3 (0.37)
尿蛋白 13 (1.61)	蛋白尿	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	尿蛋白	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	尿中蛋白陽性	11 (8.03)	0	11 (1.36)
腎障害 72 (8.91)	腎障害	1 (0.73)	11 (1.64)	12 (1.49)
	腎機能障害	0	21 (3.13)	21 (2.60)
	β_2 ミクログロブリン増加	2 (1.46)	0	2 (0.25)
	β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	19 (13.87)	2 (0.30)	21 (2.60)
	血中クレアチニン増加	3 (2.19)	17 (2.53)	20 (2.48)
血中尿素増加	1 (0.73)	1 (0.15)	2 (0.25)	
残尿感 3 (0.37)	尿閉	2 (1.46)	1 (0.15)	3 (0.37)
一般・全身障害および投与部位の状態				
胸痛 3 (0.37)	胸痛	3 (2.19)	0	3 (0.37)
相互作用 3 (0.37)	薬物相互作用(イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール)	0	3 (0.45)	3 (0.37)
全身倦怠感 14 (1.73)	倦怠感	7 (5.11)	7 (1.04)	14 (1.73)
浮腫 3 (0.37)	末梢性浮腫	0	3 (0.45)	3 (0.37)
発熱 5 (0.62)	発熱	1 (0.73)	4 (0.60)	5 (0.62)
臨床検査				
CK (CPK) 上昇 1 (0.12)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.15)	1 (0.12)
心電図異常 1 (0.12)	心電図変化	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	血中ブドウ糖減少	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	血中尿酸減少	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	C-反応性蛋白増加	0	2 (0.30)	2 (0.25)
	眼圧上昇	0	1 (0.15)	1 (0.12)
	臨床検査異常	2 (1.46)	0	2 (0.25)

MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語(Ver. 16.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

表 15 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域
副作用発現頻度（臨床検査値異常、感染症を含む）

安全性解析対象例数	25
副作用発現例数（%）	25(100)
副作用発現件数	357

表 16 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域 副作用一覧表

副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)	副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	5(20.0)	眼障害	9(36.0)
貧血	3(12.0)	眼の異常感	1(4.0)
溶血性貧血	1(4.0)	不同視	1(4.0)
血小板減少症	2(8.0)	眼精疲労	1(4.0)
免疫系障害	1(4.0)	白内障	2(8.0)
低γグロブリン血症	1(4.0)	結膜出血	2(8.0)
内分泌障害	4(16.0)	結膜炎	1(4.0)
クッシング様	3(12.0)	眼乾燥	1(4.0)
甲状腺機能亢進症	1(4.0)	緑内障	1(4.0)
代謝および栄養障害	20(80.0)	結膜充血	1(4.0)
脱水	1(4.0)	角膜障害	1(4.0)
糖尿病	7(28.0)	耳および迷路障害	1(4.0)
耐糖能障害	6(24.0)	耳不快感	1(4.0)
高コレステロール血症	1(4.0)	心臓障害	6(24.0)
高血糖	1(4.0)	心筋症	1(4.0)
高カリウム血症	2(8.0)	動悸	1(4.0)
高尿酸血症	1(4.0)	上室性期外収縮	1(4.0)
低アルブミン血症	1(4.0)	上室性頻脈	1(4.0)
低コレステロール血症	1(4.0)	心室性期外収縮	2(8.0)
低血糖症	2(8.0)	左室肥大	1(4.0)
低カリウム血症	1(4.0)	血管障害	6(24.0)
低マグネシウム血症	2(8.0)	潮紅	1(4.0)
低リン酸血症	2(8.0)	高血圧	6(24.0)
低蛋白血症	1(4.0)	低血圧	1(4.0)
脂質異常症	7(28.0)	レイノー現象	1(4.0)
高脂血症	1(4.0)	ほてり	1(4.0)
高アミラーゼ血症	1(4.0)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(36.0)
2型糖尿病	1(4.0)	急性呼吸不全	1(4.0)
精神障害	6(24.0)	間質性肺疾患	7(28.0)
不眠症	5(20.0)	胸水	1(4.0)
落ち着きのなさ	1(4.0)	肺うっ血	1(4.0)
神経系障害	12(48.0)	喀痰増加	1(4.0)
浮動性めまい	1(4.0)	上気道の炎症	1(4.0)
味覚障害	1(4.0)	口腔咽頭不快感	1(4.0)
頭痛	1(4.0)	胃腸障害	16(64.0)
肝性脳症	1(4.0)	腹部不快感	1(4.0)
感覚鈍麻	3(12.0)	腹痛	2(8.0)
企図振戦	1(4.0)	腹水	1(4.0)
ヘルペス後神経痛	1(4.0)	口唇炎	2(8.0)
振戦	7(28.0)	便秘	8(32.0)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1 器官別大分類/基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 16 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域 副作用一覧表(つづき)

副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)	副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)
下痢	5 (20.0)	丘疹	1 (4.0)
胃炎	1 (4.0)	光過敏性反応	1 (4.0)
びらん性胃炎	2 (8.0)	発疹	2 (8.0)
膵嚢胞	1 (4.0)	脂漏性皮膚炎	1 (4.0)
歯周炎	1 (4.0)	皮膚剥脱	2 (8.0)
逆流性食道炎	1 (4.0)	蕁麻疹	1 (4.0)
歯の知覚過敏	1 (4.0)	乾皮症	1 (4.0)
口内炎	5 (20.0)	筋骨格系および結合組織障害	6 (24.0)
舌苔	1 (4.0)	関節痛	1 (4.0)
歯痛	1 (4.0)	背部痛	2 (8.0)
嘔吐	3 (12.0)	筋痙縮	1 (4.0)
肛門出血	1 (4.0)	頸部痛	1 (4.0)
肝胆道系障害	3 (12.0)	骨粗鬆症	1 (4.0)
胆汁うっ滞	1 (4.0)	腱痛	1 (4.0)
肝硬変	1 (4.0)	腎および尿路障害	2 (8.0)
脂肪肝	1 (4.0)	腎機能障害	2 (8.0)
肝障害	1 (4.0)	生殖系および乳房障害	3 (12.0)
皮膚および皮下組織障害	14 (56.0)	萎縮性外陰陰炎	1 (4.0)
ざ瘡	4 (16.0)	子宮内膜増殖症	1 (4.0)
脱毛症	1 (4.0)	不規則月経	1 (4.0)
褥瘡性潰瘍	1 (4.0)	勃起不全	1 (4.0)
皮膚筋炎	1 (4.0)	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (24.0)
皮膚乾燥	2 (8.0)	胸部不快感	1 (4.0)
湿疹	1 (4.0)	異常感	2 (8.0)
皮脂欠乏性湿疹	2 (8.0)	倦怠感	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)	浮腫	1 (4.0)
皮下出血	1 (4.0)	末梢性浮腫	2 (8.0)
多毛症	1 (4.0)	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)
爪甲離床症	1 (4.0)	肋骨骨折	1 (4.0)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1 器官別大分類/基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 17 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域 臨床検査値異常一覧表

副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)	副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)
臨床検査	25 (100.0)	耐糖能低下	2 (8.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)	尿中ブドウ糖陽性	1 (4.0)
アルドラーゼ増加	1 (4.0)	グリコヘモグロビン増加	2 (8.0)
血中アミラーゼ増加	2 (8.0)	免疫グロブリン減少	1 (4.0)
血中ビリルビン増加	4 (16.0)	眼圧上昇	1 (4.0)
血中コレステロール増加	3 (12.0)	リパーゼ増加	2 (8.0)
血中クレアチニン増加	2 (8.0)	低比重リポ蛋白増加	3 (12.0)
血中免疫グロブリン G 減少	10 (40.0)	リンパ球数減少	2 (8.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (8.0)	血中ミオグロブリン増加	1 (4.0)
血中マグネシウム減少	1 (4.0)	好中球数増加	1 (4.0)
血中カリウム増加	1 (4.0)	血小板数減少	5 (20.0)
血圧上昇	2 (8.0)	総蛋白減少	1 (4.0)
血中トリグリセリド増加	3 (12.0)	体重減少	1 (4.0)
血中尿素増加	5 (20.0)	体重増加	2 (8.0)
血中尿酸増加	1 (4.0)	白血球数増加	4 (16.0)
C-反応性蛋白増加	6 (24.0)	血沈亢進	2 (8.0)
胸部 X 線異常	3 (12.0)	サイトメガロウイルス検査陽性	2 (8.0)
コンピュータ断層撮影異常	1 (4.0)	血中β-D-グルカン増加	2 (8.0)
白血球百分率数異常	3 (12.0)	尿中蛋白陽性	1 (4.0)
心電図 T 波振幅減少	1 (4.0)	肝酵素上昇	2 (8.0)
好酸球数減少	1 (4.0)	細胞マーカー増加	1 (4.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)	サーファクタントプロテイン増加	2 (8.0)

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1 器官別大分類/基本語

表 18 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎領域 感染症一覧表

副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)	副作用(MedDRA/ J version13.1 SOC/PT)**	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	19 (76.0)	食道カンジダ症	1 (4.0)
膿瘍	1 (4.0)	爪真菌症	2 (8.0)
菌血症	1 (4.0)	口腔カンジダ症	2 (8.0)
気管支炎	2 (8.0)	中耳炎	1 (4.0)
膀胱炎	2 (8.0)	爪囲炎	1 (4.0)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (4.0)	サイトメガロウイルス性肺炎	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (4.0)	副鼻腔炎	1 (4.0)
皮膚真菌感染	1 (4.0)	足部白癬	1 (4.0)
胃腸炎	1 (4.0)	中咽頭カンジダ症	2 (8.0)
帯状疱疹	4 (16.0)	細菌性肺炎	1 (4.0)
鼻咽頭炎	6 (24.0)	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	1 (4.0)
ノカルジア症	1 (4.0)		

※※：ICH 国際医薬用語集日本語版 ver13.1 器官別大分類/基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】

高齢の関節リウマチ患者では、低用量(1日1回 1.5mg)から投与を開始すること。

(解説)

近年、高齢者の移植も実施されるようになり、また重症筋無力症においても市販後に高齢者への本剤使用経験がある。さらに、関節リウマチ領域においては他領域よりも高齢患者の割合が多いことを踏まえ、高齢者の投与に際しては患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう記載するとともに、「慎重投与」の項にも「高齢者」を記載した。高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。また、関節リウマチ領域においては高齢者に対してより一層の注意が必要と考えられたことから、臨床試験成績を踏まえ低用量(1日1回 1.5mg)から投与を開始するよう設定している。

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。〔動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている¹⁸⁶⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹²⁵⁾。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^{124,187)}。〕

(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。(「薬物動態」の項参照)〕

(解説)

(1)妊婦等

本剤の妊婦等への使用については、ウサギを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性及び胎児毒性が確認されたため¹⁸⁶⁾、1993年4月プログラフカプセル承認時より、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は「禁忌」としてきた。

2018年5月、妊婦等における最新の知見を添付文書に反映することを目的として、厚生労働省の事業として設置された「妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループ委員会」は、本剤の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与について、「禁忌」の項から削除し、「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」旨の注意喚起に改訂することが適切であると判断した。これを受け、当局が添付文書改訂案について検討した。

本件について、平成30年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会にて検討された結果、上記提案が了承され、今回の改訂に関する通知が発出された。(「Ⅸ. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

国内外で本剤が投与された母親 150 例(177 妊娠)のうち、妊娠期間が判明している 123 例中 66 例(53.7%)が 37 週以下の早産(平均妊娠期間は約 35 週)で、先天性異常は 127 例中 5 例(3.9%)で認められたが、共通の特徴は認められていない。また全体の 48%が帝王切開による出産であり、体重が明らかな新生児 119 例の平均体重は 2,599g で、胎児発育には影響を与えないものと考えられる。また自然流産は 150 例(177 妊娠)中 26 例(14.6%)であったが、本剤投与患者ではより妊娠経過を追跡したと思われるため、一般集団に比べて高頻度とはいえないと考察している¹⁸⁸⁾。

(2)授乳婦

外国人肝移植患者で本剤を投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均乳汁中濃度は 0.79ng/mL(6 例)であり、母体の平均血漿中濃度 1.46ng/mL(15 例)の約半分の移行が認められたとの報告¹²⁴⁾がある。このため、安全性に配慮し、本剤使用中の授乳は避けることとした。(「Ⅶ. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

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)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 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に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。)
- (2)【カプセル 5mg のみ該当】 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。)
- (2)【顆粒のみ該当】 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に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

(解説)

- (1)骨髄移植及び腎移植での臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児及び幼児に対する使用経験が少なかったことから、安全性は確立していない旨を記載した。なお肝移植では小児に対し、骨髄移植及び腎移植においては低出生体重児・新生児・乳児・幼児を除く小児に対し、本剤の使用経験がある。
- (2)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎での臨床試験、市販後の調査における本剤の使用例は少なく、関節リウマチ、ループス腎炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の臨床試験における本剤の使用例はなかったことから、安全性は確立していない旨を記載した。
- (2)【カプセル 5mg のみ該当】 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎での使用経験は少なかったことから、安全性は確立していない旨を記載した。
- (2)【顆粒のみ該当】 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び重症筋無力症の使用経験は少なかったことから、安全性は確立していない旨を記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

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^{189,190}。
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。

(解説)

本剤の過量投与による BUN、血清クレアチニン上昇、悪心、手振戦及び肝酵素上昇等が報告されていることから記載した。

これらの症例の過量投与時の処置として、本剤の一時投与中止、胃洗浄、活性炭投与及び痙攣予防や代謝酵素誘導による代謝促進を目的としたフェニトイン投与があげられる。

また、胃洗浄ならびに活性炭の効果を最大にするには本剤過量投与後 1 時間以内の処置が望ましく、血液透析は本剤が脂溶性で比較的分子が大きく、さらに広範囲の組織に分布することから有用ではないとの報告¹⁹¹がある。

<参考>

本剤の過量投与 12 例の報告。12 例中 11 例は単回投与、他の 1 例は 2 日間にわたり 3 度の投与による過量投与例である。過量投与の最高量は所定量の 30 倍であった。

12 例中 7 例に BUN 上昇及び血清クレアチニンの軽度上昇、悪心、手振戦及び肝機能異常がみられた。また、本剤による維持療法中の 1 例が腎不全、ヒストプラズマ症及び敗血症を発症したが、本剤との因果関係は不明であった。

これらの症状がみられた上記 8 例全例が投与中止あるいは所定量による投与再開にて症状が消失した。また、3 度の投与で過量投与となった症例のタクロリムスの血中濃度は 19ng/mL、単回投与例のタクロリムスの血中濃度は 51.6~197ng/mL であった。

過量投与の処置として、(1)胃洗浄、(2)活性炭経口投与、(3)発作予防とチトクローム P450 によるタクロリムスの代謝亢進を目的としたフェニトイン投与、(4)米国添付文書に記載の注意事項に従った十分な観察を行った¹⁸⁹。

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。〕【カプセルのみ】

(解説)

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

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)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 関節リウマチ患者における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。
- (3)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 ループス腎炎患者では、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。28 週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。
- (4)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 関節リウマチでは、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。
- (5)【カプセル 5mg、顆粒 0.2mg・1mg は(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^{192,193}。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- (1)移植領域において免疫抑制剤投与によりリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現率が増加することが一般的に知られていることから、その旨を記載した(「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照)。
- (2)関節リウマチ患者において、本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬及び抗 TNF α 製剤との併用については十分な情報がなく、それらを併用した際の有効性及び安全性は確立していないことから、その旨を記載した。
- (3)ループス腎炎以外の領域における従前の臨床試験では、クレアチニンクリアランスは必須測定項目とされていなかったことから、クレアチニンクリアランスに関する情報は乏しかったが、ループス腎炎での臨床試験では全例についてクレアチニンクリアランスを測定し、軽度ながら明らかなクレアチニンクリアランス低下を認めることが判明した。
このため、新たに得られたクレアチニンクリアランスの情報とループス腎炎では 28 週以上の長期投与例数がまだ十分ではなく、長期投与時の安全性が確立されていないことから、その旨を記載した。
- (4)一般的に免疫抑制剤の投与中は、周術期(術前/術中/術後)の感染症発現に対する注意が必要である。臓器移植領域における周術期の免疫抑制剤の使用はリスク・ベネフィットの観点からやむを得ないものの、関節リウマチのような非致死性の疾患においては、関節症状の進行に伴う外科的手術等の周術期での本剤の使用は回避することを考慮すべきであると考えられる。
なお、国内の関節リウマチ患者での臨床試験では、本剤投与期間中の膝、股関節などの人工関節置換術を含む(入院を要する)外科的治療を行うことを禁止(併用禁止療法)していたため、手術前後における本剤の安全性に関する成績は得られていない。
- (5)ラットにタクロリムス 1.0~3.0mg/kg/日を 2 週間皮下投与した試験系において、雄性生殖能を検討したところ、用量依存的に精巣上部尾部の精子数の減少及び精子活性の低下が見られ、3mg/kg/日投与群で着床数及び着床率の低下傾向が認められた^{192,193)}ことから記載した。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 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

タクロリムスは静脈内投与 3.2mg/kg、経口投与 32mg/kg までの投与量において、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、腎機能、血液系に対して急性の作用を示さなかった¹⁹⁴⁾。

タクロリムスの経口投与(十二指腸内投与)では呼吸・循環器系への明らかな作用は認められなかったが、静脈内投与では麻酔イヌで呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少及び大腿動脈血流量減少が認められた¹⁹⁴⁾。

また、中枢神経系へはマウス自発運動量抑制、ラット体温下降、消化器へはピロカルピン誘発ウサギ唾液分泌亢進、ラット胃液分泌抑制、ラット小腸内水分貯留亢進が認められた¹⁹⁴⁾。

(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

単回投与毒性 LD₅₀ (mg/kg)¹⁹⁵⁾

投与経路	動物種 性	ラット		ヒヒ
		雄	雌	
静注		57.0	23.6	50*
経口		134.0	194.0	>250

* 致死量

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びヒヒに連日投与し毒性を検討した結果は以下のとおりであった。体重増加量の抑制、脾臓(ランゲルハンス島細胞の空胞化、好酸性顆粒増加、外分泌細胞の脱顆粒)及び腎障害(皮質尿細管の好塩基性化、皮質・髓質境界部の石灰化)が主な徴候であった。

ウサギに 0.05~0.2mg/kg を 1 日 2 回 4 週間にわたって静脈内投与し検討したところ、ラット、ヒヒと同質の毒性徴候がみられ、これに加えて心臓に肉眼的には心膜液貯留、組織学的には間質性水腫、繊維化などの変化が観察された。この試験における無影響量は 0.1mg/kg 未満であった。なお、本試験では、4 週間投与後 4 週間休薬した群を設けたが、この群では心臓の毒性所見はほとんど認められず、これらの毒性徴候は可逆的なものであると考えられた。

反復投与毒性(ラット、ヒヒ)¹⁹⁵⁻¹⁹⁸⁾

投与経路(期間)	動物種	無影響量(mg/kg)	
		ラット	ヒヒ
静注(4 週間)		0.032(0.032~1.0)	<0.5(0.5~2)
経口(13 週間)		1.0 (0.32 ~3.2)	1.0(1.0~36)
経口(52 週間)		0.15 (0.15 ~1.5)	1.0(1.0~10)

(): 投与量範囲

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)で、母動物における分娩不全及び出生児における生存率の低下、発育抑制等が高用量群で認められた¹⁸⁶⁾。

2) 器官形成期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)では母動物及び胎児に体重増加量の抑制が高用量群に、また、ウサギ(0.1～1.0mg/kg、経口投与)では母動物に体重増加量の抑制あるいは体重減少がすべての群で、流産が中用量以上の群で、及び胎児に形態異常児数の増加が高用量群で認められた¹⁸⁶⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット(0.32～3.2mg/kg、経口投与)で、母動物及び出生児の体重増加量の抑制、出生児生存率の低下等が高用量群で認められた¹⁸⁶⁾。

4) 精子形成及び運動能に及ぼす影響

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^{192,193)}。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

マウス及びモルモットを用いた試験で、本剤は抗原性を示さなかった¹⁹⁹⁾。

2) 遺伝毒性試験

遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び DNA 損傷試験いずれにおいても、本剤は遺伝毒性を示さなかった²⁰⁰⁾。

3) がん原性試験

マウス(0.3～3.0mg/kg、経口投与)²⁰¹⁾及びラット(0.2～5mg/kg、経口投与)²⁰²⁾を用いたがん原性試験の結果、本剤はがん原性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg、プログラフ顆粒 0.2mg・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)
有効成分：タクロリムス水和物 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

カプセル：使用期限：ケース等に表示(製造後3年)
〔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。〕
顆 粒：使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

3. 貯法・保存条件

カプセル：室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕
顆 粒：室温保存

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

【取扱い上の注意】(カプセル)

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. 1. 警告内容とその理由 (3)【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】」、「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由 グレープフルーツジュース、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」及び「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

本剤の適応のうち、「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」「腎移植における拒絶反応の抑制」「重症筋無力症」「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)」「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」は希少疾病として指定されている。

6. 包装

カプセル 0.5mg : 100 カプセル(10 カプセル×10)
カプセル 1mg : 100 カプセル(10 カプセル×10)
カプセル 5mg : 20 カプセル(10 カプセル×2)
顆粒 0.2mg : 50 包
顆粒 1mg : 50 包

7. 容器の材質

プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg

PTP シート：表-ポリ塩化ビニル(0.5mg)、ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル(1mg、5mg)、裏-アルミニウム

ピローフィルム：アルミニウム(乾燥剤入り)

プログラフ顆粒 0.2mg・1mg

ユニットパック：ポリエチレン、アルミニウム、ポリエチレンテレフタレート

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プログラフ注射液 2mg・5mg、プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用、
グラセプターカプセル 0.5mg・1mg・5mg、タリムス点眼液 0.1%

同効薬：(移植領域、重症筋無力症)シクロスポリン
(関節リウマチ)メトトレキサート、ミゾリビン、レフルノミド
(ループス腎炎)ミゾリビン
(潰瘍性大腸炎)アザチオプリン
(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎)なし

9. 国際誕生年月日

1993年4月2日(国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日*	承認番号
プログラフカプセル 0.5mg	1996年4月16日	20800AMZ00693
プログラフカプセル 1mg	1993年4月2日	20500AMZ00157
プログラフカプセル 5mg		20500AMZ00158
プログラフ顆粒 0.2mg	2001年1月12日	21300AMZ00031
プログラフ顆粒 1mg		21300AMZ00032

※製造承認年月日

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
プログラフカプセル 0.5mg	1996年6月21日
プログラフカプセル 1mg	1993年5月28日
プログラフカプセル 5mg	2000年11月24日
プログラフ顆粒 0.2mg	2001年6月8日
プログラフ顆粒 1mg	

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

骨髄移植における移植片対宿主病の治療：1994年7月1日

腎移植における拒絶反応の抑制：1996年4月16日

骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：1999年4月30日

心移植における拒絶反応の抑制：2001年6月20日

肺移植における拒絶反応の抑制：2003年1月31日

膵移植における拒絶反応の抑制：2005年1月19日

小腸移植における拒絶反応の抑制：2011年7月26日

全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、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)：2000年9月22日【カプセル 0.5mg・1mgのみ該当】

：2001年6月20日【顆粒のみ該当】

関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)

：2005年4月11日【カプセル 0.5mg・1mgのみ該当】

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)

：2007年1月26日【カプセル 0.5mg・1mgのみ該当】

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)

：2009年7月7日【カプセルのみ該当】

重症筋無力症：2009年10月16日【カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

：2013年6月14日【カプセル 0.5mg・1mgのみ該当】

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜再審査結果：肝移植、骨髄移植、腎移植＞

公表年月日：2008年12月19日

内容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

＜再審査結果：心移植、肺移植、膵移植＞

公表年月日：2012年6月29日

内容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

＜再審査結果：全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、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)＞

公表年月日：2012年6月29日

内容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

＜再審査結果：関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)＞

公表年月日：2013年9月26日

内容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

＜再審査結果：重症筋無力症＞

公表年月日：2016年3月25日

内容：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第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

＜再審査結果：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)＞

公表年月日：2017年3月30日

内容：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第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

肝移植における拒絶反応の抑制：1993年4月2日～2003年4月1日(10年、終了)

骨髄移植における移植片対宿主病の治療(希少疾病用医薬品)：1994年7月1日～2004年6月30日(10年、終了)

腎移植における拒絶反応の抑制(希少疾病用医薬品)：1996年4月16日～2006年4月15日(10年、終了)

骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：1999年4月30日～2004年6月30日(終了)

心移植における拒絶反応の抑制：2001年6月20日～2011年6月19日(10年、終了)

肺移植における拒絶反応の抑制：2003年1月31日～2011年6月19日(終了)

膵移植における拒絶反応の抑制：2005年1月19日～2011年6月19日(終了)

小腸移植における拒絶反応の抑制：該当しない

全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、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)(希少疾病用医薬品)

：2000年9月22日～2010年9月21日(10年、終了)【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

：2001年6月20日～2010年9月21日(終了)【顆粒のみ該当】

関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)

：2005年4月11日～2009年4月10日(4年、終了)【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

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)(希少疾病用医薬品)

：2007年1月26日～2017年1月25日(10年、終了)【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

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)

：2009年7月7日～2013年7月6日(4年、終了)【カプセルのみ該当】

重症筋無力症(希少疾病用医薬品)

：2009年10月16日～2013年10月15日(4年、終了)【カプセル0.5mg・1mg、顆粒のみ該当】

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎(希少疾病用医薬品)

：2013年6月14日～2023年6月13日(10年間)【カプセル0.5mg・1mgのみ該当】

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)と其の一部改正(厚生労働省告示第97号:平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
プログラフカプセル 0.5mg	108858802	3999014M2029	610409342
プログラフカプセル 1mg	108857102	3999014M1022	613990096
プログラフカプセル 5mg	113799602	3999014M3025	610443059
プログラフ顆粒 0.2mg	114284602	3999014D1022	610451009
プログラフ顆粒 1mg	114285302	3999014D2029	610451010

17. 保険給付上の注意

本剤を投与している臓器移植後、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎又は潰瘍性大腸炎の患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」の算定が認められている。

注)重症筋無力症：カプセル 0.5mg・1mg、顆粒のみ該当

関節リウマチ：カプセル 0.5mg・1mg のみ該当

ループス腎炎：カプセル 0.5mg・1mg のみ該当

潰瘍性大腸炎：カプセルのみ該当

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 平岡 諱 他 : 今日の移植, 11(5) : 649, 1998 [PRG 07196]
- 2) Ratanatharathorn, V. et al. : Blood 92(7) : 2303, 1998 [PRG 07190]
- 3) 上本 伸二 他 : 臨床麻酔, 17(8) : 1087, 1993 [PRG 01833]
- 4) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61(2) : 247, 1996 [PRG 03643]
- 5) 社内報告書(DIR 080177)
- 6) 上本 伸二 他 : 今日の移植, 13(2) : 185, 2000 [PRG 08973]
- 7) 上本 伸二 他 : 今日の移植, 12(4) : 445, 1999 [PRG 08155]
- 8) The U. S. FK506 Study Group : Transplantation 66(4) : 493, 1998 [PRG 07222]
- 9) 平岡 諱 他 : 今日の移植, 10(4) : 593, 1997 [PRG 05380]
- 10) 金丸 昭久 他 : 今日の移植, 11(3) : 367, 1998 [PRG 06465]
- 11) 社内報告書(DIR 080178)
- 12) 平岡 諱 他 : 今日の移植, 13(3) : 277, 2000 [PRG 09279]
- 13) 正岡 徹 他 : 今日の移植, 6(3) : 313, 1993 [PRG 01707]
- 14) 石橋 道男 他 : 移植, 29(3) : 294, 1994 [PRG 02352]
- 15) 深尾 立 他 : 移植, 29(6) : 614, 1994 [PRG 02754]
- 16) 落合 武徳 他 : 移植, 29(6) : 650, 1994 [PRG 02756]
- 17) 高橋 公太 他 : 移植, 29(6) : 682, 1994 [PRG 02757]
- 18) Jensik, S. C. et al. : Transplant. Proc. 30(4) : 1216, 1998 [PRG 06719]
- 19) 社内報告書(DIR 080179)
- 20) 大島 伸一 他 : 移植, 36(1) : 20, 2001 [PRG 10222]
- 21) 高原 史郎 他 : 今日の移植, 12(5) : 537, 1999 [PRG 08414]
- 22) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17(8) : 775, 1998 [PRG 07233]
- 23) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18(4) : 336, 1999 [PRG 07960]
- 24) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65(1) : 109, 1998 [PRG 06237]
- 25) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4) : 764, 1996 [PRG 03803]
- 26) 社内報告書(DIR 120159)
- 27) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60(3) : 580, 1995 [PRG 03344]
- 28) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68(1) : 67, 1999 [PRG 08173]
- 29) 社内報告書(DIR 120160)
- 30) Gruessner, R.W.G. : Clin. Transplant. 11(4) : 299, 1997 [PRG 05540]
- 31) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30(2) : 521, 1998 [PRG 06437]
- 32) 社内報告書(DIR 120161)
- 33) Atkison, P et al. : Pediatr. Transplant. 1(2) : 111, 1997 [PRG 08067]
- 34) 古川 博之 他 : 今日の移植, 10(4) : 527, 1997 [PRG 05378]
- 35) Abu-Elmagd K et al. : J. Am. Coll. Surg. 186(5) : 512, 1998 [PRG 06853]
- 36) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 250(4) : 567, 2009 [PRG 25785]
- 37) 社内報告書(DIR 090168)
- 38) 社内報告書(DIR 090170)
- 39) 社内報告書(DIR 090171)
- 40) 若杉直子 他 : 新薬と臨牀, 63(11) : 1772, 2014 [PRG 32801]
- 41) Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 31(2) : 243, 2004 [PRG 15720]
- 42) 社内報告書(DIR 050004)
- 43) 社内報告書(DIR 050005)
- 44) Kawai, S. et al. : Rheumatology 45(4) : 441, 2006 [PRG 19478]
- 45) 社内報告書(DIR 070004)
- 46) 社内報告書(DIR 090105)
- 47) 社内報告書(DIR 090106)

X I . 文 献

- 48) 社内報告書(DIR 130022)
- 49) 小西 哲郎 他 : 神経免疫学 Neuroimmunology, 8(1) : 156, 2000 [PRG 08865]
- 50) Konishi, T. et al. : Muscle & Nerve 28(5) : 570, 2003 [PRG 15425]
- 51) 社内報告書(DIR 070001)
- 52) 社内報告書(DIR 090101)
- 53) 社内報告書(DIR 090102)
- 54) 社内報告書(DIR 090103)
- 55) 社内報告書(DIR 090104)
- 56) The U. S. Multicenter FK506 Liver Study Group : N. Engl. J. Med. 331(17) : 1110,1994 [PRG 02500]
- 57) Nash, R. A. et al. : Blood 90(10) : Suppl. 1, Pt.1, 561a, 1997 [PRG 06287]
- 58) Kawai, T. et al. : J. Rheumatol. 33(11) : 2153, 2006 [PRG 20000]
- 59) 田中 紘一 他 : 今日の移植, 5(2) : 103, 1992 [PRG 01083]
- 60) 岡本 真一郎 他 : 今日の移植, 11(5) : 637, 1998 [PRG 07195]
- 61) 打田 和治 他 : 移植, 29(6) : 632, 1994 [PRG 02755]
- 62) 社内報告書(DIR 090172)
- 63) Yocum, D. E. et al. : Rheumatology 43(8) : 992, 2004 [PRG 16628]
- 64) 社内報告書(DIR 050007)
- 65) 社内報告書(DIR 100045)
- 66) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40(9) : 1256, 1987 [PRG 00003]
- 67) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(7) : 1655, 2000 [PRG 09368]
- 68) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(4) : 749, 2001 [PRG 10660]
- 69) 岡村 直孝 : 移植, 26(5) : 436, 1991 [PRG 00678]
- 70) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22(1) : Suppl.1 : 93, 1990 [PRG 00216]
- 71) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23(6) : 2825, 1991 [PRG 00715]
- 72) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22(1) : Suppl.1 : 66, 1990 [PRG 00207]
- 73) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19(5) : Suppl.6 64, 1987 [PRG 00039]
- 74) 稲垣 和郎 : 広島大学医学雑誌, 36(1) : 81, 1988 [PRG 00110]
- 75) 社内報告書(DIR 940004)
- 76) Markus, P. M. et al. : Surgery 110(2) : 357, 1991 [PRG 00582]
- 77) Markus, P. M. et al. : Transplantation 52(4) : 590, 1991 [PRG 00671]
- 78) Todo, S. et al. : Surgery 106(2) : 444, 1989 [PRG 00091]
- 79) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19(5)Suppl.6 : 53, 1987 [PRG 00035]
- 80) 社内報告書(DIR 960009)
- 81) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44(6) : 734, 1987 [PRG 00050]
- 82) 和田 洋巳 他 : 今日の移植, 5(4) : 387, 1992 [PRG 01270]
- 83) 社内報告書(DIR 020085)
- 84) Hoffman, A. L. et al. : Transplantation 49(3) : 483, 1990 [PRG 00241]
- 85) 剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌, 93(6) : 626, 1992 [PRG 01169]
- 86) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 10(1) : 11, 1997 [PRG 04959]
- 87) Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. 50(10) : 509, 2001 [PRG 11482]
- 88) Magari, K. et al. : Inflamm. Res. 52(12) : 524, 2003 [PRG 15696]
- 89) Magari, K. et al. : J. Rheumatol. 30(10) : 2193, 2003 [PRG 15312]
- 90) 社内報告書(DIR 060209)
- 91) 社内報告書(DIR 060210)
- 92) Ikezumi Y et. al. : Kidney Int., 61(4) : 1339, 2002 [PRG 12384]
- 93) 社内報告書(DIR 090123)
- 94) 社内報告書(DIR 090124)

X I . 文 献

- 95) 社内報告書(DIR 090125)
- 96) 社内報告書(DIR 090126)
- 97) Fujiki, M. et al. : *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 21(6) : 675, 1999 [PRG 08654]
- 98) Koshika, T. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163(1) : 79, 2001 [PRG 10109]
- 99) Koshika, T. et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 515(1-3) : 169, 2005 [PRG 18045]
- 100) Kino, T. et al. : *J. Antibiot.* 40(9) : 1249, 1987 [PRG 00002]
- 101) Walliser, P. et al. : *Immunology* 68(3) : 434, 1989 [PRG 00185]
- 102) Boswell, G. W. et al. : *Bone Marrow Transplant.* 21(1) : 23, 1998 [PRG 06364]
- 103) 社内報告書(DIR 050002)
- 104) 社内報告書(DIR 090108)
- 105) 社内報告書(DIR 950007)
- 106) 社内報告書(DIR 080173)
- 107) 社内報告書(DIR 080174)
- 108) McDiarmid, S. V. et al. : *Transplantation* 55(6) : 1328, 1993 [PRG 01716]
- 109) 社内報告書(DIR 080175)
- 110) Jain, A. et al. : *Transplant. Proc.* 26(3) : 1609, 1994 [PRG 02370]
- 111) 社内報告書(DIR 080176)
- 112) 社内報告書(DIR 090173)
- 113) 社内報告書(DIR 160018)
- 114) 社内報告書(DIR 050001)
- 115) 社内報告書(DIR 050003)
- 116) 社内報告書(DIR 070003)
- 117) 社内報告書(DIR 130021)
- 118) Fukatsu, S. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 57 : 479, 2001 [PRG 11314]
- 119) 社内報告書(DIR 090109)
- 120) Iwasaki, K. et al. : *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 94(3) : 251, 1996 [PRG 04780]
- 121) Dressler, D. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 59(2) : 151, 1996 [PRG 03974]
- 122) 社内報告書(DIR 070078)
- 123) Iwasaki, K. et al. : *薬物動態*, 13(3) : 259, 1998 [PRG 06905]
- 124) Jain, A. et al. : *Transplantation* 64(4) : 559, 1997 [PRG 05533]
- 125) Zheng, S. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 76(6) : 988, 2013 [PRG 36798]
- 126) Venkataramanan, R. et al. : *Transplant. Proc.* 22(1) : Suppl.1 52, 1990 [PRG 00203]
- 127) Christians, U. et al. : *Transplant. Proc.* 23(6) : 2741, 1991 [PRG 00688]
- 128) Shiraga, T. et al. : *Biochem. Pharmacol.* 47(4) : 727, 1994 [PRG 02033]
- 129) 岩崎 一秀 他 : *今日の移植*, 12(1) : 11, 1999 [PRG 07637]
- 130) Venkataramanan, R. et al. : *Transplant. Proc.* 23(6) : 2736, 1991 [PRG 00687]
- 131) Oda, K. et al. : *Biopharm. Drug Dispos.*, 35 : 135, 2014 [PRG 32092]
- 132) Pirsch, J. D. et al. : *Transplantation* 63(7) : 977, 1997 [PRG 04950]
- 133) Penn, I. : *Drug Safety* 23(2) : 101, 2000 [PRG 09759]
- 134) David, M. et al. : *Geburtshilfe Frauenheilkd* 55(8) : 431, 1995 [PRG 03524]
- 135) Jain, A. B. et al. : *Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians 15th*, 200, 1996 [PRG 03942]
- 136) Jain, A. B. et al. : *Transplantation* 66(9) : 1193, 1998 [PRG 07464]
- 137) 上本 伸二 他 : *小児がん* 34(2) : 223, 1997 [PRG 06425]
- 138) 村井 弘之 : 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究 : 2006年重症筋無力症全国臨床疫学調査－中間報告－」平成19年度 総括・分担研究報告書 : 139, 2008 [R 05080]
- 139) 日本神経治療学会治療指針作成委員会 : 重症筋無力症(Myasthenia gravis : MG)治療ガイドライン. *神経治療学* 20(4) : 486, 2003 [PRG 18647]

X I . 文 献

- 140) 棟方 昭博：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」分担研究報告書：10-15, 2006 [R 04882]
- 141) Kadoya, A. et al. : *J. Rheumatol.* **23**(7) : 1186, 1996 [R 06258]
- 142) 厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究「診療ガイドライン」免疫疾患に合併するニューモシスティス肺炎の予防基準. 2005年3月
- 143) Fung, J. J. et al. : *Transplant. Proc.* **22**(1) : Suppl.1 : 6, 1990 [PRG 00191]
- 144) Garg, V. et al. : *Hepatology* **54**(1) : 20, 2011 [PRG 28255]
- 145) Jensen C. et.al. : *Lancet* **344**(8925) : 825, 1994 [PRG 02457]
- 146) Manez, R et. al. : *Transplantation* **57**(10) : 1521, 1994 [PRG 02263]
- 147) 岩佐 郁子 他：TDM研究 **18**(2) : 167, 2001 [PRG 10442]
- 148) Vankataramanan R. et. al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* **46** (9) : 3091-3093, 2002 [PRG 13418]
- 149) Iwasaki, K. et al. : *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **82**(2) : 209-216, 1993 [PRG 01964]
- 150) 長谷川 陽平 他：医学薬学フォーラム講演要旨集 第11回, 157, 2003 [PRG 18290]
- 151) 社内報告書(DIR 980003)
- 152) Sheikh, A. M. et al : *Transplantation* **68**(2) : 307, 1999 [PRG 08183]
- 153) Soderdahl, G. et al : *Liver Transplant. Surg.* **5**(4) : C-28(No.109), 1999 [PRG 08211]
- 154) Schvarcz, R. et al : *Transplantation* **69**(10) : 2194, 2000 [PRG 09205]
- 155) Christians, U. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* **41**(3) : 187, 1996 [PRG 03716]
- 156) Shapiro, R. et al. : *Lancet*, **341**(8856) : 1344, 1993 [PRG 01690]
- 157) Takahashi, K. et al. : *Drug Metab. Pharmacokinet.* **22**(6) : 441, 2007 [PRG 22398]
- 158) Takahashi, K. et al. : *Ann. Pharmacother.* **38**(5) : 791, 2004 [PRG 16213]
- 159) Itagaki, F. et al. : *Transplant. Proc.* **34**(7) : 2777, 2002 [PRG 13733]
- 160) 金子 公亮：日本腎移植臨床研究会 第33回 86(Abstr. No.2), 2000 [PRG 08709]
- 161) 越浪 由加：北海道TDM研究会 第17回 12(演題5), 2003 [PRG 17224]
- 162) 越浪 由加：日本TDM学会・学術大会 第21回 103, 2004 [PRG 16271]
- 163) Westveer, M. K. et al. : *Ann. Meet. Am. Soc. Transplant Physicians* **15**, 20(2 P-115),1996 [PRG 03944]
- 164) Kane, G. C. et al. : *Mayo Clin. Proc.* **75**(9) : 933, 2000 [PRG 10161]
- 165) Thompson, P. A. et al. : *Ann. Pharmacother.* **30**(5) : 544, 1996 [PRG 03879]
- 166) Furlan, V. et al. : *Transplantation* **59**(8) : 1217, 1995 [PRG 03056]
- 167) Ernst, E. : *Lancet* **354**(9195) : 2014, 1999 [R 03017]
- 168) Ruschitzka, F. : *Lancet* **355**(9203) : 548, 2000 [R 03019]
- 169) Stephen, C. et al. : *Lancet* **355**(9203) : 547, 2000 [R 03018]
- 170) Roby, C. A. et al. : *Proceedings of the 39th Annual Meeting, New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, June 1999,*(poster 129) [R 03023]
- 171) Mai, I. et al. : *Nephrol.Dial. Transplant.* **18**(4) : 819, 2003 [PRG 14350]
- 172) Mazzone, P. J. et al. : *Eur. Resp. J.* **18**(6) : 971, 2001 [PRG 12239]
- 173) 両角 國男 他：腎と透析, **47**(3) : 357, 1999 [PRG 08777]
- 174) Atkison, P. et al. : *Lancet* **345**(8954) : 894, 1995 [PRG 02942]
- 175) Seino, Y. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* **17**(2) : 141, 2003 [PRG 15212]
- 176) 首藤 秀樹 他：月刊薬事, **43**(3) : 539, 2001 [PRG 10985]
- 177) Dawson, T. M. et.al. : *Neuroscience* **62**(2) : 569, 1994 [PRG 02532]
- 178) Bechstein, W. O. : *Transplant. Int.* **13**(5) : 313, 2000 [PRG 10386]
- 179) 岡本 真一郎：血栓と循環, **7**(2) : 169, 1999 [PRG 08873]
- 180) Tanabe, K. et al. : *Transplant. Proc.* **34**(5) : 1819-1820, 2002 [PRG 13119]
- 181) 栗本 義彦 他：日本胸部外科学会雑誌, **44**(増刊号), 1574, 1996 [PRG 04249]
- 182) 池田 重雄：標準皮膚科学(医学書院)第6版 133, 2001 [R 04087]
- 183) 堀 誠司 他：腎と透析 **51**(4) : 513, 2001 [PRG 11401]

X I . 文献

- 184) Tamura, K. et al. : Transplant. Proc. 27(1) : 357, 1995 [PRG 02830]
- 185) Ishida, H. et al. : Toxicology 123(3) : 167, 1997 [PRG 05814]
- 186) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [PRG 01148]
- 187) Coscia, L. A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 28(8) : 1174, 2014 [PRG 36799]
- 188) 萩原 大二郎 : 今日の移植 17(5) : 451-455, 2004 [PRG 16410]
- 189) Curran, C. F. et al. : Transplantation 62(9) : 1376, 1996 [PRG 04546]
- 190) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) : 395, 1997 [PRG 05400]
- 191) Yeh, C. N. et al. Dig. Dis. Sci. 44(8) : 1650, 1999 [PRG 08360]
- 192) 社内報告書(DIR 940072)
- 193) Hisatomi, A. et al. : Toxicology 109(2-3) : 75, 1996 [PRG 03996]
- 194) 社内報告書(DIR 080099)
- 195) Ohara, K. et al. : Transplant. Proc. 22(1) : Suppl.1 83, 1990 [PRG 00213]
- 196) Ohara, K. et al. : 基礎と臨床, 26(3) : 953, 1992 [PRG 01147]
- 197) Ohara, K. et al. : 基礎と臨床, 26(7) : 3129, 1992 [PRG 01124]
- 198) 社内報告書(DIR 080056)
- 199) Hirano, Y. et al. : 基礎と臨床, 26(3) : 983, 1992 [PRG 01149]
- 200) Hirai, O. et al. : 基礎と臨床, 26(3) : 989, 1992 [PRG 01150]
- 201) 社内報告書
- 202) 社内報告書

2. その他の参考文献

該当しない

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

プログラフィは、肝移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として1993年に本邦で承認されて以来、2017年7月現在、世界110カ国で承認され、うち103カ国でPrograf又はModigraf(顆粒)の商品名で販売されている。

本邦における効能・効果、及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

「Ⅴ.1. 効能又は効果」の項参照

【用法・用量】

「Ⅴ.2. 用法及び用量」の項参照

外国における発売等の状況（2018年6月現在）

国名	販売名	会社名	発売年月	剤形	含量	効能・効果
アメリカ	Prograf	Astellas Pharma US Inc.	1994年6月	カプセル カプセル カプセル 顆粒 顆粒 注射	0.5mg 1mg 5mg 0.2mg 1mg 5mg	・肝移植、腎移植及び心移植における拒絶反応の予防
カナダ	Prograf	Astellas Pharma Canada, Inc.	1996年2月	カプセル カプセル カプセル 注射	0.5mg 1mg 5mg 5mg	・肝移植、腎移植及び心移植における拒絶反応の予防 ・DMARDによる治療が無効又は不適当な関節リウマチ ・肝移植及び腎移植における難治性拒絶反応の治療
イギリス	Prograf (カプセル、 注射) Modigraf (顆粒)	Astellas Pharma Ltd.	1994年10月	カプセル カプセル カプセル 顆粒 顆粒 注射	0.5mg 1mg 5mg 0.2mg 1mg 5mg	・腎移植、肝移植、心移植における拒絶反応の予防 ・他剤治療耐性の移植拒絶反応の治療 ※欧州添付文書(SPC)の記載
ドイツ		Astellas Pharma GmbH	2002年7月			
フランス		Astellas Pharma S.A.S.	1996年4月			
デンマーク		Astellas Pharma a/s	2002年7月			
スペイン		Astellas Pharma S.A.	1996年9月			
オランダ		Astellas Pharma B.V.	1997年8月			

2. 海外における臨床支援情報

(1) 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通りであり、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。〔動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている¹⁸⁶⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹²⁵⁾。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^{124,187)}。〕

(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。(「薬物動態」の項参照)〕

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2018年5月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to PROGRAF during pregnancy. The Transplantation Pregnancy Registry International (TPRI) is a voluntary pregnancy exposure registry that monitors outcomes of pregnancy in female transplant recipients and those fathered by male transplant recipients exposed to immunosuppressants including tacrolimus. Healthcare providers are encouraged to advise their patients to register by contacting the Transplantation Pregnancy Registry International at 1-877-955-6877 or https://www.transplantpregnancyregistry.org/.</p> <p><u>Risk Summary</u> Tacrolimus can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from postmarketing surveillance and TPRI suggest that infants exposed to tacrolimus <i>in utero</i> are at a risk of prematurity, birth defects/congenital anomalies, low birth weight, and fetal distress [see <i>Human Data</i>]. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits and rats throughout the period of organogenesis was associated with maternal toxicity/lethality, and an increased incidence of abortion, malformation and embryofetal death at clinically relevant doses (0.5 to 6.9 times the recommended clinical dose range [0.2 to 0.075 mg/kg/day], on a mg/m² basis). Administration of oral tacrolimus to pregnant rats after organogenesis and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, reduced pup viability and reduced pup weight at clinically relevant doses (0.8 to 6.9 times the recommended clinical dose range, on a mg/m² basis). Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation produced maternal toxicity/lethality, marked effects on parturition, embryofetal loss, malformations, and reduced pup viability at clinically relevant doses (0.8 to 6.9 times the recommended clinical dose range, on a mg/m² basis). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died [see <i>Animal Data</i>]. The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <u>Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk</u> Risks during pregnancy are increased in organ transplant recipients. The risk of premature delivery following transplantation is increased. Pre-existing hypertension and diabetes confer additional risk to the pregnancy of an organ transplant recipient. Pre-gestational and gestational diabetes are associated with birth defects/congenital anomalies, hypertension, low birth weight and fetal death.</p>

米国の添付文書
(2018年5月)
(つづき)

Cholestasis of pregnancy (COP) was reported in 7% of liver or liver-kidney (LK) transplant recipients, compared with approximately 1% of pregnancies in the general population. However, COP symptoms resolved postpartum and no longterm effects on the offspring were reported.

Maternal Adverse Reactions

PROGRAF may increase hyperglycemia in pregnant women with diabetes (including gestational diabetes). Monitor maternal blood glucose levels regularly.

PROGRAF may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Renal dysfunction, transient neonatal hyperkalemia and low birth weight have been reported at the time of delivery in infants of mothers taking PROGRAF.

Labor or Delivery

There is an increased risk for premature delivery (< 37 weeks) following transplantation and maternal exposure to PROGRAF.

Data

Human Data

There are no adequate and well controlled studies on the effects of tacrolimus in human pregnancy. Safety data from the TPRI and postmarketing surveillance suggest infants exposed to tacrolimus in utero have an increased risk for miscarriage, pre-term delivery (< 37 weeks), low birth weight (< 2500 g), birth defects/congenital anomalies and fetal distress.

TPRI reported 450 and 241 total pregnancies in kidney and liver transplant recipients exposed to tacrolimus, respectively. The TPRI pregnancy outcomes are summarized in Table 15. In the table below, the number of recipients exposed to tacrolimus concomitantly with mycophenolic acid (MPA) products during the preconception and first trimester periods is high (27% and 29% for renal and liver transplant recipients, respectively). Because MPA products may also cause birth defects, the birth defect rate may be confounded and this should be taken into consideration when reviewing the data, particularly for birth defects. Birth defects observed include cardiac malformations, craniofacial malformations, renal/urogenital disorders, skeletal abnormalities, neurological abnormalities and multiple malformations.

Table 16. TPRI Reported Pregnancy Outcomes in Transplant Recipients with Exposure to Tacrolimus

	Kidney	Liver
Pregnancy Outcomes*	462	253
Miscarriage	24.5%	25%
Live births	331	180
Pre-term delivery (< 37 weeks)	49%	42%
Low birth weight (< 2500 g)	42%	30%
Birth defects	8% [†]	5%

*Includes multiple births and terminations.

[†]Birth defect rate confounded by concomitant MPA products exposure in over half of offspring with birth defects.

Additional information reported by TPRI in pregnant transplant patients receiving tacrolimus included diabetes during pregnancy in 9% of kidney recipients and 13% of liver recipients and hypertension during pregnancy in 53% of kidney recipients and 16.2% of liver recipients.

Animal Data

Administration of oral tacrolimus to pregnant rabbits throughout organogenesis produced maternal toxicity and abortion at 0.32 mg/kg (0.5 to 1.4 times the recommended clinical dose range [0.2 to 0.075 mg/kg/day], on a mg/m² basis). At 1 mg/kg (1.6 to 4.3 times the recommended clinical dose range), embryofetal lethality and fetal malformations (ventricular hypoplasia, interventricular septal defect, bulbous aortic arch, stenosis of ductus arteriosus, omphalocele, gallbladder agenesis,

X II. 参考資料

<p>米国の添付文書 (2018年5月) (つづき)</p>	<p>skeletal anomalies) were observed. Administration of 3.2 mg/kg oral tacrolimus (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range) to pregnant rats throughout organogenesis produced maternal toxicity/lethality, embryofetal lethality and decreased fetal body weight in the offspring of C-sectioned dams; and decreased pup viability and interventricular septal defect in offspring of dams that delivered.</p> <p>In a peri-/postnatal development study, oral administration of tacrolimus to pregnant rats during late gestation (after organogenesis) and throughout lactation produced maternal toxicity, effects on parturition, and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range); among these pups that died early, an increased incidence of kidney hydronephrosis was observed. Reduced pup weight was observed at 1.0 mg/kg (0.8 to 2.2 times the recommended clinical dose range).</p> <p>Administration of oral tacrolimus to rats prior to mating, and throughout gestation and lactation produced maternal toxicity/lethality, embryofetal loss and reduced pup viability at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the recommended clinical dose range). Interventricular septal defects, hydronephrosis, craniofacial malformations and skeletal effects were observed in offspring that died. Effects on parturition (incomplete delivery of nonviable pups) were observed at 1 mg/kg (0.8 to 2.2 times the recommended clinical dose range).</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary</p> <p>Controlled lactation studies have not been conducted in humans; however tacrolimus has been reported to be present in human milk. The effects of tacrolimus on the breastfed infant, or on milk production have not been assessed. Tacrolimus is excreted in rat milk and in peri-/postnatal rat studies, exposure to tacrolimus during the postnatal period was associated with developmental toxicity in the offspring at clinically relevant doses.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PROGRAF and any potential adverse effects on the breastfed child from PROGRAF or from the underlying maternal condition.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u></p> <p>PROGRAF can cause fetal harm when administered to pregnant women. Advise female and male patients of reproductive potential to speak to their healthcare provider on family planning options including appropriate contraception prior to starting treatment with PROGRAF.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>Based on findings in animals, male and female fertility may be compromised by treatment with PROGRAF.</p>
--	---

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2018年3月)

参考：分類の概要

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

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.

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC と異なる。

【使用上の注意】「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) 【カプセル 0.5mg・1mg のみ該当】 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に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。)
- (2) 【カプセル 5mg のみ該当】 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。)
- (2) 【顆粒のみ該当】 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に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

出典	記載内容												
米国の添付文書 (2018年5月)	<p>INDICATIONS AND USAGE PROGRAF is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic liver, kidney or heart transplants, in combination with other immunosuppressants.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.4 Dosing for Pediatric Kidney, Liver, and Heart Transplant Patients <u>Oral formulations (capsules or oral suspension)</u> Pediatric patients in general need higher tacrolimus doses compared to adults: the higher dose requirements may decrease as the child grows older. Recommendations for the initial oral dosing for pediatric transplant patients and whole blood trough concentration range are shown in Table 3. Perform TDM to ensure that patients are within the ranges listed in Table 3.</p> <p>Table 3. Summary of Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing Recommendations and Whole Blood Trough Concentration Range in Children</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Patient Population</th> <th style="text-align: center;">Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing</th> <th style="text-align: center;">Whole Blood Trough Concentration Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Pediatric kidney transplant patients[†]</td> <td style="text-align: center;">0.3 mg/kg/day capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td> <td style="text-align: center;">Month 1-12: 5-20 ng/mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Pediatric liver transplant patients[‡]</td> <td style="text-align: center;">0.15-0.2 mg/kg/day capsules or 0.2 mg/kg/day oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td> <td style="text-align: center;">Month 1-12: 5-20 ng/mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Pediatric heart transplant patients[†]</td> <td style="text-align: center;">0.3 mg/kg/day* capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td> <td style="text-align: center;">Month 1-12: 5-20 ng/mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>*0.1 mg/kg/day if cell depleting induction treatment is administered. [†]PROGRAF Granules Pharmacokinetics in Pediatric Patients [‡]Liver Transplantation</p>	Patient Population	Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing	Whole Blood Trough Concentration Range	Pediatric kidney transplant patients [†]	0.3 mg/kg/day capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL	Pediatric liver transplant patients [‡]	0.15-0.2 mg/kg/day capsules or 0.2 mg/kg/day oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL	Pediatric heart transplant patients [†]	0.3 mg/kg/day* capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL
Patient Population	Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing	Whole Blood Trough Concentration Range											
Pediatric kidney transplant patients [†]	0.3 mg/kg/day capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL											
Pediatric liver transplant patients [‡]	0.15-0.2 mg/kg/day capsules or 0.2 mg/kg/day oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL											
Pediatric heart transplant patients [†]	0.3 mg/kg/day* capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours	Month 1-12: 5-20 ng/mL											

X II. 参考資料

<p>米国の添付文書 (2018年5月) (つづき)</p>	<p>For conversion of pediatric patients from PROGRAF Granules to PROGRAF capsules or from PROGRAF capsules to PROGRAF Granules, the total daily dose should remain the same. Following conversion from one formulation to another formulation of tacrolimus, therapeutic drug monitoring is recommended. If a patient is unable to receive an oral formulation, the patient may be started on PROGRAF injection. For pediatric liver transplant patients, the intravenous dose is 0.03-0.05 mg/kg/day.</p> <p>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness have been established in pediatric liver, kidney, and heart transplant patients.</p> <p><u>Liver transplant:</u></p> <p>Safety and efficacy using PROGRAF Granules in pediatric <i>de novo</i> liver transplant patients less than 16 years of age are based on evidence from active controlled studies that included 56 pediatric patients, 31 of which received PROGRAF and supported by two pharmacokinetic and safety studies in 151 children who received PROGRAF. Additionally, 122 pediatric patients were studied in an uncontrolled trial of tacrolimus in living related donor liver transplantation. Dose adjustments were made in the PK studies based on clinical status and whole blood concentrations. Pediatric patients generally required higher doses of PROGRAF to maintain blood trough concentrations of tacrolimus similar to adult patients.</p> <p><u>Kidney and heart transplant:</u></p> <p>Use of PROGRAF capsules and PROGRAF Granules in pediatric kidney and heart transplant patients is supported by adequate and well-controlled studies and pharmacokinetic data in adult kidney and heart transplant patients with additional pharmacokinetic data in pediatric kidney and heart transplant patients and safety data in pediatric liver transplant patients.</p>
<p>英国の SPC (2015年6月)</p>	<p>Therapeutic indications</p> <p>< Prograf 0.5mg, 1mg, 5mg Hard Capsules ></p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products.</p> <p>< Modigraf 0.2mg & 1mg granules for oral suspension ></p> <p>Prophylaxis of transplant rejection in adult and paediatric, kidney, liver or heart allograft recipients.</p> <p>Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult and paediatric patients.</p> <p>Paediatric patients</p> <p>< Prograf 0.5mg, 1mg, 5mg Hard Capsules ></p> <p>< Modigraf 0.2mg & 1mg granules for oral suspension ></p> <p>In general, paediatric patients require doses 1½ - 2 times higher than the adult doses to achieve similar blood levels.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当しない

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丁目5番1号