

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**

タクロリムスカプセル0.5mg「JG」

タクロリムスカプセル1mg「JG」

Tacrolimus Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	カプセル0.5mg：1カプセル中 タクロリムス水和物 0.51mg （タクロリムスとして0.5mg）含有 カプセル1mg：1カプセル中 タクロリムス水和物 1.02mg （タクロリムスとして1mg）含有
一般名	和名：タクロリムス水和物（JAN） 洋名：Tacrolimus Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2014年8月15日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 発売年月日：2015年6月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2020年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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。この変更に合わせて、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(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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 PMDA 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	17
1. 開発の経緯	1	14. その他	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	18
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	18
(1)和名	2	2. 用法及び用量	18
(2)洋名	2	3. 臨床成績	21
(3)名称の由来	2	(1)臨床データパッケージ	21
2. 一般名	2	(2)臨床効果	21
(1)和名(命名法)	2	(3)臨床薬理試験	21
(2)洋名(命名法)	2	(4)探索的試験	21
(3)ステム	2	(5)検証的試験	21
3. 構造式又は示性式	2	1)無作為化並行用量反応試験	21
4. 分子式及び分子量	2	2)比較試験	21
5. 化学名(命名法)	3	3)安全性試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4)患者・病態別試験	21
7. CAS登録番号	3	(6)治療の使用	21
III. 有効成分に関する項目	4	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)	21
1. 物理化学的性質	4	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	21
(1)外観・性状	4		
(2)溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(3)吸湿性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2. 薬理作用	22
(5)酸塩基解離定数	4	(1)作用部位・作用機序	22
(6)分配係数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	22
(7)その他の主な示性値	4	(3)作用発現時間・持続時間	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4		
3. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
4. 有効成分の定量法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	23
IV. 製剤に関する項目	5	(1)治療上有効な血中濃度	23
1. 剤形	5	(2)最高血中濃度到達時間	23
(1)剤形の区別、外観及び性状	5	(3)臨床試験で確認された血中濃度	23
(2)製剤の物性	5	(4)中毒域	25
(3)識別コード	5	(5)食事・併用薬の影響	25
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5	(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	25
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	25
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	(1)解析方法	25
(2)添加物	5	(2)吸収速度定数	25
(3)その他	5	(3)バイオアベイラビリティ	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(4)消失速度定数	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(5)クリアランス	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	(6)分布容積	26
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	11	(7)血漿蛋白結合率	26
7. 溶出性	12	3. 吸収	26
8. 生物学的試験法	16	4. 分布	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16	(1)血液-脳関門通過性	26
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	(2)血液-胎盤関門通過性	26
11. 力価	16	(3)乳汁への移行性	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	17		

(4)髄液への移行性	26	2. 毒性試験	37
(5)その他の組織への移行性	26	(1)単回投与毒性試験	37
5. 代謝	26	(2)反復投与毒性試験	37
(1)代謝部位及び代謝経路	26	(3)生殖発生毒性試験	37
(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	26	(4)その他の特殊毒性	37
(3)初回通過効果の有無及びその割合	26	X. 管理的事項に関する項目	38
(4)代謝物の活性の有無及び比率	26	1. 規制区分	38
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	26	2. 有効期間又は使用期限	38
6. 排泄	26	3. 貯法・保存条件	38
(1)排泄部位及び経路	26	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
(2)排泄率	26	(1)薬局での取扱い上の留意点について	38
(3)排泄速度	26	(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)	38
7. トランスポーターに関する情報	27	(3)調剤時の留意点について	38
8. 透析等による除去率	27	5. 承認条件等	38
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	28	6. 包装	38
1. 警告内容とその理由	28	7. 容器の材質	39
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	28	8. 同一成分・同効薬	39
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	28	9. 国際誕生年月日	39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	28	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
5. 慎重投与内容とその理由	28	11. 薬価基準収載年月日	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29	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	39
7. 相互作用	30	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	39
(1)併用禁忌とその理由	30	14. 再審査期間	39
(2)併用注意とその理由	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
8. 副作用	32	16. 各種コード	40
(1)副作用の概要	32	17. 保険給付上の注意	40
(2)重大な副作用と初期症状	32	X I. 文献	41
(3)その他の副作用	34	1. 引用文献	41
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異 常一覧	35	2. その他の参考文献	41
(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	35	X II. 参考資料	42
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	35	1. 主な外国での発売状況	42
9. 高齢者への投与	35	2. 海外における臨床支援情報	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35	X III. 備考	50
11. 小児等への投与	35	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	50
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36	(1)粉碎	50
13. 過量投与	36	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通 過性	52
14. 適用上の注意	36	2. その他の関連資料	52
15. その他の注意	36		
16. その他	36		
IX. 非臨床試験に関する項目	37		
1. 薬理試験	37		
(1)薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する 項目」参照)	37		
(2)副次的薬理試験	37		
(3)安全性薬理試験	37		
(4)その他の薬理試験	37		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タクロリムス水和物は、1984年に筑波山付近で採取された *Streptomyces tsukubaensis* より分離され、23員環マクロライド構造をもつ免疫抑制剤である。¹⁾

本邦でタクロリムスカプセルは1993年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成17年3月31日 薬食発第0331015号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2014年8月に製造販売承認を得て、2015年6月に販売開始した。

2017年4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）」の適応が追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) PTPシートやカプセル剤のデザインを工夫することで識別性を高めた。

(2) 重大な副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、脳血管障害、血栓性微小血管障害、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆、イレウス、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、呼吸困難、間質性肺炎、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症、リンパ腫等の悪性腫瘍、膵炎、糖尿病、高血糖、肝機能障害、黄疸が報告されている（全て頻度不明）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

- ・ タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」
- ・ タクロリムスカプセル 1mg 「JG」

(2) 洋名

- ・ Tacrolimus Capsules 0.5mg “JG”
- ・ Tacrolimus Capsules 1mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

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)

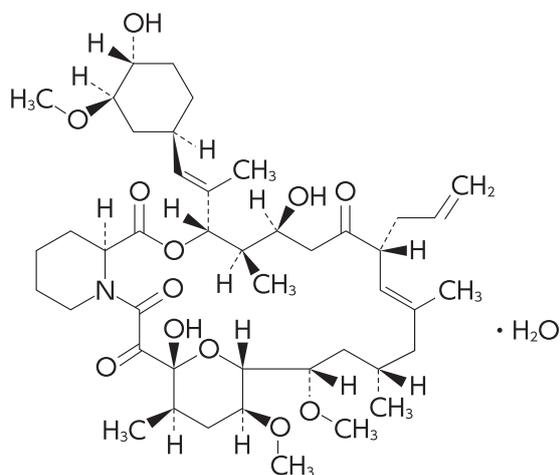
Tacrolimus Hydrate (JAN)

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： $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{NO}_{12} \cdot \text{H}_2\text{O}$

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)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

109581-93-3 (Tacrolimus Hydrate)

104987-11-3 (Tacrolimus)

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

吸湿性を示さない。¹⁾

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -112~-117°

(脱水物に換算したもの 0.2g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「タクロリムス水和物」の確認試験による。

(1) 1,3-ジニトロベンゼン試液による呈色反応 (Zimmermann 反応) : 液は赤紫色を呈する

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)

4. 有効成分の定量法

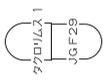
日局「タクロリムス水和物」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販 売 名	タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」	タクロリムスカプセル 1mg 「JG」
色 ・ 剤 形	淡黄色の硬カプセル剤であり 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤であり 内容物は白色の粉末
外 形		
大 き さ	5号カプセル	5号カプセル
重 量 (mg)	119	119

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

- ・ タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」
カプセル剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F28
- ・ タクロリムスカプセル 1mg 「JG」
カプセル剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F29

(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

- ・ タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」
1 カプセル中 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg) 含有
- ・ タクロリムスカプセル 1mg 「JG」
1 カプセル中 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg) 含有

(2) 添加物

- ・ タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」
乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
- ・ タクロリムスカプセル 1mg 「JG」
乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」

◎ 加速試験²⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装（乾燥剤入り）

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体、水分、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験		純度試験		異性体	水分 (%)	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)	(4)	(5)					
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	4.9	適合	96	100.2
1 ヶ月後	適合	適合	—	適合	—	適合	4.9	—	97	99.7
3 ヶ月後	適合	適合	—	適合	—	適合	4.9	—	95	99.6
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	4.8	—	95	100.0

(1) 白色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末である。

(2) 1,3-ジニトロベンゼン試液による呈色反応：液は赤紫色を呈する。

(3) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

(4) 類縁物質 1：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.83 のタクロリムスレジオアイソマーは 0.5%以下、相対保持時間約 0.62 及び 0.94 のタクロリムスジエン体及びアスコマイシンは 0.3%以下、上記以外の類縁物質（異性体は除く）は 0.2%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(5) 類縁物質 2：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18 のタクロリムス 21-カルボン酸体は 0.4%以下、相対保持時間約 1.28 のタクロリムス 8-エピマーは 0.3%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(6) タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3 のタクロリムス 19-エピマー及び相対保持時間約 2.0 のタクロリムス開環体は 3.0%以下である。

(7) 7.0%以下

(8) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(9) 60 分間、80%以上（溶出試験第 2 液、パドル法 [シンカー使用]、毎分 50 回転）

(10) 表示量の 93.0~107.0%

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

◎ アルミピロー開封後の安定性試験³⁾

包装形態：PTP シート

保存条件：①湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月

②光に対する安定性試験：総照度 120 万 lux・hr (2000lux)

試験項目：性状、純度試験、異性体、溶出試験、定量試験

試験項目		性状	純度試験		異性体	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時		適合	適合	適合	適合	94	99.1
① 湿度	0.5 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	95	99.4
	1 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	92	98.5
	3 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	92	98.7
② 光	60 万 lux・hr	適合	変化あり※1 (規格外)	変化あり※2 (規格外)	適合	94	97.3
	120 万 lux・hr	適合	変化あり※1 (規格外)	変化あり※2 (規格外)	適合	87	95.1 (規格内)

(1) 淡黄色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末である。

(2) 類縁物質 1：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.83 のタクロリムスレジオアイソマーは 0.5%以下、相対保持時間約 0.62 及び 0.94 のタクロリムスジェン体及びアスコマイシンは 0.3%以下、上記以外の類縁物質（異性体は除く）は 0.2%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(3) 類縁物質 2：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18 のタクロリムス 21-カルボン酸体は 0.4%以下、相対保持時間約 1.28 のタクロリムス 8-エピマーは 0.3%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(4) タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3 のタクロリムス 19-エピマー及び相対保持時間約 2.0 のタクロリムス開環体は 3.0%以下である。

(5) 60 分間、80%以上（溶出試験第 2 液、パドル法 [シンカー使用]、毎分 50 回転）

(6) 表示量の 93.0~107.0%

※1：個々に規定されていない類縁物質質量及び類縁物質総量

※2：類縁物質総量

◎ 無包装状態での安定性試験⁴⁾

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lux・hr (2000lux・開放)

試験項目：性状、純度試験、異性体、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	純度試験		異性体	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)			
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	94	99.1
① 温度	0.5 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし
	1 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし
	3 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化あり※1 (規格外)	変化なし
② 湿度	0.5 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし
	1 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし
	3 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし
③ 光	60 万 lux・hr	変化なし	変化あり※2 (規格外)	適合	変化なし	変化なし
	120 万 lux・hr	変化なし	変化あり※2、3 (規格外)	変化あり※3 (規格外)	変化なし	変化あり (規格内)

(1) 淡黄色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末である。

(2) 類縁物質 1：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.83 のタクロリムスレジオアイソマーは 0.5%以下、相対保持時間約 0.62 及び 0.94 のタクロリムスジエン体及びアスコマイシンは 0.3%以下、上記以外の類縁物質（異性体は除く）は 0.2%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(3) 類縁物質 2：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18 のタクロリムス 21-カルボン酸体は 0.4%以下、相対保持時間約 1.28 のタクロリムス 8-エピマーは 0.3%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(4) タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3 のタクロリムス 19-エピマー及び相対保持時間約 2.0 のタクロリムス開環体は 3.0%以下である。

(5) 60 分間、80%以上（溶出試験第 2 液、パドル法 [シンカー使用]、毎分 50 回転）

(6) 表示量の 93.0~107.0%

※1：タクロリムス 19-エピマー

※2：個々に規定されていない類縁物質質量

※3：類縁物質総量

安定性の評価は「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）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

タクロリムスカプセル 1mg 「JG」

◎ 加速試験⁵⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装（乾燥剤入り）

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、異性体、水分、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験		純度試験		異性体	水分 (%)	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)	(4)	(5)					
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	4.9	適合	99	101.5
1 ヶ月後	適合	適合	—	適合	—	適合	4.9	—	—	101.2
3 ヶ月後	適合	適合	—	適合	—	適合	4.9	—	—	101.0
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	4.9	—	94	100.9

(1) 白色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末である。

(2) 1,3-ジニトロベンゼン試液による呈色反応：液は赤紫色を呈する。

(3) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

(4) 類縁物質 1：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.83 のタクロリムスレジオアイソマーは 0.5%以下、相対保持時間約 0.62 及び 0.94 のタクロリムスジエン体及びアスコマイシンは 0.3%以下、上記以外の類縁物質（異性体は除く）は 0.2%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(5) 類縁物質 2：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18 のタクロリムス 21-カルボン酸体は 0.4%以下、相対保持時間約 1.28 のタクロリムス 8-エピマーは 0.3%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(6) タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3 のタクロリムス 19-エピマー及び相対保持時間約 2.0 のタクロリムス開環体は 3.0%以下である。

(7) 7.0%以下

(8) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(9) 60 分間、80%以上（溶出試験第 2 液、パドル法 [シンカー使用]、毎分 50 回転）

(10) 表示量の 93.0～107.0%

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

◎ アルミピロー開封後の安定性試験⁶⁾

包装形態：PTP シート

保存条件：①湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月

②光に対する安定性試験：総照度 120 万 lux・hr (2000lux)

試験項目：性状、純度試験、異性体、溶出試験、定量試験

試験項目		性状	純度試験		異性体	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時		適合	適合	適合	適合	95	100.2
① 湿度	0.5 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	96	99.7
	1 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	95	100.1
	3 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	90	100.6
② 光	60 万 lux・hr	適合	変化あり※ ¹ (規格外)	変化あり※ ² (規格外)	適合	88	94.9 (規格内)
	120 万 lux・hr	適合	変化あり※ ¹ (規格外)	変化あり※ ² (規格外)	適合	85	91.2 (規格外)

(1) 白色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末である。

(2) 類縁物質 1：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.83 のタクロリムスレジオアイソマーは 0.5%以下、相対保持時間約 0.62 及び 0.94 のタクロリムスジェン体及びアスコマイシンは 0.3%以下、上記以外の類縁物質（異性体は除く）は 0.2%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(3) 類縁物質 2：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18 のタクロリムス 21-カルボン酸体は 0.4%以下、相対保持時間約 1.28 のタクロリムス 8-エピマーは 0.3%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(4) タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3 のタクロリムス 19-エピマー及び相対保持時間約 2.0 のタクロリムス開環体は 3.0%以下である。

(5) 60 分間、80%以上（溶出試験第 2 液、パドル法 [シンカー使用]、毎分 50 回転）

(6) 表示量の 93.0~107.0%

※1：個々に規定されていない類縁物質質量及び類縁物質総量

※2：類縁物質総量

◎ 無包装状態での安定性試験⁷⁾

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lux・hr (2000lux・開放)

試験項目：性状、純度試験、異性体、溶出試験、定量試験

試験項目		性状	純度試験		異性体	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時		適合	適合	適合	適合	95	100.2
① 温度	0.5 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし	変化なし
	1 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし	変化なし
	3 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし	変化なし
② 湿度	0.5 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし	変化なし
	1 ヶ月後	変化なし	適合	適合	変化なし	変化なし	変化なし
	3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③ 光	60 万 lux・hr	変化なし	変化あり※1 (規格外)	変化あり※2 (規格外)	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
	120 万 lux・hr	変化なし	変化あり※1 (規格外)	変化あり※2 (規格外)	変化なし	変化なし	7.6%低下 (規格外)

(1) 白色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末である。

(2) 類縁物質 1：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.83 のタクロリムスレジオアイソマーは 0.5%以下、相対保持時間約 0.62 及び 0.94 のタクロリムスジエン体及びアスコマイシンは 0.3%以下、上記以外の類縁物質（異性体は除く）は 0.2%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(3) 類縁物質 2：タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18 のタクロリムス 21-カルボン酸体は 0.4%以下、相対保持時間約 1.28 のタクロリムス 8-エピマーは 0.3%以下、類縁物質の総計（異性体は除く）は 1.0%以下である。

(4) タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3 のタクロリムス 19-エピマー及び相対保持時間約 2.0 のタクロリムス開環体は 3.0%以下である。

(5) 60 分間、80%以上（溶出試験第 2 液、パドル法 [シンカー使用]、毎分 50 回転）

(6) 表示量の 93.0~107.0%

※1：個々に規定されていない類縁物質質量及び類縁物質総量

※2：類縁物質総量

安定性の評価は「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）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

【溶出挙動の類似性】

タクロリムスカプセル0.5mg「JG」⁸⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に従う。

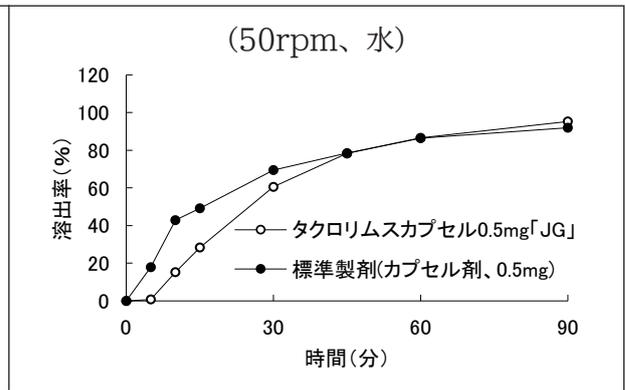
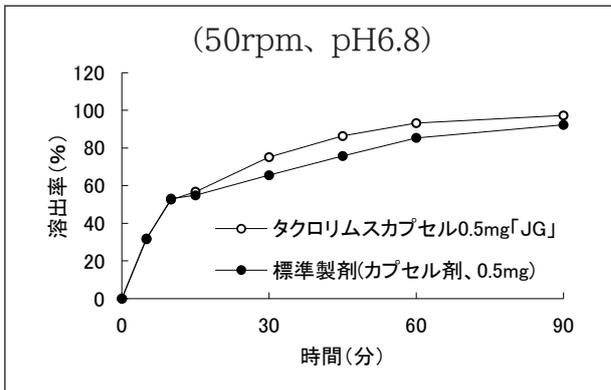
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法、シンカーを用いる）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

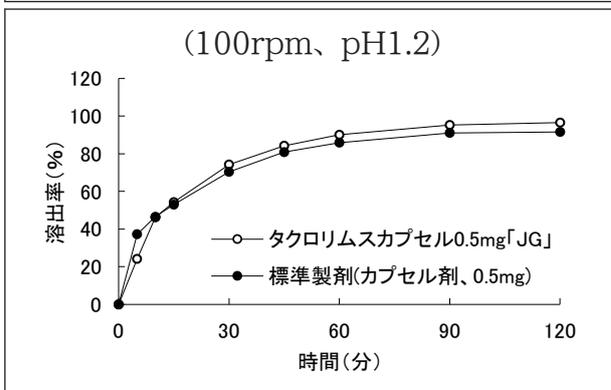
・試験結果

<p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>○—タクロリムスカプセル0.5mg「JG」 ●—標準製剤(カプセル剤、0.5mg)</p>	<p>(50rpm、pH4.0)</p> <p>○—タクロリムスカプセル0.5mg「JG」 ●—標準製剤(カプセル剤、0.5mg)</p>
<p>判定時点である15分及び90分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%以内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である10分及び60分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%以内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>



判定時点である5分及び60分において、試験剤の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%以内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。

判定時点である10分において、試験剤の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲外であったが、f2関数の値が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である5分及び60分において、試験剤の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%以内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準剤 (カプセル剤、0.5mg)	試験剤 (タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」)	
50	pH1.2	15	37.75	38.59	適合
		90	85.36	86.83	
	pH4.0	10	41.87	55.20	適合
		60	85.33	93.72	
	pH6.8	5	31.55	31.93	適合
		60	85.38	93.21	
	水	10	42.89	15.27	適合
60		86.46	86.58		
f2関数の値：47.2					
100	pH1.2	5	37.31	24.20	適合
		60	85.95	90.11	

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

タクロリムスカプセル 1mg 「JG」⁹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法、シンカーを用いる）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 46 以上である。
	pH5.0	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

・試験結果

<p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>○ タクロリムスカプセル1mg「JG」 ● 標準製剤(カプセル剤、1mg)</p>	<p>(50rpm、pH5.0)</p> <p>○ タクロリムスカプセル1mg「JG」 ● 標準製剤(カプセル剤、1mg)</p>
<p>判定時点である30分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±12%の範囲外、また、f2関数の値は46未満であり、ガイドラインの判定基準に適合しなかった。</p>	<p>判定時点である10分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲外であったが、f2関数の値が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>
<p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>○ タクロリムスカプセル1mg「JG」 ● 標準製剤(カプセル剤、1mg)</p>	<p>(50rpm、水)</p> <p>○ タクロリムスカプセル1mg「JG」 ● 標準製剤(カプセル剤、1mg)</p>
<p>判定時点である10分及び60分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%以内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である10分及び60分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%以内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>
<p>(100rpm、pH1.2)</p> <p>○ タクロリムスカプセル1mg「JG」 ● 標準製剤(カプセル剤、1mg)</p>	
<p>判定時点である5分及び60分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%以内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (カプセル剤、 1mg)	試験製剤 (タクロリムスカ プセル 1mg 「JG」)	
50	pH1.2	30	46.39	65.15	不適
		120	84.33	90.64	
		f2 関数の値 : 37.9			
	pH5.0	10	38.35	56.84	適合
		60	81.26	92.16	
		f2 関数の値 : 42.0			
	pH6.8	10	41.51	55.65	適合
		60	83.28	93.33	
	水	10	44.83	32.41	適合
60		84.30	91.68		
100	pH1.2	5	38.28	36.36	適合
		60	86.66	86.63	

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を判定したところ、50rpm の pH5.0、pH6.8、水及び 100rpm の pH1.2 の液性では基準に適合したが、50rpm の pH1.2 では基準に適合しなかった。なお、当該製剤の体内薬物動態を確認したところ、両製剤は生物学的に同等である結果が得られた。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 -1.血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

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

日局「タクロリムスカプセル」の確認試験による。

1,3-ジニトロベンゼン試液による呈色反応 (Zimmermann 反応) : 液は赤紫色を呈する

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「タクロリムスカプセル」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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、膵移植、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
4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
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）
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）

〈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) 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) 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) 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) 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) 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

2. 用法及び用量

腎移植の場合

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

肝移植の場合

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

心移植の場合

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

肺移植の場合

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

脾移植の場合

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

小腸移植の場合

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

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

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

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- (2) カプセルを使用するに当たっては、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。
 - 2) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン

値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。

- (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、タクロリムス製剤の市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。
- (6) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10~20ng/mL とすること。
- (7) 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 ヶ月間は 1 ヶ月に 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) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3mg に増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (9) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 ヶ月間は 1 ヶ月に 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 ヶ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) 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) 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) 潰瘍性大腸炎では、原則、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。
 - 1) 初回投与から 2 週間まで
 - ・ 初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
 - ・ 1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
 - ・ 2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。
 - 2) 2 週以降
 - ・ 投与開始後 2 週時（3 回目）の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

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

(13) 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) 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) 潰瘍性大腸炎では、通常、3 ヶ月までの投与とすること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法	n	Tmax (hr)
タクロリムスカプセル 0.5mg「JG」	1 カプセル (タクロリムスとして0.5mg)	絶食単回 経口投与	29	1.3±0.4
タクロリムスカプセル 1mg「JG」	1 カプセル (タクロリムスとして1mg)		52	1.5±0.5

(Mean±S.D.)

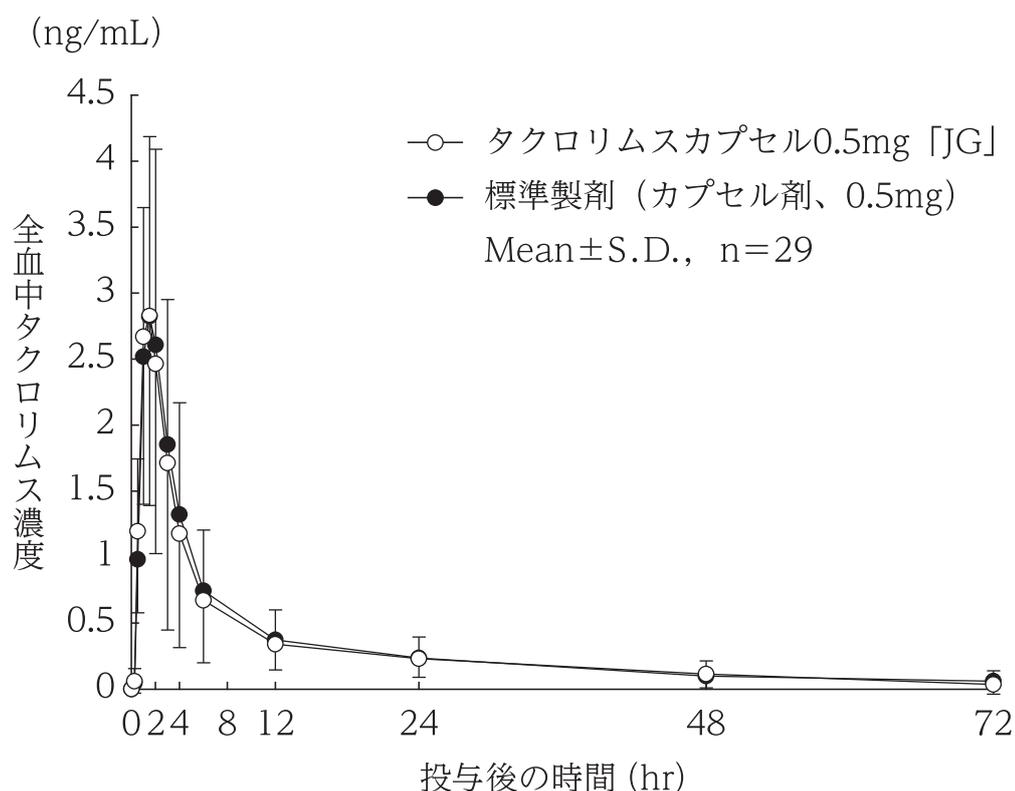
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

タクロリムスカプセル 0.5mg「JG」¹⁰⁾

タクロリムスカプセル 0.5mg「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル（タクロリムスとして 0.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
タクロリムスカプセル 0.5mg「JG」	21.61±13.90	3.05±1.34	1.3±0.4	24.1±11.0
標準製剤 (カプセル剤、0.5mg)	22.47±14.85	2.91±1.41	1.5±0.4	18.9±12.2

(Mean±S.D.,n=29)

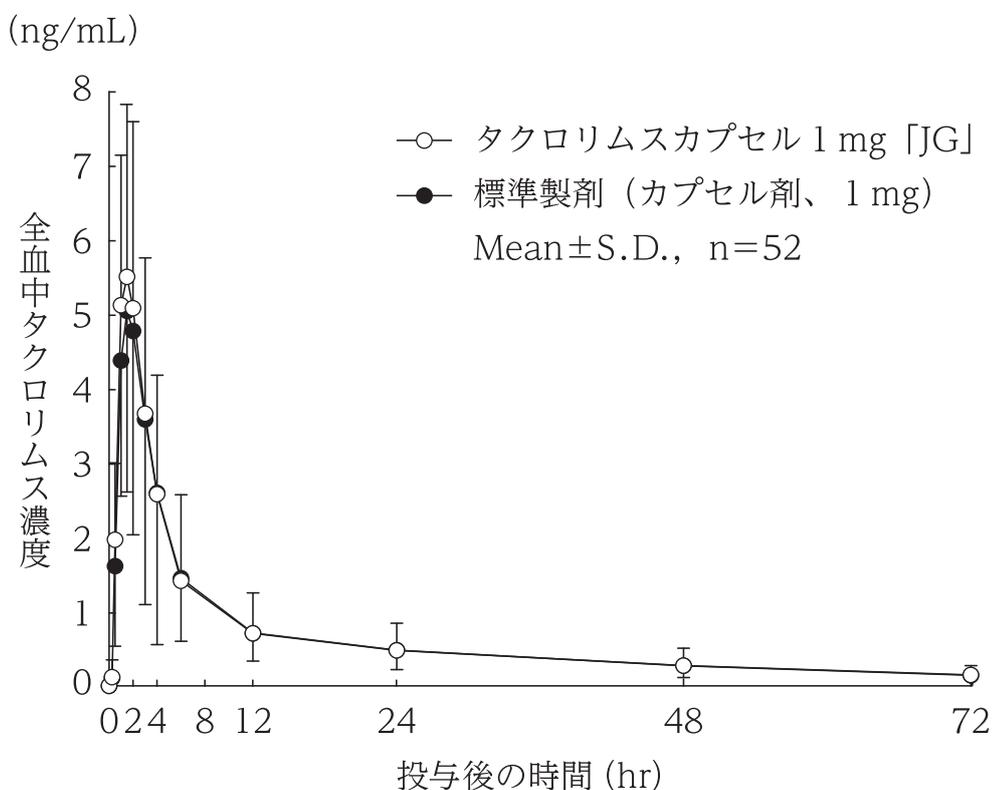
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
90%信頼区間	log (0.843)~log(1.246)	log (0.920)~log(1.209)

タクロリムスカプセル 1mg「JG」¹¹⁾

タクロリムスカプセル 1mg「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル (タクロリムスとして 1mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
タクロリムスカプセル 1mg「JG」	46.27±24.21	5.97±2.36	1.5±0.5	29.2±8.3
標準製剤 (カプセル剤、1mg)	45.31±32.14	5.49±2.61	1.6±0.6	27.2±9.5

(Mean±S.D.,n=52)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
90%信頼区間	log(0.974)~log(1.227)	log(1.015)~log(1.208)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 -3. 吸収」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 -7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法	n	kel (hr ⁻¹)
タクロリムスカプセル 0.5mg「JG」	1 カプセル (タクロリムスとして 0.5mg)	絶食単回 経口投与	29	0.040028 ±0.028439
タクロリムスカプセル 1mg「JG」	1 カプセル (タクロリムスとして 1mg)		52	0.028141 ±0.017977

(Mean±S.D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

1.3L/kg (i.v.)¹⁾

(7) 血漿蛋白結合率

99% (i.v.)¹⁾

3. 吸収

食直後服用は AUC を低下させる。¹⁾

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓¹²⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

CYP3A4¹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

脱メチル体及び水酸化体が胆汁中に排泄される。尿中未変化体は 1%以下である。¹⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 -13. 過量投与」の項参照

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) 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) 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) 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。

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）

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 - 1. 効能又は効果」の項参照

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 - 2. 用法及び用量」の項参照

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) 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〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) **腎障害**の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。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。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**の可能性があるため、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) 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) 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。

- (11) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (12) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

7. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風疹ワクチン 経口生ポリオワクチン等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン サンディミュン ネオーラル	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン トラクリア	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン アルダクトン A カンレノ酸カリウム ソルダクトン トリアムテレン トリテレン	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン ^{注1)} ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4 で代謝される薬剤又はCYP3A4 の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。
テラプレビル	テラプレビル 750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	
グラゾプレビル レテルモビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ^{注2)} 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
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。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性がある。血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

注 1) 併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

注 2) 併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある (機序不明)。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用 (以下、全て頻度不明)

1) 急性腎障害、ネフローゼ症候群

急性腎障害、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に臨床検査 (クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等) を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害

心筋障害（ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害

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

4) 脳血管障害

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

5) 血栓性微小血管障害

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、定期的な検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆

汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆があらわれることがあるので、定期的な検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

7) イレウス

イレウスがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

8) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

9) 呼吸困難

呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。重症筋無力症ではクリーゼ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) 間質性肺炎

関節リウマチ患者では、間質性肺炎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) 感染症

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。

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

12) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) BK ウイルス腎症

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

14) リンパ腫等の悪性腫瘍

Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (初期症状: 発熱、リンパ節腫大等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

15) 膵炎

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

16) 糖尿病、高血糖

糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

17) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。	
	頻 度 不 明
腎 臓	腎障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)、尿量減少、血尿、多尿、頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇、アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖
循環器	血圧上昇、浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下、徐脈
精神神経系	振戦、運動失調、幻覚、しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常、めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ、消化管出血、腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感、下血

		頻 度 不 明
脾	臓	アミラーゼ上昇
肝	臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)
血	液	好中球減少、貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少、リンパ球減少
皮	膚	発疹、紅斑、瘙痒、脱毛
そ	の	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛、胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多、咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「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）、-8. 副作用（3）その他の副作用「皮膚」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。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。

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。¹³⁾ ヒトで胎盤を通過することが報告されている。¹⁴⁾ 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。^{15, 16)}〕

(2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている〕

11. 小児等への投与

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

(2) 心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎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（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、関節リウマチ及びループス腎炎では使用経験がない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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。

処置：

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

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

15. その他の注意

- (1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。
- (2) 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) ループス腎炎患者では、タクロリムス製剤の承認時までの臨床試験において、28 週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査（1355 例）において、5 年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は 2.9%であった。
- (4) 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) ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」 タクロリムスカプセル 1mg 「JG」	劇薬、処方箋医薬品※
有効成分	タクロリムス水和物	劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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）

「I. 概要に関する項目-2. 製品の治療学的・製剤学的特性（2）」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-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
- ・患者様用指導箋：有り

服用される患者さまへ

[http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/TACRO00_GUIDE\(prevention\).pdf](http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/TACRO00_GUIDE(prevention).pdf)

潰瘍性大腸炎の患者さまへ

http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/TACRO00_GUIDE.pdf

ご使用される医療従事者の皆さまへ～重症筋無力症～

[http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/TACRO00_TEKISEI\(myasthenia_gravis\).pdf](http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/TACRO00_TEKISEI(myasthenia_gravis).pdf)

(3) 調剤時の留意点について

【取扱い上の注意】

1. 開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ・タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」

PTP : 100 カプセル (10 カプセル×10)

・ タクロリムスカプセル 1mg 「JG」

PTP : 100 カプセル (10 カプセル×10)

7. 容器の材質

PTP 包装 : ポリプロピレンフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム (ピロー)、乾燥剤 (塩化カルシウム系)、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : プログラフ®カプセル 0.5mg/カプセル 1mg/カプセル 5mg/顆粒 0.2mg/顆粒 1mg/注射液 2mg/注射液 5mg (アステラス)、プロトピック®軟膏 0.1%/軟膏 0.03%小児用 (アステラス=マルホ)、グラセプター®カプセル 0.5mg/カプセル 1mg/カプセル 5mg (アステラス)、タリムス®点眼液 0.1% (千寿=武田薬品工業)、タクロリムスカプセル 5mg 「JG」 (日本ジェネリック)

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

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01136000
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01137000

11. 薬価基準収載年月日

2015 年 6 月 19 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

承認年月日 : 2017 年 4 月 12 日

効能・効果の内容 : 「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)」の効能・効果を追加した。

用法・用量の内容 : 効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
タクロリムスカプセル 0.5mg「JG」	123700901	3999014M2045	622370001
タクロリムスカプセル 1mg「JG」	123701601	3999014M1049	622370101

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1)第十七改正日本薬局方解説書、C-2932 (2016)、廣川書店
- 2)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」 の加速試験
- 3)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」 のアルミピロー開封後の安定性試験
- 4)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」 の無包装状態の安定性試験
- 5)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」 の加速試験
- 6)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」 のアルミピロー開封後の安定性試験
- 7)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」 の無包装状態の安定性試験
- 8)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」 の溶出試験
- 9)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」 の溶出試験
- 10)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」 の生物学的同等性試験
- 11)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」 の生物学的同等性試験
- 12)高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）第12版、1286（2013）、廣川書店
- 13)Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992 ; 26 (3) : 969
- 14)Zheng, S., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013 ; 76 (6) : 988
- 15)Coscia, L. A., et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014 ; 28 (8) : 1174
- 16)Jain A. et al. : Transplantation 1997 ; 64 (4) : 559

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

○ 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び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。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある]

(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]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月) ※	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 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/ .

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月) ※	<p><u>Risk Summary</u></p> <p>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 [<i>see 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 [<i>see Animal Data</i>].</p> <p>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></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk</i></p> <p>Risks during pregnancy are increased in organ transplant recipients.</p> <p>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> <p>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.</p>

出典	記載内容																					
米国の添付文書 (2018年7月) ※	<p><i>Maternal Adverse Reactions</i></p> <p>PROGRAF may increase hyperglycemia in pregnant women with diabetes (including gestational diabetes). Monitor maternal blood glucose levels regularly [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> <p>PROGRAF may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure [see <i>Warnings and Precautions (5.7, 5.8)</i>].</p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Renal dysfunction, transient neonatal hyperkalemia and low birth weight have been reported at the time of delivery in infants of mothers taking PROGRAF.</p> <p><i>Labor or Delivery</i></p> <p>There is an increased risk for premature delivery (< 37 weeks) following transplantation and maternal exposure to PROGRAF.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>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 <i>in utero</i> 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 16. 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.</p> <p>Table 16. TPRI Reported Pregnancy Outcomes in Transplant Recipients with Exposure to Tacrolimus</p> <table border="1" data-bbox="571 1888 1420 2033"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kidney</th> <th>Liver</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pregnancy Outcomes*</td> <td>462</td> <td>253</td> </tr> <tr> <td>Miscarriage</td> <td>24.5%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Live births</td> <td>331</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>Pre-term delivery (< 37 weeks)</td> <td>49%</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>Low birth weight (< 2500 g)</td> <td>42%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>Birth defects</td> <td>8%†</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Includes multiple births and terminations. †Birth defect rate confounded by concomitant MPA products exposure in over half of offspring with birth defects.</p>		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%
	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%																				

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月) ※	<p>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.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>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, 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) [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月) ※	<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 [see <i>Pregnancy (8.1), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</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>

※ : < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/050708s048lbl.pdf > (2019/5/22 アクセス)

《オーストラリア分類》

	分類
ADEC : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C

参考：分類の概要

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.

< <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm> > (2019/05/22 アクセス)

○小児に関する海外情報

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 SmPC とは異なる。

【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) 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（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、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月) ※1	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplant</p> <p>PROGRAF® is indicated for the prophylaxis of organ rejection, in patients receiving allogeneic kidney transplant [see Clinical Studies (14.1)], liver transplants [see Clinical Studies (14.2)] and heart transplant [see Clinical Studies (14.3)], in combination with other immunosuppressants.</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.4 Dosing for Pediatric Kidney, Liver, and Heart Transplant Patients</p> <p><u>Oral formulations (capsules or oral suspension)</u></p> <p>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>

出典	記載内容												
米国の添付文書 (2018年7月) ※1	<p>Table 3. Summary of Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing Recommendations and Whole Blood Trough Concentration Range in Children</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"> <thead> <tr> <th data-bbox="539 398 804 452">Patient Population</th> <th data-bbox="804 398 1115 452">Initial PROGRAF Capsule and PROGRAF Granules Dosing</th> <th data-bbox="1115 398 1406 452">Whole Blood Trough Concentration Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="539 452 804 517">Pediatric kidney transplant patients[†]</td> <td data-bbox="804 452 1115 517">0.3 mg/kg/day capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td> <td data-bbox="1115 452 1406 517">Month 1-12: 5-20 ng/mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 517 804 600">Pediatric liver transplant patients[‡]</td> <td data-bbox="804 517 1115 600">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 data-bbox="1115 517 1406 600">Month 1-12: 5-20 ng/mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 600 804 665">Pediatric heart transplant patients[†]</td> <td data-bbox="804 600 1115 665">0.3 mg/kg/day* capsules or oral suspension, divided in two doses, administered every 12 hours</td> <td data-bbox="1115 600 1406 665">Month 1-12: 5-20 ng/mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>*0.1 mg/kg/day if cell depleting induction treatment is administered. [†]See <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, PROGRAF Granules Pharmacokinetics in Pediatric Patients [‡]See <i>Clinical Studies (14.2)</i>, Liver Transplantation</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 [see <i>Dosage and Administration (2.7)</i>]. 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>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have been established in pediatric liver, kidney, and heart transplant patients.</p> <p><u>Liver transplant:</u> 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 [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>, <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i> and <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</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											

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月) ※1	<u>Kidney and heart transplant:</u> 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 [<i>see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].

※1 : < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210115s000,050708s047,050709s040lbl.pdf > (2019/05/22 アクセス)

出典	記載内容
英国の SmPC (2019年2月) ※2※3	4. Clinical particulars 4.1 Therapeutic indications Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients. Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products. 4.2 Posology and method of administration Dosage adjustments in specific patient populations <u>Paediatric patients</u> In general, paediatric patients require doses 1½ -2 times higher than the adult doses to achieve similar blood levels.

※2 : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6720> (2019/05/27 アクセス)

※3 : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7489/smpc> (2019/05/27 アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

(脱カプセル)

1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40±2℃、3か月〔遮光・気密容器〕

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3か月〔遮光・開放〕

光に対する安定性試験：60万lx・hr、温度/湿度なりゆき〔遮光・開放〕

2. 試験項目

性状、純度試験、異性体、定量試験

3. 試験結果

タクロリムスカプセル0.5mg「JG」

		製剤の規格(参考)	試験開始時	0.5ヵ月後	1ヵ月後	3ヵ月後
温度	性状	(1)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	純度試験(%)	(2)	0.10	0.12	0.16	0.27
		(3)	0.02	0.02	0.02	0.02
		(4)	0.05	0.05	0.06	0.06
		(5)	0.06	0.03	0.04	0.04
		(6)	0.27	0.33	0.37	0.51
		(7)	0.16	0.17	0.26	0.27
		(8)	0.07	0.07	0.08	0.08
		(9)	0.37	0.41	0.53	0.64
		異性体(%)	(10)	0.79	0.96	1.23
(11)	0.62		0.75	0.74	0.99	
定量試験(%)	93.0～ 107.0%	実測値 残存率	97.9 100 ⁽¹²⁾	98.0 100.0	97.6 99.6	97.3 99.4
湿度	性状	(1)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	純度試験(%)	(2)	0.10	0.12	0.15	0.21
		(3)	0.02	0.02	0.03	0.04
		(4)	0.05	0.05	0.06	0.06
		(5)	0.06	0.10	0.08	0.05
		(6)	0.27	0.30	0.35	0.50
		(7)	0.16	0.21	0.18	0.18
		(8)	0.07	0.08	0.09	0.09
		(9)	0.37	0.49	0.45	0.47
		異性体(%)	(10)	0.79	0.76	1.20
(11)	0.62		1.05	0.84	1.24	
定量試験(%)	93.0～ 107.0%	実測値 残存率	97.9 100 ⁽¹²⁾	96.3 98.3	97.1 99.1	97.4 99.0

		製剤の規格(参考)	試験開始時	曝光(60万lux・hr)
光	性状	(1)	白色の粉末	白色の粉末
	純度試験(%)	(2)	0.10	0.19
		(3)	0.02	3.31
		(4)	0.05	未検出
		(5)	0.06	7.82
		(6)	0.27	27.81
		(7)	0.16	0.13
		(8)	0.07	0.23
		(9)	0.37	40.81
		異性体(%)	(10)	0.79
(11)	0.62		4.56	
定量試験(%)	93.0~ 実測値	97.9	66.4	
	107.0% 残存率	100 ⁽¹²⁾	67.8	

(1)白色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末、(2)タクロリムスに対する相対保持時間 約 0.83:0.5%以下、(3) タクロリムスに対する相対保持時間 約 0.62:0.3%以下、(4) タクロリムスに対する相対保持時間 約 0.94:0.3%以下、(5)上記以外の類縁物質(異性体は除く):0.2%以下、(6)類縁物質の総量(異性体は除く):1.0%以下、(7)タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18:0.4%以下、(8)タクロリムスに対する相対保持時間約 1.28:0.3%以下、(9)類縁物質の総量:1.0%以下(10)タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3:3.0%以下、(11)タクロリムスに対する相対保持時間約 2.0:3.0%以下、(12)試験開始時を 100 とした残存率で表示

タクロリムスカプセル 1mg 「JG」

		製剤の規格(参考)	試験開始時	0.5カ月後	1カ月後	3カ月後
温度	性状	(1)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	純度試験(%)	(2)	0.11	0.13	0.17	0.27
		(3)	0.01	0.01	0.02	0.02
		(4)	0.05	0.05	0.04	0.05
		(5)	0.06	0.09	0.04	0.04
		(6)	0.36	0.36	0.37	0.50
		(7)	0.11	0.14	0.11	0.14
		(8)	0.05	0.06	0.06	0.08
		(9)	0.31	0.35	0.40	0.44
		異性体(%)	(10)	0.54	1.47	0.85
(11)	0.53		0.62	0.84	0.90	
定量試験(%)	93.0~ 実測値	98.0	98.0	98.1	98.3	
	107.0% 残存率	100 ⁽¹²⁾	99.9	100.1	100.3	
湿度	性状	(1)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	純度試験(%)	(2)	0.11	0.14	0.15	0.21
		(3)	0.01	0.02	0.02	0.02
		(4)	0.05	0.04	0.05	0.05
		(5)	0.06	0.16	0.09	0.08
		(6)	0.36	0.41	0.43	0.49
		(7)	0.11	0.15	0.14	0.18
		(8)	0.05	0.06	0.07	0.07
		(9)	0.31	0.37	0.42	0.54
		異性体(%)	(10)	0.54	0.57	1.31
(11)	0.53		0.96	0.82	0.69	
定量試験(%)	93.0~ 実測値	98.0	98.7	98.0	97.9	
	107.0% 残存率	100 ⁽¹²⁾	100.7	100.0	99.9	

		製剤の規格(参考)	試験開始時	曝光(60万lux・hr)
光	性状	(1)	白色の粉末	白色の粉末
	純度試験(%)	(2)	0.11	0.13
		(3)	0.01	1.19
		(4)	0.05	未検出
		(5)	0.06	2.74
		(6)	0.36	8.91
		(7)	0.11	0.06
		(8)	0.05	未検出
		(9)	0.31	29.19
		異性体(%)	(10)	0.54
(11)	0.53		0.53	
定量試験(%)	93.0~ 実測値	98.0	66.4	
	107.0% 残存率	100 ⁽¹²⁾	67.8	

(1)白色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末、(2)タクロリムスに対する相対保持時間 約 0.83:0.5%以下、(3) タクロリムスに対する相対保持時間 約 0.62:0.3%以下、(4) タクロリムスに対する相対保持時間 約 0.94:0.3%以下、(5)上記以外の類縁物質(異性体は除く):0.2%以下、(6)類縁物質の総量(異性体は除く):1.0%以下、(7)タクロリムスに対する相対保持時間約 0.18:0.4%以下、(8)タクロリムスに対する相対保持時間約 1.28:0.3%以下、(9)類縁物質の総量:1.0%以下(10)タクロリムスに対する相対保持時間約 1.3:3.0%以下、(11)タクロリムスに対する相対保持時間約 2.0:3.0%以下、(12)試験開始時を 100 とした残存率で表示

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内にカプセル剤 1 個を入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置した。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行った。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、カプセル剤を開封し中身を取り出してから同様に試験を行った。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入し、チューブのサイズ、8, 12, 14, 16, 18 フレンチ（以下 Fr.とする）において通過する最小経管栄養チューブのサイズを確認した。

2. 試験結果

●崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」	10 分の時点で崩壊・懸濁した
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」	10 分の時点で崩壊・懸濁した

●通過性試験結果

品目名	最小通過サイズ
タクロリムスカプセル 0.5mg 「JG」	8Fr.チューブを通過した
タクロリムスカプセル 1mg 「JG」	8Fr.チューブを通過した

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号