

規制区分：

日本標準商品分類番号
873999

貯 法：湿気を避けて室温保存  
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

免疫抑制剤  
**プログラフ®カプセル 0.5mg**  
**プログラフ®カプセル 1mg**  
**タクロリムス水和物カプセル**  
**Prograf® capsules 0.5mg・1mg**

	0.5mg	1mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
薬価収載	1996年6月	1993年5月
販売開始	1996年8月	1993年6月
効能追加	200●年●月	
国際誕生		1993年4月

### 【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。（「薬物動態」の項参照）

### 【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) シクロスボ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）
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

	有効成分（1カプセル中）	添加物
プログラフカプセル 0.5mg	タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg)	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル 1mg	タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)	

## 2. 製剤の性状

	剤形	色	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	5号	約 93mg	田 607
プログラフカプセル 1mg	硬カプセル剤	白色	5号	約 93mg	田 617

### 【効能・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、臍移植
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. 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)
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)

#### 〈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)全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- (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。

### 【用法・用量】

#### 腎移植の場合

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

#### 肝移植の場合

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

#### 心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.03~0.15mg/kg を1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1日 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。

#### 臍移植の場合

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。

### 全身型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まで增量できる。

### 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。

## <用法・用量に関する使用上の注意>

- (1) 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Cmax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) 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) 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。
- (3) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。
- (4) 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。
- (5) 全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に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。
- (6) 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に增量することが望ましい。また、增量する場合には、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。
- (7) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に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ヵ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。
- (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。

## 【使用上の注意】

### 1. 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）]

## 2. 重要な基本的注意

- (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 $\beta_2$ 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（スピロノラクトン、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。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場合が多いことから、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) 高血圧が発現があるので、定期的に血圧測定を行うこと。
- (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) 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。
- (9) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスボ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ボリンを中止し、本剤に切り換えること。

## 3. 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）

### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ボリオワクチン 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。
シクロスボリン (サンディミュン、ネオーラル)	シクロスボリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 <sup>1)</sup> がある。なお、シクロスボリンより本剤に切り替える場合はシクロスボ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。	本剤とシクロスボ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ボリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が

		変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトンA, アルマトール, ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン, トリテレン等)	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(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 ジョスマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ポリコナゾール 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 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 プロモクリップチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール トフィソバム 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。	本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、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。
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	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、必要に応じ增量等の処置を行う。	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	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。
不活性ワクチン インフルエンザHAワクチン	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。

\*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）。

#### 4. 副作用

##### ○移植領域

本剤を投与した肝移植症例39例(注射25例, カプセル21例及び顆粒15例), 骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例49例(注射23例及びカプセル39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141例(注射76例, カプセル115例及び顆粒11例)及び腎移植症例328例(注射211例, カプセル290例及び顆粒36例)での主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害(クレアチニン上昇, BUN上昇, クレアチニンクリアランス低下等), 高カリウム血症, 高血糖, 高尿酸血症, 振戦及び胸痛であった。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)。

なお, 国内における心移植, 肺移植及び膵移植での臨床成績は得られていない。

(効能追加時: 2005年1月)

##### ○全身型重症筋無力症

本剤を投与した全身型重症筋無力症19例(カプセル19例)での主な副作用・臨床検査値異常は、重症筋無力症(クリーゼ)及びリンパ球減少であった。

(効能追加時: 2000年9月)

##### ○関節リウマチ

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HbA<sub>1c</sub>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。

(効能追加時: 2005年4月)

##### ○ループス腎炎

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<sub>2</sub>ミクログロブリン增加27.3% (12/44), 尿中NAG增加22.2% (12/63), 鼻咽頭炎15.4% (10/65), 高尿酸血症14.1% (9/64), 白血球增多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。

(効能追加時: 200●年●月)

#### (1) 重大な副作用

- 1) **急性腎不全, ネフローゼ症候群**: 急性腎不全, ネフローゼ症候群(各5%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, クレアチニンクリアランス, 尿蛋白, 尿中NAG, 尿中β<sub>2</sub>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, 狹心症, 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)(5~15%未満), また心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 心筋梗塞, 狹心症, 心膜液貯留(各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) **中枢神経系障害**: 全身痙攣, 意識障害, 錯乱, 言語障害, 皮質盲, 片麻痺等の脳症の徴候(5%未満)を呈することがあるので, 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。
- 4) **脳血管障害**: 脳梗塞, 脳出血等の脳血管障害(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(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**: 汎血球減少症, 血小板減少性紫斑病(各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。

- 7) **イレウス**：イレウス(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(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、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。全身型重症筋無力症ではクリーゼ(頻度不明)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) **間質性肺炎の悪化**：関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者では間質性肺炎の悪化(頻度不明<sup>注)</sup>)が起こることがあるので、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(15%以上)が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) **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(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。
- 13) **脾炎**：脾炎(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。
- 14) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化(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。
- 注) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。

## (2) 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。

	15%以上	5~15%未満	5%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)		尿量減少、多尿、頻尿、残尿感、血尿
代謝異常	尿糖、高カリウム血症	高尿酸血症、高トリグリセライド血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症
循環器		血圧上昇	浮腫、血圧低下、徐脈、頻脈、動悸、心電図異常
精神神経系		振戦、頭痛	眼振、外転神経麻痺、めまい、四肢硬直、運動失調、しびれ、感覺異常、不眠、傾眠、意識混濁、失見当識、うつ病、せん妄、興奮、幻覚、不安
消化器		恶心、嘔吐、腹部膨満感	腸管運動障害、食欲不振、胸やけ、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下血、大腸炎、口内炎
膵臓			アミラーゼ上昇
肝臓			黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
血液			貧血、血小板增多、血小板減少、白血球增多、白血球減少、リンパ球減少
皮膚		ほてり	発疹、紅斑、そう痒、脱毛
その他			胸水、腹水、喘息、咽喉頭異和感、発熱、発赤、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、眼痛、多汗、体重減少、味覚異常、月経過多

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 ( 1.0)	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替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替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。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 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婦人には投与しないこと. [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<sup>2)</sup>.]
- (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)]

## 7. 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, 膵移植, 全身型重症筋無力症, 関節リウマチ及びループス腎炎では小児等に対する安全性は確立していない. (心移植, 肺移植及び膵移植では使用経験が少なく, 全身型重症筋無力症, 関節リウマチ及びループス腎炎では使用経験がない.)

## 8. 過量投与

**症状** : BUN上昇, クレアチニン上昇, 悪心, 手振戻, 肝酵素上昇等が報告されている<sup>3) 4)</sup>.

**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.

## 9. 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.)

## 10. 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 $\alpha$ 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) 関節リウマチでは, 国内, 海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており, この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない.
- (4) ループス腎炎患者では, 28週投与によりクレアチニ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.
- (5) 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.
- (6) 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<sup>5)</sup>.

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

- (1) 成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメーターは次のとおりであった<sup>6)</sup>.

t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	トラフ値 <sup>※</sup> (ng/mL)	F <sup>※※</sup> (%)
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※ : 12時間後血中濃度

(平均±S.D.)

※※ : 生体内利用率

- (2) 小児肝移植患者（平均年齢 5.3 歳）においては、成人に比べ体重換算で 2.7～4.4 倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた<sup>7)</sup>（外国人でのカプセル投与時のデータ）。
- (3) 成人腎移植患者 9 例にタクロリムスカプセル及び顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>8)</sup>。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	Cmax	AUC <sub>0-12h</sub>
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

(4) 成人全身型重症筋無力症患者 13 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの投与 10～15 時間後の血中濃度は 1.3～12ng/mL であった<sup>9)</sup>。

(5) 成人関節リウマチ患者 12 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>10)</sup>（外国人でのデータ）。

Cmax (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	F <sup>*</sup> (%)
19.64±6.32	1.3±0.58	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※：生体内利用率 (平均±S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にタクロリムスカプセル 1.5 及び 3mg を経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した<sup>11)12)</sup>。

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。

(6) 成人ループス腎炎患者 25 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8～16 時間後の平均血中濃度は 4.35 ng/mL (1.70～7.30ng/mL) であった<sup>13)</sup>。

## 2. 吸収<sup>14)</sup>（外国人データ）

健康成人にて食事による本剤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 Cmax 及び AUC の低下がみられ、t<sub>max</sub> は延長した。

## 3. 分布<sup>15)</sup>（参考：ラットでのデータ）

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

## 4. 乳汁中移行<sup>16)</sup>（外国人データ）

肝移植後の授乳婦 6 例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血中濃度の約半分の移行が認められた。

## 5. 代謝

(1) 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。したがって、CYP3A4 で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 を誘導する

薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

(2) 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった<sup>17)</sup>（外国人データ）。

#### 6. 排泄（外国人データ）

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった<sup>18)</sup>。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

### 【臨床成績】

#### 1. 肝移植における拒絶反応の抑制

国内で生体部分肝移植手術を受け（1990～1991年）、本剤が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7%）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、本剤が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった<sup>19)20)</sup>。

顆粒を7例に12週間投与して検討した結果、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。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<sup>21)22)</sup>。

#### 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

##### [予防投与]

骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的に本剤を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeII以上のGVHDの発症は18例（14.4%）であった<sup>23)～25)</sup>。

顆粒を9例に投与して検討した結果、gradeII以上のGVHDの発現率は33.3%（3/9例）であった<sup>26)</sup>。

##### [治療投与]

骨髄移植後のGVHD39例に対し本剤を投与し、急性GVHD7/13例（53.8%）及び慢性GVHD12/26例（46.2%）が有効以上の効果を示した<sup>27)</sup>。

#### 3. 腎移植における拒絶反応の抑制

腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例（39.8%）で延べ101回みられた<sup>6)28)29)</sup>。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例に投与され、55例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた<sup>30)</sup>。

顆粒を17例に12週間投与して検討した結果、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。カプセルからの切り換え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった<sup>8)31)</sup>。

#### 4. 心移植、肺移植及び膵移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植<sup>32)～35)</sup>、肺移植<sup>34)36)37)</sup>及び膵移植<sup>38)39)</sup>における拒絶反応の抑制効果が確認されている。

#### 5. 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、本剤を投与した結果、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。

なお、本邦及び海外において、本剤の難治性重症筋無力症に対する有効性を検証した無作為化臨床試験は行われていない。

## 6. 関節リウマチ<sup>40)～43)</sup>

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つた関節リウマチ患者に、本剤を後期第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、本剤の第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)

\*非高齢者に対する本剤の承認された1日用量は、通常3mgである。

[改善例／症例数(%)]

\*\*\*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)	—

\*高齢者に対する本剤の承認された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。[改善例／症例数(%)]

## 7. ループス腎炎<sup>44)</sup>

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、本剤を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、クレアチニクリアランス(CCr)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]	群間差の 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]
CCrの実測値の変化率(%) 中央値 (第1四分位、第3四分位)	-22.0*** (-33.5, -4.2)	-1.4 (-19.3, 16.9)	[-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)から成る。

\*\*\* : CCrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

### 【薬効薬理】

- 本剤はインターロイキン2並びにインターフェロン $\gamma$ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壞死因子(TNF) $\alpha$ 、インターロイキン1 $\beta$ 並びにインターロイキン6の産生も抑制する<sup>45)～47)</sup>。

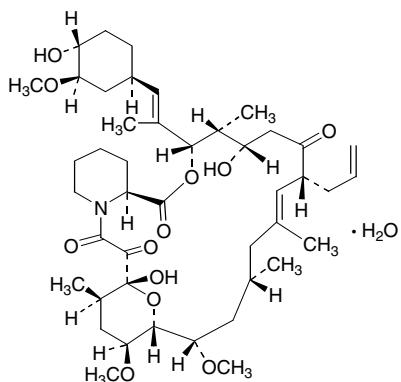
2. 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている<sup>45)46)</sup>.
3. 本剤は動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる（カニクイザル<sup>48)</sup>、イヌ<sup>49)</sup>、ラット<sup>50)</sup>）。
4. 本剤はラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する<sup>51)~53)</sup>.
5. 本剤は移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる（マウス<sup>54)</sup>、ラット<sup>55)</sup>）。
6. 本剤は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<sup>56)</sup>、イヌ<sup>57)</sup>、ラット<sup>58)</sup>）。
7. 本剤はラット心移植モデル<sup>59)</sup>、イヌ肺移植モデル<sup>60)</sup>及びイヌ膵移植モデル<sup>61)</sup>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。
8. 本剤は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<sup>62)~64)</sup>.
9. 本剤はマウス腎炎モデルにおいて、抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する<sup>65)66)</sup>.
10. (参考) 本剤は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の振幅を改善する<sup>67)</sup>.

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)

化学名：(−)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyclo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

構造式：



分子式：C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>12</sub> · H<sub>2</sub>O 分子量：822.03

融点：130～133°C

分配係数：1000以上 (1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール (99.5) に極めて溶けやすく、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

### 【承認条件】

#### 全身型重症筋無力症

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。

### 【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)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- 1) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) 6, 1990 [PRG00191]
- 2) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26 969, 1992 [PRG01148]
- 3) Curran, C.F. et al. : Transplantation 62 1376, 1996 [PRG04546]
- 4) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35 395, 1997 [PRG05400]
- 5) 久富晃彦ほか : 社内報告書 (DIR940072)
- 6) 石橋道男ほか : 移植 29 294, 1994 [PRG02352]
- 7) McDiarmid, S.V. et al. : Transplantation 55 1328, 1993 [PRG01716]
- 8) 高原史郎ほか : 今日の移植 12 537, 1999 [PRG08414]
- 9) 河村章生ほか : 社内報告書 (DIR000029)
- 10) 社内報告書(DIR050001)
- 11) 社内報告書(DIR050002)
- 12) 社内報告書(DIR050003)
- 13) 社内報告書 (DIR●●●●●●●)
- 14) Dressler,D. et al. : Clin. Pharmacol.Ther. 59 151, 1996 [PRG03974]
- 15) Iwasaki,K. et al. : 薬物動態 13 259, 1998 [PRG06905]
- 16) Jain,A. et al. : Transplantation 64 559, 1997 [PRG05533]
- 17) Christians,U. et al. : Transplant.Proc. 23 2741, 1991 [PRG00688]
- 18) Venkataraman, R. et al. : Transplant. Proc. 23 2736, 1991 [PRG00687]
- 19) 上本伸二ほか : 臨床麻酔 17 1087, 1993 [PRG01833]
- 20) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61 247, 1996 [PRG03643]
- 21) 上本伸二ほか : 今日の移植 12 445, 1999 [PRG08155]
- 22) 上本伸二ほか : 今日の移植 13 185, 2000 [PRG08973]
- 23) 平岡 誠ほか : 今日の移植 10 593, 1997 [PRG05380]
- 24) 金丸昭久ほか : 今日の移植 11 367, 1998 [PRG06465]
- 25) 平岡 誠ほか : 今日の移植 11 649, 1998 [PRG07196]
- 26) 平岡 誠ほか : 今日の移植 13 277, 2000 [PRG09279]
- 27) 正岡 徹ほか : 今日の移植 6 313, 1993 [PRG01707]
- 28) 深尾 立ほか : 移植 29 614, 1994 [PRG02754]
- 29) 落合武徳ほか : 移植 29 650, 1994 [PRG02756]
- 30) 高橋公太ほか : 移植 29 682, 1994 [PRG02757]
- 31) 大島伸一ほか : 移植 36 20, 2001 [PRG10222]
- 32) Reichart, B. et al. : J.Heart Lung Transplant. 17 775, 1998 [PRG07233]
- 33) Taylor, D.O. et al. : J.Heart Lung Transplant. 18 336, 1999 [PRG07960]
- 34) Mentzer, R.M.Jr. et al. : Transplantation 65 109, 1998 [PRG06237]
- 35) Pham, S.M. et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 111 764, 1996 [PRG03803]
- 36) Keenan, R.J. et al. : Ann. Thorac.Surg. 60 580, 1995 [PRG03344]
- 37) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68 67, 1999 [PRG08173]
- 38) Gruessner,R.W.G. : Clin. Transplant. 11 299, 1997 [PRG05540]
- 39) Corry,R.J. et al. : Transplant.Proc. 30 521, 1998 [PRG06437]
- 40) Kondo,H. et al. : J. Rheumatol. 31 243, 2004 [PRG15720]
- 41) 社内報告書 (DIR050004)
- 42) 社内報告書 (DIR050005)

- 43) Kawai, S. et al. : Rheumatology. 45 441, 2006 [PRG19478]
- 44) 社内報告書 (DIR●●●●●●●)
- 45) Kino, T. et al. : J.Antibiot. 40 1256, 1987 [PRG00003]
- 46) Sakuma, S. et al.: Br. J. Pharmacol. 130 1655, 2000 [PRG09368]
- 47) Sakuma, S. et al.: Int. Immunopharmacol. 1 749, 2001 [PRG10660]
- 48) Monden, M. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) 66, 1990 [PRG00207]
- 49) Todo, S. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) 64, 1987 [PRG00039]
- 50) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36 81, 1988 [PRG00110]
- 51) 岡村直孝 : 移植 26 436, 1991 [PRG00678]
- 52) Mazzaferro, V. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) 93, 1990 [PRG00216]
- 53) Loreal, O. et al.: Transplant. Proc. 23 2825, 1991 [PRG00715]
- 54) 佐久間庄三ほか : 社内報告書 (DIR940004)
- 55) Markus, P.M. et al.: Surgery 110 357, 1991 [PRG00582]
- 56) Todo, S. et al.: Surgery 106 444, 1989 [PRG00091]
- 57) Ochiai, T. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) 53, 1987 [PRG00035]
- 58) 江 宏思ほか : 社内報告書 (DIR960009)
- 59) Ochiai, T. et al.: Transplantation 44 734, 1987 [PRG00050]
- 60) 和田 洋巳ほか : 今日の移植 5 387, 1992 [PRG01270]
- 61) 劍持 敬ほか : 日本外科学会雑誌 93 626, 1992 [PRG01169]
- 62) Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. 50 509, 2001 [PRG11482]
- 63) Magari, K. et al. : Inflamm. Res. 52 524, 2003 [PRG15696]
- 64) Magari, K. et al. : J. Rheumatol. 30 2193, 2003 [PRG15312]
- 65) 平山良孝ほか : 社内報告書 (DIR●●●●●●●)
- 66) 平山良孝ほか : 社内報告書 (DIR●●●●●●●)
- 67) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 10 11, 1997 [PRG04959]

## 2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部DIセンター  
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
 電話 0120-189-371

### 1.8.1 効能・効果(案)及びその設定根拠

#### 1) 効能・効果(案)

今回申請した適応症は、下記5に記載したループス腎炎である。

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
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. 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)
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)

(\_\_ : 今回追加)

#### 2) 設定の根拠

全身性膠原病である全身性エリテマトーデス（以下、SLE）は、特定疾患治療研究事業の対象疾患とされている未だ原因不明の難病である。ループス腎炎はこのSLEを基礎疾患とする腎疾患であり、不適切な管理・治療では腎不全、時には生命予後にも影響する重篤な疾患である。疾患の判定基準としては、アメリカリウマチ協会(ARA)が定めたSLEの診断基準である11項目のうち4項目以上を満たし、かつ腎障害の基準である、0.5g/日以上もしくは定性的判定での3+以上の持続性の蛋白尿、あるいは細胞円柱の存在を満たすものとされている参考文献1)。

ループス腎炎の発症機序は完全には解明されていないが、抗DNA抗体等の自己抗体の増加や血清補体値の減少が患者で認められていることより、T,B細胞などの免疫担当細胞の異常活性化による自己抗体の産生、その後の自己抗原・抗体からなる免疫複合体の腎糸球体への沈着を経て、炎症反応が生ずると考えられている。したがって現在、ループス腎炎患者に対しては、免疫学的活動性(抗DNA抗体価、血清補体値)のコントロールや、腎組織所見、尿蛋白・血尿等の腎炎所見の改善を目指した治療が行われている。

今回、ループス腎炎に対するタクロリムスの臨床的有用性を検討した。なお、本剤は2002年12月にループス腎炎治療薬としての希少疾病用医薬品の指定を受けている〔指定番号(14薬)第160号〕。

タクロリムスは、脱リン酸化酵素のカルシニューリンを阻害することによりT細胞の活性化を特異的に阻害する強力な免疫抑制剤である。タクロリムスはSLEの実験モデルであるSLE(ループス腎炎)自然発症マウスのMRL/lprマウス及びB/WF<sub>1</sub>マウスを用いた検討参考文献2)より、これらマウスの生存期間を明らかに延長するとともに、蛋白尿の出現を抑制し、腎組織障害を改善することが確認された。このデータによりタクロリムスがループス腎炎治療薬となる可能性が示唆されたことか

ら臨床開発に着手した。その後、ループス腎炎に対するタクロリムスの作用を、代表的なループス腎炎モデルであるマウス GVH 腎炎モデル<sup>参考文献3)</sup>において、各種腎炎及び血清パラメータの経時変化を検討後、腎炎病態の進展、あるいは血清中の自己抗体や補体 C3 などの免疫指標に対する作用を検討するのに適した試験条件を設定し、タクロリムスの作用を検討した。また、病態発症にT細胞の寄与が大きいとされるラット抗 Thy1.1 抗体誘発腎炎モデルにおいてタクロリムスの作用を検討し、次のような結果を得た。

- ・ 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。
- ・ 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 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。
- ・ 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- $\gamma$  の mRNA 発現を抑制した。

この結果から、タクロリムスの主たる作用としてT細胞からのサイトカイン産生を抑制することにより自己抗体産生を抑制することが考えられ、結果的に免疫複合体形成と糸球体への沈着、補体の活性化を抑制してループス腎炎に対し治療効果を発現するものと考えられた。また、糸球体でのT細胞エフェクター機能を抑制することが腎炎抑制作用に寄与している可能性も示唆された。

本剤の臨床試験は、第Ⅱ相試験(28週試験及び最長104週までの継続試験)、第Ⅲ相試験(104週以降■までの継続試験)、第Ⅳ相試験(28週試験)及び第Ⅴ相試験(28週以降■時までの継続試験)の計4試験で、いずれも本邦で実施した。

第Ⅱ相試験(28週)で探索的にループス腎炎に対する有効性、安全性を検討し、その結果を基に第Ⅲ相試験(28週)としてプラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施した。第Ⅱ相試験(28週以降最長104週)では、第Ⅱ相試験(28週)と同一プロトコルで、第Ⅱ相試験(28週)に参加した患者を対象に、その後104週までの継続投与時の安全性に主眼を置いて有効性(ステロイドの減量効果を含む)についても検討した。第Ⅱ相試験(28週以降最長104週)に参加した患者の一部は、引き続き第Ⅱ相試験(104週以降■まで)に移行した。第Ⅲ相試験(28週以降■時まで)では、第Ⅲ相試験(28週)に参加した患者を対象に、継続投与時の安全性に主眼を置いて有効性(ステロイドの減量効果を含む)についても検討した。

ループス腎炎の治療の第一選択薬はステロイド剤であり、多くの症例でコントロールが可能である。しかし、ステロイド剤の効果が不十分、あるいは副作用のためにステロイド治療が困難で症状が寛解に至らない症例や再発の懸念のためステロイド剤の減量が困難な症例が一部に存在する。また、現在ではループス腎炎は必ずしも致死的な疾患とはいえない。したがって、ベネフィット／リ

スクの観点から、本剤は一次治療薬としての位置付けよりもステロイド剤のみでは治療が困難な患者に対する治療薬としての存在意義が大きいと判断した。

この判断を踏まえ、第Ⅱ相試験(28週試験)は、「ステロイド剤のみでは治療困難なループス腎炎」を対象とした。本試験では、21例を対象にし、タクロリムスを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週時点での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/日刻みで增量可能とした。その結果、28週までの投与において、有効性解析対象となった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)]にも有意な改善効果を認め、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、全例が不变～著明改善と判定されている。安全性面では、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死亡につながるおそれと判定された耐糖能障害、投与中止を要した下痢、胸痛がそれぞれ1例にみられたが、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。

第Ⅱ相試験(28週)の結果を基に実施した第Ⅲ相試験(28週)は、プラセボを対照薬とする検証的試験であり、タクロリムスの投与群では、タクロリムスを3mg 1日1回夕食後投与した。対象は、第Ⅱ相試験(28週)の対象患者の結果を踏まえ、より本剤の評価を適切に行うため、「ステロイド剤だけでは治療困難な患者であり、持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有する患者」とした。目標症例数は各群32例、計2群64例とした。

投与期間は第Ⅱ相試験と同様28週間(6ヶ月)とした。厚生省特定疾患研究業績「SLEの病態別治療指針」<sup>参考文献4)</sup>では、ステロイド治療により、免疫所見の回復には数ヶ月を要し、腎炎所見の回復には数週の場合もあるが3ヶ月以上を要する場合もあると記載されている。本邦で実施されたループス腎炎やSLEに対する臨床試験の評価期間のほとんどが6ヶ月以内(12週間～6ヶ月)である。これらの情報から、28週間の投与期間が適切であると判断した。

有効性の主要評価項目は、「疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率」とした。疾患活動性(総合評価)合計スコアは、1日尿蛋白、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<sup>注)</sup>、ループス腎炎の疾患活動性を総合的に判定して有効性を評価する方法である。

ループス腎炎の薬剤治療の最終目標は腎不全や透析への移行を阻止することである。しかし、腎不全や透析に至る頻度は低く、また移行までには長期間を要することから、これらのtrue endpointを用いた薬剤の有効性評価は極めて困難である。このため、従来の治験では腎炎再燃の頻度、血清クレアチニン、尿蛋白量などがsurrogate endpointとして用いられてきた。これらのendpointのうち、代表的腎炎所見である尿蛋白量は、その低下により透析移行率などの予後が改善したとの研究報告<sup>参考文献5)</sup>があることからこれまでの治験において最も重要視されてきた指標の一つである。一方、ループス腎炎の病因は自己免疫の異常亢進であることから、自己抗体値や補体値などの免疫学的活動性の指標の臨床上の意義について論じた文献報告は多い<sup>参考文献6-9)</sup>。これらの報告では、

自己抗体価及び補体値の改善はループス腎炎の予後を予測する際の重要な指標になるとされている。これらの情報を踏まえ、尿蛋白や尿沈渣などの腎炎の指標とともに、自己抗体価や補体値などの免疫学的活動性の指標、すなわち、上述の5項目をスコア化して、疾患の活動性を総合的に判定して有効性を評価する方法を主要評価項目として用いた。

その結果、プラセボ対照二重盲検群間比較試験である第Ⅲ相試験(28週)では、主要評価項目である最終時の「疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率」(表1.8.1-1)は、タクロリムス群で平均-32.9%，プラセボ群で平均2.3%であり、タクロリムス群とプラセボ群の間に統計的に有意な差が認められた( $p=0.000$ , t検定)。また、合計スコアを構成する5つの項目のうち、文献報告等参考文献10-13から特にループス腎炎の予後に大きく影響するとされる「1日尿蛋白」、「補体(C3)」についても、タクロリムス群のスコアの変化率はプラセボ群に対して統計的に有意な差が認められた(それぞれ $p=0.000$ ,  $p=0.013$ , Mann-WhitneyのU検定)。全般改善度についても、中等度改善以上の改善率タクロリムス群50.0%，プラセボ群8.6%であり、プラセボ群に対して統計的に有意な差が認められた( $p=0.000$ , Fisherの直接確率法)。

以上より、ステロイド剤だけでは治療困難な症例において、タクロリムスは明確な有効性を示すことが明らかとなった。

また、タクロリムス群及びプラセボ群の副作用発現率(表1.8.1-2)はそれぞれ92.9%(26/28例), 80.0%(28/35例)であり、タクロリムス群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかつた( $p=0.277$ , Fisherの直接確率法)。重篤な副作用として、タクロリムス群で急性心筋梗塞が2例、蜂巣炎が1例にみられたが、いずれも本剤の中止及び対症療法で回復した。その他、臨床的に特に問題となる副作用の発現率は高くなかった。したがって、ループス腎炎患者における本剤の安全性は耐容し得るものと考えられた。

以上、ステロイド剤だけでは治療困難であり、持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有する患者を対象にした第Ⅲ相試験の結果から、本剤の効能・効果(案)として、「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)」を設定することは妥当と考えた。

表 1.8.1-1 疾患活動性合計スコアの変化率－第Ⅲ相試験(28週)

投与群	評価例数	疾患活動性(総合評価) 合計スコアの変化率(%) (平均値±S.D.)	t 検定
タクロリムス群	27	-32.9±31.0	p=0.000
プラセボ群	34	2.3±38.2	

表 1.8.1-2 副作用発現率－第Ⅲ相試験(28週)

投与群	タクロリムス群	プラセボ群
評価例数	28	35
発現件数	91	106
発現例数(発現率)	26(92.9%)	28(80.0%)
検定 <sup>1)</sup>		p=0.277
投与中止例数(中止率)	5(17.9%)	4(11.4%)

1) : Fisher の直接確率法

注) : 主要評価項目である「疾患活動性合計スコア」を構成する5項目のスコア基準

スコア	1日尿蛋白量 (g/日)	尿中赤血球数 (個/hpf)	血清クレアチニン値 (mg/dL)		抗 dsDNA 抗体値 (IU/mL)	C3 値 (mg/dL)
			男性	女性		
0	～< 0.3	～≤ 5	～≤ 1.0	～≤ 0.8	～≤ 10	84≤～
1	0.3≤～< 1.0	5 <～≤ 20	1.0<～≤ 1.3	0.8<～≤ 1.1	10<～≤ 30	72≤～< 84
2	1.0≤～< 3.5	20 <～≤ 50	1.3<～≤ 1.8	1.1<～≤ 1.6	30<～≤ 50	60≤～< 72
3	3.5≤～	50 <～	1.8<～	1.6<～	50<～	～< 60

## 1.8.2 用法・用量(案)及びその設定根拠

### 1) 用法・用量(案) :

ループス腎炎におけるタクロリムスの用法・用量(案)を下記に示した(下線部追加)。

#### 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。

#### 膵移植の場合

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

#### 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。

#### 全身型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まで增量できる。

#### 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。

## 2) 用法・用量(案)の設定根拠

ループス腎炎は、患者数が5万人に満たないと推定される、いわゆるオーファン疾患であることから、大規模試験の実施は困難である。このため、ループス腎炎における臨床開発では、少ない症例から得られる成績を詳細に分析し、また主軸となる第Ⅲ相試験(28週)開始前の20■年■月■日に医薬品機構とオーファン相談を行い、慎重な開発を進めてきた。

まず、ループス腎炎における第Ⅱ相試験(28週試験及び最長104週までの継続試験)での用法・用量は、本剤の適応疾患である関節リウマチの前期第Ⅱ相試験及び非臨床試験成績を参考にして設定した。

関節リウマチを対象とした前期第Ⅱ相試験では、1.5mg及び3mgの1日1回投与でそれぞれ、51.7%、65.7%の中等度改善以上の改善率を示し(表1.8.2-1)，さらに疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)無効例における中等度改善以上の改善率は1.5mgで20.0%，3mgで58.8%と、明らかに3mgが高い有効性を示した(表1.8.2-2)。安全性については1.5mg、3mgの用量で明らかな差はなく、問題となる副作用も認めなかった。

なお、関節リウマチで1日1回、夕食後投与と設定された根拠は、以下のとおりである。

マウス抗体産生に対するタクロリムスの作用を検討した試験では、1日投与量が同じであれば1回投与と2回投与とで同様の抑制効果が得られている。さらに、タクロリムスのヒトでの血中濃度の半減期は約35時間と長く、慢性疾患である関節リウマチではコンプライアンスの観点から1日1回投与が1日2回投与より望ましいと考えられることから、1日1回投与が設定されている。また、本剤の副作用として消化器障害が発現することが知られているが、一般に消化器障害の発現は食後投与とすることにより軽減し得ることが、夕食後投与の根拠となっている。

以上の成績を受け、ループス腎炎では関節リウマチの用法・用量を参考とした。その理由は、以下のとおりである。

- ① 関節リウマチはループス腎炎と並ぶ代表的な膠原病であることから、類似の慢性疾患であると考えられる。
- ② 動物実験において本剤は、ループス腎炎(SLE自然発症マウス)及び関節リウマチ(マウスコラーゲン関節炎)の両病態動物モデルにおいてほぼ同様の投与量で同程度の有効性を示した参考文献2, 14)。
- ③ 関節リウマチとループス腎炎の両方に適応を持つミゾリビンの用法・用量は、関節リウマチとループス腎炎で同一である。

以上の知見より、ループス腎炎を対象とした第Ⅱ相試験(28週)では関節リウマチと同様、1日1回、3mg/日(夕食後投与)を投与開始時の基準用量とした。しかし、この3mg/日では十分な有効性が得られない可能性も考えられるため、增量しても安全性に問題がないと医師が判断した場合は增量可とした。ただし、安全性面から本剤の関節リウマチにおけるパイロット試験や乾癬における後期第Ⅱ相試験で重篤な副作用を認めなかつた5mg/日をその上限とした。

以上の用法・用量で実施された第Ⅱ相試験(28週)において、有効性解析対象となった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)]にも有意な増減を認め、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(表1.8.2-3)。また、投与28週時点までに4mg/日への增量が必要と判断された症例は有効性解析対象例16例中1例と少なかった。この結果から、3mg/日は十分な有効性が期待できる用量であると考えられ、第Ⅲ相試験(28週)では3mg/日以上の用量の検討の必要性は低いと考えた。

一方、3mg/日以下の用量検討の必要性については、第Ⅱ相試験(28週)の安全性結果から主に検討した。第Ⅱ相試験(28週)開始時には、タクロリムスの既知の安全性情報から、タクロリムスの投与により腎機能(血清クレアチニン等)に障害を及ぼすことが懸念されていたが、第Ⅱ相試験(28週)の成績では血清クレアチニン値やクレアチニクリアランス値の推移に一定の傾向は認められず、治験の継続に支障となる問題を認めなかつた。したがつて、3mg/日は関節リウマチと同様、ループス腎炎患者においても安全性面で許容できる用量であると考えられた。

以上の理由から、第Ⅲ相試験(28週)での用法・用量は第Ⅱ相試験の開始用量である1日1回、3mg/日、夕食後投与とした。また、第Ⅱ相試験(28週)では增量が必要と判断された症例は少なかつたことから、增量は行わないこととした。

その結果、第Ⅲ相試験(28週)では、主要評価項目である最終時( $\leq 28$ 週)の疾患活動性合計スコアの変化率は、タクロリムス群では平均-32.9%，プラセボ群で平均2.3%であり、タクロリムス群とプラセボ群の間に統計的に有意な差が認められた( $p=0.000$ , t検定)。また、合計スコアを構成する5つの項目のうち、1日尿蛋白及び補体(C3)は、ループス腎炎の予後に大きく影響することが文献調査<sup>参考文献 10-13)</sup>でも明らかにされており、これら2項目についても、タクロリムス群の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(それぞれ $p=0.000$ ,  $p=0.013$ , Mann-WhitneyのU検定)。さらに、全般改善度の中等度改善以上の改善率でみると、タクロリムス群では50.0%，プラセボ群では8.6%と、プラセボ群に対し有意な差が認められた( $p=0.000$ , Fisherの直接確率法、表1.8.2-4)。

また、タクロリムス群及びプラセボ群の副作用発現率は、それぞれ92.9%(26/28例), 80.0%(28/35例)であり、タクロリムス群とプラセボ群の間に有意差を認めなかつた( $p=0.277$ , Fisherの直接確率法)。重篤な副作用としてタクロリムス群に急性心筋梗塞2例、蜂巣炎1例がみられたが、いずれも本剤の中止や対症療法で回復した。その他、臨床的に特に問題となる副作用の発現率は高くはなかつた。

さらに、継続試験を含む全4試験において、一定期間内に行われた投与量の増減頻度を調査した。各試験とも初期用量として一律3mg/日を設定しており、有効性を期待して4mg/日まで增量された症例も4例と少なく、4mg/日を超えて增量された症例は1例であった(表1.8.2-5)。一方、減量(休薬除く)は1mg/日まで行われており、1～1.5mg/日まで減量された症例の多くは有害事象による

ものであった。なお増減時期に一定の傾向はみられなかった。

次に、ループス腎炎患者におけるタクロリムスの血中濃度を検討した。タクロリムスの移植領域における集積データでは、20ng/mL以上の血中トラフ濃度が持続すると腎機能障害等の有害事象の発現頻度が増加することが知られている。このため、今回、ループス腎炎を対象に実施した全4試験では患者の安全性を確保するためにタクロリムスの血中濃度(投与後 12±4 時間値)を測定している。なお、ループス腎炎では移植領域の1日2回投与とは異なり、1日1回投与(トラフ濃度は投与後 24 時間)であるが、血中濃度の集計に際しては、安全性解析対象例となった全 65 例の測定値のうち、上記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。その結果、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、5 ng/mL 未満 20 例(36.4%)、5 ng/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、5 ng/mL 未満 5 例(71.4%)、5 ng/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(表 1.8.2-6)。

以上より、長期に亘り高い血中濃度が持続された症例はなかったと考えられる。

また、関節リウマチ患者(第Ⅲ相比較試験)における1回3mg投与時の投与後12時間の最高血中濃度の平均値±S.D.は5.7±3.4ng/mL(100例)であり、ループス腎炎患者での血中濃度と大差なかった。この成績からもループス腎炎患者では、関節リウマチ患者と同様の3mg/日の用法・用量を用いる限り血中トラフ濃度が高く維持するような傾向はないと考えられ、関節リウマチと同様の安全性が担保できると考えられた。特に、タクロリムスの移植領域における集積データから、20ng/mL以上の血中トラフ濃度が持続すると腎機能障害等の有害事象の発現頻度が増加することが知られており、腎機能に大きな問題の起こらない血中濃度をループス腎炎でも極力保つことが重要であり、「1日1回、3mg/日、夕食後投与」はこの要件を満たすものである。

以上、第Ⅲ相試験(28週)でプラセボ群に対する優位性が立証され、安全性も耐容し得ると考えられた「1日1回、3mg/日、夕食後投与」を用法・用量(案)と設定した。

ただし、3mg以下の用量については、ループス腎炎患者において検討されていないが、有効性が確認された用量を漫然と投与されることがないように、安全性の観点から「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「ループス腎炎では、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」と記載することとした。

なお、ループス腎炎の第Ⅱ相試験の用量設定に際し、関節リウマチの前期第Ⅱ相試験の結果を参考にしたが、その後、関節リウマチでは、プラセボを対照とした用量検索試験である後期第Ⅱ相試

験を実施している。その結果、主要評価項目である ACR 基準による改善判定において 1.5 mg 及び 3 mg の 1 日 1 回投与により、それぞれ、24.6%，48.3%の改善が得られ、群間に有意差が認められた(表 1.8.2-7)。また、安全性については 1.5 mg, 3 mg の用量で明らかな差はなかった。

以上の結果より、関節リウマチに対する本剤の臨床推奨用量は 3 mg/日と推定され、本用量でミゾリビンを対照薬とした優越性検証を目的とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験が実施され、本剤はミゾリビンより優れることが立証された。これら試験結果を基に、ループス腎炎と並ぶ代表的な膠原病である関節リウマチでは 3 mg/日を承認用量として 2005 年 4 月に承認を取得している。

表 1.8.2-1 関節リウマチにおける最終全般改善度－前期第Ⅱ相試験

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	検定		
									U 検定 p=0.026	中等度改善以上 $\chi^2$ 検定 p=0.380	軽度改善以上 直接確率 計算法 p=0.019
1.5mg 群	4 (13.8)	11 (51.7)	7 (75.9)	5	2			29	U 検定 p=0.026	中等度改善以上 $\chi^2$ 検定 p=0.380	軽度改善以上 直接確率 計算法 p=0.019
	3mg 群	13 (37.1)	10 (65.7)	11 (97.1)	1			35			

例数(累積%)

表 1.8.2-2 関節リウマチの DMARD 無効例における最終全般改善度－前期第Ⅱ相試験

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	検定		
									U 検定 p=0.006	中等度改善以上 直接確率 計算法 p=0.107	
1.5mg 群	1 (10.0)	1 (20.0)	2	4	2			10	U 検定 p=0.006	中等度改善以上 直接確率 計算法 p=0.107	
	3mg 群	4 (23.5)	6 (58.8)	7				17			

例数(累積%)

表 1.8.2-3 ループス腎炎における全般改善度[最終時(≤28 週)]－第Ⅱ相試験(28 週)

著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計
2 (12.5) <12.5>	8 (50.0) <62.5>	2 (12.5) <75.0>	4 (25.0) <100.0>					16
				<100.0>	<100.0>	<100.0>	<100.0>	

(%), &lt;累積%&gt;

表 1.8.2-4 ループス腎炎における全般改善度[最終時(≤28 週)]－第Ⅲ相試験(28 週)

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計	改善率 <sup>1)</sup> (%)
タクロリムス群	2 (7.7) <7.7>	11 (42.3) <50.0>	7 (26.9) <76.9>	6 (23.1) <100.0>					26	50.0
プラセボ群		3 (8.6) <8.6>	3 (8.6) <17.1>	18 (51.4) <68.6>	7 (20.0) <88.6>	2 (5.7) <94.3>	1 (2.9) <97.1>	1 (2.9) <100.0>	35	8.6

1) 中等度改善以上の累積%

(%), &lt;累積%&gt;

表 1.8.2-5 増減時期別投与量

増減時期	1 日投与量(のべ)(mg/日)									
	<1	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4<	合計
~12 週(85 日)		2	1	3				1		7
~28 週(197 日)			1	2		1		1		5
~52 週(365 日)				4	1					5
~104 週(729 日)			1	2				1	1	5
~208 週(1457 日)				1		2				3
208 週(1458 日)～292 週		1	1					1		3
合計	0	3	4	12	1	3	0	4	1	28

表 1.8.2-6 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)

(%)

表 1.8.2-7 関節リウマチにおける ACR20 による改善判定－後期第Ⅱ相試験

薬剤群	評価例数	Responder (%)	Non responder (%)	改善率の 95%信頼区間 (%)	検定 <sup>1)</sup>	検定 <sup>2)</sup>	検定 <sup>3)</sup>
P 群	64	9(14.1)	55(85.9)	6.6～25.0	—	—	—
1.5mg 群	57	14(24.6)	43(75.4)	14.1～37.8	N.S. (p=0.123)	N.S. (p=0.246)	*
3mg 群	58	28(48.3)	30(51.7)	35.0～61.8	** (p=0.000)	** (p=0.000)	(p=0.012)

\*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.01

1) プラセボ群を対照とした Dunnett 型多重比較(有意水準片側 5 %)

2) プラセボ群を対照とした Dunnett 型多重比較(有意水準両側 5 %)

3) Fisher の直接確率計算法による 2 用量群間比較

### 1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

#### 1) 使用上の注意(案)

今回追加改訂する部分を下線で表示した。

##### 【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。（「薬物動態」の項参照）

##### 【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) シクロスボ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）
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

##### 【効能・効果に関する使用上の注意】

- (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) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- (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。

### 【用法・用量に関する使用上の注意】

- (1) 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Cmax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) 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) 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。
- (3) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。
- (4) 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。
- (5) 全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に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。
- (6) 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に增量することが望ましい。また、增量する場合には、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。
- (7) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に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ヵ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。
- (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。

### 【使用上の注意】

1. 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) ]

## 2. 重要な基本的注意

- (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 $\beta_2$ 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(スピロノラクトン, 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。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場合が多いことから、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) 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。
- (9) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスボ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ボリンを中止し、本剤に切り換えること。

### 3. 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)

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	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。
シクロスボリン (サンディミュン、ネオーラル)	シクロスボリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 <sup>1)</sup> がある。なお、シクロスボリンより本剤に切り換える場合はシクロスボ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。	本剤とシクロスボ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ボリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。またボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトンA、アルマトール、ディーラ等) トリアムテレン (マスハルミン、トリテレン等)	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(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 ジヨサマイシン 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 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 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 ブロモクリップチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジオール トフィソパム 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。 等 等	本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、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。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイントン*** 抗生物質 リファンピシン	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、必要に応じ增量等の処置を行う。	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	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。
不活性ワクチン インフルエンザHAワクチン	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(DMRD) 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。

※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トンの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

## 4. 副作用

## ○移植領域

本剤を投与した肝移植症例39例(注射25例, カプセル21例及び顆粒15例), 骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例49例(注射23例及びカプセル39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141例(注射76例, カプセル115例及び顆粒11例)及び腎移植症例328例(注射211例, カプセル290例及び顆粒36例)での主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害(クレアチニン上昇,

BUN上昇, クレアチニンクリアランス低下等), 高カリウム血症, 高血糖, 高尿酸血症, 振戦及び胸痛であった. 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).

なお, 国内における心移植, 肺移植及び膵移植での臨床成績は得られていない.

(効能追加時: 2005年1月)

#### ○全身型重症筋無力症

本剤を投与した全身型重症筋無力症19例(カプセル19例)での主な副作用・臨床検査値異常は, 重症筋無力症(クリーゼ)及びリンパ球減少であった. (効能追加時: 2000年9月)

#### ○関節リウマチ

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HbA<sub>1c</sub>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.

(効能追加時: 2005年4月)

#### ○ループス腎炎

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<sub>2</sub>ミクログロブリン增加27.3% (12/44), 尿中NAG增加22.2% (12/63), 鼻咽頭炎15.4% (10/65), 高尿酸血症14.1% (9/64), 白血球增多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.

(効能追加時: 200●年●月)

### (1) 重大な副作用

- 1) **急性腎不全, ネフローゼ症候群**: 急性腎不全, ネフローゼ症候群(各5%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, クレアチニンクリアランス, 尿蛋白, 尿中NAG, 尿中β<sub>2</sub>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, 狹心症, 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)(5~15%未満), また心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 心筋梗塞, 狹心症, 心膜液貯留(各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) **中枢神経系障害**: 全身痙攣, 意識障害, 錯乱, 言語障害, 皮質盲, 片麻痺等の脳症の徵候(5%未満)を呈することがあるので, 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.

- 4) **脳血管障害**：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害(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(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**：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(各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。
  - 7) **イレウス**：イレウス(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(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、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。全身型重症筋無力症ではクリーゼ(頻度不明)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) **間質性肺炎の悪化**：関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者では間質性肺炎の悪化(頻度不明<sup>注)</sup>)が起こることがあるので、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(15%以上)が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
  - 12) **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(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。
  - 13) **脾炎**：脾炎(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。
  - 14) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化(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。
- 注) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。

## (2) 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。

	15%以上	5~15%未満	5%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)		尿量減少, 多尿, 頻尿, 残尿感, 血尿
代謝異常	尿糖, 高カリウム血症	高尿酸血症, 高トリグリセライド血症	アシドーシス, 高コレステロール血症, 高リン酸血症, 低リン酸血症, 高クロール血症, 高カルシウム血症, 低カルシウム血症, 低マグネシウム血症, 低蛋白血症, 低ナトリウム血症, 低カリウム血症
循環器		血圧上昇	浮腫, 血圧低下, 徐脈, 頻脈, 動悸, 心電図異常
精神神経系		振戦, 頭痛	眼振, 外転神經麻痺, めまい, 四肢硬直, 運動失調, しびれ, 感覚異常, 不眠, 傾眠, 意識混濁, 失見当識, うつ病, せん妄, 興奮, 幻覚, 不安
消化器		悪心, 嘔吐, 腹部膨満感	腸管運動障害, 食欲不振, 胸やけ, 下痢, 腹痛, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 下血, 大腸炎, 口内炎
膵臓			アミラーゼ上昇
肝臓			黄疸, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, AL-P上昇, LDH上昇, γ-GTP上昇
血液			貧血, 血小板增多, 血小板減少, 白血球增多, 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		ほてり	胸水, 腹水, 喘息, 咽喉頭異和感, 発熱, 発赤, 全身倦怠感, 筋肉痛, 関節痛, 眼痛, 多汗, 体重減少, 味覚異常, 月経過多

表1 主な副作用(移植領域)

項目	発現率(%)			程度				処置(タコリムス)						
	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 (62.5)	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。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 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婦人には投与しないこと. [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.]
- (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)]

## 7. 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, 膵移植, 全身型重症筋無力症, 関節リウマチ及びループス腎炎では小児等に対する安全性は確立していない. (心移植, 肺移植及び膵移植では使用経験が少なく, 全身型重症筋無力症, 関節リウマチ及びループス腎炎では使用経験がない.)

## 8. 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.

## 9. 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. )

## 10. 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 $\alpha$ 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) 関節リウマチでは, 国内, 海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており, この期間を超える

た本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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。

## 2) 設定の根拠

### (1) 警告

(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。

後述の(4)重要な基本的注意に詳細に記載したとおり、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と考えられた。このため、「2. 重要な基本的注意」に「ループス腎炎患者では病態の進行により腎障害の悪化がみられるので、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス等）の変動に注意すること。」を追記するとともに、ループス腎炎患者に対する注意喚起をより確実なものにするため、警告欄に本内容を追記することとした。

また、本記載については以下の点も考慮し追記することとした。

現在の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いことは専門医には共通の認識である。さらに、今回のタクロリムスの臨床試験成績では、ループス腎炎以外のSLE症状に対する有効性を示す明らかな成績は得られていない。このような背景のある中で、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。

### (2) 効能・効果に関連する使用上の注意

(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。

急性期のような疾患活動性が高い状態には、寛解導入を目的として強力な免疫抑制作用を狙ったステロイドやシクロホスファミドの大量投与（パルス療法含む）などの初期治療が優先的に行われる。加えて、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は得られていない。したがって、「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。」と記載し、本剤の使用に際して注意を喚起することとした。

### (3) 用法・用量に関連する使用上の注意

(7) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に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ヵ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。

ループス腎炎患者における血中濃度と有効性及び安全性との関係については、2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析の項に示したが、血中濃度と有効性には明確な相関を認めず、また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、今回ループス腎炎患者で得られた血中濃度データから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る。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する必要があると考えた。このため、全身型重症筋無力症と同様、「用法・用量に関する使用上の注意」の項に定期的に血中濃度を測定することが望ましい旨追記することとした。

また、本剤を漫然と投与することができないよう、無効と判断した場合には投与中止とする必要があることから、その旨を追記することとした。

第Ⅱ相試験（28週）ならびに第Ⅲ相試験（28週）の無効中止例における全般改善度判定に関する担当医のコメントから、無効と判断するに至った具体的な項目をあげると、腎炎臨床所見では、10例中7例が「1日尿蛋白量」、1例が「尿中赤血球数」であった。また、免疫学的所見では、10例中2例が「低補体」、2例が「CH50」、1例が「補体」、2例が「抗DNA抗体」であった。この結果から、腎炎臨床所見としては「1日尿蛋白量」が中止判断の目安として適切と思われるが、免疫学的所見では中止判断の指標として用いられる項目は様々であり、目安として特定できる項目はなかった。なお、各項目について中止を要する具体的な数値については各症例毎に様々であり、現時点で規定するのは困難と考えられた。

以上より、具体的には「本剤を2ヵ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。」と記載することが適切と考えた。

さらに、用法・用量（案）は「1日1回、3mg/日」としたが、本剤の効果が十分得られた場合は漫然と同一用量を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と考え、「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」とした。

#### (4) 重要な基本的注意

(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 $\beta_2$ 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。(下線部の追記)

ループス腎炎患者でみられた本剤の腎機能障害は長期的にみても可逆性であり、その程度、影響力とも大きなものではなく、ループス腎炎の改善又は維持の妨げになるものでもなかった。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、程度がループス腎炎で高い傾向は認められなかった。したがって、他の適応と同様、本剤に起因する腎機能障害を予防する具体的な方策としては、腎機能パラメータのモニタリングを頻回に行い、本剤の腎障害のリスクがベネフィットを上回ることがないよう慎重に注意しながら投与を継続することが肝要と考える。そのため、ループス腎炎においても、現行の添付文書の腎障害に関する以下の注意喚起(\*)に従い、腎機能障害に注意した慎重な使用が重要と考える。

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と考えられた。このため、今回新たに「重要な基本的注意」に上記の内容を追記することとした。

\* 《腎障害に関する現行の添付文書中の記載》

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (2) 腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (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 $\beta_2$ 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。

(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, 高血压症等の疾患を合併する場合が多いことから, 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。(下線部の追記)

心筋梗塞はタクロリムスの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はタクロリムス投与例全 65 例中 2 例 (発現率 3.1%) に心筋梗塞が認められた。本 2 例は第Ⅲ相比較試験におけるタクロリムス投与群の症例であった。

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 (以下, SLE) 患者では, 心筋梗塞をはじめとする冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症, 高血压症, APS(抗リン脂質抗体症候群)等の疾患を合併する場合が多いことから, 元来冠動脈疾患発現リスクが高いと言われており, 文献報告でも SLE 患者での心筋梗塞発現率は 4.6%, 5.5%<sup>参考文献 15, 16)</sup>などの報告がある。よって, SLE 患者では冠動脈疾患の発症に関わる危険因子の治療を十分行いながら治療を進めていくことが最も重要である。ループス腎炎の臨床試験で認められた心筋梗塞発現例 2 例においても, 高脂血症, 高血压, 肥満, APS などの合併症, 体質を有する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が, これらの合併症に対する治療が適切に行われていなかった可能性も否定し得ない。このような背景から, 本試験における安全性検討委員の循環器専門医からも, タクロリムス使用に際しては, 冠動脈疾患発現の危険因子の治療を適切に進めながら使用することが肝要と指摘されている。

以上のとおり, 基礎疾患である SLE 患者で冠動脈疾患の危険因子とされている疾患を合併する場合が多いことから, その発症については留意すべき点を新たに追記する必要があると考えた。なお, 現在の添付文書に記載されている心筋梗塞に関する注意を以下に示したが, より早期の診断のための心電図, 心エコー, 胸部X線検査を実施すること及び異常が認められた場合の減量・休薬についても既に記載している。

#### 《心筋梗塞に関する現行の添付文書中の記載》

##### 2. 重要な基本的注意

- (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。

##### 4. 副作用

###### (1) 重大な副作用

- 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) (5~15%未満), また心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 心筋梗塞, 狹心症, 心膜液貯留 (各 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。

以上を踏まえ、「重要な基本的注意」の(4)項に、「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場合が多いことから、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。」と追記することにした。

## (5) 副作用

略

### ○ループス腎炎

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  $\beta_2$  ミクログロブリン增加 27.3% (12/44)，尿中 NAG 増加 22.2% (12/63)，鼻咽頭炎 15.4% (10/65)，高尿酸血症 14.1% (9/64)，白血球增多 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。

(効能追加時：200●年●月)

全 4 試験で発現頻度の高かった副作用・臨床検査値異常として、発現件数の多いものから順に 10 症状程度を記載することとし、発現件数 7 件以上の 9 症状を記載した。

なお、CTD 中では副作用用語は MedDRA/J Ver7.1 で示しているが、J-ART で記載されている現行の添付文書を考慮して一部の用語については MedDRA/J Ver7.1 から J-ART に読み替えて記載することとした。今回、MedDRA/J Ver7.1 から J-ART へ用語を変更した事象は、NAG 増加→尿中 NAG 増加、血中尿酸増加→高尿酸血症、白血球数増加→白血球增多、血中クレアチニン増加→クレアチニン上昇、血中ブドウ糖増加→高血糖である。

## (6) 小児等への投与

(2) 心移植、肺移植、膵移植、全身型重症筋無力症、関節リウマチ及びループス腎炎では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植及び膵移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症、関節リウマチ及びループス腎炎では使用経験がない。)（下線部の改訂）

ループス腎炎の臨床試験では、小児での投与例がなかったことから、その旨を反映した。

## (7) その他の注意

(4) 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。

他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。今回、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できた経緯がある。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を添付文書に追記することは重要と考えた。

以上のとおり、今回追記・改訂した部分(下線部)についてその設定の根拠を示した。

#### 1.8.4 参考文献一覧

- 1) 湯村和子. 膜原病・ループス腎炎における腎障害. 小山哲夫 他編. 腎と透析 2002 ; 臨時増刊号 腎疾患治療薬マニュアル 2002-2003. 東京医学社; 2002. p. 172-6.
- 2) Takabayashi K, Koike T, Kurasawa K, Matsumura R, Sato T, Tomioka H, et al. Effect of FK-506, a novel immunosuppressive drug on murine systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 51(1):110-7.
- 3) Bruijn JA, Elven EHV, Hogendoorn PCW, Corver WE, Hoedemaeker PJ, Fleuren GJ. Murine chronic graft-versus-host disease as a model for lupus nephritis. *Am J Pathol* 1988; 130(3): 639-41.
- 4) 市川陽一. ループス腎炎. 廣瀬俊一, 狩野庄吾 編. 全身性エリテマトーデス (SLE) の病態別治療指針. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 平成2年度研究報告書; 1991. p. 17-25.
- 5) Fraenkel L, Mackenzie T, Joseph L, Kashgarian M, Hayslett JP, Esdaile JM. Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 2052-7.
- 6) Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis:A study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med* 1989; 72(269): 779-833.
- 7) Bootsma H, Spronk P, Derkx R, Boer G, Wolters DH, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595-9.
- 8) Laitman RS, Glicklich D, Sablay LB, Grayzel A, Barland P, Bank N. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *Am J Med* 1989; 87: 132-8.
- 9) 杉山隆夫. 全身性エリテマトーデスの腎組織像と血清C3値を指標としたステロイド療法. 千葉医学雑誌 1995; 71: 29-37.
- 10) Fraenkel L, Mackenzie T, Joseph L, Kashgarian M, Hayslett JP, Esdaile JM. Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2052-7.
- 11) Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990; 33(1): 37-48.
- 12) 本間光夫, 恒松徳五郎, 水島裕, 古屋暁一, 柏崎禎夫, 宮田亮 他. SLEの臨床経過と治療. 厚生省特定疾患 膜原病治療調査研究班 昭和56年度研究業績 1982. P301-13.
- 13) Roberts JL. Diagnosis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Contr Nephrol* 1983; 35: 150-69.
- 14) Takagishi K, Yamamoto M, Nishimura A, Yamasaki G, Kanazawa N, Hotokebuchi T, et al. Effects of FK-506 on collagen arthritis in mice. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 1053-5.
- 15) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., McWilliams LJ, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus : comparison with the framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
- 16) Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14(Suppl 13): 223-6.

## 1.9 一般的の名称に係る文書

1) JAN

平成4年12月17日付け薬新薬第126号により通知された。

JAN:

(日本名) タクロリムス水和物

(英名) Tacrolimus Hydrate

化学名：

(日本名) (-)-(1R, 9S, 12S, 13R, 14S, 17R, 18E, 21S, 23S, 24R, 25S, 27R)-17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[ (E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]オクタコサ-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオノ水和物

(英名) (-)-(1*R*, 9*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*, 18*E*, 21*S*, 23*S*, 24*R*, 25*S*, 27*R*)-17-Allyl-1, 14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[ (1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23, 25-dimethoxy-13, 19, 21, 27-tetramethyl-11, 28-dioxa-4-azatricyclo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]octacos-18-ene-2, 3, 10, 16-tetrone hydrate

2) I N N

I N N : tacrolimus

化学名 : (-)-(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26a*S*)-8-allyl-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[*(E*)-2-[*(1R,3R,4R)*-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-15,19-epoxy-3*H*-pyridol[2,1-c][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(*4H,23H*)-tetrone

WHO Drug Information, Vol. 6, No. 3, 1992, r-INN List 32 に記載

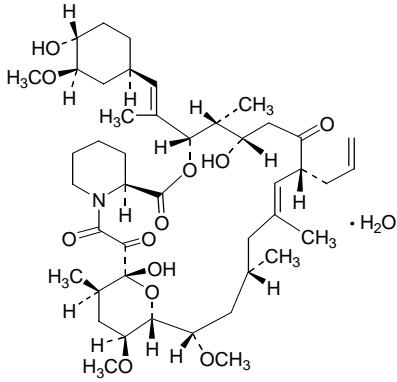
## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

追加

化学名・別名																																																		
構造式																																																		
効能・効果	ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)																																																	
用法・用量	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。																																																	
劇薬等の指定*	劇薬	原体・製剤	指定	原体・製剤	処方せん	製剤																																												
市販名及び有効成分・分量																																																		
毒 性																																																		
副 作 用	<p>[ループス腎炎]</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">副作用(感染症含む)発現率:</td> <td style="width: 50%;">臨床検査値異常発現率:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><u>経 口</u> 49 / 65 = 75.4%</td> <td style="text-align: center;"><u>経 口</u> 45 / 64 = 70.3%</td> </tr> </table> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">副作用の種類</th> <th style="width: 50%;">件数</th> <th style="width: 50%;">臨床検査値異常の種類</th> <th style="width: 50%;">件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>54</td> <td>NAG 増加</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>7</td> <td>尿中<sup>2</sup>ミクロ<sup>2</sup> リン增加</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>6</td> <td>血中尿酸増加</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>胃炎</td> <td>5</td> <td>血中クレアチニン増加</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>脱毛症</td> <td>4</td> <td>白血球数増加</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>恶心</td> <td>4</td> <td>血中ブドウ糖増加</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>4</td> <td>尿中ブドウ糖陽性</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><sup>2</sup>ミクロ<sup>2</sup> リン增加</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ケリコヘモグロビン増加</td> <td>5 等</td> </tr> </tbody> </table>						副作用(感染症含む)発現率:	臨床検査値異常発現率:	<u>経 口</u> 49 / 65 = 75.4%	<u>経 口</u> 45 / 64 = 70.3%	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	感染症	54	NAG 増加	14	下痢	7	尿中 <sup>2</sup> ミクロ <sup>2</sup> リン增加	12	高血圧	6	血中尿酸増加	9	胃炎	5	血中クレアチニン増加	8	脱毛症	4	白血球数増加	7	恶心	4	血中ブドウ糖増加	7	腹痛	4	尿中ブドウ糖陽性	6			<sup>2</sup> ミクロ <sup>2</sup> リン增加	6			ケリコヘモグロビン増加	5 等
副作用(感染症含む)発現率:	臨床検査値異常発現率:																																																	
<u>経 口</u> 49 / 65 = 75.4%	<u>経 口</u> 45 / 64 = 70.3%																																																	
副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数																																															
感染症	54	NAG 増加	14																																															
下痢	7	尿中 <sup>2</sup> ミクロ <sup>2</sup> リン增加	12																																															
高血圧	6	血中尿酸増加	9																																															
胃炎	5	血中クレアチニン増加	8																																															
脱毛症	4	白血球数増加	7																																															
恶心	4	血中ブドウ糖増加	7																																															
腹痛	4	尿中ブドウ糖陽性	6																																															
		<sup>2</sup> ミクロ <sup>2</sup> リン增加	6																																															
		ケリコヘモグロビン増加	5 等																																															
会 社	アステラス製薬株式会社 原体・製剤: 製造																																																	

\*: 新薬承認情報提供時に追加した

## 現 行

化学名・別名	(-)-(1 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i> ,18 <i>E</i> ,21 <i>S</i> ,23 <i>S</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>S</i> ,27 <i>R</i> )-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[( <i>E</i> )-2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-ヒドロキシ-3-メトキシクロヘキシリル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0 <sup>4,9</sup> ]オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン(別名タクロリムス)及びその製剤
構 造 式	
効 能 ・ 効 果	[プロトピック軟膏0.1%, 同0.03%小児用] アトピー性皮膚炎 [ログラフカプセル0.5mg, 同1mg] 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 2. 骨髄移植における拒絆反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 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) 4. 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る) [ログラフ顆粒0.2mg, 同1mg] 1. 下記の臓器移植における拒絆反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 膵移植 2. 骨髄移植における拒絆反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 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) [ログラフカプセル5mg, ログラフ注射液5mg] 1. 下記の臓器移植における拒絆反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 膵移植 2. 骨髄移植における拒絆反応及び移植片対宿主病の抑制

用法・用量 (つづき)	<p><b>[アトピー性皮膚炎](成人)</b> 通常, 成人には1日1~2回, 適量を患部に塗布する。なお, 1回あたりの塗布量は5gまでとする。</p> <p><b>[アトピー性皮膚炎](小児)</b> 通常, 小児には1日1~2回, 適量を患部に塗布する。なお, 1回あたりの塗布量は5gまでとするが, 年齢により適宜減量する。</p> <p><b>[腎移植における拒絶反応の抑制]</b> 注射剤: 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。 経口剤: 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。</p> <p><b>[肝移植における拒絶反応の抑制]</b> 注射剤: 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。 経口剤: 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。</p> <p><b>[心移植における拒絶反応の抑制]</b> 注射剤: 通常, タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤: 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。</p> <p><b>[肺移植における拒絶反応の抑制]</b> 注射剤: 通常, タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤: 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。</p> <p><b>[膵移植における拒絶反応の抑制]</b> 注射剤: 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。 経口剤: 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。以降, 徐々に減量して有効最少量で維持する。</p> <p><b>[骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制]</b> 注射剤: 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</p>
----------------	---

	<p>滴静注する。</p> <p>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。</p> <p>経口剤：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。</p> <p>注射剤：なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。</p> <p>経口剤：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。</p> <p>[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）]</p> <p>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。</p> <p>[関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）]</p> <p>通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg 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 3 mg まで增量できる。</p>					
劇薬等の指定	劇 薬	原体・製剤	指 定	原体・製剤	要指示	原体・製剤

市販名及び有効成分・分量	<p>原体：プログラフ      製剤：プロトピック軟膏 0.1% : 100g 中タクロリムスとして 0.1g 含有      プロトピック軟膏 0.03% 小児用 : 100g 中タクロリムスとして 0.03g 含有      プログラフ注射液 5mg : 1 アンプル(1mL) 中タクロリムスとして 5mg 含有      プログラフカプセル 0.5mg : 1 カプセル中タクロリムスとして 0.5mg 含有      プログラフカプセル 1mg : 1 カプセル中タクロリムスとして 1mg 含有      プログラフカプセル 5mg : 1 カプセル中タクロリムスとして 5mg 含有      プログラフ顆粒 0.2mg : 1 包(0.1g) 中タクロリムスとして 0.2mg 含有      プログラフ顆粒 1mg : 1 包(0.5g) 中タクロリムスとして 1mg 含有   </p>																																																														
毒 性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>急性</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>最大無影響量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>13週</td><td>経口</td><td>134 194</td><td>57 23.6</td><td>&gt;80 &gt;80</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット(幼若)</td><td></td><td></td><td>70 32 ~ 100</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>*概略の致死量</p>	急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見		ラット	13週	経口	134 194	57 23.6	>80 >80		ラット(幼若)			70 32 ~ 100																																											
急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見																																																									
	ラット	13週	経口	134 194	57 23.6	>80 >80																																																									
	ラット(幼若)			70 32 ~ 100																																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>亜急性</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>最大無影響量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>13週</td><td>経口</td><td>0.32, 1.0, 3.2</td><td>1.0</td><td>体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ヒ ヒ</td><td>13週</td><td>経口</td><td>1, 3, 6, 9, 18, 36</td><td>1.0</td><td>体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット(幼若)</td><td>4週</td><td>経口</td><td>0.32, 1.0, 3.2</td><td>0.32</td><td>腎及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>4週</td><td>静脈</td><td>0.032, 0.1, 0.32, 1</td><td>0.032</td><td>体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ヒ ヒ</td><td>4週</td><td>静脈</td><td>0.5, 1, 2</td><td>&lt;0.5</td><td>体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ウサギ</td><td>4週</td><td>静脈</td><td>0.1, 0.2, 0.4, 0.4(休薬群)</td><td>&lt;0.1</td><td>体重減少, 心嚢液貯留, 休薬で回復</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>4週</td><td>経皮</td><td>2, 6, 20,</td><td>2</td><td>体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ブ タ</td><td>13週</td><td>経皮</td><td>0.56, 1.7, 5.6, 17</td><td>1.7</td><td>尿中カリウム上昇</td></tr> </tbody> </table>	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見		ラット	13週	経口	0.32, 1.0, 3.2	1.0	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化		ヒ ヒ	13週	経口	1, 3, 6, 9, 18, 36	1.0	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化		ラット(幼若)	4週	経口	0.32, 1.0, 3.2	0.32	腎及びリンパ系器官の組織学的变化		ラット	4週	静脈	0.032, 0.1, 0.32, 1	0.032	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化		ヒ ヒ	4週	静脈	0.5, 1, 2	<0.5	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化		ウサギ	4週	静脈	0.1, 0.2, 0.4, 0.4(休薬群)	<0.1	体重減少, 心嚢液貯留, 休薬で回復		ラット	4週	経皮	2, 6, 20,	2	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化		ブ タ	13週	経皮	0.56, 1.7, 5.6, 17	1.7	尿中カリウム上昇
亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見																																																									
	ラット	13週	経口	0.32, 1.0, 3.2	1.0	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ヒ ヒ	13週	経口	1, 3, 6, 9, 18, 36	1.0	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ラット(幼若)	4週	経口	0.32, 1.0, 3.2	0.32	腎及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ラット	4週	静脈	0.032, 0.1, 0.32, 1	0.032	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ヒ ヒ	4週	静脈	0.5, 1, 2	<0.5	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ウサギ	4週	静脈	0.1, 0.2, 0.4, 0.4(休薬群)	<0.1	体重減少, 心嚢液貯留, 休薬で回復																																																									
	ラット	4週	経皮	2, 6, 20,	2	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ブ タ	13週	経皮	0.56, 1.7, 5.6, 17	1.7	尿中カリウム上昇																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>慢性</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>最大無影響量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>52週</td><td>経口</td><td>0.15, 0.5, 1.5</td><td>0.15</td><td>体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎及び脾の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ヒ ヒ</td><td>52週</td><td>経口</td><td>1, 3.2, 10</td><td>1.0</td><td>体重增加抑制, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>26週</td><td>経皮</td><td>0.6, 2, 6, 10</td><td>0.6</td><td>体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> </tbody> </table>	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見		ラット	52週	経口	0.15, 0.5, 1.5	0.15	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎及び脾の組織学的变化		ヒ ヒ	52週	経口	1, 3.2, 10	1.0	体重增加抑制, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化		ラット	26週	経皮	0.6, 2, 6, 10	0.6	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																			
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見																																																									
	ラット	52週	経口	0.15, 0.5, 1.5	0.15	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎及び脾の組織学的变化																																																									
	ヒ ヒ	52週	経口	1, 3.2, 10	1.0	体重增加抑制, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ラット	26週	経皮	0.6, 2, 6, 10	0.6	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：プログラフ      製剤：プロトピック軟膏 0.1% : 100g 中タクロリムスとして 0.1g 含有      プロトピック軟膏 0.03% 小児用 : 100g 中タクロリムスとして 0.03g 含有      プログラフ注射液 5mg : 1 アンプル(1mL) 中タクロリムスとして 5mg 含有      プログラフカプセル 0.5mg : 1 カプセル中タクロリムスとして 0.5mg 含有      プログラフカプセル 1mg : 1 カプセル中タクロリムスとして 1mg 含有      プログラフカプセル 5mg : 1 カプセル中タクロリムスとして 5mg 含有      プログラフ顆粒 0.2mg : 1 包(0.1g) 中タクロリムスとして 0.2mg 含有      プログラフ顆粒 1mg : 1 包(0.5g) 中タクロリムスとして 1mg 含有   </p>																																																														
毒 性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>急性</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>最大無影響量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>13週</td><td>経口</td><td>134 194</td><td>57 23.6</td><td>&gt;80 &gt;80</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット(幼若)</td><td></td><td></td><td>70 32 ~ 100</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>*概略の致死量</p>	急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見		ラット	13週	経口	134 194	57 23.6	>80 >80		ラット(幼若)			70 32 ~ 100																																											
急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見																																																									
	ラット	13週	経口	134 194	57 23.6	>80 >80																																																									
	ラット(幼若)			70 32 ~ 100																																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>亜急性</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>最大無影響量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>13週</td><td>経口</td><td>0.32, 1.0, 3.2</td><td>1.0</td><td>体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ヒ ヒ</td><td>13週</td><td>経口</td><td>1, 3, 6, 9, 18, 36</td><td>1.0</td><td>体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット(幼若)</td><td>4週</td><td>経口</td><td>0.32, 1.0, 3.2</td><td>0.32</td><td>腎及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>4週</td><td>静脈</td><td>0.032, 0.1, 0.32, 1</td><td>0.032</td><td>体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ヒ ヒ</td><td>4週</td><td>静脈</td><td>0.5, 1, 2</td><td>&lt;0.5</td><td>体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ウサギ</td><td>4週</td><td>静脈</td><td>0.1, 0.2, 0.4, 0.4(休薬群)</td><td>&lt;0.1</td><td>体重減少, 心嚢液貯留, 休薬で回復</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>4週</td><td>経皮</td><td>2, 6, 20,</td><td>2</td><td>体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ブ タ</td><td>13週</td><td>経皮</td><td>0.56, 1.7, 5.6, 17</td><td>1.7</td><td>尿中カリウム上昇</td></tr> </tbody> </table>	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見		ラット	13週	経口	0.32, 1.0, 3.2	1.0	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化		ヒ ヒ	13週	経口	1, 3, 6, 9, 18, 36	1.0	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化		ラット(幼若)	4週	経口	0.32, 1.0, 3.2	0.32	腎及びリンパ系器官の組織学的变化		ラット	4週	静脈	0.032, 0.1, 0.32, 1	0.032	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化		ヒ ヒ	4週	静脈	0.5, 1, 2	<0.5	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化		ウサギ	4週	静脈	0.1, 0.2, 0.4, 0.4(休薬群)	<0.1	体重減少, 心嚢液貯留, 休薬で回復		ラット	4週	経皮	2, 6, 20,	2	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化		ブ タ	13週	経皮	0.56, 1.7, 5.6, 17	1.7	尿中カリウム上昇
亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見																																																									
	ラット	13週	経口	0.32, 1.0, 3.2	1.0	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ヒ ヒ	13週	経口	1, 3, 6, 9, 18, 36	1.0	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ラット(幼若)	4週	経口	0.32, 1.0, 3.2	0.32	腎及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ラット	4週	静脈	0.032, 0.1, 0.32, 1	0.032	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ヒ ヒ	4週	静脈	0.5, 1, 2	<0.5	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ウサギ	4週	静脈	0.1, 0.2, 0.4, 0.4(休薬群)	<0.1	体重減少, 心嚢液貯留, 休薬で回復																																																									
	ラット	4週	経皮	2, 6, 20,	2	体重增加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ブ タ	13週	経皮	0.56, 1.7, 5.6, 17	1.7	尿中カリウム上昇																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>慢性</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>最大無影響量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>52週</td><td>経口</td><td>0.15, 0.5, 1.5</td><td>0.15</td><td>体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎及び脾の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ヒ ヒ</td><td>52週</td><td>経口</td><td>1, 3.2, 10</td><td>1.0</td><td>体重增加抑制, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> <tr> <td></td><td>ラット</td><td>26週</td><td>経皮</td><td>0.6, 2, 6, 10</td><td>0.6</td><td>体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾及びリンパ系器官の組織学的变化</td></tr> </tbody> </table>	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見		ラット	52週	経口	0.15, 0.5, 1.5	0.15	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎及び脾の組織学的变化		ヒ ヒ	52週	経口	1, 3.2, 10	1.0	体重增加抑制, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化		ラット	26週	経皮	0.6, 2, 6, 10	0.6	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																			
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見																																																									
	ラット	52週	経口	0.15, 0.5, 1.5	0.15	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎及び脾の組織学的变化																																																									
	ヒ ヒ	52週	経口	1, 3.2, 10	1.0	体重增加抑制, 脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									
	ラット	26週	経皮	0.6, 2, 6, 10	0.6	体重增加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾及びリンパ系器官の組織学的变化																																																									

副 作 用	[アトピー性皮膚炎](成人)		
	副作用発現率 :	臨床検査値異常発現率 :	
	818 / 1230 例 = 66.5%	6 / 1177 例 = 0.5%	
	副作用の種類 :	件数	臨床検査値異常の種類 件数
	皮膚刺激感	988	白血球增多 2
	皮膚の細菌感染症	102	-GTP 上昇 1
	皮膚のウイルス感染症	52	総ビリルビン上昇 1
	ざ瘡	48	マグネシウム低下 2
	皮膚の真菌感染症	7 等	
	[アトピー性皮膚炎](小児)		
	副作用発現率 :	臨床検査値異常発現率 :	
	220 / 356 例 = 61.8%	3 / 353 例 = 0.6%	
	副作用の種類 :	件数	臨床検査値異常の種類 件数
	皮膚刺激感	226	白血球增多 1
	皮膚の細菌感染症	56	好酸球增多 1
	皮膚のウイルス感染症	31	GPT 上昇 1
	ざ瘡	15 等	
	[腎移植における拒絶反応の抑制]		
		<u>注射</u>	<u>経口</u>
	副作用発現率 :	55/194= 28.4%	209/290= 72.1%
	副作用の種類 :	件数	件数
	(臨床検査値 異常を含む)	腹部膨満感 12	感染症 99
		頭痛 7	腎障害 72
		胸痛 7	高血糖 71
		恶心 6	高カリウム血症 60
		腸管運動障害 6 等	高尿酸血症 38
			振戦 37
			胸痛 28 等
	[肝移植における拒絶反応の抑制]		
		<u>注射</u>	<u>経口</u>
	副作用発現率 :	14/23 = 60.9 %	17/21 = 81.0 %
	副作用の種類 :	件数	件数
	(臨床検査値 異常を含む)		
	振戦 8	感染症 11	
	感染症 5	高カリウム血症 5	
	BUN 上昇 5	そう痒 4	
	そう痒 4	血圧上昇 3	
	不眠 2	BUN 上昇 3	
	血圧上昇 2 等	高尿酸血症 2 等	
	[骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制] (治療投与)		
		<u>注射</u>	<u>経口</u>
	副作用発現率 :	23/23 = 100 %	37/39 = 94.9%
	副作用の種類 :	件数	件数
	(臨床検査値 異常を含む)		
	BUN 上昇 9	感染症 23	
	血清クレアチニン上昇 7	BUN 上昇 20	
	感染症 7	血清クレアチニン上昇 20	
	振戦 5	血清カリウム上昇 12	
	熱感 4 等	嘔吐 11 等	

副 作 用 (つづき)	(予防投与)			
	副作用(感染症含む)発現率 :	臨床検査値異常発現率 :		
	<u>注射</u> 44/89 = 49.4%	<u>経口</u> 73/116 = 62.9%	<u>注射</u> 49/89 = 55.1%	<u>経口</u> 85/116 = 73.3%
	副作用の種類 :			
	感染症 25	感染症 48	BUN 上昇 32	血清クレアチニン上昇 53
	高血圧 9	恶心・嘔吐 18	血清クレアチニン上昇 26	BUN 上昇 46
	恶心・嘔吐 7	頭痛 10	カリウム上昇 15	カリウム上昇 35
	頭痛 4	振戦 8	FBS 上昇 12	FBS 上昇 33
	胸痛 4	高血圧 6	尿糖 5	尿糖 26
	[全身型重症筋無力症]			
副 作 用 (つづき)	副作用(感染症含む)発現率 :	臨床検査値異常発現率 :		
	<u>経口</u> 5/19 = 26.3%	<u>経口</u> 6/19 = 31.6%		
	副作用の種類 :	臨床検査値異常の種類 :		
	発汗亢進 1		リノバ球減少 4	
	腹部膨満感 1		好中球增多 3	
	下痢 1		赤血球減少 1	
	月経不順 1		血色素量減少 1	
	頭痛・眼痛・結膜出血 1		ヘマトクリット値減少 1	
			ALT(GPT)上昇 1	
			-GTP 上昇 2	
副 作 用 (つづき)	[関節リウマチ]			
	副作用(感染症含む)発現率 :	臨床検査値異常発現率 :		
	<u>経 口</u> 189 / 508 = 37.2%	<u>経 口</u> 196 / 506 = 38.1%		
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
	感染症	76	BUN 上昇	69
	腹痛	19	血清クレアチニン上昇	47
	血圧上昇	14	尿酸上昇	34
	そう痒	14	HbA <sub>1c</sub> 上昇	33
	下痢	13	血清マグネシウム低下	24
	恶心	11	AI-p 上昇	22
会 社	アステラス製薬株式会社	原体・製剤 : 製造		

## 1.12 添付資料一覧

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験報告書	4. 2. 1. 1	効力を裏付ける試験
	4. 2. 1. 1-1	アステラス製薬株式会社 薬理研究所 [REDACTED]ほか タクロリムスのマウスにおける移植片対宿主反応による腎炎モデルに対する作用－自己免疫成立後からの投与－ [平成■年■月～平成■年■月]
	4. 2. 1. 1-2	アステラス製薬株式会社 薬理研究所 [REDACTED]ほか タクロリムスのマウスにおける移植片対宿主反応による腎炎モデルに対する作用－予防的投与－ [平成■年■月～平成■年■月]
	4. 2. 1. 1-3	<参考資料> アステラス製薬株式会社 薬理研究所 [REDACTED]ほか 移植片対宿主反応によるマウス腎炎モデルにおける各種腎炎及び血清中パラメータの経時的变化 [平成■年■月～平成■年■月]
	4. 2. 1. 1-4	<参考資料> Niigata University Yohei Ikezumi et al. FK506 ameliorates proteinuria and glomerular lesions induced by anti-Thy 1.1 monoclonal antibody 1-22-3. Kidney International, 2002, 61, 1339-1350.
	4. 3	参考文献
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5. 3. 5. 1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5. 3. 5. 1-1	アステラス製薬株式会社 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅲ相臨床試験－ プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験－ (Protocol No. FJ-506-LN02)に関する総括報告書 Vol. 1 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成■年■月～平成■年■月]
	5. 3. 5. 2	非対照試験報告書
	5. 3. 5. 2-1	藤沢薬品工業株式会社 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅱ相臨床試験 (Protocol No. 91)に関する総括報告書 Vol. 1 アステラス製薬株式会社 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅱ相臨床試験 (Protocol No. 91)に関する総括報告書 補遺 Vol. 1 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅱ相臨床試験 (Protocol No. 91)に関する総括報告書 補遺 2 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅱ相臨床試験 (Protocol No. 91)に関する総括報告書 補遺 3 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成■年■月～平成■年■月]
	5. 3. 5. 2-2	アステラス製薬株式会社 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅱ相継続投与試験－ FK506の第Ⅱ相臨床試験(Protocol No. 91)に参加した被験者を対象とした継続投与試験－ (Protocol No. FJ-506-LN01)に関する総括報告書(中間報告) Vol. 1 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成■年■月～平成■年■月]
	5. 3. 5. 2-2. 1	アステラス製薬株式会社 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅱ相継続投与試験－ FK506の第Ⅱ相臨床試験(Protocol No. 91)に参加した被験者を対象とした継続投与試験－ (Protocol No. FJ-506-LN01)に関する総括報告書(中間報告) 一補遺 [平成■年■月～平成■年■月]

	5. 3. 5. 2-3	アステラス製薬株式会社 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅲ相継続投与試験－プラセボを対照とした比較試験(Protocol No. FJ-506-LN02)からの継続投与試験－(Protocol No. FJ-506-LN03)に関する総括報告書(中間報告) Vol. 1 治験実施計画書、症例報告書の見本、同意説明文書の見本 [平成■年■月～平成■年■月]
	5. 3. 5. 2-3. 1	アステラス製薬株式会社 ループス腎炎に対するFK506の第Ⅲ相継続投与試験－プラセボを対照とした比較試験(Protocol No. FJ-506-LN02)からの継続投与試験－(Protocol No. FJ-506-LN03)に関する総括報告書(中間報告2) Vol. 1 [平成■年■月～平成■年■月]
	5. 3. 5. 3	複数の試験成績を併せて解析した報告書 －FK506のループス腎炎を対象とした臨床試験－
	5. 3. 5. 3. 1	複数の試験成績を併せて解析した報告書(2) －FK506のループス腎炎を対象とした臨床試験－
	5. 3. 6	市販後の使用経験に関する報告書 ログラフ第19回安全性定期報告書 [平成■年■月■日～平成■年■月■日]
	5. 3. 7	患者データ一覧表及び症例記録
	5. 3. 7. 1	患者データ一覧表及び症例記録(2)
	5. 4	医薬品機構相談記録 [相談日 平成■年■月■日] 参考文献